

A HUNDRED YEARS ANNIVERSARY OF THE CHANGEMENT OF THE DIABETES PARADIGM IN 1912 BY N.C. PAULESCO

CONSTANTIN IONESCU-TÎRGOVIȘTE¹

¹Institute of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases “Prof. Nicolae Paulescu”, Bucharest, Romania
Corresponding author: C. Ionescu-Tirgoviste, E-mail: cit@paulescu.ro

Received July 1, 2012

INTRODUCTION

After the death of Etienne Lancereaux (1829–1910), in 1912 Paulescu succeeded to publish the 3rd volume from the famous “*Traité de Médecine-Lancereaux et Paulesco*” in J.B. Baillière & Fils. The third volume was published in 1903 and the second in 1906. The 3rd volume (1200 pages) has two big parts under the heading PATHOLOGY: *The diseases of respiratory system* (525 pages) and *The diseases of digestive system* (675 pages).

Chapter 6, “**Pancréas**” (pages 919–1012) is of great importance because in this chapter his original concept on the pathogenesis of diabetes is clearly presented, making a sharp distinction between its exocrine function, ensured by the acinary component of the gland and its endocrine function, ensured by the intuitively antidiabetic hormone produced by the Langerhans islets.

Here we give the paragraph in which Paulescu made a *change of the old and the first paradigme of diabetes* as a disease in which are involved all three energetic fuels-carbohydrates, lipids and proteins:

“*In summary, the pancreas, - the most important digestive gland, secretes a substance which, acting on the all three food categories (carbohydrates, lipids and proteins) transforms them in order to make them absorbable (page 925)*”.

On the same page, in another sub-chapter, it is written:

“*In addition of the important role of the pancreas from the processing the foodstuff, in order to become absorbable, - the pancreas fulfills another function, not less important, that of making this already absorbed substances, mainly carbohydrates, to be **assimilable***”.

After a short and clear presentation of the discovery of the relationship between pancreas and diabetes, made by Lancereaux in 1877, and confirmed experimentally by von Mering and Minkowski in 1889, Paulescu concluded (page 927):

“*The suppression of the internal secretion of the pancreas is the cause of diabetes*”.

In the next issue of this journal, we will give more details about the outstanding contribution of Paulescu in understanding the pathogenesis of diabetes. In the next pages, we will give the experiments performed by Paulescu between 1912 and 1916, by which he proved that, indeed, an intravenous injection of an aqueous pancreatic extract is followed by a decrease in plasma and urinary glucose (carbohydrates), plasma and urinary urea (protein metabolism), and then (after the end of the First World War, which had brutally interrupted his experiments) and the decrease in plasma and urinary ketone bodies (lipid metabolism).

It is interesting for the readers to observe that in the second volume of the “*Traité de Physiologie Médicale*”, written between 1916 (when the gates of the University and its laboratories were closed) and 1919 (the Forward of this treaty is dated 28 october 1919), just during the period of First World War. Due to post-war conditions, the second volume (in which he presented clear data regarding the physiological

properties of the new hormone discovered by him, which will be presented in extension below) was published only at the beginning of 1920.

It is worthy of note that in his outstanding and final paper published by Paulescu on 31 august 1921 in “Archives Internationales de Physiologie et Biochimie”, entitled “*Recherche sur le rôle du pancréas dans l’assimilation nutritive*”, he refers to the technique of the total pancreatectomy in dogs, already described in his “*Traité de Physiologie Médicale*” in 1920.

All three publications in which Paulescu described his discovery of the new antidiabetic hormone were written in french, two of them in top scientific publications, such as “*Comptes Rendus des Seances de la Société de Biologie*” (Paris) and “*Archives Internationales de Physiologie et Biochimie*” (Paris). This publication was well known by members of the Canadian team, so we can only understand their hurry in obtaining a fraudulent credit for the discovery of insulin.

Here we give one subchapter from the part: PHÉNOMÈNES D’ASSIMILATION from the “*Traité de Physiologie Médicale*” published in 1920.

Key words: Dr. N. C. Paulesco, discovery of insulin, Nobel Prize 1923, pancréas assimilateur.

Traité de Physiologie Médicale N.C. Paulesco

PHÉNOMÈNES D’ASSIMILATION

pp. 302–342

Les aliments subissent l’action des *sucs digestifs*, qui les transforment :

- les protéines, en peptones et peut-être aussi en acides aminés ;
- les graisses, en glycérine et en acides gras ;
- les hydrates de carbone, en monosaccharides.

Tous ces produits de la digestion sont *absorbés* dans l’intestin.

Ils sont ensuite soumis à l’influence d’une série d’organes (*organes assimilateurs*), lesquels ont pour rôle de pousser plus loin les modifications digestives. Ils deviennent ainsi semblables aux substances nutritives, qui entrent dans la constitution du sang et des tissus.

Telle est la fonction de *l’assimilation*.

Assimilation intestinale. La première phase de l’assimilation a lieu dans l’épithélium intestinal, au niveau duquel les molécules des substances alimentaires, fractionnées par la digestion, passent dans *plasma* interstitiel.

L’observation montre que ces fragments de molécules traversent (en solution isotonique avec le plasma) la couche unique de cellules, qui forment l’épithélium de l’intestin et, qu’au-delà de ces cellules, on les rencontre de nouveau, sous forme de molécules entières de protéines, de graisses et d’hydrates de carbone, propres à l’organisme.

En effet, on ne retrouve pas de *peptones*, ni dans la lymphe des chylifères, ni dans le sang de la

veine porte. D’ailleurs, si on les injecte dans une veine, elles produisent des accidents toxiques et sont finalement éliminées par les urines. Il en résulte que ces fragments de molécules albuminoïdes, en passant par les cellules intestinales, se recombinent et forment l’*albumine du plasma*, qui a été artificiellement divisée, par les chimistes, en une albumine, une globuline et une substance dite fibrinogène.

De même, on ne retrouve pas de la glycérine et des acides gras, ni dans la lymphe intestinale, ni dans le sang de la veine porte. Par contre, on constate, après un repas de graisse, que les chylifères se remplissent d’une émulsion laiteuse ; cela veut dire que les molécules de glycérine et d’acides gras se recombinent dans les cellules intestinales, pour former de la graisse spéciale à l’animal.

Les molécules de monosaccharides ne se retrouvent pas non plus, à l’état libre dans la lymphe et dans le sang, car *elles ne sont pas éliminées par l’urine*. En traversant les cellules intestinales, elles se combinent avec l’*albumine* du plasma. Cette combinaison est partiellement décomposée par le *réactif cupropotassique*, qui ne peut en extraire qu’une partie, l’autre partie ne pouvant en être séparée que par l’ébullition en présence d’un acide.

Le plasma n’est donc pas constitué par un *simple mélange* de matières nutritives. Il renferme

une sorte de combinaison, plus ou moins intime et plus ou moins stable, des diverses molécules albuminoïdes, hydro carbonées, grasses et minérales, qui forment ensemble un composé complexe (que nous nommerons la *plasmine*), lequel sert d'aliment commun à *toutes les cellules de l'organisme*. Cette plasmine fait que le sang artériel ait une composition constante. Elle doit avoir une molécule très volumineuse et, elle empêche les petites molécules composantes (comme par exemple, celles des sucres), de dialyser ou d'être éliminées par l'urine.

Assimilation lymphatique. Pour entrer dans la circulation, les substances alimentaires absorbées suivent la *voie lymphatique*. En effet, elles sont déversées, par l'épithélium intestinal, dans les *espaces interstitiels* sous-jacents, qui constituent les radicules des lymphatiques des villosités.

Les graisses suivent cette voie, du moins en grande partie, sinon en totalité, et rendent ainsi les chylifères lactescents.

Mais, on ignore si les albuminoïdes et les hydrates de carbone prennent aussi ce même chemin, parce que leurs solutions sont transparentes. Cependant, on le présume ; et ce qui semble le démontrer est le fait que la lymphe du canal thoracique contient 1 p. 1000 de glycose, après un jeûne prolongé, et 4 p. 1000, après un repas d'hydrates de carbone.

Les chylifères conduisent les substances alimentaires, déjà assimilées par l'épithélium intestinal, aux *ganglions lymphatiques*, glandes assimilatrices, où elles subissent l'action des *leucocytes*. Mais, cette *assimilation lymphatique* est encore obscure.

La lymphe, qui sort de ces ganglions, aboutit au *canal thoracique*, lequel la déverse dans le sang.

Destinée ultérieure des substances alimentaires. Une fois pénétrées dans le sang, les substances alimentaires, réunies sous forme de *plasmine*, sont conduites dans divers organes du corps, où elles passent, au niveau des capillaires, dans le tissu intercellulaire (plasma interstitiel). Là, elles sont prises et incorporées par les cellules.

Une certaine partie en est fixée sous forme de *protoplasma*.

Le reste est brûlé et transformé en urée et autres produits azotés, en CO₂ et en eau. Il en résulte un dégagement considérable d'*énergie*.

Formation des réserves. Lorsque, dans les villosités intestinales, l'arrivée des substances alimentaires est surabondante, le *plasma* se charge aussi des molécules surnuméraires (qui lui forment

des sortes de copules latérales) et les empêche ainsi de passer dans les urines. Elle les amène dans les organes, où elle les cède à des cellules, qui les emmagasinent, sous forme d'albumine stable (celluline), de glycogène, de graisse neutres. Ce dépôt (réserves), se fait, après combinaison avec le protoplasma de la cellule, qui emmagasine.

Sort de l'excès. Quand, dans les villosités intestinales, le nombre des molécules alimentaires est *excessif*, celles qui sont en excès échappent à l'*action fixatrice* de la plasmine, et pénètrent libres dans la lymphe et dans le sang.

Les unes ne sont pas utilisées et sont rejetées par les urines. Ainsi, par exemple une ingestion de 300 gr de glycose, provoque de la *glycosurie alimentaire*.

D'autres sont mal utilisées et sont aussi éliminées par les urines. Un repas carné trop abondant donne lieu à de l'*hyper azoturie*. Il en est de même des molécules grasses, qui déterminent de l'*acétonurie*.

D'ailleurs, c'est ce qui se passe, lorsqu'à un animal on *injecte, dans une veine*, de la glycose. En effet, une certaine partie en est expulsée par l'urine (18%) ; le reste est probablement combiné à la plasmine et sert à la nutrition.

Bien entendu, quand on injecte, dans une veine, un sucre non assimilable (saccharose), ou bien une albumine étrangère (ovalbumine), on les retrouve en totalité dans les urines.

Assimilation hépato pancréatique. Les substances alimentaires, qui ont subi une double assimilation (intestinale et lymphatique), passent dans le sang, qui les distribue dans tout l'organisme. Elles arrivent aussi au *foie*, par l'artère hépatique et surtout par la veine porte, qui est un des vaisseaux les plus volumineux du corps.

Mais, il y a plus.

Les villosités intestinales possèdent un riche réseau de *capillaires sanguins*, situés presque en contact avec l'épithélium. Ces capillaires constituent les origines de la *veine porte*.

Or, bien qu'il soit difficile de concevoir le passage d'un liquide, d'un endroit où la pression est basse (espaces interstitiels), à un autre endroit où elle est beaucoup plus élevée (capillaires), on admet qu'une partie de la plasmine (qui est composée de molécules protéiques, grasses et hydrocarbonées), pénètre directement dans les radicules de la veine porte, sans passer par la barrière des ganglions lymphatiques. Cette pénétration s'effectuerait par suite d'une différence de concentration.

Les preuves qu'on donne sont peu convaincantes. Ainsi, on allègue, que la quantité de la glycose, dans le sang artériel, est d'environ 1 p. 1000, tandis qu'elle peut monter, dans le sang de la veine porte, à 4 et à 5 p. 1000, après un repas fortement sucré. Mais, à ce qu'il me semble, on ne tient aucun compte des *pertes considérables en eau*, que le sang intestinal subit, précisément par suite de ce repas fortement sucré.

D'ailleurs, pareils dosages comparatifs, artériels et veineux, sont toujours peu démonstratifs, car on ne connaît jamais la valeur de la diapédèse aqueuse qui a lieu au niveau des capillaires.

Mais, d'un autre côté il ne faut pas oublier que toute disposition anatomique a un but physiologique ; par conséquent, le fait que la veine porte relie l'intestin au foie, et celui-ci, à la rate et au pancréas, doit correspondre à une relation intime entre les fonctions de ces organes, relation qui n'a pas encore été suffisamment précisée.

APPAREIL ASSIMILATEUR

L'assimilation est accomplie par l'*appareil assimilateur* qui est formé de deux sortes d'organes, à savoir :

1. Les *glandes sanguines*, ou à sécrétion interne, qui dérivent de l'endoderme. Parmi ces glandes :

a) les unes président à l'*assimilation générale* ; elles sont représentées par deux organes : le *pancréas* et le *foie*, qui ont aussi une fonction digestive ;

b) les autres réalisent les *assimilations spéciales*, qui servent au fonctionnement de certains éléments hautement différenciés, tels que les places motrices, les neurones sympathiques, etc. Ces glandes sont : les *capsules surrénales*, le *corps thyroïde*, l'*hypophyse*, l'*épiphyse*, le *thymus*.

2. Les *glandes lymphatiques*, qui proviennent du mésoderme et contribuent aussi probablement, à effectuer l'*assimilation générale*, comme le pancréas et le foie. Ces glandes sont : la *rate* et les *ganglions lymphatiques*.

I. PANCRÉAS ASSIMILATEUR

Nous venons de voir le rôle que le pancréas joue, par sa sécrétion externe, dans la *digestion* des substances alimentaires.

Mais, cet organe, accompli, par sa sécrétion interne, une seconde fonction, indépendante de la première. En effet, il agit de nouveau sur les substances déjà digérées et absorbées et les modifie, afin de les rendre *assimilables*.

Cette fonction est mise en évidence par les désordres, qui font suite à la suppression (pathologique ou expérimentale) du pancréas et qui constituent un syndrome spécial, nommé *diabète*.

Le diabète représente ainsi l'*insuffisance fonctionnelle du pancréas assimilateur*.

SYNDROMES PANCRÉATIQUES

Diabète

Historique. En 1877, LANCEREAUX publie une découverte capitale, à la fois physiologique et pathologique, qui permet de comprendre l'intervention du pancréas dans l'acte si obscure de l'*assimilation* nutritive.

Dans une première communication à l'Académie de médecine (1877), LANCEREAUX, appuyé sur deux faits personnels¹ (sclérose et lithiase du pancréas avec atrophie consécutive), affirme « une relation *causale* entre les altérations graves du pancréas et une forme spéciale de diabète ».

Ce diabète, qu'il nomme *maigre ou pancréatique*, se traduit par « un début relativement brusque, par un amaigrissement rapide et considérable, coexistant avec un appétit insatiable, une soif inextinguible, une polyurie et une glycosurie des plus abondantes. Il se termine fatalement, en deux ou trois ans, et, à l'autopsie, on trouve une atrophie ou mieux une *destruction presque totale du pancréas* ».

LANCEREAUX fait part de ses observations cliniques à CL. BERNARD qui l'engage d'essayer de les confirmer expérimentalement.

« M. CL. BERNARD, dit-il, voulant bien m'aider de ses conseils et mettre son laboratoire à ma disposition, je me propose de faire des recherches sur ce sujet ». Malheureusement, peu de temps après, cet illustre physiologiste meurt, et la science française perd ainsi l'occasion de rendre sienne, jusqu'au bout, une découverte incomparable.

En 1888, LANCEREAUX² revient sur cette question et fait, à l'Académie de médecine, une nouvelle communication, basée sur « 20 cas, dont 14 suivis de mort ».

Il signale l'évolution rapide du diabète pancréatique et ses modes habituels de terminaison (coma, tuberculose, suppurations). Il insiste sur les

altérations profondes et destructives du pancréas, qui sont « la condition nécessaire à la genèse du diabète maigre ».

Finalement, il établit le type de *diabète maigre* ou pancréatique, qu'il distingue du *diabète gras* ou héréditaire, et du *diabète nerveux*.

En 1889, douze ans après la première communication de LANCEREAUX et un an après la seconde, deux physiologistes allemands, VON MERING et MINKOWSKI réussissent à extirper totalement le pancréas, chez le chien, et confirmer pleinement la grande découverte du grand médecin français, en produisant le *diabète expérimental*.

Diabète expérimental. L'extirpation totale du pancréas est immédiatement suivie d'un diabète intense et très grave.

Ce diabète consiste en une accumulation considérable, dans le sang, de glycose (hyperglycémie), ainsi que de produits protéiques et gras, imparfaitement assimilés. Il donne lieu à de la glycosurie, à de l'azoturie et à de l'acétonurie, et se manifeste par de la polyphagie, par de la polydysie et par de la polyurie.

Bien que l'animal ait un appétit vorace et qu'il avale glouonnement et en quantités énormes les aliments qu'on lui présente, il maigrit progressivement et même à vue d'œil ; bientôt, il est réduit à l'état de squelette et finit par mourir dans le marasme, couvert d'eschares.

Très souvent, les plaies opératoires (comme celle de la laparotomie) suppurent, malgré des précautions rigoureuses d'asepsie. En tous cas, leur cicatrisation est lente et peut même faire défaut.

L'ablation partielle du pancréas ne détermine pas de diabète si le fragment, laissé en place, représente plus d'un dixième de la glande. Mais si le fragment n'atteint pas ces dimensions, il se produit des troubles nutritifs plus ou moins prononcés, et surtout une *glycosurie alimentaire* (apparition de la glycose dans l'urine, seulement à la suite d'un repas composé d'hydrates de carbone).

L'expérimentation montre encore que le pancréas n'intervient pas, en tant que *glande digestive*, dans la genèse du diabète. En effet, la ligature avec résection des conduits excréteurs du pancréas, ainsi que l'obstruction de ces canaux, par des injections coagulantes, ne produisent pas de glycosurie.

De même, l'extirpation de la portion duodénale de l'organe, ne donne lieu non plus à du diabète ; cette extirpation fait que les canaux excréteurs, du fragment laissé dans le ventre, n'aboutissent plus au duodénum.

Une preuve plus frappante, a été fournie par MINKOWSKI et par HEDON. Ces expérimentateurs ont réalisé la *greffe* sous-cutanée d'une extrémité du pancréas et ont pu enlever le reste de la glande, sans voir survenir le diabète. Mais, ce syndrome éclatait sitôt qu'on extirpait la greffe.

C'est donc la suppression de la *fonction assimilatrice* du pancréas (sécrétion interne), qui est la cause du diabète.

Ces faits expérimentaux prouvent également, que le *traumatisme nerveux*, occasionné par l'opération de l'extirpation du pancréas, n'est pour rien dans la genèse du diabète.

Étiologie. Le diabète s'observe :

1. dans les affections pancréatique d'origine traumatique, et surtout dans les *hémorragies*, lorsque la substance glandulaire est largement détruite ;

2. dans certaines pancréatopathies toxiques, avec *dégénérescence graisseuse* de l'épithélium acineux ;

3. dans les pancréatopathies microbiennes, principalement dans les suppurations et dans la *gangrène* de la glande ;

4. dans les néoplasies pancréatiques, dans les cas de kystes et de *cancer* de la tête du pancréas où le reste de l'organe s'atrophie et se sclérose.

Dans toutes ces conditions, on constate d'ordinaire une glycosurie légère, en rapport avec l'alimentation, et qui parfois manque complètement quand le parenchyme glandulaire est partiellement atteint.

5. dans les altérations de l'appareil nerveux du pancréas, par lésions anatomiques (diabète nerveux), ou par simple trouble fonctionnel (diabète toxique) ;

6. dans les névroses et spécialement dans l'herpétie, où se produit une vaso dilatation paralytique du pancréas (diabète gras) ;

7. dans les lésions artérielles, avec sclérose consécutive du pancréas (diabète par artério sclérose) ;

8. dans les affections des canaux excréteurs et dans la lithiase pancréatique ;

9. dans l'arrêt du développement (aplasie) du pancréas.

Dans tous ces cas, il se produit une glycosurie plus ou moins notable.

Pathogénie. Le mode de production du diabète est encore entouré d'obscurités. Pour pouvoir découvrir le point de départ de ce syndrome, il aurait fallu s'adresser à l'*assimilation nutritive*, car, comme toutes les glandes à sécrétion interne, le pancréas accomplit une fonction assimilatrice.

Au lieu de cela, les chercheurs, ayant limité leurs investigations à la glycose, se sont demandé

si l'*hyperglycémie* est l'effet de l'exagération de la production du sucre, ou bien, de la *diminution de la consommation* de cette substance. Aussi leurs hypothèses sont demeurées stériles.

1° *Hypothèse de la production exagérée du sucre.* Suivant une opinion émise autrefois, CL. BERNARD, CHAUVEAU et KAUFMANN soutiennent que le diabète a pour cause une *production exagérée* de glycose, aux dépens du *glycogène du foie*, dont la proportion est *considérablement accrue*. Pour ces auteurs, la consommation de sucre, par tissus, demeure normale.

Ils admettent que l'*activité du foie* doit être *augmentée*, parce qu'il n'y a *aucune raison* de penser que la formation du sucre ait lieu dans d'autres organes⁴. Comme le sang artériel contient plus de sucre que le sang veineux, ils prétendent que la *différence est la même*, chez les chiens *diabétiques* et chez les chiens *normaux*.

Pareilles assertions sont contestables. En effet, les dosages comparatifs du sucre artériel et veineux *n'ont aucune valeur*, car ils portent seulement sur une partie *non déterminée* des molécules de glycose, l'autre partie demeurant combinée avec les protéines. De plus, la vaso dilatation du foie, qui doit accompagner l'accroissement de l'activité de cet organe, *n'engendre pas* le diabète.

CHAUVEAU et KAUFMANN arrivent aux conclusions suivantes : il existe deux centres antagonistes, qui président aux fonctions du foie : l'un *frénateur*, est situé dans le bulbe ; l'autre *excitateur*, se trouve dans la moelle cervicale. Ils transmettent leur action aux *nerfs sympathiques*, qui la conduisent au foie.

Le pancréas influence ces centres nerveux hépatiques ; il *excite* le centre frénateur et *modère* le centre excitateur. Il joue ainsi le rôle d'un *frein*, pour le foie ; après son extirpation, la formation du sucre par le foie *s'exagère*, par suite de la suppression de son influence frénatrice.

Mais, cette bâtisse, toute artificielle, s'écroule devant un simple fait expérimental, à savoir : après l'ablation du pancréas, un animal devient diabétique, même lorsque son *foie est énérvé*.

2° *Hypothèse de la consommation diminuée du sucre.* Le sucre se détruit dans les organes, par *oxydation*, qui le transforme en eau et en CO₂.

SCULTZEN, NENKI, SIEBER pensent que le sucre, pour être oxydé, a besoin d'être *dédoublé*. Dans le diabète, l'intensité des oxydations est normale ; mais le *dédoublement* préalable du sucre n'a plus lieu par suite du défaut d'un *ferment*

dédoublant. Le sucre, ne pouvant plus être dédoublé, n'est plus oxydé et il est éliminé par l'urine.

LEPINE prétend avoir découvert ce ferment dans le sang. Il a montré que le *ferment glycolytique* atteint le maximum d'effet à 39° et qu'il est détruit à 56°. Ce ferment serait sécrété par le pancréas et serait fixé par les leucocytes, qui le transmettraient aux tissus.

D'après LEPINE, le sang diabétique perdrait (in vitro) *moins de sucre* que le sang normal. Mais, il demande que cette différence soit évaluée d'une façon *relative* (pour 100), et non pas absolue. De la sorte, le sang diabétique, en raison de sa teneur élevée en sucre, est *toujours* trouvé avec une *perte moindre*, bien qu'il perde *autant* et même *plus* que le sang normal. Ainsi, par exemple, pour un sang normal, qui contient 1 p. 1000 de sucre et perd en une heure 0.2, sa perte est de 20 p. 100 ; tandis que pour un sang diabétique, qui contient 4 p. 1000 sucre et perd, en une heure, aussi 0.2, sa perte est comptée 5 p. 100.

Quant à la démonstration de l'origine *pancréatique* de ce ferment glycolytique, elle est pour aussi dire *nulle*. D'ailleurs, LEPINE a été obligé dernièrement de concéder que la *sécrétion du pancréas* ne ferait que *favoriser* la glycolyse, sans la produire directement.

En réalité, il est probable que la glycolyse de LEPINE n'est que l'effet de la consommation du sucre du sang (in vitro), par les leucocytes si non par des microbes ; et il n'existe à cette fin aucun ferment sécrété par le pancréas.

En résumé, LEPINE et ses devanciers sont passée par-dessus la phase d'*assimilation* à laquelle ils ont fait peu d'attention et sont arrivés à la phase de *désassimilation* qui cependant n'est plus régie par le pancréas et s'accomplit tout entière dans et par les tissus.

Comme nous le montrerons plus loin, si le sucre n'est pas consommé, cela tient non pas à ce que le ferment glycolytique fait défaut, mais à ce qu'il n'est pas assimilable. La non consommation de la glycose est l'*effet* et non pas la *cause* du défaut d'assimilation, c'est-à-dire du diabète.

3° Nous passerons sous silence une *hypothèse* récente, suivant laquelle le diabète résulterait de la *perte, par le foie, du pouvoir de retenir et de fixer le glycogène*, pouvoir que lui conférerait le pancréas. (NAUNYN, VON NOORDEN, GLEY, LAFFONT). Cette opinion est contredite par les faits expérimentaux (voir plus loin).

4° *Hypothèse personnelle d'un défaut dans l'assimilation des substances alimentaires.* Le pancréas, qui est une glande à la fois *digestive* et *assimilatrice*, agit sur les trois sortes d'aliments : albuminoïdes, hydrates de carbone et graisses. Et, en effet, lorsqu'on extirpe cet organe, on constate, en plus de troubles de la digestion, qu'aucune de ces substances alimentaires *n'est plus utilisée*, comme à l'état normal ; elles sont éliminées en nature (sucre) ou après avoir subi une désintégration excessive et défectueuse (urée, produits acétoniques)

.....

Rôle de l'appareil nerveux pancréatique dans la production de diabète. Le pancréas possède deux innervations ; l'une périphérique et l'autre centrale, reliées entre elles par des voies centripètes et centrifuges.

Les nerfs du pancréas proviennent du plexus solaire (sympathique). Ils accompagnent les vaisseaux sur le trajet desquels existent des cellules ganglionnaires.

Le centre névral se trouve dans le bulbe. Il a été découvert par CL. BERNARD, qui a produit un diabète temporaire (durant 3 ou 4 h), en piquant le névraxe, au niveau du 4-e ventricule (entre les racines des acoustiques et des pneumogastriques).

Les voies centripètes sont contenues dans les nerfs vagues ; l'excitation du bout central de ces nerfs produit de la glycosurie.

Les voies centrifuges sont renfermées dans la moelle cervicale, et les nerfs splanchniques³. En effet, une section entre la 7-e vertèbre cervicale et la 1-e dorsale, empêche le diabète par piquûre du bulbe. Ce même effet est produit par la section des splanchniques. Par contre, l'excitation de ces nerfs donne lieu à de l'hyperglycémie. ECKARD a obtenu de la glycosurie en irritant le ganglion cervical inférieur, l'anse de Vieussens et les deux ganglions thoraciques supérieurs. Nous même avons observé de la glycosurie intermittente, chez un homme atteint d'un anévrysme de l'aorte, qui irritait la sympathique cervico dorsal.

Le mécanisme de la production du diabète par troubles nerveux paraît être assez simple.

L'excitation des splanchniques provoque de la vasoconstriction abdominale, bientôt suivie de vasodilatation paralytique. La section de ces nerfs, et aussi la piquûre du bulbe, sont suivies d'une vasodilatation abdominale très marquée.

Par conséquent, la congestion intense (paralytique), qui frappe aussi le pancréas, semble empêcher cette glande de sécréter le catalyseur, qui produit la plasmine.

Telle est la pathogénie du diabète nerveux et du diabète gras ou herpétique. D'ailleurs, on voit ces diabètes s'atténuer ou même disparaître, sous l'influence d'un médicament vaso constricteur, tel que l'antipyrine ou la quinine.

Diabètes toxiques. Ce même processus de *congestion passive* du pancréas se rencontre aussi dans les *diabètes toxiques*, qui presque tous reconnaissent une *origine nerveuse*.

La pathogénie, si obscure, de ces diabètes s'éclaircit d'une façon satisfaisante par notre hypothèse⁴.

L'*adrénaline*, injectée sous la peau (0,001 p. kg) ou dans une veine (0,0002 p. kg), produit d'abord une élévation considérable de la pression artérielle (vasoconstriction générale). Bientôt après, on voit survenir de l'hyperglycémie et de la glycosurie, qui s'atténuent et disparaissent rapidement (en une demi-heure). Ces derniers phénomènes coïncident avec une congestion paralytique générale, qui fait suite à l'anémie adrénalinique.

Lorsqu'on badigeonne la surface du pancréas, avec 1 cc de la solution à 1 p. 1000, on provoque de la glycosurie, qui dure environ 1 heure. Dans ces conditions, on observe aussi d'abord la pâleur, ensuite la rougeur intense de la glande. Cette glycosurie est diminuée ou empêchée par injection d'extrait pancréatique (ZUELZER). La répétition de l'injection d'adrénaline fait diminuer l'intensité des effets glycosuriques (accoutumance).

La *nicotine*, puissant vasoconstricteur, produit aussi de la glycosurie, pendant la phase de vasodilatation consécutive.

L'*alcool*, l'*éther*, le *chloroforme*, le *choral*, qui, après une courte période d'anémie, déterminent de la congestion générale, peuvent provoquer également de la glycosurie.

Mais, c'est surtout le *nitrite d'amyle*, agent vasodilatateur par excellence, qui, en injection sous-cutanée (quelques centigrammes), donne lieu à de la glycosurie.

De même l'asphyxie, soit par strangulation, soit par empoisonnement (*curare*, *morphine*, *oxyde de carbone*, etc.), produit une congestion des viscères abdominaux et occasionne la glycosurie.

Diabète phlorizinique. Un glycoside, la phlorizine, ingéré (0,5 gr p. kg), ou injecté sous la

peau (0,25 gr p. kg), a pour effet un diabète temporaire, qui diffère des diabètes pancréatique et toxiques, par plusieurs particularités, lesquelles permettent de comprendre sa pathogénie.

Ce diabète s'observe chez les animaux nourris (viande, amylacés), et aussi chez ceux qui sont soumis à l'inanition.

Il consiste :

en une glycosurie, d'ordinaire sans hyperglycémie et même avec hypoglycémie ;

en une azoturie (avec phosphaturie) excessive ;

en une acétonémie avec acétonurie des plus intenses.

Une injection de phlorizine fait augmenter la glycosurie, chez les chiens dépancrétés.

La glycosurie persiste même après la section de la moelle.

VON MERING, qui a découvert la propriété diabétogène de la phlorizine, l'attribuait à une action spéciale sur les reins.

ZUNTZ a montré que la phlorizine, injectée directement dans l'artère rénale, produit une glycosurie *immédiate* dans l'uretère correspondant, et seulement *quelque temps après*, dans l'uretère opposé. Il a conclu que cette substance rend le rein très perméable à la glycose.

Pourtant, la phlorizine, bien que peu toxique, donne lieu, à la longue, à de l'infiltration graisseuse des cellules du foie et à de la tuméfaction trouble des cellules des reins, avec albuminurie (effets probables des produits acétoniques). Or, pareille altération rénale empêche au contraire l'élimination du sucre, de l'urée, etc.

MINKOWSKI prétend que la phlorizine se dédouble dans le rein en glycose (0,38 p. 1 g) et en phlorétine, laquelle se combine avec la glycose du sang, pour former la phlorizine. Mais, cette hypothèse ne s'appuie sur aucune preuve.

En réalité, les reins ne prennent aucune part à la production de ce diabète, car la phlorizine donne lieu à de l'*hyperglycémie*, chez des animaux à reins extirpés. En outre, le sucre éliminé ne provient pas du glycogène, car la glycosurie a lieu même après un jeûne prolongé. De plus, contrairement à ce qu'il arrive au cours du diabète pancréatique, le foie ne perd nullement le pouvoir de fixer la glycose alimentaire sous forme de glycogène, ainsi que le démontrent nos recherches personnelles (v. plus loin).

Il en résulte que la phlorizine n'agit ni sur les reins, ni sur le foie, ni même sur le pancréas, mais seulement sur le *sang*. Elle paraît neutraliser ou

détruire le ciment (catalyseur) qui réunit les molécules alimentaires, pour former la *plasmine*. Mais, elle n'empêche pas le pancréas de la produire, ainsi que cela a lieu dans les autres diabètes.

Anatomie pathologique. Les lésions pancréatiques, rencontrées dans les cas de diabète, diffèrent suivant les causes qui les engendrent, agents traumatiques toxiques, microbiens, néoplasies, etc.

Le plus souvent, on ne trouve à l'autopsie que le reliquat de ces lésions, sous la forme de dégénérescence graisseuse, d'atrophie, de sclérose, de rétrécissement ou d'oblitération du canal de Wirsung.

L'examen microscopique montre des altérations des acini, qui sont graisseux ou scléreux, et, plus rarement, des îlots de Langerhans.

Mais, il arrive parfois, qu'aux autopsies d'individus atteints de diabète nerveux ou herpétique, on ne rencontre aucune des lésions précédemment indiquées, le pancréas ayant un aspect tout à fait normal.

Symptomatologie. Le symptôme capital, le plus apparent du diabète, est l'*hyperglycémie*, c'est-à-dire l'accumulation du sucre dans le sang. Ce sucre, qui à l'état normal ne dépasse guère 1 p. 1000, peut atteindre, dans le diabète, 4 et même 5 p. 1000.

Il paraît être constitué par la glycose ; mais, en réalité, il n'a jamais été isolé à l'état pur.

Le sang diabétique contient encore, en abondance inaccoutumée, des produits azotés mal connus, de l'urée, de l'ammoniaque, et aussi des déchets graisseux (acide oxyhydrique, acide acétique, acétone).

Cette surcharge extraordinaire du sang, en substances non assimilées, a pour effet leur passage dans l'urine. Il en résulte trois symptômes importants du diabète, à savoir : la glycosurie, l'azoturie et l'acétonurie.

a) *Glycosurie.* L'urine diabétique contient une quantité variable de glycose, suivant la cause pathogène. Ainsi, la glycosurie est légère et transitoire, lorsqu'il s'agit d'une affection pancréatique passagère, telle que la lithiase ; mais, elle est au contraire très abondante et très tenace, quand elle tient à une lésion glandulaire avancée ; dans ce cas, la quantité de sucre éliminée, dans les 24 h, oscille entre 300 et 1500 gr. Si, dans ces conditions, survient une maladie fébrile, la glycose diminue dans les urines ; elle disparaît au moment de la mort.

Le sucre urinaire présente les caractères de la glycose (réducteur, dextrogyre, fermentescible, produisant du glycogène avec le phényle hydrazine).

Le glycogène, ainsi que la graisse et probablement aussi l'albumine stable, disparaissent rapidement des organes des animaux diabétiques. Mais, ces organes ne perdent pas tous, au même degré, la capacité de fixer des réserves. Ainsi, le foie contient à peine des traces de glycogène, tandis que les muscles et surtout le myocarde en renferment des proportions presque normales (v. plus loin *Recherches personnelles*).

En outre, le glycogène est abondant dans les leucocytes du sang, et surtout dans les globules du pus.

CL. BERNARD croyait que le sucre du sang passe dans l'urine, lorsqu'il atteint le taux de 3 p. 1000. Mais, des recherches plus récentes ont démontré que la glycosurie peut coexister avec une glycémie presque normale, et même avec de l'hypoglycémie (phlorizine). Aujourd'hui on tend à admettre, pour expliquer la glycosurie, l'intervention trop hypothétique des reins (?).

b) Azoturie. L'urine diabétique renferme une quantité excessive d'azote. En effet, elle contient en abondance de l'urée, qui peut atteindre le chiffre de 50, 60, 80 gr et plus, par jour. Le rapport du sucre à l'azote est de 2,8 : 1.

L'azoturie s'accompagne de phosphaturie. Elle provient, pour une certaine partie, de la polyphagie (viande); mais, pour la plus grande partie, elle dérive de la désagrégation exagérée des albuminoïdes du sang.

c) Acétonurie. L'urine diabétique contient aussi une quantité extraordinairement élevée d'acide oxy butyrique, lequel va neutraliser l'ammoniaque, qui se trouve également en excès. Par oxydation, cet acide oxy butyrique se transforme en acide diacétique et en acétone. L'acétonurie est proportionnelle à la glycosurie.

L'hyperglycémie, qui exige une grande quantité d'eau dans le sang, a pour conséquence la *polydipsie*, qui consiste en un besoin pressant et impérieux d'ingérer une proportion de boisson parfois colossale (6, 8, 10 litres et plus, par jour), sans parvenir à calmer la soif.

La polydipsie a pour effet une *polyurie* abondante, proportionnelle à la quantité de liquide ingéré, 6, 8, 10 litres et plus, dans les 24 heures. Les urines, claires, limpides et peu colorées, ont une densité de 1.030 à 1.050, en rapport avec l'excès de sucre.

A la polydipsie s'ajoute la *polyphagie*, les malades ingérant une ration d'aliments triple et

quadruple de la ration normale; il en est de même qui ne parviennent pas à se rassasier.

Pourtant, à partir du moment où ils se mettent à manger avec excès, les malades *maigrissent* de plus en plus. La couche de graisse sous-cutanée disparaît, la peau se sèche, s'amincit et se ride; il en résulte une sorte de *phtisie pancréatique*.

D'ailleurs, la mémoire se perd, le travail intellectuel devient impossible, la puissance génitale s'éteint, les forces musculaires déclinent chaque jour, au point que le malheureux patient, malgré l'absence de fièvre, se voit confiné à la chambre et même au lit.

A ces symptômes s'ajoutent parfois la stéarrhée et la lipurie, caractérisées par la présence de graisse dans les fèces et les urines; du reste, chez un certain nombre de diabétiques, on trouve de la graisse, en abondance, dans le sérum sanguin.

La marche et la durée du syndrome diabétique varient considérablement. Son mode de terminaison dépend du retour, à l'état normal, des éléments altérés, ou de leur destruction; ainsi, par exemple, certaines pancréatopathies microbiennes aboutissent à la guérison, tandis que les néoplasies de la glande ont toujours une terminaison fatale.

Mais, dans les affections pancréatiques progressives, la fin a généralement lieu par suite de l'insuffisance fonctionnelle de l'organe, qui conduit à la mort, dans l'intervalle de un à cinq ans. Dans ce cas, l'amaigrissement et la faiblesse augmentent sans cesse et le patient succombe, soit dans le collapsus, soit à la suite du coma diabétique, soit, enfin, par le développement d'une tuberculose pulmonaire.

Sémiologie. Le diagnostic de ce syndrome est généralement facile et se fait en analysant les urines.

Son pronostic, peu sérieux dans les cas passagers, est, au contraire, très grave, si le diabète devient permanent et progressif.

Traitement. Le traitement du syndrome diabétique varie avec les causes des affections pancréatiques qui les déterminent.

L'ingestion de la glande fraîche ou son administration en lavements, a donné des résultats médiocres. Nos recherches expérimentales ont montré (voy. plus loin) que l'injection intraveineuse d'extrait pancréatique fait diminuer l'hyperglycémie et réduit souvent la glycosurie à zéro.

Lorsque le diabète est nerveux (diabète gras), il est bon de prescrire des agents vasoconstricteurs (quinine, antipyrine).

Le régime, le mieux approprié à ce syndrome, consiste à écarter les aliments, qui doivent être attaqués par le suc pancréatique, et à les remplacer par d'autres, qui peuvent être digérés par les divers autres digestifs. Ainsi, par exemple, le lait, d'une digestion gastro-intestinale facile, rend de grands services dans l'insuffisance pancréatique.

.....

I. Recherches personnelles

Le glycogène dans le diabète par extirpation du pancréas⁵

Une hypothèse récente explique ce diabète par le fait que le foie et les muscles ont perdu leur pouvoir de fixer la glycose sous forme de glycogène (voy. page 300).

Ce fait est réel et incontestable.

Cependant, il nous faut préciser si l'incapacité des tissus à former du glycogène est absolue ou relative, c'est-à-dire si elle est l'effet direct de l'insuffisance pancréatique, ou bien un simple phénomène secondaire et contingent.

Dans le premier cas, elle est la cause du diabète, comme le veut l'hypothèse sus mentionnée. Dans le deuxième cas, elle n'en est qu'une conséquence.

Méthode et technique. Pour répondre à ces questions, nous devons :

1. pratiquer l'**ablation totale** du *pancréas* ;
2. extirper, en même temps, un lobe du foie, pour y doser le glycogène, au début de l'expérience;
3. à la fin de l'expérience, c'est-à-dire à l'autopsie, contrôler macroscopiquement et microscopiquement la réalité de l'enlèvement total du *pancréas*, et prendre une certaine quantité du foie, de myocarde et de muscles, pour y doser le glycogène.

I. *Ablation du pancréas.* Une condition expérimentale « sine qua non » est que cette ablation soit **tout à fait complète**. Pour remplir ce postulat, nous avons imaginé un procédé particulier, qui nous a donné entière satisfaction. Nous résumerons brièvement ici ce procédé, qui sera décrit en détail ailleurs.

On commence par dégager l'extrémité splénique du *pancréas*, en déchirant avec les doigts le *méso* fin et transparent, que le péritoine envoie à la glande. Cette extrémité splénique plonge très

profondément. Elle est reliée, aux vaisseaux de la rate, par un tissu conjonctif lâche, qui cède facilement quand on tire doucement sur la glande. Dans ce tissu cellulaire se trouvent une artériole et une ou deux veinules, qui se distribuent au *pancréas*. Ces vaisseaux doivent être liés et sectionnés, sous le contrôle de la vue.

On dégage aussi l'extrémité jéjunale du *pancréas*, dont on lie et on sectionne l'artériole et la veinule, qui viennent d'une anse vasculaire intestinale.

Pour libérer le corps du *pancréas*, qui est rattaché au duodénum, il faut d'abord déchirer, à l'aide d'une sonde cannelée, les deux feuilletts péritonéaux (antérieur et postérieur), au niveau où la glande touche à l'intestin, en ayant le soin de ne pas léser les petits vaisseaux, qui s'y trouvent en abondance.

On peut ensuite arracher le parenchyme glandulaire, par petites portions, en tirant sur les lobules, qui se détachent en masse, en laissant les vaisseaux à découvert.

Ces vaisseaux proviennent d'une artère et d'une veine (*pancréatico duodénales*) qui cheminent ensemble, dans l'épaisseur de la glande, à sa partie postérieure, tout près de l'intestin. Ils doivent être complètement dégagés du parenchyme, et, cependant, demeurer intacts, pour prévenir la nécrose du duodénum. Ils fournissent une veine assez grosse, au niveau de la partie supérieure du corps du *pancréas*, et deux autres veinules, plus ou moins volumineuses, près de l'embouchure du canal de Wirsung. Ces trois veines doivent être liées et sectionnées. Les autres artérioles et veinules, trop fines, s'oblitérent à la suite des tiraillements, auxquels elles sont soumises, pendant l'ablation de la glande.

Il faut aussi lier et réséquer le canal de Wirsung et celui de Santorini.

Il reste encore, par ci, par là, quelques lobules glandulaires, qui sont facilement reconnus à leur teinte blanchâtre et qui peuvent être enlevés avec les doigts ou avec une pince à disséquer.

Une fois le *pancréas* extirpé, on suture par trois plans les parois abdominales et on fait un pansement compressif ouaté.

L'opération dure environ une demi-heure, à savoir :

- 5 minutes, pour enlever le lobe du foie ;
- 15 minutes, pour extirper le *pancréas* ;
- 10 minutes, jusqu'à la fin du pansement.

Pour pouvoir opérer dans de bonnes conditions, il faut choisir des chiens jeunes, qui pèsent de 8 à

12 kg, car ils ont un tissu conjonctif peu résistant et des lobules pancréatiques très friables, qui peuvent être facilement déchiquetés. De plus, chez ces animaux, l'extrémité splénique de la glande n'est pas trop profondément située et on peut l'enlever, sans grande peine.

II. L'extirpation d'un lobe du foie s'exécute d'après le procédé décrit plus loin.

III. Le dosage du glycogène du foie, du myocarde et des muscles se fait suivant la méthode de PFLUEGER.

Avec cette technique, nous avons entrepris deux séries d'expériences.

I. Dans la première série, sur deux chiens, nous avons pratiqué l'extirpation totale du pancréas, et, en même temps, nous avons enlevé un lobe du foie, dont nous avons pris 25 gr pour doser le glycogène.

L'animal est maintenu à l'*inanition*, jusqu'à la mort ; il ne reçoit que de l'eau.

Dès qu'il meurt, on fait son autopsie et on prend 25 gr du foie, et autant du myocarde et des muscles, pour doser le glycogène.

Voici, en résumé, une de ces expériences :

Un chien, qui pèse 10540 gr, est opéré après 9 jours de jeûne.

Urines. Pendant les 24 h qui ont précédé l'opération :

Quantité : 300 cc ;
Densité : 1010 ;
Sucre : 0 ;
Urée : 13 gr 500.

Pendant les 24 h qui ont suivi l'opération :

Quantité : 300 cc ;
Densité : 1052 ;
Sucre : 14 gr 520 ;
Urée : 31 gr 500.

Les jours suivants, les éléments de l'urine ont oscillé autour d'une courbe progressivement décroissante.

Pendant les 24 h qui ont constitué l'*avant-veille* de la mort :

Quantité : 250 cc ;
Densité : 1015 ;
Sucre : 0 gr 9 ;
Urée : 5 gr 625.

Pendant les 24 h qui ont précédé la mort :

Quantité : 240 cc ;
Densité : 1008 ;
Sucre : 0 ;

Urée : 3 gr 600.

Le chien est mort 16 jours après l'opération. Son poids est tombé à 5450 g.

Résultats : Le foie ne contient pas de glycogène, ni au moment de l'extirpation du pancréas, ni à l'autopsie.

Les muscles, pris à l'autopsie, ne renferment pas non plus du glycogène.

Mais, le *myocarde* en contient 0 gr 350, pour 100 gr d'organe.

II. Dans une deuxième série d'expériences, sur 11 chiens, nous avons pratiqué l'extirpation totale du pancréas, et, en même temps, nous avons enlevé un lobe du foie, pour doser le glycogène.

Ensuite, l'animal est *nourri*, pendant deux jours, avec divers sucres (glycose, lévulose, saccharose, lactose). Puis, on lui prend 25 cc de sang, et on le tue par la section du bulbe.

A l'autopsie, on s'assure, à l'œil nu et au microscope, que le pancréas a été complètement enlevé. On prend 25 gr du foie, des muscles et du myocarde, pour doser le glycogène.

Voici, en résumé, trois de ces expériences :

Lévulose. Un petit chien très jeune, qui pèse 8270 gr est opéré après 3 jours d'*inanition*.

Urines. Pendant les 24 h qui ont précédé l'opération :

Quantité : 30 cc ;
Densité : 1036 ;
Sucre : 0 ;
Urée : 2 gr 280.

Pendant les 24 h qui ont suivi l'opération, l'animal a uriné :

Quantité : 100 cc ;
Densité : 1070 ;
Sucre : 10 gr 650 ;
Urée : 7 gr 500.

On lui donne 70 gr de *lévulose* (Merck), dissoute dans 400 cc d'eau distillée.

Pendant les 24 h suivantes, qui ont précédé la mort, il a uriné :

Quantité : 350 cc ;
Densité : 1063 ;
Sucre : 30 gr 800 ;
Urée : 15 gr 225.

Résultats. Le foie ne contient pas de glycogène au moment de l'extirpation du pancréas.

Il en renferme des traces, à l'autopsie.

Les muscles contiennent, pour 100 gr d'organe, 0 gr 296 de glycogène.

Le myocarde renferme, pour 100 gr d'organe, 0 gr 900 de glycogène.

Le sang contient, pour 1000 cc, 1 gr 760 de glycose.

Saccharose. Une chienne, qui pèse 6750 g, est opérée après 3 jours de jeûne.

Urines. Pendant les 24 h qui ont précédé l'opération :

Quantité : 50 cc ;

Densité : 1060 ;

Sucre : 0 ;

Urée : 3 gr 100

Pendant les 24 h qui ont suivi l'opération :

Quantité : 100 cc ;

Densité : 1077 ;

Sucre : 2 gr ;

Urée : 7 gr 250.

On lui donne 150 gr de saccharose, dissoute dans 600 cc eau.

A la suite, l'animal a uriné, pendant les 24 h qui ont précédé la mort :

Quantité : 870 cc ;

Densité : 1044 ;

Sucre : 370 gr 236 ;

Urée : 17 gr 400.

Résultats. Le foie ne contient pas de glycogène au moment de l'extirpation du pancréas.

Il en renferme, pour 100 gr d'organe, 2 gr 985, à l'autopsie.

Les muscles contiennent, pour 100 gr d'organe, 0 gr 148 de glycogène.

Le myocarde renferme, pour 100 gr d'organe, 0 gr 580 de glycogène.

Le sang, pris avant la mort, contient, pour 1000 cc, 5 gr 560 de glycose.

Saccharose. Un chien très jeune, qui pèse 5450 gr, est opéré après 2 jours d'inanition.

Cinq jours après l'opération, il urine, pendant 24 h :

Quantité : 140 cc ;

Densité : 1033 ;

Sucre : 1 gr 725 ;

Urée : 10 gr 500.

On lui donne 350 gr saccharose, dans 700 cc eau. Il a vomi les dernières prises de sucre, qui ont été administrées par la sonde.

A la suite, l'animal a uriné, pendant les 24 h qui ont précédé la mort :

Quantité : 270 cc ;

Densité : 1060 ;

Sucre : 13 gr 500 ;

Urée : 9 gr 180.

Résultats. Le foie contient, au moment de l'extirpation de pancréas, pour 100 gr d'organe, 0 gr 200 de glycogène.

Il en renferme, à l'autopsie, pour 100 gr d'organe, 0 gr 800 de glycogène.

Les muscles contiennent, pour 100 gr d'organe, des traces de glycogène.

Le myocarde renferme, pour 100 gr d'organe, 0 gr 452 de glycogène.

Le sang, pris avant la mort, contient, pour 1000 cc, 4 gr 400 de glucose.

Conclusions. Après l'ablation totale du pancréas, le pouvoir du foie de retenir le glycogène est considérablement réduit.

Cependant, *il n'est pas annihilé*, puisque, dans certaines conditions, la quantité de glycogène fixé peut s'élever à des chiffres de 0 gr 800 et même de 2 gr 985, pour 100 d'organe.

On peut en dire autant des *muscles*.

Quant au *myocarde*, son pouvoir de fixer le glycogène demeure normal, et persiste jusqu'à la mort (16 jours après l'opération).

Par conséquent, le pouvoir des tissus de former et d'emmagasiner le glycogène *n'est pas aboli*. Cette incapacité est donc *relative*. C'est un phénomène contingent, qui n'est qu'une *conséquence* et non pas *la cause* du diabète.

D'ailleurs, si le sucre ne peut plus être emmagasiné par les tissus, comme à l'état normal, c'est parce que les molécules de glycose, *n'étant pas assimilées*, ne peuvent plus servir, ni à la combustion, ni à la formation des réserves.

Corollaires. En examinant comparativement les feuilles de urine, on constate que :

a) lorsque apparaît le diabète, le sucre monte, par exemple, de 0, à 14 gr 520, tandis que l'urée augmente seulement, de 13 gr 500 à 31 gr 500 (c'est-à-dire un peu plus du double).

b) lorsqu'on donne du sucre à un animal diabétique, la glycose urinaire monte, par exemple, de 1 gr 650, à 30 gr 800, tandis que l'urée demeure stationnaire, ou augmente à peine.

Ces chiffres peuvent être interprétés de la façon suivante :

1° Quand apparaît le diabète, la molécule de *plasmine* se scinde en ses trois parties constitutives. Une de ces parties, la molécule sucrée, est mise en liberté et s'élimine par les urines. Une autre partie, la molécule azotée, subit dès lors une désassimilation excessive et est transformée en urée, dont le taux, dans l'urine, devient le double.

2° Le sucre, que l'on fait ingérer à un animal diabétique, est immédiatement éliminé, sans avoir été incorporé à la plasmine. Aussi l'élimination concomitante de l'urée en est peu modifiée.

Dans ce cas, le chiffre de la *glycémie* est très élevé, ce qui montre que le sang contient beaucoup de sucre, à l'état libre.

II. Recherches personnelles

*Le glycogène dans le diabète phlorizinique*⁶

Nous nous sommes proposé d'étudier le pouvoir des tissus de fixer la glycose, sous forme de *glycogène*, dans le diabète phlorizinique, et de comparer ce pouvoir à ce qui se passe dans le diabète par extirpation du pancréas.

Méthode et technique. Pour arriver à cette fin, nous devons :

1. pratiquer, sur un chien, l'ablation d'un lobe du foie, dont un prend 25 g, pour y doser le glycogène, au début de l'expérience ;
 2. injecter sous ma peau 1 à 2 gr de phlorizine ;
 3. faire ingérer à l'animal, pendant deux jours consécutifs, 100 à 200 gr de saccharose ;
 4. prendre 25 cc de sang, puis tuer le chien par la section du bulbe ;
 5. à l'autopsie, prendre 25 gr du foie, des muscles et du myocarde, pour y doser le glycogène.
- Nous avons ainsi réalisé 6 expériences.

Voici le résumé de deux de ces expériences :

I. Un chien, qui pèse 6950 g, et dont l'urine ne contient pas de sucre, est opéré après 3 jours de jeûne.

Après l'opération, on injecte, dans l'aîne, 1 gr de phlorizine (POULENC), dissoute dans 5 cc alcool à 96° et 5 cc eau distillée bouillante.

L'animal rend, dans les 24 h qui suivent l'injection :

Quantité : 100 cc d'urine ;
 Densité : 1060 ;
 Sucre : 6 gr 800 ;
 Urée : 6 g.

On lui fait ingérer 150 gr de saccharose, dissoute dans 600 cc eau.

Pendant les 24 h suivantes, qui ont précédé la mort, le chien a uriné :

Quantité : 200 cc ;
 Densité : 1048 ;
 Sucre : 15 gr 040 ;
 Urée : 7 gr 500.

Résultats. Le foie, enlevé par l'opération, ne contient pas de glycogène.

Il en renferme, à l'autopsie, 11 gr 272, pour 100 gr d'organe.

Les muscles contiennent, pour 100 gr d'organe, 0gr 534 de glycogène.

Le myocarde renferme, pour 100 gr d'organe, 0 gr 459 de glycogène.

Le sang, pris avant la mort, contient, pour 1000 cc, 0 gr 880 de glycose.

II. Un chien, qui pèse 13750 g, est opéré après 7 jours de jeûne.

Après l'opération, on injecte dans l'aîne 2 gr de phlorizine.

Pendant les 24 h qui ont précédé l'opération, l'animal a uriné :

Quantité : 60 cc ;
 Densité : 1056 ;
 Sucre : 0 ;
 Urée : 2 gr 550.

Pendant les 24 h qui ont suivi l'opération, il a uriné :

Quantité : 350 cc ;
 Densité : 1073 ;
 Sucre : 27 gr 300 ;
 Urée : 21 gr 875.

On lui fait ingérer 150 gr de saccharose, dissoute dans 600 cc eau.

Pendant les 24 h suivantes, qui ont précédé la mort, le chien a uriné :

Quantité : 680 cc ;
 Densité : 1060 ;
 Sucre : 78 gr 880 ;
 Urée : 22 gr 100.

Résultats. Le foie, enlevé par l'opération, contient, pour 100 gr d'organe, 0 gr 259 de glycogène.

Il en renferme, à l'autopsie, 2 gr 195 de glycogène, pour 100 gr d'organe.

Les muscles contiennent des *traces* non dosables de glycogène.

Le myocarde renferme, pour 100 gr d'organe, 0 gr 652 de glycogène.

Le sang, pris avant la mort, contient, pour 1000 cc, 0 gr 280 de glycose.

Conclusions. Dans le diabète par le phlorizine, le pouvoir des tissus de fixer le glycogène demeure pour ainsi dire *intact*, contrairement à ce qui se passe dans le diabète par extirpation du pancréas, où ce pouvoir est considérablement diminué.

Corollaire. En examinant comparativement les feuilles des urines, on constate que :

a) lorsqu'apparaît le diabète, le sucre monte, par exemple, de 0, à 27 gr 300, tandis que l'urée augmente, de 2 gr 550, à 21 gr 875.

b) lorsqu'on donne du sucre à un animal atteint de diabète phlorizinique, la glycose urinaire monte, par exemple, de 27 gr 300 à 78 gr 880, tandis que l'urée demeure stationnaire ou augmente à peine, de 21 gr 875 à 22 gr.

Ces chiffres peuvent être interprétés de la façon suivante :

1. Sous l'influence de la phlorizine, la molécule de *plasmine* se scinde en ses trois parties constitutives. Une de ces parties, la molécule sucrée, est mise en liberté et s'élimine par les urines. Une autre partie, la molécule azotée, subit dès lors une désassimilation excessive et est transformée en urée.

2. Le sucre, que l'on fait ingérer à un animal atteint de diabète phlorizinique, est immédiatement éliminé, sans avoir été incorporé à la plasmine. Aussi, l'élimination de l'urée en est peu modifiée.

Dans ce dernier cas, le chiffre de la *glycémie* est inférieur à la normale. Cela prouve que la phlorizine agit seulement sur la plasmine du sang, dont elle met en liberté les molécules de glycose. Mais, elle n'influe pas sur le pancréas, qui reconstitue cette plasmine et permet ainsi aux tissus d'utiliser la glycose absorbée dans l'intestin et d'en faire du glycogène.

La guerre nous a surpris, pendant que nous cherchions à prouver l'hypothèse, que nous avons émise plus haut, sur le rôle du pancréas dans l'assimilation.

Actuellement, nous sommes en train de contrôler et de compléter nos recherches, à ce sujet.

Nous rapporterons ici le résumé de quelques expériences, qui montrent la direction de nos investigations.

III. Recherches personnelles

Injection d'extrait pancréatique dans une veine périphérique

Si, chez un animal diabétique, par l'ablation du pancréas, on injecte, dans une veine jugulaire externe, un extrait pancréatique, on constate une suppression passagère de l'hyperglycémie et de la glycosurie et, en même temps, une diminution considérable de l'urée sanguine, ainsi que de l'urée urinaire.

Méthode et technique. Pour avoir un extrait pancréatique, stérile autant que possible, on prend un chien jeune et vigoureux et, après avoir dosé la glycose et l'urée, dans le sang et dans l'urine, on extirpe complètement le pancréas (voy. p. 313) ; Puis, en prenant des précautions minutieuses d'aseptie, on hache cette glande dans un broyeur Latapie, stérilisé au four. Ensuite, on ajoute, à ce hachis, dix fois son poids d'eau distillée stérilisée, et, après l'avoir agité à plusieurs reprises, on le place à la glacière.

Au bout de 24 heures, on filtre ce hachis dilué, à travers une double compresse de tarlatane stérilisée, et on ajoute, au filtratum, 7 pour 1000 de NaCl.

Ainsi, préparé, l'extrait est introduit dans une burette Mohr, stérilisée, reliée, par un tube en caoutchouc, à une canule, et il est poussé dans une veine jugulaire externe, par la force de la gravité, avec une vitesse moyenne de 100 cc pour 15 à 20 minutes.

Mais, avant l'injection, on prend, de la carotide, 24 cc de sang, pour doser la glycose, et 10 cc de sang pour doser l'urée.

De même, on reprend 25 cc et 10 cc de sang carotidien, pour doser la glycose et l'urée, immédiatement après l'injection, puis une heure plus tard, et ainsi de suite.

La séparation de la glycose du sang se fait par l'alcool à 96°. Son dosage dans le sang et dans l'urine s'effectue par le procédé indiqué plus haut (T. I, p. 99).

La séparation de l'urée du sang se fait de la même façon que celle de la glycose. Son dosage s'effectue à l'aide de l'hypobromite de soude.

I-e Expérience. 12 novembre. Chien jeune, qui pèse 6500 gr, est mis dans une cage. Température : 38°,5. On lui donne, chaque jour, 500 gr de mamaliga et de l'eau à volonté.

24 novembre. L'animal pèse 5600 gr. Température : 38°,5.

Depuis hier, il a rendu 150 cc d'urine, qui ne contient pas de sucre. Densité : 1031. Urée : 1 gr 65 (13 gr pour 1000 cc).

On l'endort au chloroforme, et on prend 25 cc de sang de la veine jugulaire, qui renferme, pour 1000 cc, 0,7 gr de glycose.

Puis, on enlève tout le pancréas. Après l'opération, la température tombe à 35° ; mais, une heure plus tard, elle remonte à 35°,5.

PANCREATECTOMIE	INJECTION	SANG Glycose pour 1000 cc	U R I N E	
			Glycose pour 1000 cc cc	Urée pour 1000
Avant		0,70 gr.		
Après	Avant	1,58 gr.	70,00 gr.	34,00 gr.
"	Après (immédiat.)	1,40 gr.	—	—
"	" (¼ heure)	1,04 gr.	—	—
"	" (1 heure)	0,26 gr.	0	?

Le pancréas extirpé est haché au broyeur Latapie. Le hachis pèse 5 gr. On lui ajoute 100 cc d'eau distillée et on met le tout à la glacière.

25 novembre. L'état général du chien est très bon.

On prend le hachis du pancréas, qui est resté 24 h à la glacière, avec de l'eau distillée, on le filtre à travers une double compresse de tarlatane et on lui ajoute 0,7 gr de NaCl.

On endort l'animal, et on prend, de la carotide, 25 cc de sang, qui contient, pour 1000 cc, 1,58 gr de glycose.

On met, dans veine jugulaire externe, une canule, par laquelle on injecte le filtratum (100 cc) en 28 minutes.

A la fin de l'injection, on reprend de la carotide, 25 cc de sang, qui renferme, pour 1000 cc, 1,40 de glycose.

Un quart d'heure après, on reprend, de la carotide, 25 cc de sang, qui contient, pour 1000 cc, 1,04 gr de glycose.

Une heure plus tard, on reprend, de la carotide, 25 cc de sang, qui renferme, pour 1000 cc, 0,26 gr de glycose.

Urines. Depuis hier, le chien a rendu 140 cc d'urine. Densité : 1035. Sucre : abondant. Urée : 2,55 gr (18,5 gr pour 1000 cc). Avant l'injection, on sonde le chien et on obtient 67 cc d'urine. Densité : 1060. Sucre : 4,69 gr (70 gr pour 1000 cc). Urée : 2,278 gr (34 gr pour 1000 cc). Une heure après l'injection, on le sonde de nouveau et on obtient 5 cc d'urine, qui ne réduit plus du tout la liqueur cupropotassique.

Température. A 10 h : 38°,2 ; à 12 h : 38°,4 ; 14 h : 38°,4 ; à 15 h : 39°. Un quart d'heure après l'injection : 38°,1 ; une heure après l'injection : 37°,2.

L'animal est mort pendant la nuit.

Autopsie : Pas de suppuration. L'extirpation du pancréas est totale. Le foie est pâle, jaunâtre. La vessie est vide. Les poumons sont normaux.

Résultats. Les résultats se trouvent consignés dans le tableau suivant :

2-e Expérience. 29 Novembre. Chien jeune, qui pèse 8200 gr, est mis dans une cage. On recueille les urines.

30 Novembre. Urine : quantité : 570 cc. Densité : 1026. Sucre : 0. Urée : 10,759 gr (18,7 gr pour 1000 cc).

1 Décembre. Urine : Quantité : 225 cc. Densité : 1040. Sucre : 0. Urée : 7,3125 gr (25,5 gr pour 1000 cc). A pris seulement 50 cc d'eau.

2 Décembre. Urine : Quantité : 235 g. Densité : 1029. Sucre 0. Urée : 5,9925 gr (25,5 gr pour 1000 cc). L'animal pèse 7600 g. Température : 38°,5.

On l'endort au chloroforme et on prend 25 cc de sang de la veine jugulaire. Ce sang contient, pour 1000 cc, 1,22 gr de glycose.

Puis, on enlève totalement le pancréas. Après l'opération, la température tombe à 34°,2.

Le pancréas extirpé est haché au broyeur Latapie. Le hachis pèse 20 gr. On lui ajoute 100 cc d'eau distillée et on let le tout à la glacière.

3 Décembre. L'état général du chien est très bon.

On prend le hachis du pancréas, qui est resté 24 h à la glacière avec de l'eau distillée, on lui ajoute 0,7 gr de NaCl, et on le filtre à travers une double compresse de tarlatane. On en prend 70 cc.

On endort l'animal, et on extrait, de la carotide, 25 cc de sang. Ce sang contient, pour 1000 cc, 2,70 gr de glycose.

On met, dans une veine jugulaire externe, une canule, par laquelle on injecte le filtratum (70 cc) en 22 minutes.

Une heure après la fin de l'injection, on reprend, de la carotide, 25 cc de sang. Ce sang renferme, pour 1000 cc, 1,58 gr de glycose.

Deux heures après l'injection, on reprend, de la carotide, 25 cc de sang. Ce sang contient, pour 1000 cc, 1,04 gr de glycose.

PANCREATECTOMIE	INJECTION	SANG Glycose pour 1000 cc	URINE	
			Glycose pour 1000 cc	Urée pour 1000 cc
Avant		1,22 gr.	0	25,5 gr
Après	Avant	2,70 gr.	65,5 gr.	36,0 gr.
"	Après (1 heure)	1,58 gr.	—	—
"	" (2 heures)	1,04 gr.	17,5 gr.	32,5 gr.
"	" (24 heures)	2,08 gr.	54,5 gr.	62,5 gr.
"	" (2 jours)	—	74,0 gr.	60,5 gr.
"	" (3 jours)	2,62 gr.	83,0 gr.	60,0 gr.

On a pris aussi 25 cc de sang, qui a été reçu dans l'alcool à 96° bouillant, acidifié avec III gouttes de HCl. Le résultat a été absolument le même (1,04 gr de glycose).

Urines : Depuis hier, le chien a rendu 200 cc d'urine (probablement, mélangée avec des matières vomies). Densité : 1020.

Avant l'injection, on sonde l'animal et on obtient 180 cc d'urine. Densité : 1060. Sucre : 11,79 gr (65,500 gr pour 1000 cc). Urée : 6,48 gr (36 gr pour 1000).

Après l'injection, on sonde de nouveau le chien et on obtient 5 centimètres cubes d'urine. Sucre : 0,35 gr (70 gr pour 1000).

Deux heures après l'injection, on sonde encore l'animal et on obtient 10 cc d'urine. Sucre : 0,175 gr (17,5 gr pour 1000 cc). Urée : 0,325 gr (32,50 gr pour 1000).

Température. A 10 h : 38° ; à 13 h : 38°,2 ; à 16 h : 38°,2 ; à 18h30' (après l'injection) : 38°,2 ; à 20 h : 38°,8.

4 Décembre. L'état général est excellent. Le chien a mangé 55 gr de pain et a bu 300 cc d'eau. Température : à 13 h : 38°,2 ; à 16 h : 38°,2.

On prend, de la carotide, 25 cc de sang. Ce sang contient, pour 1000 cc 2,08 gr de glycose.

L'animal a été sondé. On a obtenu 130 cc d'urine. Densité : 1070. Sucre : 7,085 gr (54,5 gr pour 1000 cc). Urée : 8,125 gr (62,5 gr pour 1000 cc).

5 Décembre. L'état général est bon. L'animal a mangé 20 gr de pain ; mais, il n'a pas bu d'eau.

Il a rendu 120 cc d'urine. Densité : 1080. Sucre : 8,9 gr (74 gr pour 1000 cc). Urée : 7,260 gr (60,5 gr pour 1000 cc).

6 Décembre. L'état général se maintient bon.

Le chien a été sondé. On a obtenu 155 cc d'urine. Densité : 1070. Sucre : 12,865 gr (83 gr pour 1000 cc). Urée : 9,610 gr (60 gr pour 1000 cc).

On prend, de la carotide, 25 cc de sang. Ce sang contient, pour 1000 cc, 2,62 gr de glycose.

Le chien a été tué par la saignée.

Autopsie : Pas de suppuration, ni à la plaie abdominale, ni dans l'épiploon, qui est venu remplacer le pancréas, totalement absent. Le foie est pâle, jaunâtre. Les poumons sont normaux ; on voit de rares taches rouges, plus petites qu'une tête d'épingle, sur les divers lobes des deux poumons. Vessie est vide.

Résultats. Les résultats se trouvent consignés dans le tableau suivant :

3-e Expérience. 20 Décembre. Chien jeune, qui pèse 9500 g, est mis dans une cage. On recueille les urines.

22 Décembre. L'animal pèse 9500 gr. Température : 38°,6.

On l'endort au chloroforme et on prend 25 cc de sang de la veine jugulaire. Ce sang contient, pour 1000 cc, 0,88 gr de glycose.

PANCREATECTOMIE	INJECTION	SANG Glycose pour 1000 cc	URINE	
			Glycose pour 1000 cc	Urée pour 1000 cc
Avant		0,88 gr.	0	25,5 gr
Après	Avant	2,62 gr.	57,00 gr.	35,0 gr.
"	Après (1 heure)	1,04 gr.	20,00 gr.	12,0 gr.
"	" (6 heures)	1,40 gr.	1,15 gr.	28,0 gr.
"	" (8 heures)	1,40 gr.	2,62 gr.	26,0 gr.
"	" (24 heures)	2,96 gr.	48,00 gr.	48,5 gr.

PANCREATECTOMIE	INJECTION	UREE du SANG pour 1000 cc
Avant		0,35 gr.
Après	Avant	0,75 gr.
"	Après (1 heure)	0,65 gr.
"	" (14 heures)	0,85 gr.
"	" (18 heures)	1,125 gr.

Puis, on pratique l'ablation totale du pancréas. Après l'opération, la température tombe à 34°,5.

Le pancréas extirpé est haché au broyeur Latapie. Le hachis pèse 12,5 g. On lui ajoute 125 cc d'eau distillée et on met le tout à la glacière.

Depuis qu'il est en cage, le chien a rendu seulement aujourd'hui (avant l'opération) 450 cc d'urine. Densité : 1026. Sucre : 0. Urée : 11,475 gr (25,5 gr pour 1000 cc).

23 Décembre. L'état général du chien est très bon.

On prend le hachis du pancréas, qui est resté 24 h à la glacière (avec de l'eau distillée), et on lui ajoute 0,9 gr de NaCl. Puis, on le filtre à travers une double compresse de tarlatane.

On endort l'animal, et on prend, de la carotide, 25 cc de sang. Ce sang contient, pour 1000 cc, 2,62 gr de glycose.

On met, dans une veine jugulaire, une canule, par laquelle on injecte le filtratum, en 22 minutes. Cette injection a été commencée à 10 h 30'.

Une heure après la fin de l'injection (à 12 h), on reprend 25 cc de sang de la carotide. Ce sang renferme, pour 1000 cc, 1,04 gr de glycose.

Six heures après la fin de l'injection (à 4 h 30'), on reprend 25 cc de sang de la carotide. Ce sang renferme, pour 1000 cc, 1,40 gr de glycose.

Huit heures après la fin de l'injection (à 6 h 30'), on reprend 25 cc de sang de la carotide. Ce sang contient, pour 1000 cc, 1,40 gr de glycose.

Urines. Depuis hier, le chien a rendu 500 cc d'urine. Densité : 1032. Sucre : 28,5 gr (57 gr pour 1000 cc). Urée : 17,5 gr (35 gr pour 1000 cc).

Une heure après la fin de l'injection (à midi), on sonde l'animal et on obtient 20 cc d'urine. Sucre : 0,4 gr (20 gr pour 1000 cc). Urée : 0,24 gr (12 gr pour 1000 cc).

Six heures après la fin de l'injection (à 16 h 30'), on sonde de nouveau le chien et on obtient 90 cc d'urine. Densité : 1020. Sucre : 0,1039 gr (1,155 gr pour 1000 cc). Urée : 2,52 gr (28 gr pour 1000 cc).

Huit heures après la fin de l'injection (à 18 h 30'), on sonde encore une fois l'animal et on obtient 30 cc

d'urine. Sucre : 0,078 gr (2,62 gr pour 1000 cc). Urée : 0,78 gr (26 gr pour 1000 cc).

Température. A 10 h 30' : 38°,7 ; à 11 h (après l'injection) : 36°,3 ; à 12 h : 38° ; à 16 h 30' : 39°,1 ; à 18 h 30' : 39°,1 ; à 19 h 30' : 38°,9 ; Le chien a bu 200 cc d'eau.

24 Décembre. L'état général est bon.

On endort l'animal, et on prend, de la carotide, 25 cc de sang.

Ce sang contient, pour 1000 cc, 2,96 gr de glycose.

Urines. Depuis hier, le chien a rendu 500 cc d'urine. Densité : 1050 ; Sucre : 24 gr (48 gr pour 1000 cc) ; Urée : 24,25 gr (48,5 gr pour 1000 cc).

Température : A 10 h : 38°,9 ; à 12 h : 38°,9 ; à 15 h : 39° ; à 17 h : 39°.

Le chien a bu 450 cc d'eau et a mangé 30 gr de pain.

L'animal a ensuite servi à une autre expérience.

Résultats. Les résultats se trouvent consignés dans le tableau suivant :

4-e Expérience. (Résumé). 29 Décembre. Chienne jeune, qui pèse 10700 g, est mise dans une cage.

30 Décembre. Température: 38°,5.

On endort l'animal au chloroforme et on prend 10 cc de sang de la veine jugulaire. Ce sang contient, pour 1000 cc, 0,35 gr d'urée.

Puis, on pratique l'extirpation totale du pancréas. Après l'opération, la température est tombée à 35°,4.

Le pancréas extirpé est haché au broyeur Latapie. Le hachis pèse 13 gr ; on lui ajoute 130 cc d'eau distillée et on met le tout à la glacière.

31 Décembre. L'état général de la chienne est bon.

On prend le hachis du pancréas, qui est resté 24 h à la glacière, avec de l'eau distillée, on lui ajoute 0,9 gr de NaCl et on le filtre à travers une double compresse de tarlatane.

On endort l'animal, et on prend de sa carotide 10 cc de sang. Ce sang renferme, pour 1000 cc, 0,75 gr d'urée.

On met, dans une veine jugulaire, une canule, par laquelle on injecte le filtratum (100 cc), en 15 minutes.

Une heure, après la fin de l'injection, on reprend, de la carotide, 10 cc de sang. Ce sang contient, pour 1000 cc, 0,65 gr d'urée.

1er Janvier. A 8 h 30', c'est-à-dire à 14 heures après l'injection, on prend, de la carotide, 10 cc de sang. Ce sang renferme, pour 1000 cc, 0,85 gr d'urée.

A midi, c'est-à-dire à 18 heures après l'injection, on reprend, de la carotide, 10 cc de sang. Ce sang contient, pour 1000 cc, 1,125 gr d'urée.

Ensuite, la chienne est employée pour une autre expérience.

Résultats. Les résultats se trouvent consignés dans le tableau suivant :

PANCREATECTOMIE	INJECTION	UREE du SANG pour 1000 cc
Avant		0,35 gr.
Après	Avant	0,75 g
"	Après (1 heure)	0,65 g
"	" (14 heures)	0,85 g
"	" (18 heures)	1,125 g

Conclusions

I. L'extrait pancréatique, injecté dans une veine périphérique, produit:

1. une diminution et même une suppression passagère de l'hyperglycémie diabétique, qui peut être remplacée par de l'hypoglycémie ;
2. une diminution et même une suppression passagère de la glycosurie ;
3. une diminution de l'urée sanguine ;
4. une diminution de l'urée urinaire.

En d'autres termes, l'injection intraveineuse de l'extrait pancréatique a, pour effet, la *disparition des symptômes du diabète.*

II. L'atténuation du syndrome diabétique commence immédiatement après l'injection. Elle atteint son summum au bout de 2 heures, et se prolonge pendant environ 12 heures.

Cette découverte, qui jette une vive lumière sur la *pathogénie* du diabète, nous a donné aussi la *clef du traitement* de ce syndrome.

En ce moment, nous cherchons à rendre pratique cette méthode opothérapique, et nous exposerons nos recherches, à ce sujet, dans la prochaine édition de ce Traité.

REFERENCES

1. Lancereaux. Deux cas de diabète sucré avec altérations du pancréas. Bull. Académie de Médecine, 1877, p. 1215.
2. Lancereaux. Nouveaux faits de diabète sucré, avec altération du pancréas. Bullet. de l'Académie de médecine, séance du 8 mai, 1888.
3. Morat et Dufour admettent que les splanchniques sont des nerfs glyco sécréteurs, qui augmentent la transformation du glycogène hépatique en glycose. Mais, l'atropine (qui paralyse les nerfs sécréteurs) n'empêche pas la glycosurie par piqûre du bulbe (WERTHEIMER).
4. Nous passerons sous silence les assertions, non prouvées, de certains médecins autrichiens (FALTA, EPFINGER, RUDINGER), qui soutiennent que les glandes à sécrétion interne exerceraient entre elles une action excitatrice ou inhibitrice. Ainsi, le pancréas inhiberait les surrénales et la thyroïde, tandis que ces deux dernières glandes s'exciteraient réciproquement (?).
5. Paulesco. Le glycogène dans le diabète par extirpation du pancréas. C.R. Société de Biologie, 1920.
6. Paulesco et Michalesco. Le glycogène dans le diabète phlorizinique. C.R. de la Soc. de Biologie, 1920.

Post Scriptum

The discovery of insulin has been a great achievement in history of medicine, the highest in the last century and probably one of the biggest in the last millennium. This discovery was made by Paulesco already in 1916, but the final and complete data describing clearly all the physiological and even pharmacodynamic action of this new hormone, was published by Paulesco in two first rank publications in Paris ("*Comptes Rendus des Seances de la Société de Biologie*" – 27 July 1921 and Paris/ Liège – "*Archives Internationales de*

Physiologie et Biochimie” – 31 august 1921). The first publication of Banting and Best in their experiments carried out in animals is dated February 1922. In this publication, they had mentioned the publication of Paulescu from “*Comptes Rendus des Seances de la Société de Biologie*”, explaining why in the summer-autumn of 1921, their cumbersome initial protocole of research was changed, adopting exactly the protocol of Paulescu, evidently without mentioning the origin of this changement.

In January 1922, J.B. Collip, a biochemist included in the Canadian team with the purpose of purifying the pancreatic extract, succeeded in obtaining an extract suitable to be used in the treatment of human diabetes. With its characteristic behaviour, Banting brutally excluded Collip from the team, despite the fact of all insulin used in the treatment of diabetes until the end of 1922, when the production of insuline was taken up by Lilly Company from Indianapolis, was Collip’s pancreatic extract.

In an unbelievable hurry, the 1923 Nobel Prize for “*discovery of insulin*” was awarded to Banting and McLeod! In an unexpected conjuncture of the events, the danish physiologist August Krogh (Nobel Prize for medicine in 1920), who paid a visit to McLeod in the autumn of 1922, was the main proposer to Nobel Prize for McLeod and Banting, obtaining in exchange the right for him and Hagedorn in Danemark to produce the hormone, which in May 1922, in a Congress in Washington DC, McLeod proposed to be named *insuline*, after a suggestion made by the Belgian physiologist Jean de Meyer in 1909.

So, 20 years of hard work of Paulescu has been cancelled by a wrongly precipitated decision of a Nobel Committee. As happen in a such condition, the center of attention is completely directed towards the Nobel Prize winners. Thus, Paulescu was forgotten for almost half-a-century. The resurrection comes very late, four decades after his death in 1931.

The modest, but deep and dedicated researcher Paulescu was forgotten until 1971, when, with the occasion of the semicentenary anniversary of the discovery of insulin, an important scottish diabetologist, Ian Murray, looking carefully in the past, found that the discovery of insulin wasn’t made by Banting and Best or by Banting and McLeod, but by Paulescu. At that time, Charles Best remained the only survivor of the Canadian team (McLeod – dead in 1935, Banting – in 1941, Collip – in 1965), so that, due to his reputation, any contest regarding the discovery of insulin was considered a sacrilege. Only after his death in 1978, the Pandora’s box was opened and a large number of papers and books was published after this date on the “discovery of insulin”. Soon, will be necessary to develop a history of historiographic books, papers and documents regarding the famous discovery. Until the centenary of discovery of insulin in 2021, in the next 9 years I hope to reveal all the proofs that the discovery of insulin was made in Europe, with the contribution of many researches from France, Germany, Belgium and, of course, Romania, where, in Bucharest, Paulescu, despite the hard conditions, made indeed a big discovery.

Constantin Ionescu-Tîrgoviște

Institute of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases
“Prof. Nicolae Paulescu”, Bucharest, Romania