

Luchsinger, au contraire, a pensé qu'une accélération de la circulation hépatique ne laisse pas aux cellules hépatiques le temps de transformer le sucre alimentaire en glycogène pour l'emmagasiner temporairement.

M. Glénard a fait jouer un rôle prédominant au foie dans le diabète, mais en se basant seulement sur l'*hypertrophie* constatée par lui dans 54 pour 100 des cas, hypertrophie le plus souvent limitée au lobe droit, assez souvent accompagnée d'augmentation de sa densité et d'accroissement de sa sensibilité. L'altération presque constante du foie dans les diverses maladies arthritiques, la lithiase biliaire, l'a conduit à admettre que l'altération du foie est le lien entre les manifestations de cette diathèse, qu'il propose d'appeler *hépatisme*. Pour ce qui est du diabète, M. Glénard en admet un type qu'il appelle *diabète alcoolique* et qu'il a vu 65 fois sur 254 hommes diabétiques; il ne s'agit pas, suivant lui, d'une glycosurie symptomatique, mais bien d'une précirrhose, cirrhose parcelaire, à évolution lente aboutissant à la création d'un vrai diabète, et les autres causes diabétogènes pourraient n'engendrer le diabète que par l'intermédiaire de lésions du foie analogues à celles que détermine l'alcool (1).

Théorie pancréatico-hépatique. — D'après A. Chauveau et Kaufmann (Mémoires de la Soc. de biol. 11 mars 1895) les variations de la glycémie dérivent de la production hépatique plutôt que des accidents de la consommation. La production du sucre par le foie est régie par le système nerveux, mais le pancréas est chargé d'une fonction frénatrice et modère l'activité des cellules hépatiques. Cette influence modératrice s'exerce par l'intermédiaire de la sécrétion interne du pancréas, qui agit sur le foie surtout d'une façon indirecte par une action préalable sur des centres nerveux auxquels est départi le rôle de régulateurs de l'activité hépatique (un centre frénateur situé dans le bulbe, un centre excitateur à la partie supérieure de la moelle cervicale); ces centres n'agissent d'ailleurs eux-mêmes sur le foie que par l'intermédiaire des ganglions sympathiques interposés. Le pancréas actionne ces deux centres en sens inverse l'un de l'autre pour produire des effets cumulatifs; sa sécrétion interne active le centre frénateur et modère le centre excitateur. L'action des centres hépatiques est conjuguée avec celle des vaso-moteurs. Il est probable que la sécrétion pancréatique interne limite le mouvement de désintégration générale qui fournit les matériaux du sucre hépatique.

Mais Morat et Dufourt ont établi l'existence de nerfs glyco-sécréteurs (excitateurs de la sécrétion sucrée) dans les grands splanchniques. Ils ont trouvé aussi au nerf pneumogastrique une influence généralement inhibitrice de la glyco-génèse hépatique, s'exerçant directement sur le foie sans l'intervention du pancréas (Arch. de phys., VI, p. 651).

En 1895 (2) M. Kaufmann remarque que chez l'animal à sang normal, ayant le foie et le pancréas éternés, la piqûre du quatrième ventricule ne produit plus l'hyperglycémie et la glycosurie. Mais, si l'animal est hyperglycémique, cette piqûre provoque un énorme accroissement de cette hyperglycémie; l'auteur suppose qu'elle agit sur le travail d'histolyse générale et que la résorption, surac-

(1) Des résultats objectifs de l'exploration du foie chez les diabétiques (*Lyon méd.* et broch. Paris, 1890).

(2) KAUFMANN, De l'influence exercée par le système nerveux et la sécrétion pancréatique interne sur l'histolyse. *Soc. de biol.*, 12 janvier 1895. — Nouveaux faits relatifs au mécanisme de l'hyperglycémie et de l'hypoglycémie; influence du système nerveux sur la glyco-formation et l'histolyse. *Soc. de biol.*, 26 janv. 1895.

tivée dans les tissus, fournit au foie les éléments d'une glyco-formation plus grande. Il conclut encore que, dans les diverses déviations de la fonction glycemique, l'activité de la glyco-formation hépatique et l'histolyse générale se trouvent à la fois modifiées. Elles sont activées dans l'hyperglycémie et le diabète, diminuées dans l'hypoglycémie. Le système nerveux exerce une action régulatrice à la fois sur la nutrition des tissus et sur les élaborations intra-hépatiques.

Kaufmann, dans ses dernières publications — résumées dans : *Aperçu général sur le mécanisme de la glycémie normale et du diabète sucré* (Arch. de phys., VII, p. 585) — formule ainsi sa conception. Le sucre, source de l'énergie musculaire et condition de la chaleur animale, est fabriqué par le foie, 1° au moyen des hydrates de carbone (glycogène); 2° au moyen des réserves albuminoïdes et des graisses qui seront reprises par le sang dans les tissus et transformées dans le foie.

Le travail musculaire accroît la respiration parce que le sang asphyxique agit sur le centre respiratoire. La respiration et la glycoso-formation rendent à l'organisme la glycose et l'oxygène.

Le travail glycoso-formateur peut être influencé par une action nerveuse qui refreine l'activité du foie, qui refreine l'activité pancréatique (inverse de celle du foie), qui active la désintégration des tissus (histolyse) appelés à fournir au foie les éléments de son activité glyco-formatrice. La sécrétion interne du pancréas refreine, par l'intermédiaire du sang qui charrie ce ferment, la glycoso-formation hépatique et l'histolyse.

L'état du sucre dans le sang est soumis à une régulation double, l'une d'origine nerveuse, l'autre d'origine pancréatique.

Le diabète est caractérisé par l'affaiblissement du frein glycoso-formateur ou du frein qui modère l'histolyse. Le foie reçoit des nerfs glyco-sécréteurs, le pancréas des nerfs frénateurs de sa sécrétion interne, qui provoquent une inhibition assez forte pour causer la glycosurie comme ferait l'extirpation du pancréas. La piqûre du bulbe agit à la fois sur ces deux catégories de nerfs hépatiques et pancréatiques et sur l'histolyse générale. Dans l'hyperglycémie et le diabète la glyco-formation et l'histolyse sont activées, elles sont diminuées dans l'hypoglycémie. La section de la moelle au niveau de la première vertèbre dorsale inhibe la glyco-formation hépatique et l'histolyse et excite la sécrétion interne du pancréas, d'où hypoglycémie.

IV. L'excès de production du sucre a été attribué, du moins pour certains diabètes, à une *perversion de la glyco-génèse musculaire* par Zimmer. L'existence simultanée dans les muscles de glycogène, de ferment et de sucre, rendant vraisemblable la formation de ce sucre par l'action du ferment sur ce glycogène, permet, suivant Zimmer, de supposer que la formation du sucre puisse se faire avec plus d'activité, si la présence d'une plus grande quantité d'eau dans le tissu musculaire vient à favoriser l'action du ferment. A cette hypothèse, M. Bouchard a objecté que les muscles des diabétiques sont au contraire en état de déshydratation habituelle.

V. Les théories qu'il me reste à citer invoquent un *défaut de destruction du sucre*; « sortant, comme le dit M. Bouchard, de l'ornière de la glyco-génèse hépatique, elles ont pour caractère commun d'attribuer le diabète à un vice de la

désassimilation des tissus ». Pour plusieurs théoriciens du diabète, le sucre qui se trouve en excès dans le sang dérive des tissus azotés. L'hyperglycémie, disent Pettenkofer et Voit, résulte de ce que la matière protéique se détruit plus vite chez le diabétique, en s'oxydant moins qu'à l'état normal. Quand la matière protéique se désassimile en présence d'une quantité suffisante d'oxygène, elle fournit de la graisse; quand l'oxygène est insuffisant, c'est du sucre qui se forme. Or, chez les diabétiques, il existe une altération des globules rouges qui restreint l'apport de l'oxygène; les diabétiques consomment moins d'oxygène, exhalent moins d'acide carbonique que les individus sains et éliminent plus d'urée.

C'est dans les muscles, dit Hupper, que réside le vice de la désassimilation qui engendre, par destruction de la matière protéique, l'urée et le sucre. Mais l'observation clinique prouve que l'azoturie n'existe pas constamment chez tous les diabétiques et qu'elle n'est point supérieure à la glycosurie.

La désassimilation excessive de la matière azotée est aussi l'origine du diabète, suivant M. Lecorché; les déchets azotés s'emparent d'une quantité trop grande d'oxygène pour passer à un degré plus élevé d'oxydation, il ne reste plus assez d'oxygène pour brûler le sucre qui s'accumule dans le sang et s'élimine par les urines.

Quand le diabète ne résulte pas d'une hyperglycémie consécutive à l'assimilation insuffisante par les tissus du sucre alimentaire absorbé par l'intestin, il est la conséquence de la décomposition de la matière azotée, qui donne naissance à l'urée et au glycogène; cette destruction des tissus à zoamylase s'accomplirait sous l'influence d'un ferment diastasiqne inconnu.

Il existe une limite d'assimilation (Hofmeister) pour le sucre introduit dans l'organisme. Ce coefficient d'utilisation est variable, suivant l'individu et parfois d'un jour à l'autre, de 50 à 55 pour 100 pour le saccharose. Quand on ingère plus de sucre que cette limite ne le permet, la glycosurie apparaît pour le saccharose, glucose et lactose suivant leur ordre décroissant de facile passage. Ce moment où l'élimination est maxima, est entre 1^h et 4^h et la disposition arthritique paraît rendre la glycosurie alimentaire plus facile (Linossier et Roque, *Arch. de méd. exp.*, VII, 2).

VI. Enfin certaines théories supposent que le sucre normalement formé dans l'économie ou introduit par l'alimentation n'y subit pas les métamorphoses ordinaires, par suite desquelles il doit être en partie oxydé, en partie détruit par fermentation dans le sang, en partie assimilé par les tissus.

Le sucre s'accumule dans le sang du diabétique, disait Reynoso, et après lui Dechambre, parce qu'il n'est pas brûlé dans le poumon, la fonction respiratoire étant entravée. Cette assertion était basée sur l'apparition de la glycosurie, sous l'influence des anesthésiques, qui ralentissent les échanges pulmonaires, et de certains troubles respiratoires. Mais, chez les diabétiques qui deviennent phthisiques et dont la capacité respiratoire diminue par la formation des cavernes, la glycosurie diminue. Mais les diabétiques ont à leur disposition autant d'oxygène que l'homme sain, leurs globules en transportent autant que leurs tissus peuvent en consommer. Le fait anormal chez eux, c'est que les tissus, recevant une quantité d'oxygène normale, n'en consomment qu'une partie et ne restituent qu'une faible proportion d'acide carbonique.

Le sucre n'est pas brûlé dans le sang du diabétique, a dit Mialhe, parce que

ce sang est trop peu alcalin, le sang étant rendu acide par la suppression des sueurs et la rétention dans l'organisme des acides gras que celles-ci devaient éliminer. M. Bouchard fait remarquer que, si cette explication est erronée par un excès de précision et de spécialisation, il reste de la théorie de Mialhe deux faits vrais : l'identité du sucre normal du sang et du sucre diabétique, l'utilité des alcalins dans le traitement du diabète.

Le sucre s'accumule dans le sang par défaut de fermentation. Il y a dans le diabète, dit Bence Jones, altération de la matière fermentante et arrêt de la fermentation. Schultzen pense que chez le diabétique il y a défaut d'un ferment normal qui décompose le sucre en glycérine et en aldéhyde de glycérine, deux corps utiles aux oxydations et à l'assimilation. C'est aussi à la disparition d'un ferment d'origine pancréatique que M. Lépine attribue, nous l'avons vu, l'hyperglycémie consécutive à la destruction du pancréas, et sa théorie aurait peut-être été mieux à cette place dans une classification bien faite, qu'il nous paraît encore impossible de présenter aujourd'hui.

Enfin, on peut penser que le sucre normalement formé dans l'organisme ou introduit par l'alimentation n'est pas assimilé par les tissus. M. Jaccoud estime que tel est le mécanisme d'une des formes du diabète.

Leo (de Bonn) croit que l'insuffisance de l'utilisation du sucre peut être due à la présence d'un produit toxique⁽¹⁾.

Aux théories qui incriminent l'insuffisante assimilation du sucre par le sang peut se rattacher la suivante qu'a proposée M. H. Arnaud (de Saint-Gilles) et qui peut être formulée ainsi : La matière organisée comprend seulement trois ordres de principes immédiats : les hydrocarbonés, les corps gras et le cyanate d'ammoniaque; les albuminoïdes ne sont autre chose qu'une combinaison dans des proportions diverses de ces trois principes immédiats, des polycyanates d'ammoniaque ou polyurées composées, dans la structure desquelles des radicaux d'hydrocarbonés et de corps gras remplacent un certain nombre d'équivalents d'hydrogène. Quand les proportions des composants sont convenables, en rapport avec les besoins de l'organisme, les albuminoïdes constituent l'aliment complet par excellence. Mais en réalité les matières albuminoïdes connues sont aussi variables dans leur constitution que dans leurs caractères extérieurs. Appliquant ces données à l'interprétation des phénomènes de la nutrition, M. H. Arnaud continue : Le sérum sanguin est constitué essentiellement par des albuminoïdes; son rôle principal semble donc être d'apporter aux tissus les trois principes immédiats qui constituent ces substances azotées, soit pour réparer l'usure des tissus, soit pour leur fournir les combustibles nécessaires préalablement empruntés à l'alimentation (corps gras et hydrocarbonés). — En pathologie cette manière de voir permet d'expliquer la genèse d'un certain nombre de troubles nutritifs, tels que la glycosurie, l'obésité ou polysarcie, l'hyperazoturie et les albuminuries dyscrasiques. Ces diverses altérations nutritives peuvent être ramenées à un mécanisme, à une même condition pathogénique générale : l'insuffisance, absolue ou relative, du pouvoir d'assimilation du sérum sanguin. Si cette insuffisance porte sur les hydrocarbonés, il y a glycosurie; si elle porte sur les corps gras, il y a polysarcie; si elle porte sur le cyanate d'ammoniaque, il y a hyperazoturie; si elle porte sur les albumines, il y a albuminurie dyscrasique⁽²⁾.

Pour ne rien omettre dans cette énumération, trop longue peut-être, des

(1) 16^e Congrès allemand de Médecine interne, Wiesbaden, 1898.

(2) Mémoire sur la constitution des albuminoïdes. *Acad. des sciences*, 19 janvier 1891.

théories pathogéniques, je citerai parmi les auteurs qui ont cru devoir adopter une *théorie complexe*, suivant les cas de diabète, Seegen.

D'après lui, la forme légère du diabète résulte d'une incapacité de la cellule hépatique à faire subir aux hydrates de carbone alimentaires leurs transformations normales (D. hépatogène). Cette incapacité dépendrait d'une inhibition de l'activité fonctionnelle des cellules hépatiques, qui ont pour rôle de former du glycogène.

Dans la forme grave, ce n'est plus seulement un seul organe qui a perdu la faculté de détruire le sucre du sang; mais alors toutes les cellules de l'organisme ont perdu une de leurs aptitudes fonctionnelles les plus importantes, celle de décomposer le sucre.

Dans la première forme, si les malades s'abstiennent des hydrates de carbone et peuvent se nourrir avec les autres aliments en quantité suffisante, ils peuvent vivre très longtemps avec affection latente.

Mais dans la seconde, la calorification est abaissée, l'organisme perd toute résistance « et l'organisme périt aussi vite que s'éteint une lampe privée d'huile ou incapable d'utiliser celle qu'on y verse (1) ».

Munson (The source of sugar in diabetes mellitus. *J. amer. of med. Assoc.*, 1897) admet que dans le diabète il y a une destruction excessive de l'albumine du corps avec diminution de la capacité de destruction du sucre dérivé de cette albumine; ce sucre issu des protéides est isomère du glucose ordinaire, mais moins rapidement oxydé par l'organisme et plus lentement déshydraté par la cellule hépatique pour être transformé en glycogène. Dans le diabète modéré soumis à la diète d'hydrocarbures, le sucre disparaît de l'urine parce que l'organisme est contraint à brûler le sucre issu de l'albumine pour assurer la production de chaleur et d'énergie; mais, avec les progrès de l'affection, le sucre reparait dans l'urine, malgré la continuation de la diète d'hydrocarbures, parce que l'organisme produit plus de sucre albuminoïde qu'il n'en peut oxyder et que, d'autre part, le foie n'est pas capable d'accumuler le sucre en réserve sous forme de glycogène.

OPINIONS DE M. BOUCHARD SUR LA PATHOGÉNIE DU DIABÈTE (2)

« Pour concevoir le diabète il faut se faire une idée de l'économie du sucre, de sa production, de sa destruction ou de sa transformation. Tout le sucre vient du foie. Dans tous les autres organes le sang qui sort est plus pauvre en sucre que le sang qui entre; dans le foie seul le sang qui sort est plus riche en sucre que le sang qui entre. Les artères contiennent plus de sucre que les veines partout, excepté dans la veine cave entre le foie et le cœur droit. C'est que le sucre fabriqué dans le foie est au fur et à mesure emporté par le sang et jeté dans la veine cave, ce qui l'empêche de s'accumuler dans l'organe; mais après la mort, la production continuant encore sans que le lavage puisse s'opérer, le foie se trouve être le seul organe où l'on constate la présence et l'accumulation croissante du sucre *post mortem*.

Tout le sucre de l'économie est fourni par le glycogène du foie, sauf dans les

(1) J. SEEGEN, *La glycogénie animale* (trad. par L. HAHN), 1890. — Der Zuckerbildenden Function der Leber. *Centralbl. f. Physiol.*, 1896.

(2) *Semaine médicale*, 4 mai 1898.

cas exceptionnels d'obstruction de la veine porte ou de destruction des cellules hépatiques, auquel cas le sucre alimentaire venant de l'intestin et ne pouvant être fixé dans le foie à l'état de glycogène peut passer en nature dans la circulation générale. Tout le glycogène du foie provient des hydrates de carbone alimentaires ou du dédoublement de l'albumine : 1 gramme de sucre alimentaire, après avoir passé par l'état de glycogène, sera restitué aux veines sus-hépatiques comme 1 gramme de sucre sanguin; 1 gramme d'albumine élaborée, qu'elle soit prise aux aliments par la digestion ou aux tissus par la désassimilation, fournira au foie du glycogène, qui sera ensuite livré aux veines sus-hépatiques comme 558 milligrammes de sucre sanguin. Dans le sang ce sucre, quelle que soit son origine, soit les hydrates de carbone alimentaires, soit l'albumine alimentaire ou corporelle, est transporté dans les tissus. Dans les muscles il est fixé à l'état de glycogène et n'en sortira jamais à l'état de sucre; il y subira d'autres transformations qui l'amèneront à la combustion si le besoin fonctionnel, la contraction musculaire réclame de l'énergie et a besoin de calories pour effectuer le travail mécanique. Dans les autres tissus et particulièrement dans les glandes, il se brûle soit suivant les besoins du fonctionnement sécrétoire, soit suivant les besoins de la calorification. Si les besoins de l'organisme ne réclament pas actuellement la destruction par oxydation du sucre et le dégagement de la totalité de ses calories, le sucre ne s'accumule pas nécessairement pour cela; il peut se détruire partiellement et ne livrer qu'une partie de son énergie. Il perd de l'eau et de l'acide carbonique et se dépose à l'état de graisse dans les cellules adipeuses, qui sont le magasin de combustibles et le réservoir d'énergie où l'organisme pourra puiser plus tard la chaleur nécessaire à l'entretien de sa température. Que si la formation de la graisse ne peut pas s'effectuer proportionnellement à l'apport du sucre produit, l'accumulation se fera et le sang deviendra plus riche en sucre. La même hyperglycémie pourra résulter de l'entrave apportée à la combustion directe du sucre dans ces cas où quelque perturbation dans la production des ferments fait que la chaleur est fournie moins par l'oxydation du sucre que par l'oxydation de la graisse ou par l'hydratation de l'albumine.

Il n'y a pas d'autre sucre dans l'organisme et il n'y a pas d'autre origine du sucre, réserve faite cependant pour une petite quantité de glucose qui proviendrait de la graisse, mais en quantité véritablement négligeable; car ce sucre n'atteindrait pas la dixième partie du poids de la graisse détruite, et l'économie dans les conditions normales ou même dans les états pathologiques ne détruit pas des quantités de graisses suffisantes pour que le sucre qui en résulterait pût entrer en ligne de compte avec les masses considérables de glucose introduite par les hydrates de carbone alimentaires ou par l'albumine élaborée.

Quantité du sucre normalement détruit. — J'ai calculé autrefois la quantité du sucre qui se forme et se détruit dans un temps donné. Je suis arrivé, je crois, à la mesurer directement. Pour cela, les sujets qui se prêtent à l'expérience sont alimentés suivant leur appétit et leur fantaisie avec les viandes, les poissons, le blanc d'œuf, les graisses, les portions non féculentes et non sucrées des végétaux, avec le vin, le café noir ou toute autre infusion aromatique. Rien de tout cela n'est pesé. On ne pèse qu'un seul aliment, le sucre, et on n'introduit pas d'autres hydrates de carbone. On obtient le poids du sucre consommé en ajoutant au poids du sucre ingéré le poids du sucre formé aux dépens de l'albumine