La quantité de glucose contenue dans le liquide sanguin oscille entre 0,08 et 0,1 à 0,17 p. 100 et peut même, dans certaines conditions d'alimentation (richesse en hydrates de carbone), atteindre et dépasser 0,2-0,3 p. 100. Les doses supérieures à ce dernier chiffre n'ont pas le temps de brûler dans le sang et s'éliminent avec les urines. L'accumulation du sucre en quantité supérieure à celle qui peut être comburée porte le nom de *glycémie* ou *melithémie* (τό μελ = miel); cet état est décelé très vite par le passage du glucose dans les urines (glycosurie ou méliturie).

La transformation du glycogène en glucose, d'après la formule

$$C^6H^{10}O^5 + H^2O = C^6H^{12}O^6,$$

s'accomplit dans l'organisme sous l'influence du protoplasma cellulaire vivant (Panormoff, Dastre, etc.). Si l'on admet la nécessité de l'intervention d'un ferment diastasique spécial, on doit reconnaître que ce ferment n'est pas sécrété par un seul organe, le foie par exemple, comme on le croyait autrefois, mais par toute cellule vivante.

La transformation ou plutôt l'oxydation du glucose en CO^2 et H^2O doit s'accomplir sous l'influence d'un ferment du type des oxydases, qui se trouve dans le sang et principalement dans les leucocytes. Les recherches de Salkowsky, d'Abelous et Biarnès, de Portier sur les oxydases animales, ont fait naître l'espoir de découvrir le processus de l'oxydation permanente du sucre dans le sang.

A l'état normal, la plus grande partie du sucre alimentaire, saccharose, glucose ou lactose, est assimilée par l'organisme. La proportion du sucre qui peut subir ce processus (« coefficient d'utilisation ») varie, non seulement suivant les sujets, mais encore chez le même individu.

Elle dépend de l'espèce du sucre, de l'état de repos ou d'activité de l'organisme et de beaucoup d'autres conditions mal définies. La dose maximum du sucre assimilé, appelée limite d'assimilation (Hofmeister), ne présente pas un chiffre stable; elle peut osciller entre 50 et 350 grammes. Les quantités qui sont au-dessus de ce maximum passent dans les urines et y sont facilement décelées par les réactifs ordinaires. D'après les recherches récentes de Linossier et Roque, le saccharose possède le « coefficient d'assimilation » du sucre le plus bas, et le lactose le plus élevé; autrement dit, c'est le saccharose qui passe le plus facilement et en plus grande quantité dans les urines, puis vient le glucose et en dernier lieu le lactose. Ainsi, par exemple, l'ingestion de 100 grammes de sucre a donné lieu à une élimination de sucre urinaire de 2,4 gr. pour le saccharose, de 0,74 gr. pour le glucose et de 0,69 gr. pour le lactose (Linossier et Roque). Le coefficient d'assimilation a été, dans ces cas, 97,6 pour le saccharose, 99,06 pour le glucose, 99,31 pour le lactose. Après l'ingestion d'une quantité de sucre supérieure au coefficient d'assimilation, chacune des trois espèces de sucre s'élimine isolément et le saccharose est alors toujours accompagné d'une petite quantité de glucose. Il est donc permis de parler de *saccharosurie, de glycosurie et de lactosurie physiologiques*. On peut observer la saccharosurie physiologique chez les personnes qui ingèrent de grandes quantités de sucreries (sucre de canne sous tous les aspects, bonbons, etc.). Il faut cependant ne pas perdre de vue que les limites d'utilisation et le coefficient d'assimilation sont sujets à de très grandes variations individuelles. Tel individu a déjà du sucre dans les urines, après l'ingestion de 50-70 gr., tel autre n'en a qu'après l'ingestion de 200-300 grammes de sucre. Les personnes frappées par la goutte ou par l'obésité ont plus de difficultés à assimiler le sucre alimentaire. D'après les observations de Lievin, le même phénomène s'observe chez les alcooliques. Les deux premières heures après l'ingestion du sucre, son élimination n'est pas encore considérable; elle atteint le maximum 4 heures après l'ingestion et cesse tout à fait au bout de 7 à 8 heures. Bouchard a montré que, dans les conditions habituelles, le pouvoir que possèdent les tissus de détruire le sucre du sang subissait des variations avec l'âge : plus l'individu est jeune, plus grand est son coefficient d'utilisation du sucre glucose.

On observe parfois, chez des individus d'apparence normale soumis à une ingestion de sucre, non seulement l'élimination rapide de ce sucre par l'urine, mais encore son élimination sous la forme de glucose, quelle que soit la nature du sucre ingéré. Nous verrons plus loin que ce phénomène se montre régulièrement chez les diabétiques.

Dans ces derniers temps, la dégénérescence hydrocarbonée envisagée comme *phénomène pathologique* a fait l'objet de nombreuses recherches, grâce, il faut le reconnaître, à l'impulsion nouvelle donnée par les travaux de Pachoutine, d'Ehrlich et de Frerichs. Elle se présente à l'état de dégénérescence glycogénique ou glucosique ou sous la forme glycogéno-glucosique. Ces différentes variétés de dégénérescence hydrocarbonée peuvent se déceler, tantôt par la constatation du glycogène dans les tissus en proportions anormales, tantôt par celle de la présence du sucre dans le sang ou mieux encore dans les urines. La transformation rapide du glycogène en glucose, sur le cadavre ou dans les organes et les néoformations pathologiques extirpés du corps, *ne permet de constater la dégénérescence glycogénique que sous le couvert de certaines précautions*. Quand le glycogène s'est déjà transformé en sucre, la dégénérescence glycogénique ne peut être décelée que par la constatation de quantités de sucre tout à fait anormales dans les urines ou dans les organes soumis à l'examen. On peut encore dépister cette variété de lésion en tenant compte des modifications morphologiques subies par la cellule, malgré la disparition préalable du glycogène lui-même.

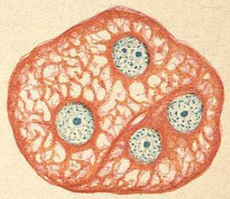

Fig. 114. — Cellule normale du foie, chargée de glycogène. Après dissolution du glycogène dans l'eau, la cellule a pris un aspect aréolaire qui laisse reconnaître les fibrilles du protoplasma (Colorat. par le carmin et la méthode de Gram).

Pendant la vie, le glycogène se trouve probablement à l'état diffus dans le corps de la cellule et comme en dépôt dans son protoplasma; après la mort de la cellule,

la coagulation du paraplasme fait passer le glycogène, semi-liquide et visqueux, à l'état de globes et blocs séparés, lesquels sont fixés lorsque l'on traite la cellule par l'alcool, ou bien se dissolvent quand on fait agir l'eau.

On peut supposer que le glycogène se trouve dans les tissus en combinaison avec un satellite quelconque, et que de cette combinaison plus ou moins intime dépend sa solubilité variable dans l'eau, sa décomposition plus ou moins facile dans les tissus exposés à l'air et enfin sa colorabilité plus ou moins intense par l'iode (Pachoutine, Krawkoff, Czerny, Kistiakowsky, etc.). Ainsi, le glycogène du foie, des muscles, des globules de pus et des néoformations diverses, est très soluble dans l'eau, tandis que celui des chondroblastes, des chondromes et de certains sarcomes présente une solubilité moins grande et se décompose plus difficilement dans les tissus après la mort (Ehrlich, Langhans, Kulz, etc.).

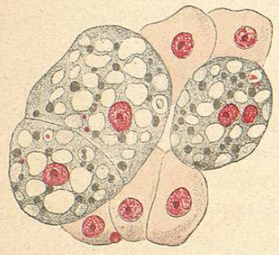

Fig. 115. — Dégénérescence glycogénique des cellules hépatiques. Après dissolution du glycogène dans l'eau, les cellules ont pris un aspect vacuolaire; elles renferment également une petite quantité de graisse colorée par l'acide osmique (Gross. 500 diam.).

Parfois le glycogène se montre en abondance, non seulement dans la cellule elle-même, mais encore dans *le noyau cellulaire :* tel est le cas dans les noyaux des cellules hépatiques, au cours du diabète sucré. Ces noyaux présentent alors assez souvent l'aspect de dégénérescence vacuolaire. Frerichs a déjà observé cette vacuolisation des noyaux cellulaires hépatiques marchant de pair avec l'accumulation du glycogène dans les cellules. L'un de nous (Podwyssotsky) a pu se convaincre de l'exactitude de cette observation dans plusieurs cas de diabète.

Si on place un organe, riche en glycogène, dans l'eau ou dans l'alcool très faible, le glycogène se dissout et la solution se colore, par l'adjonction de quelques gouttes de teinture d'iode, en rouge-brun (Cl. Bernard). On a proposé plusieurs réactifs à base d'iode pour la coloration des granulations de glycogène, fixées dans les cellules et les tissus par l'alcool, et notamment la solution de Lugol, la glycérine et la gomme iodées et le sérum iodé (Barfurth, Ehrlich, Lawdowsky). On éclaircit ces préparations en les montant dans la glycérine. On ne peut en effet utiliser pour cet éclaircissement l'action des essences, parce que l'intervention préalable de l'alcool pour la déshydratation chasse complètement l'iode et décolore le glycogène. Pour éviter cette décoloration, on peut recommander pour la déshydratation la teinture d'iode ordinaire additionnée de son volume d'alcool absolu; elle déshydrate alors, sans décolorer le glycogène. Langhans conseille d'employer l'essence d'origan de préférence à toutes les autres, parce qu'elle ne décolore pas le glycogène.

On peut avoir recours, pour le durcissement des tissus et la fixation du glycogène, à la solution de formaline à 5-7 p. 100 (pendant 24 heures) d'abord, et ensuite à l'alcool absolu pendant 24 heures (Brault).

La *présence pathologique du glycogène* n'est point rare dans les organes et tissus enflammés (poumons, peau, cerveau, testicules, muscles), autour des foyers de nécrose (Sotnitchevsky, Pachoutine, Ehrlich, Salmon et autres); dans beaucoup de tumeurs (cancers, chondromes,

endothéliomes, myomes et surtout sarcomes) (Marchand, Langhans, Driessen, Verneuil, V. Best, Brault, Behr, etc.); dans le foie, les reins (surtout dans les anses de Henle), les muscles et tous les autres organes des diabétiques (Pachoutine, Krawkoff, Wolkoff, Ehrlich, Straus, Fichtner, etc.). On a pu en trouver dans tous ces organes une quantité notable, tantôt immédiatement par l'étude microscopique, à

Fig. 116. — Sarcome du testicule. Les cellules néoplasiques en masse compacte sont chargées de glycogène (Gross. 4 diam.). (D'après Brault).

Fig. 117. — Cellules isolées de la tumeur précédente, contenant un noyau et de grosses gouttes de glycogène (Gross. 550 diam.). (D'après Brault).

l'aide de la réaction de l'iode, tantôt à la suite d'une analyse chimique, par la méthode d'extraction du glycogène des tissus. On a prêté dans ces derniers temps, grâce surtout aux travaux de Brault, une attention particulière à la richesse en glycogène de quelques tumeurs (cancer, sarcome), surtout dans les points d'active prolifération des éléments du néoplasme. Le glycogène se dépose dans l'intérieur de la cellule et ne se rencontre que rarement dans le tissu interstitiel. L'accumulation de l'hydrate de carbone constitue ici une réserve de matériaux nutritifs.

La présence du *glycogène dans les globules blancs du sang* et *dans les*

globules de pus offre un intérêt spécial. Mise à l'ordre du jour par les recherches de Gabritchewsky et Czerny (1893), et reprise récemment par Salmon, cette étude promet d'éclairer quelques-uns des points obscurs que comportent les théories des mutations organiques des hydrates de carbone. Tandis que les globules blancs du sang des sujets sains sont privés de glycogène, les leucocytes, dans les états morbides accompagnés de cachexie, de leucocytose cachectique et hydrémique, dans la furonculose des enfants, etc., dans l'anémie progressive, dans la pneumonie catarrhale chronique, dans les catarrhes chroniques de l'estomac et de l'intestin, etc., renferment une grande quantité de cette substance.

Les recherches expérimentales de Czerny ont montré qu'on pouvait constater la présence du glycogène dans nombre de leucocytes (chez le chien), par la réaction microscopique, deux jours après une forte saignée. Le glycogène apparaît aussi dans les leucocytes du sang, quelque temps (1/2-2 jours) après l'injection sous-cutanée d'essence de térébenthine ou de nitrate d'argent ayant provoqué un abcès. Si on l'incise 2-3 jours après l'ouverture de l'abcès, le glycogène disparaît des leucocytes. La proportion de cet hydrate de carbone dans le pus des abcès est en moyenne de 74 milligrammes pour 100 grammes de liquide. Pour rechercher la présence du glycogène dans les leucocytes, il suffit d'étaler le pus sur des lamelles et de placer celles-ci, à demi desséchées, dans un petit bocal bouché à l'émeri et contenant des cristaux d'iode. Au bout de une à deux heures, les globules blancs chargés de glycogène ont pris la teinte acajou.

La *dégénérescence glucosique* est primitive quand la molécule d'albumine se dédouble anormalement avec formation immédiate de sucre. Le fait a été mis hors de doute par l'expérience de Quinquaud, qui a constaté que les chiens en inanition et dont le foie ne contient plus de glycogène continuent de fabriquer, après hémorragie, de grandes quantités de glucose. La dégénérescence glucosique est secondaire quand le glycogène apparaît d'abord et se transforme ultérieurement en glucose dans les tissus. Comme nous l'avons dit plus haut, on peut juger de la dégénérescence glucosique, tantôt par l'accumulation de glucose dans le sang (*glycémie*), tantôt par l'élimination urinaire du sucre (*glycosurie*). La recherche, dans ce dernier cas, sert d'habitude de moyen de diagnostic de la dégénérescence glucosique ou, d'une manière plus générale, de la dégénérescence hydrocarbonée des tissus.

Cependant, *toutes les glycosuries ne sont pas les témoins obligés d'une perversion organique de cette nature.* On sait que la glycosurie peut être le

résultat d'un simple repas copieux, riche en hydrates de carbone (*glycosurie alimentaire*). Seuls doivent être regardés comme l'expression d'une *dégénérescence glycosique* ou hydrocarbonée les cas de glycosurie qui s'accompagnent du dédoublement actif des substances albuminoïdes, reconnaissables à la proportion anormale d'azote et de soufre contenue dans l'urine. C'est pourquoi on divise les cas de glycosurie pathologique en deux catégories assez bien tranchées : la forme passagère, relativement bénigne, et la forme grave.

Il n'est pas toujours facile de connaître le mode pathogénique suivant lequel procèdent les cas de glycosurie passagère. Le ralentissement ou l'arrêt complet des oxydations, l'hyperfonctionnement hépatique, la dégénérescence hydrocarbonée de quelques tissus, les intoxications, l'altération de la fonction rénale, etc., interviennent avec une importance variable.

Depuis la fameuse expérience de Cl. Bernard (1849) provoquant la glycosurie passagère par la piqûre du quatrième ventricule, bien des observateurs ont réussi à déterminer la sécrétion d'urines sucrées par des traumatismes portant sur divers points du système nerveux. Les couches optiques, les pédoncules cérébraux, la protubérance, les pédoncules cérébelleux moyens et inférieurs, le bulbe, certaines régions de la moelle, le nerf sciatique, certains ganglions et filets du sympathique, les rameaux du plexus solaire, etc., sectionnés, arrachés ou traumatisés, ont montré à divers expérimentateurs la glycosurie consécutive à l'opération. Cl. Bernard avait provoqué l'apparition du sucre dans l'urine par l'excitation électrique du bout central du pneumogastrique. Arthaud et Butte, produisant une névrite du bout périphérique de ce nerf, ont occasionné un trouble profond de la nutrition, caractérisé par la glycosurie, l'azoturie, l'amaigrissement et les autres signes polyuriques, polydipsiques, polyphagiques du diabète. Lepine et Barral ont observé l'hyperglycémie chez le chien soumis à l'électrisation du bout périphérique des nerfs du pancréas.

A côté des glycosuries nerveuses, passagères en général, il faut placer les glycosuries toxiques observées dans le cours des maladies infectieuses (choléra, fièvre paludéenne, érysipèle, pneumonie, etc.) ou provoquées par certains poisons. Le chloroforme, la méthyldelphinine, le nitrobenzol, le nitrite d'amyle, l'acide chlorhydrique, l'acide phosphorique, la térébenthine, le sublimé, le nitrate d'urane, la morphine, la strychnine, l'hydrate de chloral, etc., ont le pouvoir de produire la glycosurie.

Le mode d'action de ces divers poisons est complexe. Les uns, comme

la strychnine (LANGENDORF), agissent en activant la transformation du glycogène hépatique en glucose, d'autres poisons en ralentissant la consommation du sucre. C'est probablement par l'inactivité du système musculaire, dont les nerfs moteurs sont paralysés, que le curare amène la glycosurie. C'est peut-être par ce procédé qu'interviennent le chloroforme, le chloral, l'alcool, l'éther, etc.) et peut-être aussi par leur faible pouvoir osmotique. Les acides qui provoquent la glycosurie agissent probablement en entravant la combustion du sucre par la diminution de l'alcalinité des humeurs. Les expériences récentes de SENFF et STRAUB semblent démontrer que la cause de l'apparition du sucre, dans l'intoxication par l'oxyde de carbone, réside dans la dégénérescence glycogénique que ce poison provoque.

La glycosurie que MERING a fait apparaître par l'adjonction de phloridzine à la nourriture des animaux, et la glycosurie expérimentale que MERING, MINKOWSKI et, bientôt après, LEPINE, THIROLOIX et beaucoup d'autres ont produite par l'extirpation totale du pancréas, offrent, au point de vue de la pathogénie de ce symptôme, un intérêt particulier.

Les observations de MERING, confirmées par THIEL, E. NEISSER, WOLKOFF, GRAWIROWSKI, et dernièrement par KÜLZ et WRIGT, MORITZ, PRAUSNITZ, BARSKY, CHANTEMESSE, OUCHINSKY, LUSK, etc., ont démontré que le glucoside phloridzine, tiré de l'écorce des pommiers et poiriers, ingéré par les animaux, amène, au bout de deux à trois heures, une glycosurie très prononcée : la quantité de sucre urinaire peut atteindre 15 p. 100 et plus. Un fait important pour la théorie de la dégénérescence glucosique est que la production du sucre se fait, dans la glycosurie phloridzinique, *indépendamment de la nature des aliments* et de la fonction du foie. Elle a lieu dans le jeûne complet de l'animal et en l'absence de toutes réserves d'hydrates de carbone. La sécrétion urinaire sucrée se montre avec non moins de certitude quand l'alimentation de l'animal en expérience est exclusivement composée de matières albuminoïdes ou encore de graisse. Elle ne cesse que deux ou trois jours après la prise de la phloridzine. En continuant à faire ingérer cette substance, on maintient les animaux dans un état semblable à celui des malades atteints d'un diabète très grave.

MORITZ et PRAUSNITZ ont étudié les mutations nutritives dans ce diabète expérimental. Ils ont vu qu'en cas de jeûne, la destruction de l'albumine des tissus est considérable, comme en témoigne la proportion énorme d'azote et de soufre que l'on trouve dans l'urine. L'administration de la graisse protège mal contre cette dénutrition ; celle des hydrocarbures est plus utile ; mais seul le régime alimentaire riche en albuminoïdes s'oppose à la consomption rapide des tissus.

MINKOVSKY a fait sur ce diabète expérimental une observation curieuse. Il a vu que la glycosurie si abondante n'était pas le résultat d'une glycémie exagérée, et il a supposé, pour expliquer le passage du sucre dans l'urine, l'existence d'une lésion de l'épithélium rénal provoquée par la phloridzine. A l'état ordinaire, comme on sait, le sucre, contenu dans le sang dans la proportion de 0,05 à 0,15 p. 100, n'est pas éliminé par les reins; il est retenu par l'épithélium fonctionnant normalement. La phloridzine paraît troubler ce pouvoir cellulaire.

Il serait erroné cependant de chercher l'explication de la glycosurie phloridzinique dans la seule altération de la fonction rénale, comme certains auteurs sont enclins à le faire. L'élimination de grandes quantités de sucre sous l'influence de la phloridzine, même pendant l'inanition, et quand toutes les provisions d'hydrates de carbone de l'organisme sont épuisées, constitue un élément de présomption en faveur de l'existence d'une dégénérescence hydrocarbonée de l'albumine des tissus.

Cependant, le rôle important que joue l'altération de la fonction rénale dans la glycosurie phloridzinique est prouvé par les expériences de MINKOVSKY, de SCHABADE, etc., sur la ligature des uretères et sur l'extirpation des reins chez les chiens soumis à l'ingestion de phloridzine. Si la glycosurie ne prenait pas une de ses sources principales dans le tissu des reins, l'extirpation de ces organes, la ligature de l'artère rénale ou de l'uretère chez les animaux en expérience, auraient pour conséquence l'accumulation du sucre dans le sang. Or, cette accumulation fait, en pareil cas, complètement défaut.

En solution aqueuse faible, la phloridzine chauffée à l'ébullition prend une molécule d'eau et se dédouble en une variété de sucre dextrogyre, la phlorose, et un éther composé, la phlorétine :

$$C^{21}H^{24}O^{10} + H^2O = \underset{\text{(phlorose)}}{C^6H^{12}O^6} + \underset{\text{(phlorétine)}}{C^{15}H^{14}O^5}.$$

Chauffée à l'ébullition en présence de la potasse caustique, la phlorétine se décompose en phloroglucine ($C^6H^6O^3$) et en un homologue de l'acide salicylique, l'acide phlorétique ($C^3H^{10}O^3$). Il est très probable que, dans l'organisme, la phloridzine se dédouble aussi en phlorétine et en phlorose. Une partie du sucre urinaire peut provenir, dans ce cas, directement de la phloridzine. Mais toute la teneur en sucre de l'urine ne peut être mise sur le compte de la phlorose, car, pour une dose de phloridzine, la quantité de sucre urinaire est 3 à 4 fois plus grande que celle que pourrait fournir la décomposition de ce glucoside. Enfin, la preuve la plus décisive est donnée par cette constatation, que la glycosurie s'observe aussi quand l'animal ingère la phlorétine, c'est-à-dire une substance qui n'a plus une seule molécule d'hydrocarbure.

Une glycosurie comparable à la glycosurie phloridzinique, et peut-être encore plus considérable que cette dernière, est provoquée par l'ingestion stomacale ou l'injection intra-veineuse d'*oxalate d'ammoniaque* (KOBERT et KROHL). Cette glycosurie persiste pendant 2 ou 3 jours.

Contrairement à la glycosurie phloridzinique, qui est passagère et qui ne dure que tant que cette substance n'est pas éliminée de l'organisme, la *glycosurie consécutive à l'extirpation du pancréas* persiste pendant toute la