

fonctions digestives, mais en tant que glande vasculaire sanguine. Il y a longtemps qu'on a constaté à l'autopsie de certains diabétiques des altérations du pancréas (atrophie ou dégénérescence graisseuse des cellules, avec ou sans sclérose du tissu conjonctif, avec ou sans formation de calculs dans les canaux excréteurs). Bouchardat supposait que le pancréas devait être fréquemment altéré, quoiqu'on ne connût alors que les faits de Cowley, Elliotson, Bright. Depuis cette époque Griesinger, Hartsen, Fles, Recklinghausen, Frerichs, Klebs, Hartrack, Kün, Schaper, Cantani, Silver, Friedreich, Haas, Lecorché, Lancereaux surtout, G. Bouisson (1), ont apporté des observations qui démontrent que les altérations du pancréas ne sont pas rares chez les diabétiques. D'après le relevé de Seegen, sur 50 observations, le pancréas était 15 fois malade. On fut donc amené à penser que, dans les cas où existe une altération du pancréas, elle est plutôt la cause que la conséquence du diabète. L'honneur revient à M. Lancereaux d'avoir montré que les cas dans lesquels l'autopsie a révélé la lésion du pancréas s'étaient comportés cliniquement d'une manière toute spéciale; il s'agit toujours de diabètes graves, avec consommation rapide. A la suite des recherches de M. Lancereaux, l'existence d'une catégorie particulière, le diabète maigre ou pancréatique, a été admise. Lancereaux reconnaît trois types distincts : le diabète *nerveux* celui qu'a étudié surtout Cl. Bernard; le diabète *maigre*, qu'il rattache aux lésions du pancréas, avec un début brusque, avec amaigrissement rapide, des symptômes très accusés, amenant la mort en 2 ou 3 ans; le diabète *gras* ou *arthritique*, héréditaire, lié en général à l'obésité, permettant 20, 30, 40 ans d'existence et amélioré par le régime, l'exercice, l'hydrothérapie.

Mais, par quel mécanisme l'annihilation des fonctions du pancréas produit-elle le diabète? — Plusieurs explications ont été proposées.

Popper dit qu'à l'état normal les acides gras résultant du dédoublement intestinal des graisses sous l'influence du suc pancréatique s'unissent à des dérivés du glycogène pour former des sels biliaires et l'acide cholalique; si le pancréas ne sécrète plus, le glycogène se trouve transformé en sucre et la glycémie est constituée.

M. Bouchard avait supposé que le pancréas malade, au lieu de contribuer comme à l'état normal à transformer en sucre les aliments amylacés, ne peut plus produire qu'un sucre mal élaboré, impropre à être fixé dans le foie ou utilisé par les tissus.

Il a pensé encore que l'inanition, résultant de l'élaboration incomplète des aliments azotés, quand le pancréas est malade, pourrait vicier les éléments anatomiques et ne plus leur permettre de consommer le sucre, qui s'accumulerait dès lors dans le sang.

Il a émis enfin l'hypothèse que, dans les cas où l'excrétion du pancréas se trouve interrompue par un calcul ou une tumeur comprimant le canal excréteur, la résorption par le sang d'un ferment accumulé dans l'organe et l'arrivée de ce ferment dans le foie activeraient la transformation du glycogène en sucre.

La théorie pancréatique du diabète, qui repose au point de vue clinique sur les observations des auteurs énumérés plus haut, a trouvé un appui dans les faits expérimentaux publiés en juin 1889, au 62^e Congrès des médecins alle-

(1) *Bull. de la Société anat.*, janv. 1890.

mands à Heidelberg, par MM. Minkowski et V. Mering, qui à diverses reprises ont fait connaître depuis des résultats confirmatifs (1). Minkowski et Mering ont réussi à produire, par l'ablation du pancréas, non pas seulement une glycosurie transitoire, déjà obtenue par divers physiologistes, mais un véritable diabète, incurable, accompagné de phénomènes identiques aux symptômes du diabète humain, et conduisant fatalement les animaux à la mort. Leurs conclusions peuvent se résumer ainsi : l'ablation totale du pancréas chez le chien produit sans exception un diabète durable. La glycosurie, qui apparaît dès les premières heures après l'opération, atteint son maximum deux ou trois jours après. Le diabète ne se produit pas, si on laisse plus du dixième du volume total du pancréas et même un douzième (Shabad *in Wrath*, 1892); il n'est pas non plus provoqué par la simple ligature des conduits excréteurs du pancréas.

En greffant des fragments de pancréas à des chiens, on peut leur enlever le reste de leur propre pancréas sans qu'ils deviennent diabétiques, mais le diabète apparaît si on enlève la greffe ou si on lie ses vaisseaux (Minkowski, *Berlin. Med. Woch.*, 9 mai 1892) — Hédon (*Soc. de biol.*, juillet et octobre 1892).

Les résultats de Mering et Minkowski ont été confirmés par M. Lépine (2), et par M. Hédon.

M. Lépine a construit une théorie complète sur la propriété qu'aurait le sang normal de détruire constamment la glycose par l'action d'un ferment issu du pancréas : cette propriété, qu'il a appelée *pouvoir glycolytique* (3), serait constamment diminuée dans le diabète et même dans toutes les hyperglycémies et glycosuries transitoires. Ce pouvoir glycolytique serait le résultat du passage dans le sang de ce ferment pancréatique.

Les arguments de M. Lépine sont les suivants : quand, à l'exemple de Mering et Minkowski, il a enlevé le pancréas complètement, il a constaté dans plus de 40 expériences que le sucre apparaissait dans l'urine 8 heures après et quelquefois même plus tôt; ce résultat est dû à la suppression d'une fonction spéciale jusqu'ici inconnue du pancréas (4). La nature de cette fonction peut être déduite de ce fait que, chez le chien en digestion, la lymphe du canal thoracique et le sang de la veine porte sont doués d'un pouvoir glycolytique considérable que ne possèdent pas, à beaucoup près, le sang de la veine splénique et le sang artériel ou le sang veineux en général.

M. Lépine invoque aussi les recherches histologiques de M. Renaut (5) sur la structure du pancréas; d'après le professeur lyonnais, cet organe diffère des glandes salivaires en ce que les cellules sont ordonnées par rapport aux vaisseaux et non par rapport aux conduits excréteurs, disposition anatomique qui expliquerait d'une manière satisfaisante comment le pancréas peut remplir en partie le rôle de glande vasculaire sanguine, c'est-à-dire de glande susceptible de verser dans le sang une partie de ses produits d'élaboration.

M. Laguesse (de Lille) considère comme agents de la sécrétion interne du pancréas les îlots de Langerhans ou îlots endocrines, ou pseudo-follicules du pancréas, qui représentent la partie persistante et sans cesse renouvelée de la glande embryonnaire, formée, avant l'apparition des acini, de cordons cellulaires

(1) *Berliner Klin. Wochenschr.*, 28 févr. 1890.

(2) *Lyon médical*, 29 mai 1889, déc. 1889 et 19 janv. 1890.

(3) *Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, 8 avril 1890; 25 juin 1890. — Thèse de M. BARRAL, Lyon, 1890. — LÉPINE et BARRAL, *Acad. des sciences*, 19 janv. 1891.

(4) LÉPINE, *Lyon médical*, déc. 1889.

(5) Essai d'une nomenclature méthodique des glandes. *Arch. de Physiol.*, 1881.

ou anastomosés et ne possédant qu'une sécrétion interne (*Soc. de biol.*, 26 octobre 1895).

M. Lépine se déclare porté à *supposer* que l'activité de la cellule pancréatique pourrait être bipolaire et qu'à chacun des pôles pourrait être dévolue une fonction différente; par son extrémité interne, elle verserait dans les canalicules excréteurs le suc pancréatique avec son triple ferment depuis longtemps connu, et par sa base ou extrémité externe en rapport avec les vaisseaux, elle transmettrait au sang veineux et à la lymphe le ferment glycolytique. Ce ferment ne peut être, suivant M. Lépine, qu'un ferment soluble. On ne peut considérer le pouvoir glycolytique comme une *propriété vitale* de l'albumine du sang, ainsi que l'a pensé M. Arnaud; car une propriété vitale ne peut se transporter. Or le pouvoir glycolytique passe du pancréas au sang, et du sang il peut être transporté à de l'eau salée avec laquelle on a lavé les globules, après avoir séparé ceux-ci du plasma par centrifugation. Tandis que le sucre est dans le plasma, le ferment glycolytique, ajoute M. Lépine, est contenu dans les globules, et plus spécialement dans les globules blancs, puisque le pouvoir glycolytique existe dans le chyle qui ne renferme presque pas de globules rouges et puisqu'après la centrifugation ce sont les portions les plus riches en globules blancs qui possèdent au plus haut degré le pouvoir glycolytique. M. Lépine admet d'ailleurs que les tissus, les muscles notamment, peuvent détruire par eux-mêmes la glycose; mais des expériences fort nombreuses de circulation artificielle lui font penser que les tissus détruisent plus de sucre quand le sang qui les irrigue est riche en ferment glycolytique, celui-ci jouant, comme les ferments solubles jusqu'ici connus, le même rôle que jouent, dans les combinaisons chimiques, la chaleur, l'électricité, etc. Le pancréas ne peut être, ajoute M. Lépine, la source exclusive du ferment glycolytique, puisque, après son ablation, le sang possède encore un certain pouvoir glycolytique; certaines glandes intestinales pourraient avoir une action accessoire ou vicariante, mais le rôle du pancréas est prédominant⁽¹⁾.

Il y a eu des opinions dissidentes :

M. N. de Dominicis⁽²⁾ n'avait d'abord pas obtenu des résultats absolument conformes. Il n'a vu le diabète apparaître que dans quelques cas d'ablation totale du pancréas, et seulement 20 à 50 jours après l'opération; ce diabète avait d'ailleurs les allures du diabète de l'homme. Dans un travail ultérieur⁽³⁾ il confirme que l'ablation totale du pancréas produit constamment des troubles de la nutrition profonds (polyphagie, polydipsie, polyurie, amaigrissement, lésions cutanées, chute des poils); mais la glycosurie est inconstante, ayant manqué

(1) La pathogénie du diabète. *Revue scientifique*, 28 févr. 1891. — Consulter aussi sur la question : E. HÉDON, Extirpation du pancréas. Diabète sucré expérimental. *Arch. de méd. expér.*, janv. 1891. — Sur les phénomènes consécutifs à l'altération du pancréas déterminée expérimentalement par une injection de paraffine dans le canal de Wirsung. *Acad. des Sc.*, 6 avril 1891. — Sur la production de la glycosurie et de l'azoturie après l'extirpation totale du pancréas. *Acad. des Sc.*, 4 mai 1891, et *Soc. de biol.*, *passim*, 1892. — E. GLEY, Sur les troubles consécutifs à la destruction du pancréas. *Acad. des Sc.*, 1891. — Effets de la destruction lente du pancréas. *Soc. de biol.*, nov. 1892. — LANCEREAUX et THILOLOIX, Ablation presque complète du pancréas. Diabète. *Bull. Acad. de méd.*, 29 sept. 1891. — THILOLOIX, Le diabète pancréatique. Thèse de Paris, 1892. — Effets de la suppression lente du pancréas. Rôle des glandes du duodénum. *Mém. de la Soc. de biol.*, oct. 1892. — Note sur la physiologie du pancréas. *Arch. de phys.*, oct. 1892. — Greffe pancréatique. *Soc. de biol.*, déc. 1892.

(2) *Giorn. intern. de sc. med.*, 1889, p. 801.

(3) Ancora sul diabete pancreatico. *Giorn. intern. de sc. med.*, 1891; *Arch. de méd. expér.*, V. 4, Sur la pathogénie du diabète.

15 fois sur 54 animaux, privés de pancréas. Il attribue les phénomènes à la vicieuse évolution digestive que cause le défaut du suc pancréatique dans l'intestin.

M. Rémond (de Metz) a publié des expériences faites avec M. Marinesco et Chaput, en juillet 1889 et hiver 1890, qui ne sont pas en accord complet avec celles de Mering et Minkowsky, Lépine et Hédon. D'après M. Rémond, l'ablation totale du pancréas peut produire le diabète immédiatement, mais celui-ci peut manquer, au moins pendant les 5 jours qui suivent l'opération. L'ablation partielle du pancréas peut aussi produire le diabète, mais non pas constamment. Il en est de même de la ligature des canaux pancréatiques. Le diabète peut faire défaut, si on vient à enlever un pancréas préalablement sclérosé par la ligature de ses canaux, qui entraîne à la longue une cachexie mortelle, avec alopécie, déjà signalée par Cl. Bernard. M. Rémond conclut que les faits de Minkowski et Mering ne peuvent être érigés en loi. Il rejette d'une manière formelle, en s'appuyant sur ses expériences, l'interprétation de M. Lépine. Celui-ci, nous l'avons dit, pense que le pancréas produit à l'état normal un ferment qui, résorbé par le sang, irait soit contribuer à la destruction de la glycose, soit participer à l'élaboration parfaite de la matière glycogène. Avec Musculus, Mering, il faudrait admettre alors que la transformation du glycogène en glycose se fait en plusieurs temps, transformation en maltose, en ptyalose, et que c'est le ferment pancréatique qui provoque la transformation définitive. Quand le pancréas est enlevé, le glycogène imparfaitement transformé ne fournit plus qu'un sucre impropre à la combustion et qui ne peut que s'éliminer par le rein. A l'appui de sa théorie, M. Lépine a cité une expérience dans laquelle le sang de deux chiens à jeun depuis 60 heures est abandonné en présence d'une même quantité d'empois d'amidon; l'un de ces chiens était sain, l'autre avait subi l'extirpation du pancréas. Le sang du second transforme six fois moins de sucre que celui du premier pendant le même temps. Mais, s'il suffit que les ferments sécrétés par le pancréas ne soient plus résorbés par le sang pour que le glycogène cesse de s'y transformer en sucre oxydable, quand la glande a été totalement détruite par la sclérose, comment se fait-il que le diabète n'apparaisse pas? dit M. Rémond. D'autre part, la ligature des conduits pancréatiques, qui ne s'oppose pas à la résorption des ferments pancréatiques par le sang, ne devrait pas être suivie de diabète, et pourtant M. Rémond a vu cette ligature amener le diabète. La conclusion de celui-ci est que, si les lésions pancréatiques et le diabète s'associent fréquemment, ces deux ordres de faits peuvent exister l'un sans l'autre.

Ajoutons que l'opinion de M. Lépine sur la cause de la disparition du sucre dans le sang a été contredite par M. Arthus, pour qui la glycolyse est un phénomène de fermentation chimique. Le ferment glycolytique ne préexiste pas dans le sang circulant; il se forme dans le sang en dehors des vaisseaux aux dépens des éléments figurés autres que les globules rouges. Le ferment glycolytique présente une parenté évidente avec le fibriniférent. La glycolyse, comme la coagulation du sang, est un phénomène cadavérique⁽⁴⁾.

M. Gley a dit aussi que l'opinion de M. Lépine n'est qu'une hypothèse que les faits démentent (*Société de biologie*, 18 avril 1891).

On peut encore citer la double hypothèse de Klebs : l'inflammation du

(4) M. ARTHUS, Sur le ferment glycolytique. *Soc. de biol.*, 8 mai 1894.

pancréas envahirait le plexus cœliaque et les troubles des cellules ganglionnaires provoqueraient le diabète, à moins que le plexus cœliaque primitivement lésé ne produise à la fois le diabète et des troubles circulatoires des branches de l'artère cœliaque aboutissant à l'atrophie du pancréas.

L'extirpation du pancréas n'empêche pas la piqûre du bulbe de produire son effet habituel. Il en est de même de l'action de la phloridzine (Minkowski et Hédon (*Soc. de biol.*, 1894).

Gley et Charrin rapprochent le diabète expérimental et celui de l'homme au point de vue de la clinique, des lésions du foie, du rein, de l'intestin et de la fréquence des infections (*Soc. de biol.*, 1895).

L'indépendance physiologique des ferments nombreux du pancréas est prouvée pour deux d'entre eux par Dastre, qui a obtenu par macération rapide une solution riche en ferment amylolytique, indigente en ferment protéolytique, tandis que la seconde macération extrait des sucs riches en trypsine, pauvres en ferment amylolytique. Sous l'influence du jeûne, le ferment amylolytique disparaît, le protéolytique subsiste (*Soc. de biol.*, 1895).

Thioloix, considérant les faits nombreux de sclérose pancréatique totale sans diabète maigre et de diabète maigre sans lésions du pancréas, et la possibilité de provoquer par les injections l'atrophie totale du pancréas sans glycosurie, tandis que les lésions destructives profondes qui intéressent les plexus nerveux inclus dans la glande ou voisins d'elle (section, ablation partielle ou presque totale) amènent communément le diabète maigre, pense que la cause première de celui-ci est l'altération des éléments nerveux et du plexus solaire retentissant sur le système nerveux périphérique et central pour troubler secondairement la nutrition de tout l'organisme.

Le diabète pancréatique serait produit par les lésions du plexus hépatique entraînant l'hyperémie vaso-paralytique du foie et la sécrétion exagérée de sucre (Cavazzani frères, *Arch. ital. de biol.* XVIII).

Deux théories invoquent la *malformation du sucre* pour expliquer la glycosurie. Cantani, en 1865, à la suite d'analyses du sang pris par la saignée chez des diabétiques, a émis l'opinion que le sucre diabétique est un sucre spécial, qui diffère du sucre normal du sang parce qu'il ne dévie pas à droite la lumière polarisée. Ce sucre, mal élaboré, ne se perfectionne et ne se transforme en glycose qu'en traversant le rein, mais dans le sang il est peu oxydable et l'oxygène qui n'est plus utilisé pour le brûler s'en va détruire les graisses et les albumines. En 1872 et 1875, Cantani, à la suite de nouvelles analyses du sang avec Paladino, a affirmé de nouveau sa théorie. Ce n'est d'ailleurs qu'en 1875 que le pouvoir dextrogyre du sucre du sang de l'homme a été démontré par Ewald. M. Bouchard a fait remarquer que, dans les recherches sur le pouvoir polariseur du sucre du sang, il faut tenir compte de ce qu'on peut rencontrer dans le sang la lévulose qui dévie à gauche et la glycose qui dévie à droite; leur mélange, dans certaines proportions, ne peut-il être sans action sur la lumière polarisée? D'ailleurs, en 1877, Külz, ayant repris les expériences de Cantani et Paladino, a trouvé 4 fois sur 4 cas le sucre du sang dextrogyre chez les diabétiques. Foster, qui a admis plusieurs catégories de diabète, en attribuait une à la mauvaise préparation du sucre.

II. Foster a aussi invoqué, pour une seconde catégorie de cas de diabète, un

obstacle à la fixation du sucre alimentaire par le foie; Dickinson et Zimmer, qui ont également admis plusieurs modes pathogéniques, ont fait de ce mode leur dernière forme; c'est aussi l'avis de Tscherinow et l'explication de Seegen pour la forme légère du diabète. L'activité du foie étant diminuée, cet organe ne transformerait plus en glycogène le sucre alimentaire; mais, si cette explication est applicable à la glycosurie spéciale, transitoire, toujours légère et intermittente, liée à certains troubles fonctionnels et à certaines maladies du foie (cirrhose), elle n'est point suffisante pour rendre compte du diabète permanent.

III. Plusieurs théories du diabète font intervenir des troubles de la fonction glycogénique du foie. La découverte de Cl. Bernard les a toutes plus ou moins inspirées. On ne peut pas appeler théorie de Claude Bernard l'opinion qui ne voit dans le diabète que l'exagération de la fonction glycogénique normale, puisque Bernard a dit et répété qu'on ne pouvait établir une théorie absolue du diabète. C'est le mécanisme pathogénique qu'il croyait vrai. Mais la suractivité fonctionnelle du foie qui pouvait résulter soit d'une excitation directe du parenchyme, soit d'une influence réflexe, il ne l'invoquait que pour expliquer l'hyperglycémie, et il ajoutait que la glycémie a pour but de réparer les pertes subies par l'organisme en vertu d'un désordre inconnu. — Foster et Dickinson rattachent à l'exagération de la glycogénie normale une de leurs trois formes de diabète. L'exagération de la fonction glycogénique reconnaîtrait pour cause l'excitation des ramifications du pneumogastrique dans le foie (Harley).

Pour Pavy, Schiff et Tiegel, la transformation du glycogène hépatique en glycose, qui passe dans le sang, est un fait anormal. Pavy pense que d'ordinaire le glycogène ou amidon hépatique doit donner naissance aux graisses dans le foie; chez le diabétique il passe dans le sang et s'y transforme en sucre par l'action d'un ferment qui prend naissance dans des conditions indéterminées. C'est une altération du sang, suivant Schiff, qui communique à ce liquide le pouvoir de faire fermenter le glycogène. C'est, pour Tiegel, la destruction plus rapide des hématies qui fournit au foie de la matière azotée à l'état naissant, apte à agir comme ferment sur le glycogène.

Quand Pavy eut pensé prouver que la glycogénie hépatique est un phénomène cadavérique et qu'il ne se forme jamais de sucre pendant la vie, les efforts des physiologistes se portèrent sur la question de savoir comment le ferment qui, d'après Pavy, n'entre en activité qu'après la mort pour transformer le glycogène en sucre, peut arriver à jouer son rôle déjà pendant la vie.

W. Ebstein, s'appuyant sur une expérience *in vitro*, d'après laquelle l'acide carbonique exercerait une action inhibitoire sur les ferments saccharifiants, a développé une théorie d'après laquelle l'action des ferments et la glycogénie seraient favorisées par le ralentissement de la formation de l'acide carbonique. Pettenkofer et Voit avaient bien, chez un malade atteint de diabète grave, observé la diminution de l'acide carbonique, mais celle-ci était une conséquence du ralentissement des mutations du sucre et non la cause d'une action saccharifiante anormale. (*Die Zuckerharnruhr, ihre Theorie und Praxis*, Wiesbaden, 1887.)

Schiff a pensé encore que le ferment saccharifiant peut se trouver en contact plus prolongé avec les cellules hépatiques, par suite d'une stagnation du sang dans le foie.