

L'UTILISATION PERIPHERIQUE DU GLUCOSE  
COMME REGULATEUR DE SA PRODUCTION HEPATIQUE  
ET DE LA GLYCEMIE

par

Chaké J. Achou

Thèse présentée à l'Ecole des études supérieures  
en vue de l'obtention de la Maîtrise ès Sciences  
en Physiologie

UNIVERSITE D'OTTAWA  
MARS 1972

## R E M E R C I E M E N T S

---

Je tiens à remercier ici :

Le Professeur G.Hetenyi, directeur du département de Physiologie de l'université d'Ottawa, qui a dirigé ce travail.

Mmes. Ileana Popescu et Hiroko Nickerson pour leur assistance technique.

Mr. John Verboon, pour le montage du système de réchauffement électrique des rats.

Mr Jack Anthony, pour la préparation soignée des tubes utilisés dans la circulation croisée.

Mme. Monique Poirier, pour la frappe.

Cette recherche a été financée par le Conseil de Recherches Médicales.  
(M.R.C.) .

---

# T A B L E   D E S   M A T I E R E S

|  | Page    |
|--|---------|
| INTRODUCTION: Bref aperçu sur le métabolisme du glucose sanguin                                | 1       |
| POSITION DU PROBLEME: Relations entre utilisation et production<br>du glucose dans l'organisme | 5       |
| USAGE DES TRACEURS RADIOACTIFS: Théorie et calculs   | 7       |
| METHODES ET INSTRUMENTATION:   | 13      |
| - Les sujets d'expérimentation   |         |
| - Eviscération et néphrectomie   |         |
| - Circulation croisée  |         |
| - Dosage du glucose plasmatique  |         |
| - Dosage du glucose marqué   |         |
| - Dosage du glycogène hépatique  |         |
| PLAN EXPERIMENTAL:   | 19      |
| - Rats normaux   |         |
| - Rats diabétiques   |         |
| - Rats traités par les cortico-stéroïdes   |         |
| RESULTATS  | 24      |
| DISCUSSION   | 47      |
| SOMMAIRE   | 60      |
| BIBLIOGRAPHIE  | 62      |
| ANNEXE   | I à VII |

L I S T E   D E S   T A B L E A U X

|   | Page |
|---|------|
| I- Taux de production, d'utilisation, concentration et clearance métabolique du glucose chez les rats normaux et diabétiques                          | 31   |
| II- Taux de glycogène hépatique dans les différents groupes de rats normaux   | 32   |
| III- Analyse de variance de Ra pour les groupes rat N. isolé, rat N. isolé + shunt, rat N. ↔ rat normal, rat N. ↔ rat évisc.                          | 42   |
| IV - Analyse de variance de Ra pour les groupes rat N. ↔ rat évisc. rat N. ↔ rat diab. évisc. , rat diab. ↔ rat évisc. , rat diab. ↔ rat diab. évisc. | 42   |
| V- Analyse de variance de Ra pour les groupes rat diab. isolé, rat diab. isolé shunté   | 42   |
| VI- Analyse de variance de Rd pour les groupes rat N. ↔ rat évisc. rat N. ↔ rat diab. évisc. , rat diab. ↔ rat évisc. , rat diab. ↔ rat diab. évisc.  | 43   |
| VII- Analyse de variance de Rd pour les groupes rat diab. isolé, rat diab. isolé shunté   | 43   |
| VIII- Analyse de variance de C pour les groupes rat N. ↔ rat évisc. rat N. ↔ rat diab. évisc.   | 43   |
| IX- Analyse de variance de C pour les groupes rat N. ↔ rat évisc. rat N. ↔ rat diab. évisc. , rat diab. ↔ rat évisc. , rat diab. ↔ rat diab. évisc.   | 43A  |

## L I S T E S D E S F I G U R E S

|  | Page |
|--|------|
| 1- Activité spécifique du glucose en fonction du temps<br>(D'après Shipley)  | 9    |
| 2- Courbes de la glycémie dans les 4 groupes de rats non<br>diabétiques  | 25   |
| 3- Concentration du glucose marqué en fonction du temps chez<br>deux rats normaux connectés entre eux                | 27   |
| 4- Concentration du glucose marqué en fonction du temps chez le<br>rat normal et le rat éviscéré connectés entre eux | 28   |
| 5- Glycémies chez le rat diabétique isolé avec et sans<br>shunt artério-veineux                                      | 36   |
| 6- Glycémies: un rat diabétique connecté à un rat non diabétique<br>éviscéré   | 37   |
| 7- Glycémies: un rat diabétique connecté à un rat diabétique<br>éviscéré   | 38   |
| 8- Glycémies: un rat normal connecté à un rat diabétique<br>éviscéré   | 39   |
| 9- Taux d'utilisation du glucose   | 40   |
| 10- Taux de production du glucose  | 41   |
| 11- Clearances métaboliques  | 44   |
| 12- Courbe des clearances métaboliques du glucose en fonction du<br>pourcentage de tissu normal périphérique         | 45   |

I N T R O D U C T I O N

---

BREF APERCU SUR LE METABOLISME DU GLUCOSE

---

## INTRODUCTION

La valeur de la concentration du glucose dans le sang, est la résultante de deux processus essentiels, à savoir la production de glucose, et son utilisation: la constance glycémique indique le fonctionnement coordonné de ces deux processus.

En 1850, Claude Bernard avait établi que le sucre était produit par le foie et utilisé et détruit par tous les organes et tissus(1)

Des travaux ultérieurs ont démontré les diverses influences hormonales et les changements observés dans la concentration du glucose plasmatique après administration d'insuline, de glucagon ou d'une infusion de glucose.

Enfin, plus récemment, l'utilisation des isotopes radioactifs a permis la mesure séparée des taux de production et d'utilisation du glucose, et des éclaircissements ont été apportés sur les mécanismes d'action de ces hormones qui agissent immédiatement pour modifier la concentration du glucose dans le sang (2) (3).

Rappelons brièvement quelques-unes de ces actions hormonales:

**L'INSULINE:** Les deux effets de l'insuline qui causent l'hypoglycémie sont l'augmentation de l'utilisation périphérique de glucose, et la diminution de sa production hépatique, (4) (6) laquelle est d'ailleurs transitoire, car aussitôt établie l'hypoglycémie domine les effets de l'insuline et déclenche elle-même une augmentation de la production de glucose (5) (6). Si du glucose est infusé simultanément avec l'insuline la deuxième phase est abolie, et la production de glucose est freinée pour toute la

durée de l'infusion d'insuline. Ces faits ont été établis chez le chien, la vache et l'homme, mais n'ont pu être démontrés chez le rat, chez qui il semble que l'effet de freinage de l'insuline domine l'effet libérateur de glucose de l'hypoglycémie (21).

Une infusion de glucose, induisant l'hyperglycémie, entraîne dans les conditions physiologiques, une sécrétion supplémentaire d'insuline, dont l'effet est une dépression de la production de glucose, tant que dure l'hyperglycémie. Celle-ci d'autre part, indépendamment de l'insuline, entraîne une diminution de la production de glucose par le foie. Nous reviendrons plus loin sur ce point. Un autre effet de l'insuline est l'accumulation du glycogène hépatique(24): on a montré qu'une infusion d'insuline de 0.4U./Kg. par heure, entraînait chez le chien une diminution de 40% de la production hépatique de glucose, en même temps qu'une augmentation de l'activité de la transférase, et une diminution de l'activité de la phosphorylase dans le foie. Les observations faites in vivo, ont montré l'effet direct de l'insuline sur la cellule hépatique.

Glucagon et Adrénaline, hormones hyperglycémiantes, diminuent l'utilisation périphérique du glucose et augmentent sa production hépatique. En outre, l'adrénaline diminue la sécrétion d'insuline, alors que le glucagon l'augmente(42)

Enfin, les hormones gluco-corticoïdes, somatotrope, et la thyroxine agissent dans le sens d'une augmentation de la production, mais leur action est plus complexe(II): la cortisone ou l'hydrocortisone, administrée à l'animal hypophysectomisé, augmente la glycémie et les taux de production et d'utilisation du glucose. Chez un animal ainsi traité, une petite dose d'insuline produit une augmentation de l'utilisation du glucose

très légère et de courte durée, résultant en diminution de la concentration du glucose plasmatique, laquelle entraîne rapidement une augmentation de la production (5).

Les interrelations entre concentration du glucose plasmatique d'une part, et production et utilisation de glucose d'autre part, ont été confirmés par de nombreux travaux : Chez le chien ,l'administration d'une dose importante de glucose, supprime la production de glucose par le foie. Chez le rat, le foie cesserait de produire du glucose à une glycémie d'environ 150 mg.% ,et commencerait à en retenir en quantités importantes (8) , (9).

Lorsque la concentration du glucose plasmatique est abaissée, par des agents autres que l'insuline, la production de glucose augmente rapidement. Kolodny (5) , a montré que la glycosurie provoquée par la phloridzine, déclenchait une augmentation de la production hépatique, en l'absence d'une diminution de la glycémie.

En ce qui concerne l'utilisation du glucose par les tissus, on remarque que , dans les conditions physiologiques, celle-ci augmente proportionnellement à l'augmentation de la glycémie, (10) sauf si l'hyperglycémie est causée par l'adrénaline ou le glucagon, auxquels cas, l'utilisation est diminuée.

La régulation de la concentration du glucose dans le sang , ressort d'un mécanisme auto-régulateur, dont le primum movens est le taux de la glycémie elle-même (5) .

En plus des mécanismes intrinsèques au foie, et des régulateurs endocriniens, il existe aussi des mécanismes régulateurs , par l'intermédiaire

du système nerveux central, et de la médullo-surrénale. Ces derniers ne sont pas mis en jeu à l'état physiologique normal, mais dans des conditions spéciales, telles que le stress ou le choc, ils interviennent rapidement, en augmentant la production de glucose pour suppléer à la demande.

Le foie d'un animal normal, et normalement nourri contient un pourcentage assez élevé de GLYCOGENE. La proportion de glucose venant au foie, et retenue et transformée par ce dernier en glycogène est variable d'une espèce à l'autre. Chez le rat, cette quantité est très petite. Environ 27% du glucose absorbé est transformée en glycogène, et cette réserve glycogénique est sensiblement diminuée par le jeûne (12) (24).

En résumé:

Etant donné que le glucose ne subit pas de transformation chimique dans le plasma, le taux de production représente le taux de glucose libéré par le foie dans le sang, soit à partir des stocks de carbohydrates, soit à partir de précurseurs non carbohydratés (12). Accessoirement et dans des conditions spéciales, la néoglycogénèse rénale devient importante(20).

Le taux de disparition, représente le taux d'utilisation de tous les tissus périphériques, tant qu'il n'y a pas d'excrétion de glucose. C'est le taux auquel le glucose est soustrait du volume de distribution, supposé constant durant l'expérience. Ce volume est essentiellement, mais non exactement identique à l'espace extracellulaire.

P O S I T I O N   D U   P R O B L E M E

---

RELATIONS ENTRE UTILISATION ET PRODUCTION DU GLUCOSE DANS L'ORGANISME

---

## POSITION DU PROBLEME

L'idée que le taux d'utilisation pourrait être en lui-même le signal régulateur de la production de glucose, en l'absence des modifications de la glycémie, est à la base de nos expériences. Le BUT de la présente étude, est de montrer qu'une augmentation globale de la consommation de glucose, entraîne un accroissement de la production, tel que la concentration de glucose plasmatique se maintienne stable. Pour augmenter la disparition du glucose du volume dans lequel le foie en déverse, un rat éviscéré et néphrectomisé est connecté à un rat normal, par une circulation croisée.

Si nous examinons les différents éléments d'une telle préparation, nous remarquons que:

Le glucose est produit seulement par le rat normal, puisque le deuxième rat est éviscéré et néphrectomisé.

Par contre, il est utilisé par les 2 animaux, et l'utilisation totale est égale à la somme de celle de chacun des rats.

L'insuline est sécrétée en principe, par le pancréas du rat normal. En fait, cette sécrétion est probablement diminuée, car la quantité d'adrénaline circulante est très élevée dans la préparation.

Le rat éviscéré, quoique n'ayant pas de sécrétion insulinaire, possède au moins au début, les enzymes périphériques à un taux normal.

Une faible quantité de glycogène est présente dans l'unique foie: D'après les dosages de Fenn, le foie d'un rat à jeun depuis 24 hrs. en contiendrait 3 mg/g. de tissu hépatique.

Les taux de production et d'utilisation ont été calculés par la méthode des traceurs radioactifs. Nous avons utilisé le glucose marqué au  $^3\text{H}$  comme traceur, à cause de la non réincorporation du tritium dans les molécules de glucose néoformées (13) (14).

Lorsque le glucose marqué au  $^{14}\text{C}$  est utilisé comme traceur, celui-ci ayant le même métabolisme que le glucose non marqué, les métabolites marqués, tels le lactate marqué, sont formés: ceux-là, à leur tour, sont transformés en glucose, et libérés par le foie: Donc, le taux de production calculé qui est le taux de glucose non marqué, est inférieur au taux réel (36).

La substance marquée idéale pour l'étude du métabolisme glucidique serait celui où le traceur disparaîtrait de façon irréversible au début du métabolisme: dans le cas du glucose marqué au tritium sur le carbone en position 2, celui-ci apparaît dans l'eau au stade de l'hexose -6-P: l'eau représentant un large volume avec une très légère contribution des atomes d'H au glucose, la recirculation est en effet négligeable. Katz et Dunn ont montré par ailleurs, que la quantité de glucose-2-tritium incorporée au glycogène et aux autres composés organiques était inférieure à 5% (13).

Les mêmes mesures ont été faites chez des rats normaux, des rats rendus diabétiques, et les résultats comparés à ceux des groupes de contrôle.

USAGE DES TRACEURS RADIOACTIFS.

---

THEORIE ET CALCULS

---

### THEORIE ET CALCULS

Lorsque le sujet est en Etat d'Equilibre Dynamique, (Dynamic Steady State) les taux identiques de production et d'utilisation globale sont calculés, après une injection unique du traceur, d'après la méthode préconisée par Shipley (16) (17), basée sur une adaptation du principe de dilution de Stewart-Hamilton (18). Cette méthode a été montrée mathématiquement et expérimentalement identique à la méthode de l'infusion:(22).

La validité des résultats obtenus par la méthode de l'injection unique a été démontrée par Cowan et collab. (43).

On peut définir L'E.E.D., pour le glucose, comme un apport et une soustraction constants et égaux de glucose. Appelons "M" la masse totale de glucose ou glucose pool. Dans le sens strict du terme le glucose pool est le glucose intracorporel dans lequel se dilue le glucose marqué injecté. Nous le définirons ici comme la quantité de glucose en solution dans le liquide extracellulaire, de volume "V" appelé glucose space.

Si Ra et Rd sont respectivement, les taux d'apparition et de disparition, Ra, Rd, et M sont liés par la relation:

$$\frac{dM}{dt} = Ra - Rd$$

Si  $\frac{dM}{dt} = 0,$

|           |
|-----------|
| $Ra = Rd$ |
|-----------|

Cette relation définit l'E.E.D.

D'autre part, comme  $V = \frac{M}{C}$   
M, étant constant, et si V est supposé constant dans les conditions physiologiques:  $\frac{dC}{dt} = 0$

Si le glucose intra-corporel était statique, ni métabolisé, ni excrété, et du glucose marqué mélangé à celui-ci, l'activité spécifique du mélange aurait une valeur constante dans le temps, et le rapport de la dose de traceur sur l'activité spécifique donnerait la valeur du glucose total. Mais, étant donné que traceur et tracé ont la même destinée et sont continuellement perdus et remplacés par des molécules de glucose non marquées, la concentration du glucose restant constante, l'activité spécifique du mélange diminue. La représentation en échelle semi-logarithmique de l'activité spécifique du glucose plasmatique après injection de glucose marqué est illustrée sur la figure 1.

Cette courbe peut être résolue en ses deux composantes exponentielles: une portion rapide de dispersion qui suit immédiatement l'injection et une portion plus lente et prolongée, correspondant à la phase d'élimination. Elle répond à la formule:

$$C_t^* = Ae^{-b_1t} + Be^{-b_2t}, \quad (I)$$

A et B sont les intercepts des 2 composantes.

$b_1$  et  $b_2$  en sont les pentes respectives (exponentielles, car il s'agit d'échelle semi-logarithmique). Ils sont calculés à partir du  $\frac{1}{2}$  temps biologique:  $b_1$  ou  $b_2 = \frac{0.693}{T_{\frac{1}{2}}}$

"Lorsque tout le traceur a disparu, la quantité injectée égale la quantité disparue."(17)

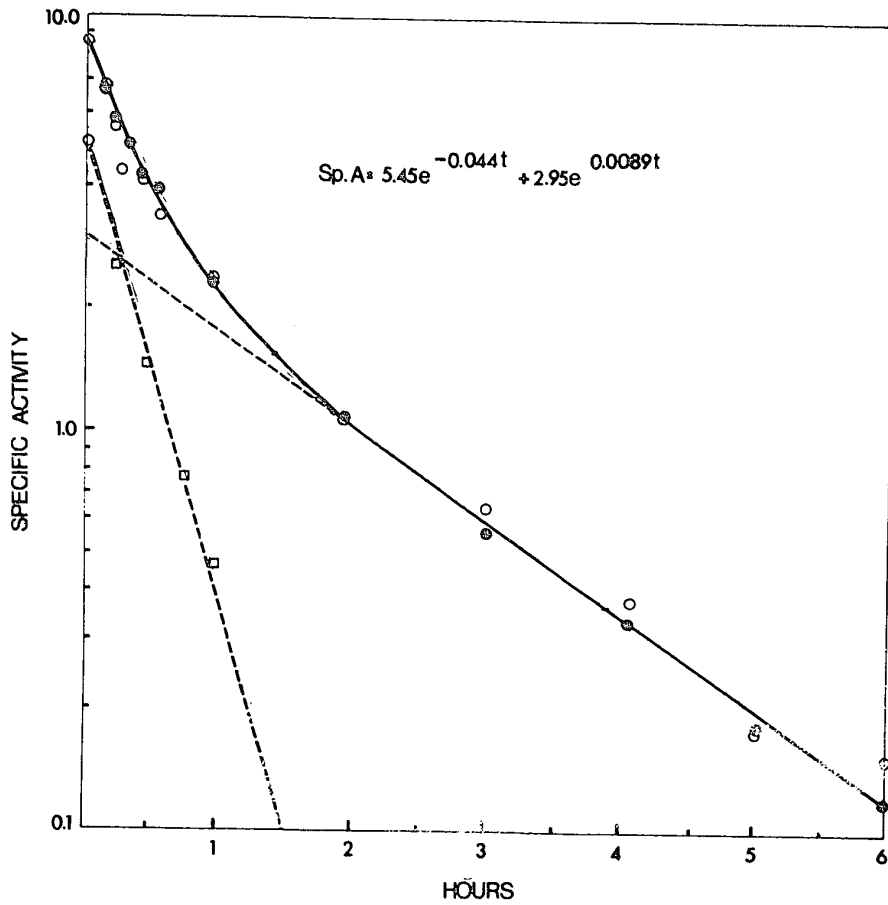


Figure 1 : Sp. A. of glucose carbon. Sp. A. on the ordinate is % dose /mg. of carbon corrected for a rat weighing 100g. Dots are blood (to which the curve is visually adjusted), while open circles are whole rat glucose. Calculated point at 0 time is 100% dose divided by total glucose carbon in the rat. Squares define substrations of successive points on the extrapolated dashed line(second slope,0.0089) from the observed smoothed curve in order to derive the first slope(0.044). Total number of rats having measurements for blood was 60 and whole body 28. Time in the equation is minute.  
( D'après Shipley ) .

Si:  $M^*$  est la quantité de traceur injectée,

$a$  est l'activité spécifique du mélange

$t$  le temps écoulé

$R_d$ , le taux de consommation du glucose

$$M^* = R_d \times a \times t$$

L'activité spécifique moyenne du mélange est obtenue en intégrant de 0

à  $1^\infty$ :

$$a \times t = \sum_0^\infty a_i \times \Delta t_i = \int a(t) dt = \text{surface comprise sous la courbe re-}$$

présentant "a" en fonction de t, ou si on remplace "a" par les concentra-

tions respectives du glucose marqué et non marqué,  $a = \frac{C^*}{C}$ , (en E.E.D.)

La formule donne::

$$R_d = \frac{\bar{C}M^*}{\text{surface comprise sous la courbe représentant } C^* \text{ en fonction de "t"}}$$

D'après la formule (I) cette surface est:

$$\left| \frac{1}{-b_1} A e^{-b_1 t} + \frac{1}{-b_2} B e^{-b_2 t} \right|_0^\infty$$

Donc en EED:  $R_a = R_d = \frac{\bar{C}M^*}{\frac{A}{b_1} + \frac{B}{b_2}}$

Le taux d'utilisation du glucose(égal au taux de production)est calculé en mg./min.,et non en mg/kg./min.car c'est l'action de  $R_d$  sur le foie que nous étudions, en d'autres termes, la quantité de glucose(en mg/min.)qui quitte le compartiment dans lequel le foie libère du glucose.Le taux de production est égal au quotient de la production totale sur le poids du foie ou la somme des poids des deux foies s'il s'agit de deux rats normaux connectés entre eux;elle est exprimée en mg./g./min.

L'utilisation des isotopes radioactifs nous a permis également la mesure du FLOT sanguin dans le shunt établi entre les deux rats: Si le glucose marqué est injecté à l'un des rats, I, le dosage de la concentration des molécules de glucose marqué du deuxième rat, II, mesure le flot par unité de temps passant de l'un à l'autre:

Appelons:

V: le volume de distribution du glucose, estimé égal à 25% du poids corporel

$Ra_{II}^*$  et  $Rd_{II}^*$ , les taux de production et de disparition du glucose marqué du rat II, exprimés en dpm/min.

$FC_I^*$  la concentration du glucose marqué passant de I à II,

et  $FC_{II}^*$ , la concentration de glucose marqué passant de II à I:

On peut énoncer la formule:

$$\overset{\circ\circ}{VC_{II}^*} = Ra_{II}^* - Rd_{II}^* + FC_I^* - FC_{II}^*$$

Comme  $Ra_{II}^* = 0$ , puisque le deuxième rat (II) ne produit pas de glucose marqué

et  $Rd_{II}^* = \overset{\circ}{VC_{II}^*} b_{2 II}$ , si la dispersion est complète

$$F = \frac{VC_{II}^* b_{2 II}}{C_I^* - C_{II}^*}$$

Cette formule mesure le flot au temps T, où la concentration des molécules

de glucose marqué est maximale chez le rat II.

(Fig 3 et 4)

Le flot F est calculé en ml/minute.

La "Clearance" métabolique du glucose qui est le volume de plasma épuré  
de glucose par unité de temps, est calculée par la formule:

$$V_{cl} \text{ ml/min.} = \frac{Rd \text{ mg/min.}}{C \text{ mg/ml.}}$$

La notion de clearance s'applique dans le cas du glucose, puisque l'épuration de celui-ci est irréversible et se fait par voie métabolique.

## METHODES ET INSTRUMENTATION

---

- Les sujets d'expérience
- Eviscération et néphrectomie
- Circulation croisée
- Dosage du glucose plasmatique
- Dosage du glucose marqué
- Dosage du glycogène hépatique

## METHODES ET INSTRUMENTATION

Toutes nos expériences ont porté sur des rats mâles adultes de la race Sprague-Dawley, ayant un poids compris entre 300 à 400 g., gardés à une température de 72°F et nourris par les aliments équilibrés Teklad. Ils sont anesthésiés par l'administration intra-péritonéale soit de Nembutal, soit d'Inactine<sup>1</sup>.

Dans nos premières expériences nous avons utilisé l'Inactine : Injectée à la dose de 100mg./kg. de poids corporel, sous forme d'une solution à 10% dans le sérum physiologique, elle induit l'anesthésie au bout de 5 minutes et ne nécessite pas de réinjections. Mais nous avons abandonné cet anesthésique en faveur du nembutal, à cause de la réversibilité très lente du sommeil anesthésique induit.

Le Nembutal en solution à 4% est administré à la dose de 40 mg./kg. de poids corporel. Au besoin on fait des réinjections de 0.1 ml. de cette solution durant l'expérience.

Les rats sont soumis à un jeûne alimentaire de 20 heures précédant l'expérimentation.

Eviscération et néphrectomie sont conduites selon une technique adaptée de celle de Creutzfeld (39). Après incision longitudinale médiane de la paroi abdominale, les artères mésentérique et tronc coeliaque sont coupées entre deux ligatures. L'artère hépatique, branche du tronc coeliaque, est également coupée par cette manoeuvre. Le tractus digestif est libéré, ligaturé à ses deux extrémités, et excisé. Enfin après avoir drainé autant de sang que possible du tractus digestif, la veine porte est ligaturée et coupée

<sup>1</sup>Sodium éthyl-(1-méthyl propyl)-malonyl thiourée (Promonta)

en avant de la ligature.

Les deux reins, sont décapsulés, puis excisés, après ligature des pédicules rénaux. Les glandes surrénales sont laissées intactes.

Cette opération a pour résultat de supprimer la circulation sanguine à travers le foie, réalisant une " hépatectomie fonctionnelle " .

Les injections et prélèvements d'échantillons se font dans l'artère fémorale, au moyen d'un tube de polyéthylène de calibre PE 50, diamètre interne 0.58mm. et externe 0.965mm., siliconé et préalablement rempli d'héparine.

La Circulation Croisée entre les deux rats est établie par des tubes de polyéthylène de calibre PE 240, diamètres interne 1.67mm. et externe 2.42mm., terminés aux deux extrémités, sur une longueur de 1 cm. par des tubes PE 50. La longueur totale de ces tubes est d'environ 20 cm.

La veine jugulaire et l'artère carotide des deux rats sont dégagées par une incision médiane antérieure du cou, et la circulation croisée est établie entre carotide et jugulaire de chacun des rats. Les tubes sont aussi préalablement remplis d'une solution d'héparine. La quantité d'héparine que reçoivent les deux rats s'élève à 15 mg/kg. de poids corporel total.

Dans quelques expériences, nous avons utilisé des tubes de polyéthylène de calibre uniforme PE 90, diamètres interne 0.86mm. et externe 1.27mm., et insérés de la même manière dans les vaisseaux sanguins.

Nous avons essayé de contrôler l'égalité des échanges sanguins entre les deux rats ainsi connectés, en les plaçant sur les deux plateaux d'une balance: l'équilibre étant établi au début de l'expérience, toute perturbation ultérieure de cet équilibre est neutralisée en actionnant des micro-vis situés sur le trajet des tubes de circulation croisée, et qui ont pour but d'augmenter ou de diminuer le flot dans un sens ou l'autre, selon le sens du déséquilibre. Les deux inconvénients qui nous ont amené à abandonner cette manipulation, ont été: la difficulté technique de l'installation et l'éventuelle diminution, même arrêt total de la circulation dans un sens, introduisant des erreurs importantes dans le mélange du traceur et les résultats obtenus.

Les rats sont trachéotomisés et respirent spontanément à l'air.

Leur Pression Artérielle moyenne est mesurée à plusieurs reprises au cours de l'expérimentation, au niveau de l'artère fémorale.

Enfin, leur Température est maintenue aux environs de  $37^{\circ}$  par un matelas chauffant, actionné automatiquement par un thermomètre placé dans le rectum de l'un des rats. Le but est d'éviter le refroidissement des rats pendant l'expérience, ce qui causerait des perturbations du métabolisme glucidique (25).

A la fin de l'expérience le foie est prélevé et pesé.

$25\mu\text{Ci}$  de  $^3\text{H}$ -2-Glucose, d'une solution contenant  $100\mu\text{Ci/ml}$ . et ayant une concentration de glucose à 400mg.% est injectée dans l'artère fémorale du rat. Les échantillons de sang sont prélevés à des intervalles de temps préétablis, après le temps  $t=0$  de l'injection: d'abord rapidement, 2', 5', 20'.

puis plus espacés, 40', 60', 90', 120', 180'. On arrête le dosage du glucose marqué à 120', car après ce laps de temps, sa concentration plasmatique est très faible.

Pour chaque échantillon, on prélève 0.32 ml. de sang, ce qui fait pour un total de 8 prélèvements, 2.5 ml. environ pour chaque rat. Chaque prélèvement est suivi de l'injection d'un volume égal de sérum physiologique, pour restaurer le volume sanguin circulant.

On collectionne les échantillons de sang dans des tubes de Corning, préalablement héparinés. Ces tubes sont gardés au frais puis centrifugés pendant 20' à la vitesse de 2000 t/minute. 100λ du plasma surnageant, additionné à 5ml. d'eau, avec 0.5 ml de Ba(OH)<sub>2</sub> 0.3N, et 0.5ml de SO<sub>4</sub>Zn à 5%, sont ensuite centrifugés pendant 10 minutes à la vitesse de 2,500t/minute, pour la déprotéinisation. La concentration du filtrat surnageant est de 1 p.61 et c'est sur ce filtrat que se font les dosages du glucose non marqué et marqué.

Dosage du glucose: Selon la méthode enzymatique de Hugget et Nixon (15), basée sur l'oxidation du glucose par le glucose oxidase, et la détermination de la peroxydase et du peroxyde, en présence d'un accepteur d'hydrogène, le chromogène.

Réagents: 1- Solution tampon de phosphate: 93.7g de PO<sub>4</sub> HNa<sub>2</sub>  
+46.9 g de PO<sub>4</sub>H<sub>2</sub>Na .H<sub>2</sub>O. Dissoudre dans 1 l. d'eau.  
Ce mélange est stable.

2- Solution d'enzyme: 12.5mg. de glucose oxidase  
+ 5 mg. de peroxydase, compléter à 100 ml avec la solution tampon de phosphate 0.2 M.

3- Chromogène : 100 mg de 3-3' diméthoxybenzidine(Eastman)-  
dans 10 ml d'éthanol à 95%.

Le réageant enzymatique final est ensuite préparé fraîchement au moment de l'usage, avec 0.5 ml de chromogène(3) ,+ 100 ml de la solution d'enzyme (2).

Les mesures sont faites en duplicata, suivant le même procédé, pour chaque échantillon du filtrat plasmatique déprotéiné, pour un témoin, et deux étalons contenant des concentrations différentes connues de glucose, de la manière suivante:

Témoin: 0.5 ml d'eau distillée + 3 ml de réageant enzymatique.

Etalon N<sup>o</sup> I : 0.5 ml de la solution contenant 80% de glucose par millilitre + 3 ml de réageant enzymatique.

Etalon N<sup>o</sup> II : 0.25 ml de la même solution de glucose + 0.25 ml d'eau distillée +3ml de réageant enzymatique.

Echantillons : 0.5 ml de filtrat déprotéiné +3 ml de réageant enzymatique.

Le contenu des tubes est bien mélangé, et tous les tubes sont placés au bain-marie ,à 37<sup>o</sup> pendant une heure. La couleur développée est lue au spectrophotomètre à la longueur d'onde de 420 m $\mu$  .La concentration en  $\mu$ g/ml du glucose présent dans les échantillons est calculée par comparaison avec les étalons, et la concentration en mg% est mesurée ,connaissant la dilution des échantillons.

Dosage du glucose marqué:(14) Un ml. du filtrat déprotéiné est évaporé dans des flacons de verre ,sous vide, à la température de 80<sup>o</sup> et le résidu sec ,additionné de 1 ml d'eau distillée et de 10 ml de

la solution de Bray (28), est compté dans un compteur à scintillation type Nuclear-Chicago, Mark II, pendant 20 minutes. Un programme de computer calcule le nombre de désintégrations par minute des échantillons à partir du nombre de comptes et de la durée du comptage et par référence à des étalons préparés et contenant un nombre connu de désintégrations par minute.

Dosage du glycogène hépatique: Le fragment de foie est prélevé sous congélation avec la pince de Wollenberger, et trempé dans le nitrogène liquide. Puis la détermination du glycogène se fait selon la méthode de Good, Kramer et Somogyi (29) : le glycogène est d'abord précipité par l'alcool, puis hydrolysé par le  $H_2SO_4$  et la quantité de sucre présente est déterminée à l'aide de réactifs enzymatiques, selon la méthode utilisée pour le dosage du glucose sanguin. Le résultat est calculé en mg. de glycogène par gramme de tissu hépatique.

P L A N   E X P E R I M E N T A L

---

- Rats normaux
- Rats diabétiques
- Rats traités par les cortico-stéroïdes

PLAN EXPERIMENTAL

---

L'identité des procédés de chirurgie, de maintien per-expérimental, des dosages et des calculs a été rigoureusement respectée dans les différents groupes expérimentaux.

Les groupes expérimentaux suivants ont été étudiés :

Un groupe préliminaire dans lequel nous avons étudié l'action de l'Inactine sur la glycémie du rat: 5 rats à jeun ont reçu une injection intra-péritonéale d'Inactine à la dose de 100 mg/kg, et nous avons dosé la glycémie pendant les 6 heures suivant l'injection: La glycémie s'est maintenue constante chez 4 rats. Le 5<sup>ème</sup> est devenu hypoglycémique environ 3 heures après l'injection. Le lendemain matin, les 4 rats restants étaient totalement réveillés et en parfait état.

RATS NORMAUX

I- Expériences de contrôle:

---

A- Rat normal isolé: que nous désignerons par le symbole N. Le glucose marqué est injecté dans l'artère fémorale, et les échantillons prélevés aux temps préétablis. La concentration du glucose est déterminée selon la méthode déjà décrite, et les taux de production et d'utilisation sont rapportés par

minute, et par rapport au poids du foie de l'animal.

B- Rat éviscéré isolé: Dans ce cas, évidemment, il n'y a pas de production de glucose, et le seul point intéressant à suivre est la décroissance progressive du taux de la glycémie.

C- Rat normal chez lequel on a établi un shunt artério-veineux: Désigné par le symbole N.Sh. Une des extrémités du tube de polyéthylène est insérée dans l'artère carotide, l'autre extrémité dans la veine jugulaire: Le sang artériel passe ainsi dans la boucle réalisée par le tube, et revient au coeur par la veine jugulaire. Cette expérience a pour but d'étudier l'effet du shunt sur la dynamique du glucose sanguin.

D- Circulation croisée entre deux rats normaux: Symbole NXN. Le traceur est injecté dans l'artère fémorale de l'un des rats, et les échantillons prélevés des deux animaux; le taux de production par gramme de tissu hépatique doit être calculé en tenant compte du poids des deux foies. Le taux d'utilisation représente celui des deux rats réunis.

Nous avons fait des dosages du glycogène hépatique, en prélevant des fragments de foie des deux rats, à des intervalles de 60', 120', et 180' après l'établissement de la circulation croisée.

II- Circulation croisée entre un rat normal et un rat éviscéré:  
Symbole NXE. Le temps écoulé entre l'éviscération et l'ouverture du shunt est de 3' à 4'. On attend quelques minutes pour permettre le mélange parfait des deux sangs, et atteindre l'E.E.D., puis on injecte le glucose marqué dans l'artère fémorale du rat normal. Le taux d'utilisation par minute est celui des deux rats réunis, alors que le taux de produc-

tion est calculé d'après le poids du foie du rat normal.

Après un temps de mixage de 3' environ, les échantillons de sang sont prélevés des deux rats.

Le glycogène a été dosé sur un fragment du foie du rat normal, 120' après le début de la circulation croisée.

|                  |
|------------------|
| RATS DIABETIQUES |
|------------------|

Les rats sont rendus diabétiques par une injection intra-veineuse d'alloxane à la dose de 40 mg./kg., dans une solution tampon d'acétate pH 4.4. Cette injection est faite sous anesthésie à l'éther. L'évolution du diabète est suivie par la glycosurie des animaux. Si le glucose urinaire est supérieur à 0.5 mg%, on injecte 1 à 2 unités d'insuline-zinc (Insulin-Toronto) en sous-cutanée. On arrête l'insuline 48 heures avant l'expérience et les rats sont expérimentés 4 à 5 jours après l'injection d'alloxane.

Différents groupes expérimentaux ont été étudiés:

I- Expériences de contrôle:

---

A- Rat diabétique isolé : Symbole D. Pour les calculs des taux de production et d'utilisation.

---

B- Rat diabétique isolé ayant un shunt artério-veineux: Symbole D.Sh.

---

Pour l'étude de l'effet du shunt sur un sujet diabétique.

II- Circulation croisée entre un rat diabétique et un rat non-diabétique éviscéré: Symbole DXE . Dans cette préparation, l'unique foie est un foie "diabétique" ; mais la périphérie est constituée par la somme d'une carcasse diabétique et d'une carcasse normale éviscérée.

Des échantillons de sang sont prélevés des deux rats avant l'expérience, immédiatement après l'éviscération. Puis on établit la circulation croisée. La glycémie des deux rats se stabilise à un certain niveau ,différent d'une expérience à l'autre,une dizaine de minutes après l'ouverture du shunt, et c'est alors que l'on injecte le traceur radioactif.

Chez les rats diabétiques, la disparition du glucose est égale à la somme de l'utilisation périphérique et de l'excrétion urinaire. Nous n'avons pas recueilli les urines pour doser la glycosurie.

III- Circulation croisée entre deux rats diabétiques,dont l'un est éviscéré: Symbole DXDE. On prélève également un échantillon de sang de chaque rat au début de l'expérience, puis on établit la circulation croisée et, une dizaine de minutes après, on injecte le traceur.

IV- Enfin,circulation croisée entre un rat normal et un rat diabétique éviscéré : Symbole NXDE .,en suivant le même protocole expérimental.

RATS TRAITES PAR LES CORTICO-STEROIDES

Les rats ont reçu pendant les 4 jours précédant l'expérience, du Dépo-Médrol ,à la dose de 4mg./jour, en injection intra-musculaire.

Ce groupe comprend des expériences de contrôle sur des rats isolés, (3 cas) ,des rats isolés ayant un shunt carotido-jugulaire (3 cas),et des rats traités connectés à des rats éviscérés, également traités (3 cas).

R E S U L T A T S

---

## R E S U L T A T S

|              |
|--------------|
| RATS NORMAUX |
|--------------|

### I- Concentration du glucose:

La figure 2 illustre la concentration du glucose plasmatique dans les différents groupes expérimentaux: Chez tous les rats normaux isolés, (groupe N) la glycémie s'est maintenue quasi constante, aux environs de 120 mg% pour toute la durée de l'expérience. Les rats normaux ayant un shunt artériovoineux, (Groupe N.Sh.) présentaient une légère augmentation de la glycémie, à 140 mg%, due probablement au "stress" opératoire, et cette tendance était également notée dans le groupe de deux rats normaux connectés entre eux. (groupe NXN).

Dans ces trois groupes expérimentaux, nous n'avons jamais observé d'hypoglycémie. La pression artérielle des rats était stable à 100 mm. de Hg pendant les 3 heures de l'expérimentation, et leur température rectale s'est maintenue aux environs de 37° C.

Par contre, tous les rats éviscérés, (groupe B) avaient une glycémie progressivement décroissante, et ils étaient tous morts 100 à 120 minutes après l'éviscération.

Enfin, dans le dernier groupe, rat normal connecté à un rat éviscéré et néphrectomisé, (groupe NXE) la glycémie se maintenait dans les limites normales, entre 90 et 125 mg% pour une durée de 100 à 120 minutes chez les deux sujets. Après ce temps, elle chutait brusquement,

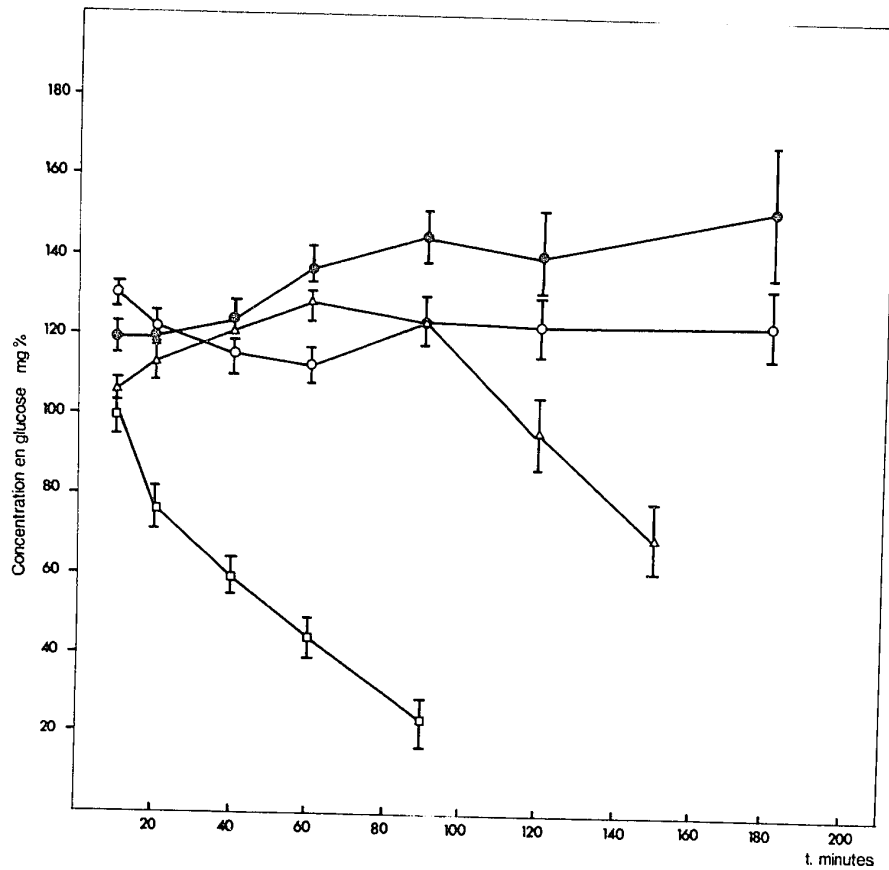


Figure 2 : Courbes des variations des moyennes de la concentration du glucose plasmatique, en mg%, dans les différents groupes expérimentaux, en fonction du temps. Les cercles blancs représentent les rats normaux isolés. (N). Les carrés représentent les rats éviscérés isolés. Les triangles représentent les rats normaux connectés à des rats éviscérés. (NXE). Les cercles noirs représentent les rats normaux connectés à des rats normaux (NXN). Le temps en ordonnées est en minutes. Chaque valeur est représentée avec l'erreur standard de la moyenne (s.e.m.).

et les rats mouraient environ 140 à 150 minutes après l'éviscération. On ne connaît pas exactement le taux de la glycémie auquel les rats sont morts. Les derniers échantillons prélevés l'étaient 15 à 20 minutes avant la mort, car celle-ci survenait de façon brusque et imprévisible. Dans quelques cas, (5 expériences) nous avons pu collecter le sang exactement avant la mort, et la glycémie était alors de l'ordre de 25mg%.

La tension artérielle des rats était stable pendant toute la durée de l'expérience, même après le début de l'hypoglycémie, puis chutait brusquement.

La température rectale de ces rats commençait à baisser environ une heure après le début de l'expérience, et pour la maintenir constante, il fallait augmenter progressivement la température ambiante.

Lorsque cette même expérience est réalisée avec des tubes PE 90 au lieu des tubes PE 240, la glycémie se maintenait constante pour une plus longue période, de 140 à 150 minutes, puis diminuait de la même manière. Nous avons dû d'ailleurs abandonner leur usage à cause des erreurs introduites dans les mesures, dues à la lenteur de la dispersion du glucose marqué chez le rat connecté. (groupe NXE PE90 des fig. 9 et 10).

## II- Concentration du glucose marqué:

---

Les changements de la concentration du glucose marqué en fonction du temps après l'injection du  $^3\text{H}$ -2-G, pour la paire de rats normaux connectés entre eux, sont montrés dans la figure 3.

La figure 4 illustre de la même manière, les changements de la concentration du glucose marqué chez un rat normal connecté à un rat éviscéré.

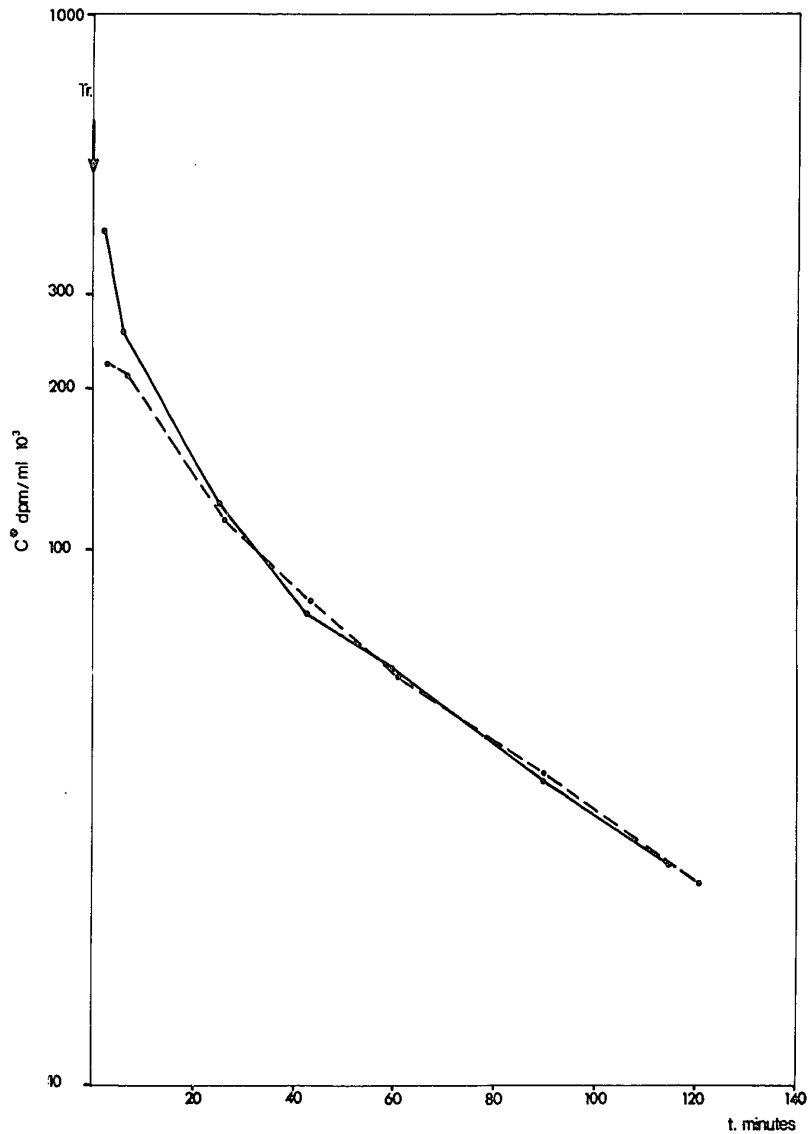


Figure 3 : Représentation graphique en échelle semi-logarithmique de la concentration du glucose marqué, en dpm/ml. , en fonction du temps, en minutes, après l'injection du traceur radioactif au temps  $t=0$  (Tr.). Dans cette expérience (ER 24) un rat normal (ligne noire continue) est connecté à un autre rat normal (ligne discontinue).

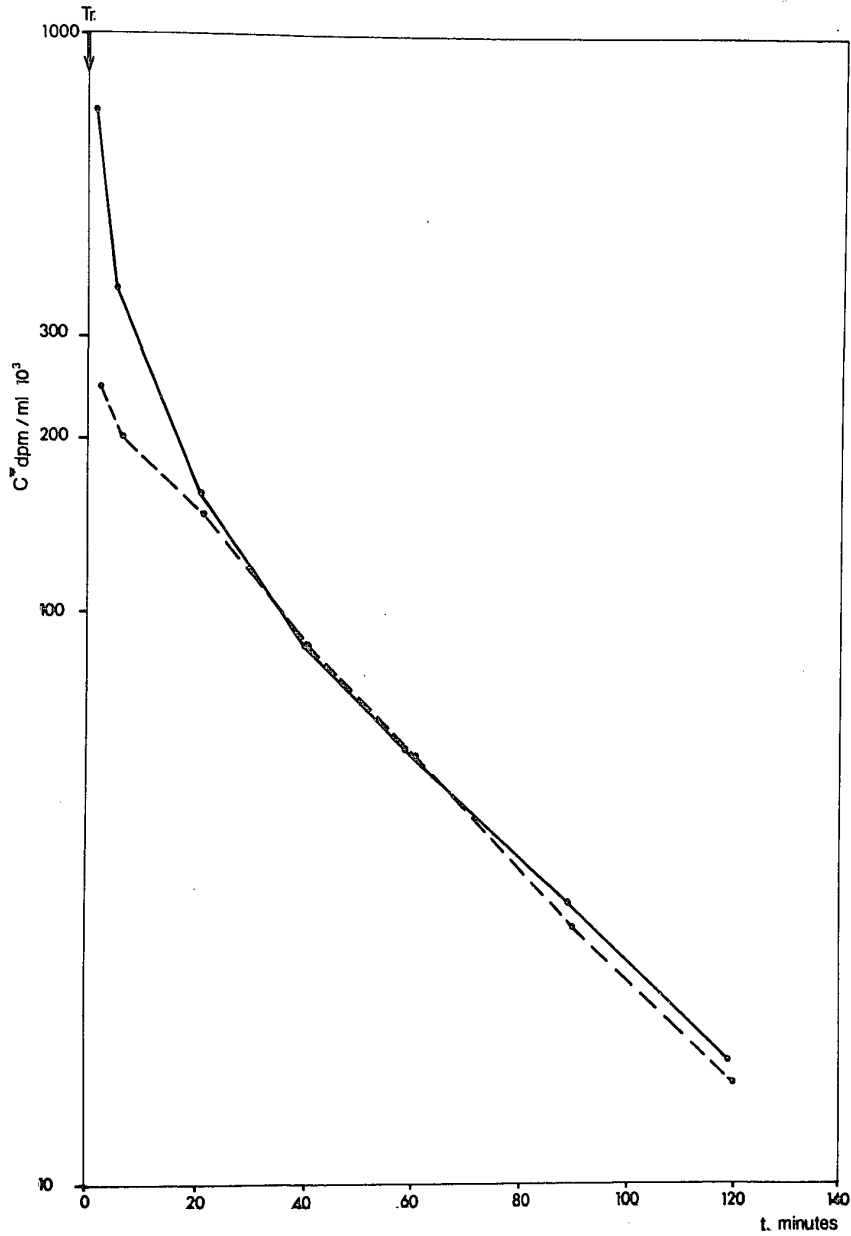


Figure 4 : Représentation graphique en échelle semi-logarithmique de la diminution de la concentration du glucose marqué, en dpm/ml, en fonction du temps, en minutes, après l'injection du traceur radioactif au temps  $t=0$  (Tr.) au rat normal. Dans cette expérience, (ER 53) un rat normal (ligne noire continue) est connecté à un rat éviscéré (ligne noire discontinue).

Au temps  $t=0$  de l'injection du traceur à l'un des rats, la concentration du glucose marqué est maximale chez celui-ci, et égale 0 chez le rat connecté, normal ou éviscéré. Après environ 2 minutes, cette dernière présente aussi une concentration maximale : La dispersion est complète après 20' environ, et les deux courbes se confondent.

Calculé à partir de ces courbes, et selon la formule précédemment décrite, le FLOT sanguin passant d'un rat à l'autre par le shunt, est de 2 à 3 ml. par minute.

### III- Taux de production et d'utilisation :

---

Les taux de production et d'utilisation, sont toujours calculés d'après les valeurs du  $C^*$  en dpm/ml. du rat injecté, et pendant la période d'équilibre dynamique. Les résultats sont donnés dans le tableau I et les figures 9 et 10.

L'analyse de variance des groupes N et NSh (tableau III) montre que le shunt artérioveineux n'a pas d'effet significatif sur le métabolisme glucidique des rats normaux.

Lorsqu'un rat normal est connecté à un autre rat normal, l'utilisation du glucose est augmentée de 89%, et, la production qui, théoriquement, devrait être la même que celle d'un rat normal isolé, montre une légère diminution (non significative) : En somme, Ra et Rd sont diminués de 6 à 8 % par rapport aux taux prévus.

Dans le groupe NXE, (rat normal connecté à un rat éviscéré) le taux d'utilisation, calculé pendant la période d'équilibre dynamique, est augmenté de 3.45 à 4.5 mg/min. et le taux de production, de 0.30 à 0.39 mg/g.min. (tableau I).

IV- Dosage du glycogène hépatique :

---

Les résultats sont donnés dans le tableau II.

Ces résultats montrent que le jeûne de 20 heures cause une déplétion considérable du glycogène . L'anesthésie mobilise les réserves de glycogène et entraîne l'hyperglycémie . Après deux heures d'anesthésie, le foie ne contient plus qu'une quantité négligeable de glycogène, et la circulation croisée, avec un rat normal ou éviscéré, ne modifie pas les résultats. De ces résultats, nous pouvons conclure que le glycogène transformé par le foie d'un animal de 300 g. environ, et utilisé sous forme de glucose, serait suffisante pour maintenir la glycémie constante pour une durée de 8 à 10 minutes environ.

T A B L E A U I

TAUX DE PRODUCTION D'UTILISATION CLEARANCE DU GLUCOSE ET GLYCEMIE

| Gr. Expérimentaux                                 | Rd=Ramg/min            | Ra mg/g.min. | C mg%                     | Cl.M.ml/min.           |
|---|------------------------|--------------|---------------------------|------------------------|
| Rat normal isolé<br>(11 exp.)                     | 3.45 <sup>±</sup> 0.17 | 0.33 ± 0.02  | 122.93 <sup>±</sup> 3.48  | 2.82 <sup>±</sup> 0.16 |
| Rat normal isolé<br>+shunt(9 exp.)                | 3.28 ± 0.41            | 0.32 ± 0.04  | 127.4 <sup>±</sup> 8.76   | 2.58 <sup>±</sup> 0.28 |
| Rat diabétique<br>isolé (4 exp.)                  | 2.48 ± 0.52            | 0.31 ± 0.05  | 471.16 ± 24               | 0.52 <sup>±</sup> 0.1  |
| Rat diabétique<br>isolé+shunt(5 exp.)             | 3.68 ± 0.29            | 0.39 ± 0.01  | 460.96 ± 24.3             | 0.81 <sup>±</sup> 0.08 |
| C.C.rat normal-<br>rat normal(11 exp.)            | 6.24 ± 0.6             | 0.3 ± 0.02   | 132.8 <sup>±</sup> 6.58   | 4.84 <sup>±</sup> 0.48 |
| C.C.rat normal-<br>rat évisc.(14exp.)             | 4.54 ± 0.45            | 0.39 ± 0.02  | 115.57 <sup>±</sup> 4.37  | 4.01 <sup>±</sup> 0.39 |
| C.C.rat diabét.-<br>rat normal évisc.<br>(6 exp.) | 5.58 ± 0.67            | 0.58 ± 0.05  | 283.47 <sup>±</sup> 15.06 | 1.95 <sup>±</sup> 0.2  |
| C.C.rat diabet.-<br>rat diabet.evisc.<br>(5 exp.) | 5.22 ± 0.32            | 0.46 ± 0.05  | 381 ± 37.33               | 1.55 <sup>±</sup> 0.34 |
| C.C. rat normal-<br>rat diabet.évisc.<br>(5 exp.) | 4.72 ± 0.78            | 0.4 ± 0.04   | 165.37 <sup>±</sup> 8.94  | 2.8 <sup>±</sup> 0.33  |

Ce tableau indique les valeurs moyennes des expériences de chaque groupe, ainsi que l'erreur-type de la moyenne (s.e.m.).



RATS DIABETIQUES :

Nous avons considéré comme diabétiques ,tous les rats dont la glycémie était égale ou supérieure à 250 mg% .

Contrairement aux rats normaux, les expériences de contrôle ont montré que chez les rats diabétiques isolés, le shunt augmentait les taux métaboliques du glucose: Ra est accru de 0.31 mg/g.min. et Rd de 2.48 à 3.68 mg/min. (fig.9 et 10 ).

Rd représente ici la somme de l'utilisation périphérique Ru et de l'excrétion urinaire Re.

Il est impossible de construire un graphique représentant les moyennes des concentrations ,car elles varient considérablement d'un animal diabétique à l'autre. Les figures 5,6,7, et8, représentent chacune les résultats d'une expérience, et non la moyenne des résultats du groupe correspondant.

1- La figure 5 montre la glycémie telle qu'elle se maintient chez un rat diabétique isolé, avec et sans shunt artério-veineux.(groupes D et D.Sh.)

- Rat diabétique connecté à un rat non diabétique éviscéré:  
(groupe DXE) . Une vingtaine de minutes après la connection, la glycémie se stabilisait pour les deux rats à un niveau intermédiaire à la glycémie initiale de chacun des animaux (fig. 6 ).

Les taux de production et d'utilisation, calculés pendant la période d'équilibre dynamique, sont respectivement, 0.58 mg/g.min. et 5.5 mg/min. Dans ce groupe, la survie des rats est longue, toujours supérieure à 3 heures.

3- Lorsqu'un rat diabétique est connecté à un rat diabétique éviscéré (groupe DXDE) la glycémie se stabilise au niveau le plus élevé des deux glycémies initiales (fig. 7) .

Ra et Rd sont respectivement, 0.45 mg/g.min. et 5.22 mg/min. Ici aussi les animaux survivent toujours plus de trois heures.

4- Enfin, dans la préparation rat normal connecté à un rat diabétique éviscéré, (groupe NXDE) les glycémies initiales étant respectivement environ 120 mg% et 180 mg% (après l'éviscération), la concentration du glucose plasmatique, identique aux deux rats, se stabilise après une dizaine de minutes environ, à un taux intermédiaire aux deux valeurs, inférieur à celui du groupe DXE ( fig. 8 ). Mais, ici, contrairement aux 2 groupes précédents, la glycémie ne se maintenait constante que pour une durée de 120 à 140 minutes: Les rats mouraient vers 150 à 180 minutes après l'éviscération. Les taux de production et d'utilisation sont respectivement, 0.4 mg/g.min. et 4.72 mg/min. (tableau I ).

Tous les résultats détaillés sont donnés dans l'annexe pages I à VII.

#### LES CLEARANCES METABOLIQUES

La courbe des clearances métaboliques du glucose dans les différents groupes expérimentaux, montre que le volume de plasma épuré de glucose est très faible chez les rats diabétiques, comparés aux rats normaux: 2.8 ml./min. et 0.8 ml./min. Nous remarquons, en outre, que la faculté d'épuration du glucose est une fonction de la masse de tissu normal: Double pour une paire de rats normaux connectés entre eux, (4.84 ml./min.), elle diminue à mesure que la quantité de tissu normal diminue. C'est ce que nous avons représenté dans la figure 12, en portant en

abscisses le pourcentage de cellules normales, considérant 100% le rat normal connecté à un rat éviscéré, et 0% le rat diabétique connecté à un rat diabétique éviscéré. Le rat normal connecté à un rat diabétique éviscéré représente 75% de tissu normal, alors que le diabétique connecté à un rat normal éviscéré en possède 25% : Parce que comme nous l'avons vu, dans la préparation rat normal connecté à un rat éviscéré, l'utilisation est de 1.3 celle d'un rat normal non connecté.

Donc,  $(N=1) + (E=0.3)$  et 1 de 1.3 représente 75%, et 0.3 de 1.3 représente 25%.

En ordonnées, on a porté les clearances correspondantes en ml/min.

La ligne droite ainsi obtenue, indique la proportionnalité entre la masse de tissu normal de la périphérie et la clearance métabolique du glucose.

Les résultats ne sont pas calculés par rapport au poids corporel des rats, car tous les rats ont à peu près le même poids.

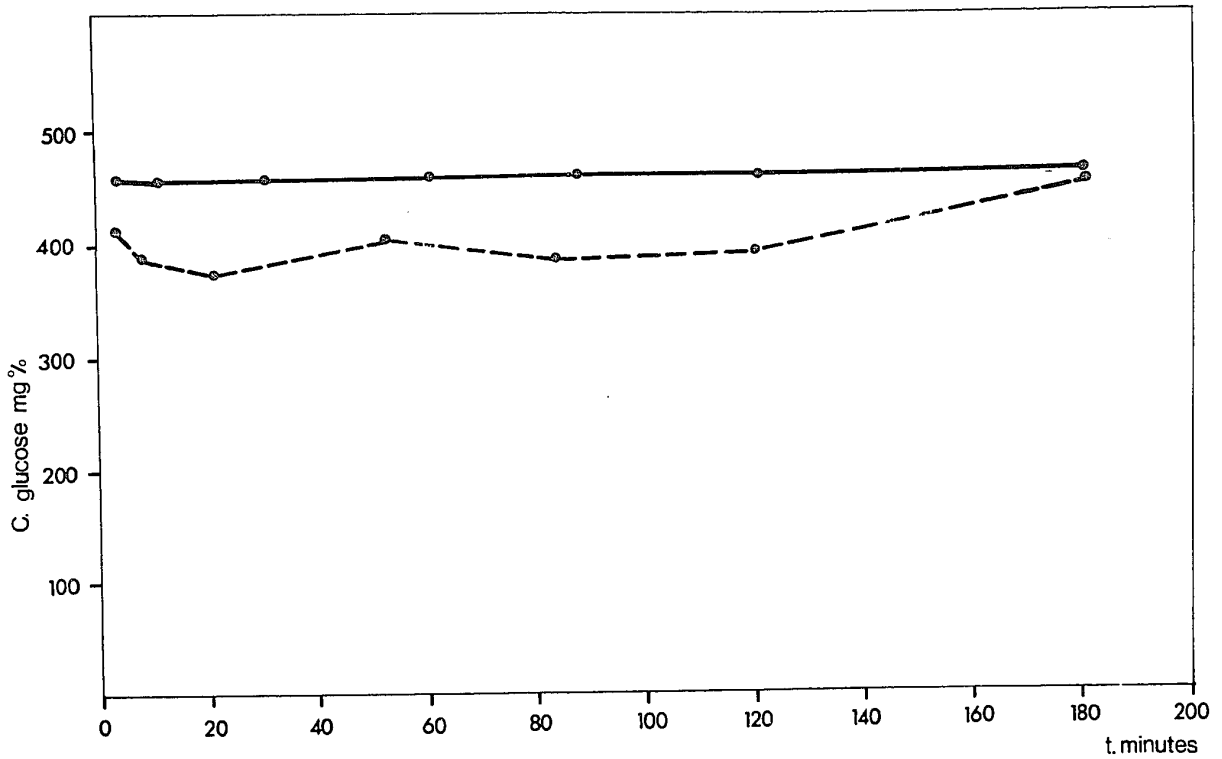


Figure 5 : Variations de la concentration du glucose plasmatique chez un rat diabétique isolé (D),(ligne noire continue) et un rat diabétique isolé ayant un shunt artério-veineux (D.Sh.) (trait noir discontinu). La concentration en ordonnées est en mg.% . Le temps en abscisses est en minutes.

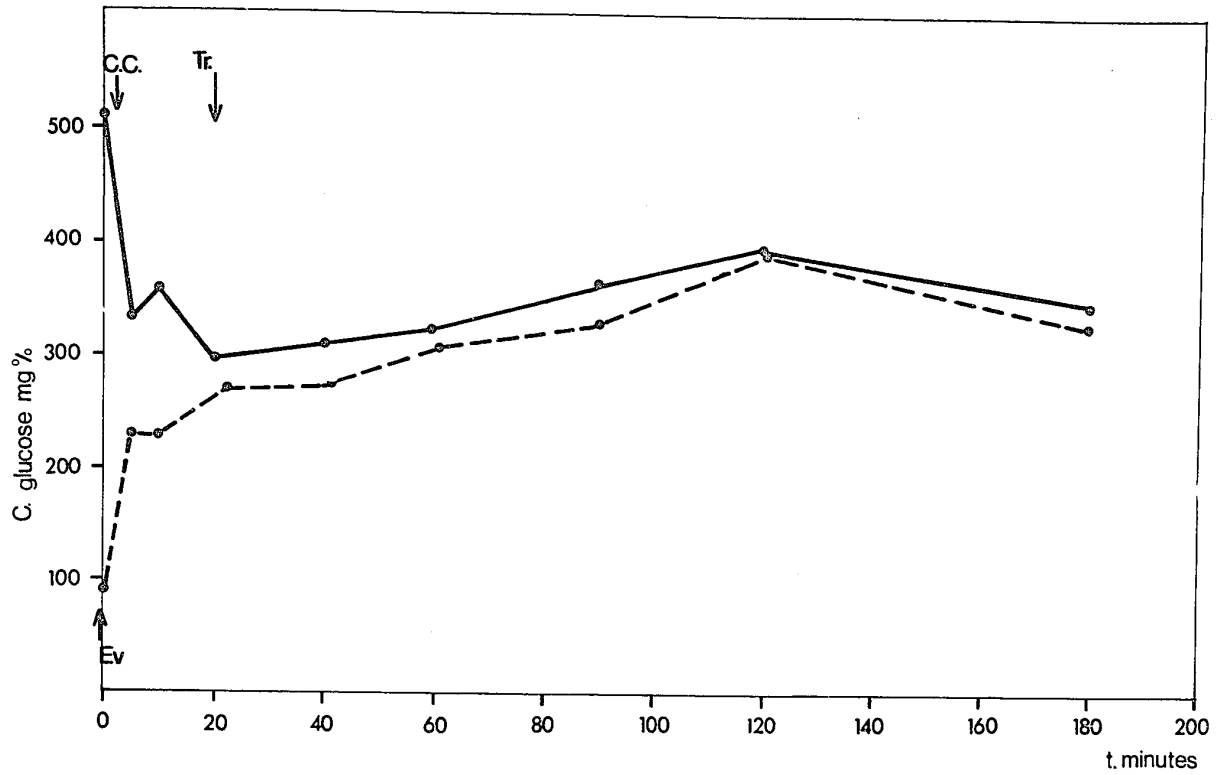


Figure 6 : Variations de la concentration du glucose plasmatique chez un rat diabétique connecté à un rat éviscéré. (DXE) La concentration en ordonnées est en mg%. Le temps en abscisses, est en minutes. L' éviscération (Ev) est faite au temps 0. La circulation croisée (C.C.) établie environ 3 minutes plus tard, et le traceur radioactif (Tr.) injecté à 20 minutes. Le rat diabétique est en trait noir continu. Le rat éviscéré est en trait noir discontinu.

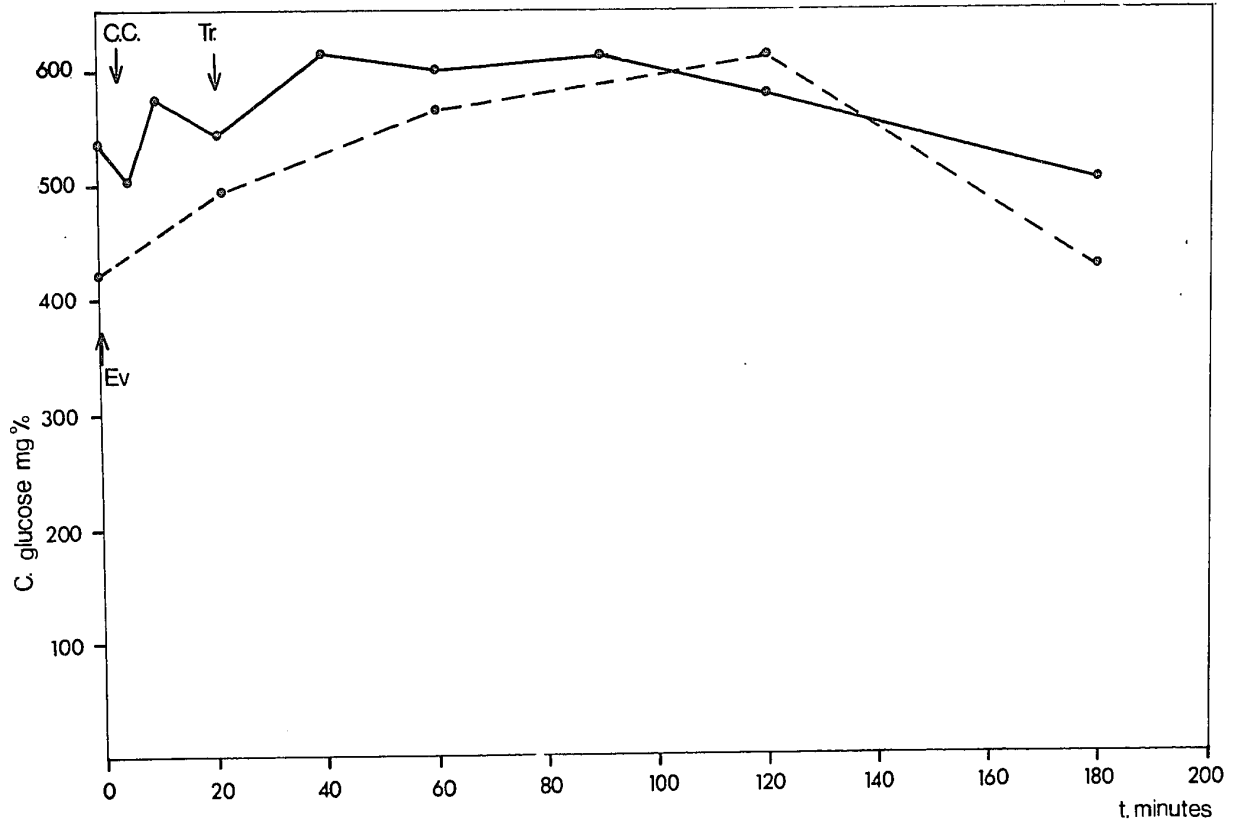


Figure 7 : Variations de la concentration du glucose plasmatique chez un rat diabétique (trait noir continu) connecté à un autre rat diabétique éviscéré (trait noir discontinu) (DXDE). La concentration en ordonnées est en mg%. Le temps en abscisses est en minutes. L'éviscération (Ev.) a été faite au temps 0, la circulation croisée (C.C.) environ 3 minutes plus tard, et le traceur (Tr.) injecté environ à 20 minutes.

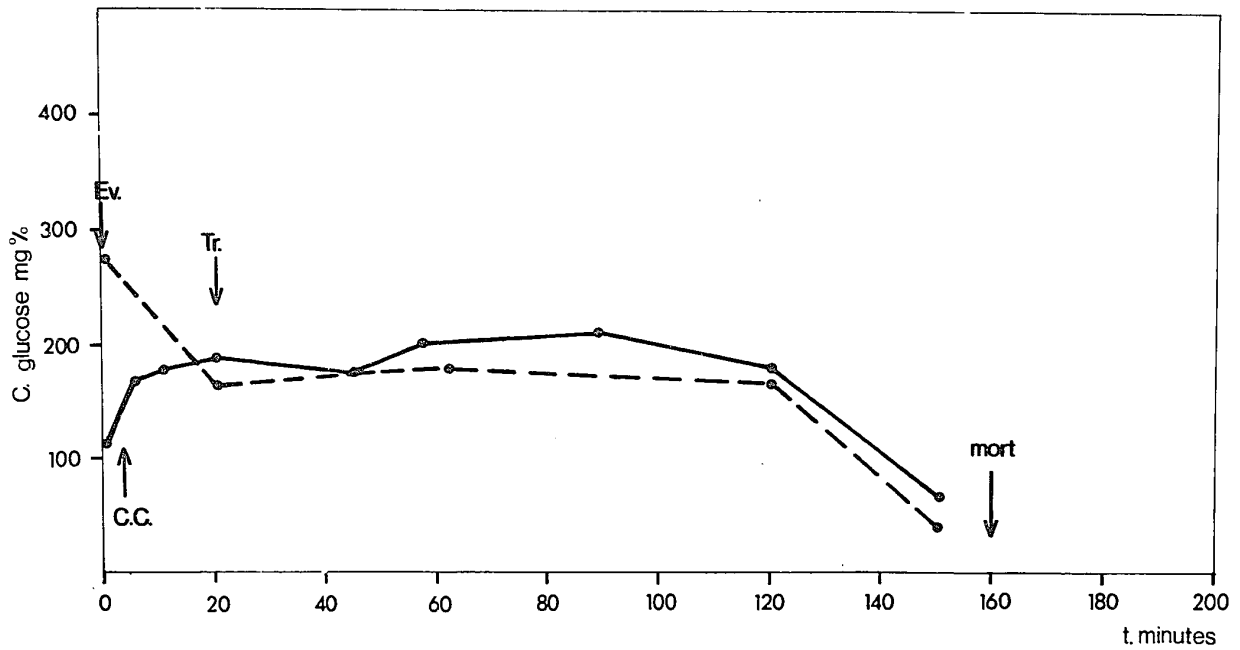


Figure 8 : Variations de la concentration du glucose plasmatique chez un rat normal (trait noir continu) connecté à un rat diabétique éviscéré (trait noir discontinu). (NXDE). La concentration en ordonnées est en mg% . Le temps en abscisses est en minutes. L'éviscération a été faite au temps 0, la circulation croisée (C.C.) environ 3 minutes plus tard, et le traceur injecté environ à 20 minutes. La flèche indique la mort des rats aux environs de 160 minutes.

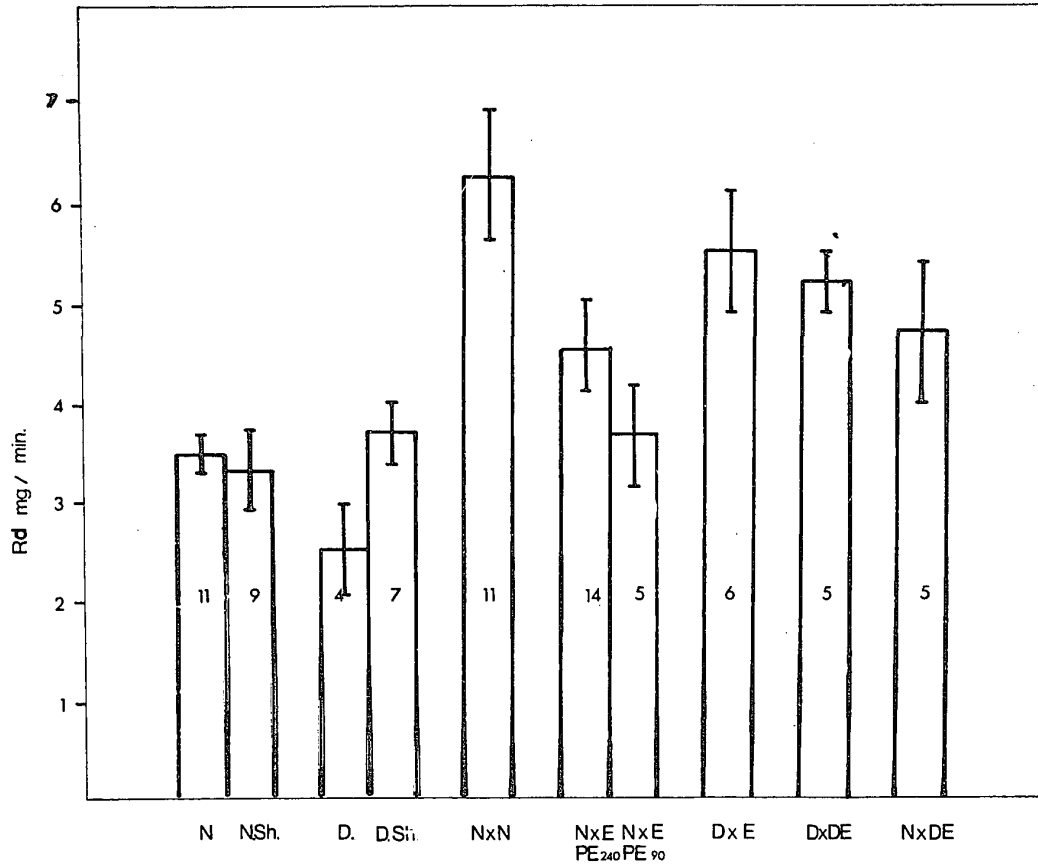


Figure 9 : Diagramme représentant le taux d'utilisation de glucose en mg/min.

dans les différents groupes expérimentaux. Les chiffres représentent le nombre d'expériences de chaque groupe:

N= rat normal isolé ; NSh.= rat normal isolé ayant un shunt artériovoineux ; D.=rat diabétique isolé ; D.Sh.= rat diabétique ayant un shunt artériovoineux ; NxN= rat normal connecté à un rat normal ; NxE. PE240 et 90= rat normal connecté à un rat éviscéré avec les différents calibres de tubes ; Dx E= rat diabétique connecté à un rat éviscéré ; DxDE= rat diabétique connecté à un rat diabétique éviscéré ; NxDE= rat normal connecté à un rat diabétique éviscéré.

Chaque valeur est représentée avec l'erreur type de la moyenne (s.e.m.)

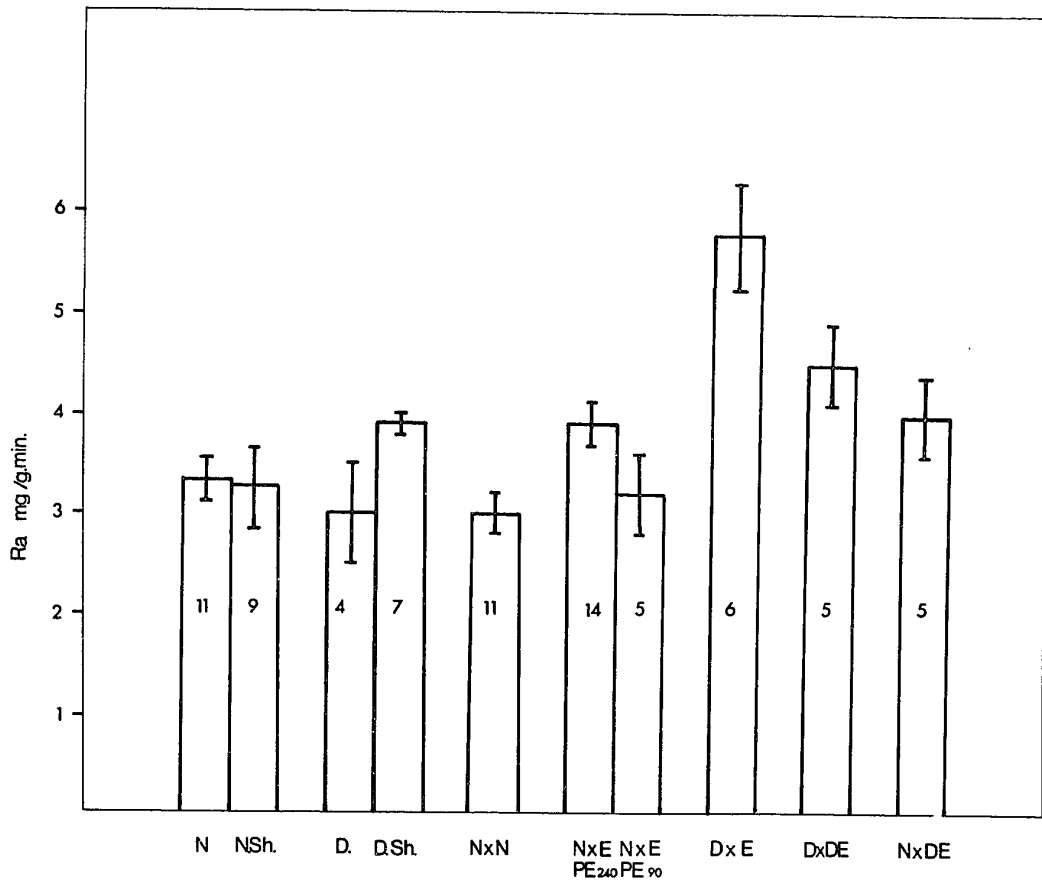


Figure 10 : Diagramme représentant le taux de production hépatique de glucose, en mg/g.min., dans les différents groupes expérimentaux. Les symboles sont les mêmes que ceux de la figure 9 .

Tableau III- Analyse de variance de Ra pour les groupes rat N. isolé(I),  
rat N. isolé+shunt(II), rat N. ↔ rat N., rat N. ↔ rat évisc(IV).

|   | I     | II   | III  | IV   |
|---|-------|------|------|------|
| Nombre d'exp.   | 11    | 9    | 11   | 14   |
| Moyennes  | 0.33  | 0.32 | 0.30 | 0.39 |
| Degrés de liberté   | 3, 41 |      |      |      |
| Valeur de F   | 2.22  |      |      |      |
| Les groupes ne sont pas significativement différents, $P(F \leq 2.84) = 95\%$ |       |      |      |      |

Tableau IV- Analyse de variance de Ra pour les groupes rat N. ↔ rat évisc(I),  
rat N. ↔ rat diab. évisc(II), rat diab. ↔ rat évisc.(III),  
rat diab. ↔ rat diab.évisc.(IV).

|   | I     | II   | III  | IV   |
|---|-------|------|------|------|
| Nombre d'exp.   | 14    | 5    | 6    | 5    |
| Moyennes  | 0.39  | 0.40 | 0.58 | 0.46 |
| Degrés de liberté   | 3, 26 |      |      |      |
| Valeur de F   | 4.57  |      |      |      |
| Les groupes sont significativement différents, $P(F \leq 2.98) = 5\%$ |       |      |      |      |

Tableau V- Analyse de variance de Ra pour les groupes rat diab.(I), rat  
diab. shunté(II).

|  | I    | II   |
|--|------|------|
| Nombre d'exp.  | 4    | 5    |
| Moyennes   | 0.31 | 0.39 |
| Degrés de liberté  | 7    |      |
| Valeur de t  | 1.82 |      |
| Les groupes ne sont pas significativement différents, $P(-2.36 \leq t \leq 2.36) = 95\%$ |      |      |

Tableau VI- Analyse de variance de Rd pour les groupes rat N. ↔ rat évisc.(I)  
 rat N. ↔ rat diab.évisc.(II),rat diab. ↔ rat évisc.(III),rat  
 diab. ↔ rat diab.évisc. (IV).

|   | I     | II   | III  | IV   |
|---|-------|------|------|------|
| Nombre d'exp.   | 14    | 5    | 6    | 5    |
| Moyennes  | 4.54  | 4.72 | 5.51 | 5.22 |
| Degrés de liberté   | 3,26  |      |      |      |
| Valeur de F   | 0.637 |      |      |      |
| Les groupes ne sont pas significativement différents. $P(F \leq 2.98) = 95\%$ |       |      |      |      |

Tableau VII- Analyse de variance Rd pour les groupes rat diab.(I), rat  
 diab. shunté(II).

|  | I    | II   |
|--|------|------|
| Nombre d'exp.  | 4    | 5    |
| Moyennes   | 2.48 | 3.68 |
| Degrés de liberté  | 7    |      |
| Valeur de t  | 2.12 |      |
| Les groupes sont significativement différents , $P(-2.36 \leq t \leq 2.36) = 95\%$ |      |      |

Tableau VIII- Analyse de variance de C pour les groupes rat N. ↔ rat évisc.  
 rat N. ↔ rat diab.évisc. (II).

|   | I      | II     |
|---|--------|--------|
| Nombre d'exp.   | 14     | 5      |
| Moyennes  | 115.57 | 165.37 |
| Degrés de liberté   | 23     |        |
| Valeur de t   | 5.68   |        |
| Les groupes sont significativement différents , $P(-2.069 \leq t \leq 2.069) = 5\%$ |        |        |

Tableau IX- Analyse de variance de C pour les groupes rat N. ↔ rat évisc.(I)  
rat N. ↔ rat diab.évisc.(II),rat diab. ↔ rat évisc.(III),  
rat diab. ↔ rat diab. évisc. (IV)

|  | I      | II     | III    | IV  |
|--|--------|--------|--------|-----|
| Nombre d'exp.  | 14     | 5      | 6      | 5   |
| Moyennes   | 115.57 | 165.37 | 283.47 | 381 |
| DEgrés de liberté  | 3,42   |        |        |     |
| Valeur de F  | 41.68  |        |        |     |
| Les groupes sont significativement différents, $P(F \leq 4.3) = 1\%$ |        |        |        |     |

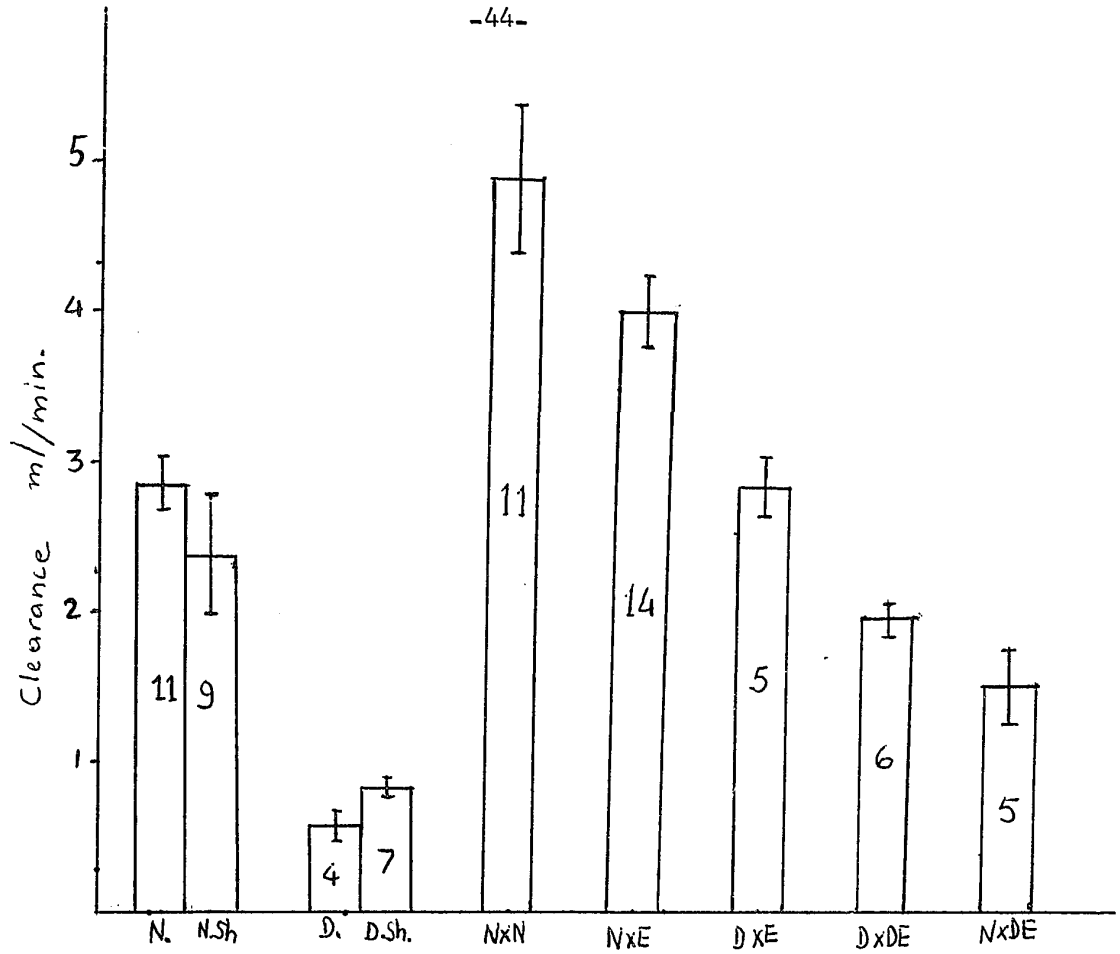


Figure 11 : Diagramme représentant les clearances métaboliques du glucose en ml/min. dans les différents groupes expérimentaux. Les symboles sont les mêmes que ceux de la figure 9.

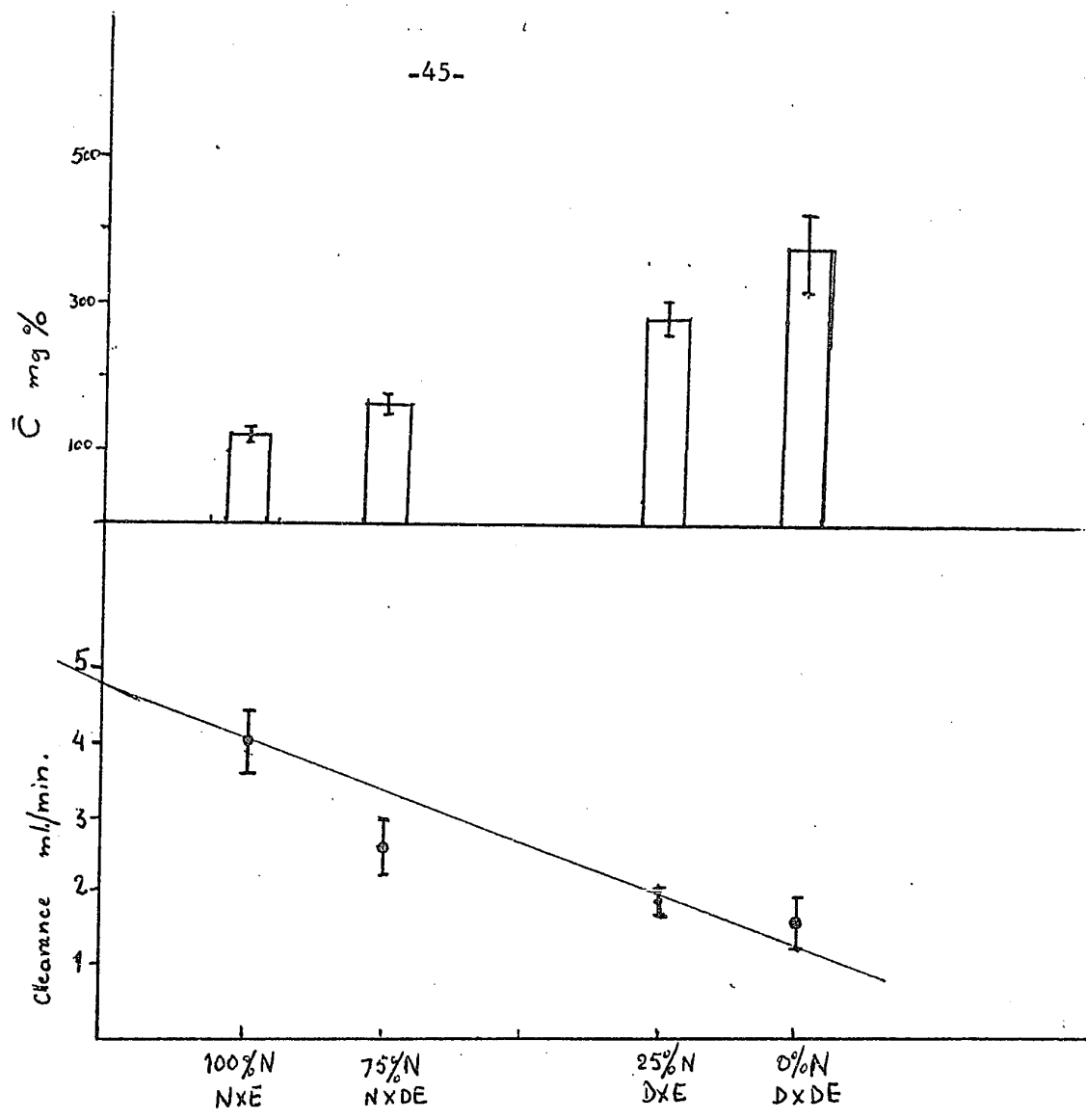


Figure 12 : Dans la partie inférieure du graphique: Les clearances métaboliques du glucose en ml./min. sont portées en ordonnées. Le pourcentage de cellules normales de chaque préparation est porté en abscisses: NXE=rat normal connecté à un rat éviscéré(100%). NXDE=rat normal connecté à un rat diabétique éviscéré(75%). DXE=rat diabétique connecté à un rat éviscéré (25%). DXDE=rat diabétique connecté à un rat diabétique éviscéré(0%).

La partie supérieure du graphique montre les glycémies correspondantes en mg.%.

RATS TRAITES. PAR LES CORTICO - STEROIDES

L'effet des cortico-stéroïdes sur le métabolisme du glucose a été rapporté dans une étude faite par Hetenyi et collab. (11) et Weber et collab.(40). Tous les rats traités par le dépo-médrol, avaient une glycémie instable ,même après un jeûne de 20 heures ,variant pour un même sujet, de 100 mg% à 500 mg% : Il nous a donc été impossible de calculer les taux de Ra et Rd. Ces résultats ne sont pas surprenants, sachant que chez les rats ainsi traités, gluconéogenèse et accumulation de glycogène sont considérablement accrus.(40) Dans toutes les expériences, les rats éviscérés et normaux connectés entre eux, ont survécu plus de 3 heures à l'éviscération.

D I S C U S S I O N

---

## D I S C U S S I O N

---

### I- Validité du modèle et des calculs:

L'exactitude et la validité de la méthode de l'injection unique du traceur radioactif pour le calcul des taux de production et d'utilisation du glucose, repose sur un certain nombre de suppositions concernant l'équilibre dynamique du glucose et le mode de distribution dans l'organisme.

La décomposition de l'équation de la courbe représentant les changements de la concentration du glucose marqué dans le sang, avec le temps, en une somme de deux exponentielles, a été faite par Shipley (17) pour obtenir une expression numérique permettant de calculer le métabolisme du glucose par une méthode qui ne nécessite pas un modèle physiologique complexe. La formule est applicable si le compartiment qui reçoit le traceur et qui est échantillonné, est le seul destinataire de tout le glucose produit: Autrement dit, tout le glucose produit doit entrer dans le compartiment qui a reçu le glucose marqué, ou que tout le glucose utilisé doit traverser celui-ci avant d'être perdu. Il est évident que le sang satisfait à ces deux conditions, sauf en ce qui concerne une faible quantité de glucose synthétisé et utilisé sur place par le foie et le rein, sans même passer par le sang. Les résultats obtenus par Shipley en appliquant cette dernière méthode sont identiques à ceux obtenus par l'analyse mathématique d'un système à plusieurs compartiments.

En ce qui concerne la stabilité de la concentration du glucose plasmatique, quoique celle-ci n'était pas toujours parfaitement maintenue,

dans certains groupes (fig.2) ,les écarts observés ne sont pas suffisamment grands pour rejeter les conclusions et les calculs.

Chez un rat isolé,après l'injection du glucose marqué,l'activité spécifique du sang et de tous les autres tissus est presque identique au bout de 5 minutes (Fig. 1 d'après Shipley).

Si nous observons les courbes obtenues dans les figures 3 et 4, nous remarquons que le mélange et l'équilibre du glucose marqué entre deux rats, connectés par une circulation croisée,requiert un laps de temps plus long, environ 20 à 25 minutes. Ce fait est à l'origine des différences observées dans les taux de production et d'utilisation entre un rat normal isolé et une paire de rats normaux connectés entre eux: Ra et Rd sont tous deux légèrement inférieurs aux taux théoriquement prévus. (Fig.9 et 10).

Hetenyi et collab. (23) ont montré que le temps moyen nécessaire pour le mélange du glucose marqué injecté,avec le glucose intra-corporel, était environ 13 fois plus long chez le chien ayant subi une éviscération chirurgicale aigue, que chez le chien dépancréatisé: Si le mélange non instantané est un facteur de non validité des calculs de Ra et Rd,par la méthode de l'injection , l'erreur devrait être importante chez le sujet éviscéré : Or,ces mêmes auteurs ont trouvé une très petite différence du taux de production calculé par la méthode des traceurs et celui mesuré par une infusion de glucose . Dans tous les cas, l'extrapolation est faite pendant la période qui s'étend au-delà de la phase initiale transitoire de mélange.

Nous pouvons donc conclure que les taux de production et d'utilisation du glucose calculés par la méthode de l'injection unique du glucose marqué,exposée dans le chapitre " Théories et Calculs " ,sont valides,malgré les délais apportés par la circulation croisée et la chirurgie ,au mélange du traceur avec le glucose intracorporel. Au maximum, l'erreur introduite est de l'ordre de 6 à 8 % (Fig.9 et 10).

II- Rôle de la néoglucogénèse dans le maintien de la glycémie  
et la production de glucose- Le problème du choc.

La concentration du glucose plasmatique dans le groupe NXN (fig.2) montre une légère hyperglycémie que nous pouvons attribuer à la libération d'adrénaline, sous l'effet du stress représenté par les manipulations opératoires et l'induction anesthésique. En ce qui concerne ce dernier facteur, Booker (30) a en outre, montré que l'anesthésie au thiopental entraînait elle-même une hyperglycémie, par suite de la glycogénolyse hépatique.

Les taux de production que nous avons obtenus dans les groupes N et N.Sh, sont inférieurs à ceux obtenus par Hetenyi (21) par la méthode de l'infusion du traceur, qui sont de 0.10 à 0.11 mg/g.min. Ils sont similaires à ceux obtenus par Shipley (16) par la méthode de l'injection unique.

Dans le groupe NXN la production est aussi à peu près égale à celle des groupes N, et NSh, tandis que R est presque double, réserve faite des artéfacts de mélange signalés précédemment : Le glucose produit par les deux foies dans le compartiment central commun, est utilisé par les deux sujets : Tout se passerait comme s'il s'agissait d'un rat unique, de grosseur double, avec un taux de production en mg/g.min., égal à celui d'un rat isolé, et un taux d'utilisation par minute, double (Fig.9 et 10 ).

Dans ce cas, la circulation croisée n'entraîne pas de conséquences fatales, puisque tous les rats ont eu une survie d'au moins 3 heures, avec une tension artérielle stable, et une glycémie constante.

Les dosages du glycogène au début et à la fin de l'expérience, (tableau II), nous montrent que la quantité consommée serait suffisante

pour maintenir une glycémie normale durant quelques minutes : Ceci prouve que la néoglucogénèse n'est pas inhibée par les procédés expérimentaux, et que c'est grâce à elle que les rats restent normoglycémiques pendant au moins 3 heures.

En résumé, deux rats normaux connectés entre eux, ne diffèrent pas d'un rat normal isolé du point de vue de leur métabolisme glucidique, et la circulation croisée ne perturbe pas les mécanismes enzymatiques, hormonaux et nerveux qui assurent l'homéostasie du glucose.

Si nous comparons les rats éviscérés isolés, et ceux du groupe NXE (fig. 2), nous remarquons que, à 120 minutes après l'éviscération, alors que tous les rats éviscérés isolés sont morts ceux qui sont connectés à un rat normal, ont une glycémie à environ 100 mg%. Bien que l'utilisation du glucose soit augmentée par l'addition d'une seconde "carcasse", la balance entre Ra et Rd est maintenue, au moins pour une durée de 100 à 120 minutes. La question se pose de savoir pourquoi, à un certain moment, cet équilibre est rompu. Si l'utilisation de glucose augmentait brusquement, la production restant inchangée, ou si la production cessait, la glycémie chuterait rapidement. Si la décroissance de la concentration du glucose plasmatique est parallèle à celle du glucose marqué, on pourrait conclure que la production égale 0.

Dans l'état de choc il y a, à la fois augmentation de l'utilisation et diminution de la production de glucose: (31) (32) (33) : Beatty (1945) a trouvé que la différence de la concentration du glucose entre les sangs artériel et veineux d'un muscle au repos augmentait de façon significative dans le choc hémorragique, indiquant une augmentation de l'utilisation. A cela, s'ajoute, dans le choc avancé, l'absence ou la réduction de la néoglucogénèse et de la formation de glycogène.

Dans nos expériences de circulation croisée entre un rat normal et un rat éviscéré, plusieurs arguments se trouvent être en faveur du choc. Nous allons d'abord commencer par exposer ces arguments, mais il sera démontré plus loin que les arguments infirmant l'hypothèse du choc sont prédominants.

a- Choc hypovolémique, non par hémorragie à proprement parler (que l'on peut éviter par la ligature soignée de tous les vaisseaux sanguins), mais par déséquilibre des échanges sanguins entre les deux rats, l'un devenant, après un certain temps, hypovolémique en faveur de l'autre. La technique de Pearce, (42) utilisant un réservoir commun où des quantités égales de sang sont aspirées de chaque rat et propulsées à l'autre rat par le moyen d'une pompe digitale à double sens, placée sur le trajet des tubes de connection, a présenté un inconvénient majeur: La lenteur du mélange du traceur, et nous avons dû l'abandonner. L'idéal serait la mesure du flot à l'aide d'un indicateur de débit électromagnétique. Mais nous ne disposons pas de cet appareil. Aucune mesure du volume sanguin circulant n'a été effectuée à la fin des expériences chez les animaux ayant eu une circulation croisée, quoique cela aurait donné des informations valables. A la fin des expériences, la cavité abdominale de l'animal éviscéré a été examinée pour vérifier l'existence d'une hémorragie: Dans les expériences rapportées, aucune quantité importante de sang n'a été trouvée.

b- Choc toxique - soit par surdosage anesthésique, car l'anesthésique injecté à chacun des rats, n'est catabolisé que par le foie du rat normal. De ce point de vue, l'inactine, qui est un thiobarbiturique, est détruit dans les muscles et le plasma et est donc plus vite éliminé que le nembutal chez l'animal hépatectomisé. (26). Mais, nembutal et inactine sont tous deux éliminés proportionnellement à la dose injectée, et le foie du rat normal est capable de détruire la dose totale administrée.

- soit par la présence du foie gangréné dans la cavité abdominale (19) ou la libération dans le sang de substances toxiques provenant du tissu

hépatique nécrosé à la suite de la ligature de l'artère hépatique(34).

c- Enfin, si l'éviscération entraîne des modifications humorales et biochimiques, (27), celles-ci surviennent tardivement, environ 48 heures après l'éviscération.

L'argument infirmant l'hypothèse du choc est le suivant: L'allure de la courbe de la tension artérielle n'était pas celle généralement observée dans le choc hémorragique(32) : Dans ce dernier cas, en effet, la tension artérielle marque une légère augmentation avant de décliner progressivement. Dans nos expériences, elle était stable, puis chutait brusquement, en même temps que la glycémie. D'autre part, si l'hypoglycémie était due au choc, elle devrait apparaître aussi dans les groupes de rats diabétiques connectés à des rats éviscérés, diabétiques ou non, ce qui n'est pas le cas : Seuls les rats normaux connectés à des rats éviscérés, diabétiques ou non, deviennent hypoglycémiques.

La figure 9 nous montre que le taux d'utilisation est presque égal dans les 4 groupes de rats non éviscérés connectés à des rats éviscérés: Donc, ce qui diffère d'un groupe à l'autre, c'est la capacité d'adaptation de la production.

Le foie d'un rat normal, à jeun, contient une petite quantité de glycogène, comme nous l'avons vu: Lorsqu'un rat normal est connecté à un rat éviscéré, diabétique ou non, la glycogénolyse intervient comme une réaction d'urgence, qui à elle seule, pourrait maintenir une glycémie normale environ pour une vingtaine de minutes, en attendant l'induction de la néoglucogénèse et la biosynthèse des systèmes enzymatiques impliqués dans ce mécanisme.

La première condition favorisant la néoglucogénèse est l'apport de substrats appropriés : Dès que l'apport de glucose de glucose exogène est diminué, il y a également diminution de la sécrétion d'insuline : Mis à part le système nerveux central, la plupart des tissus augmentent leur utilisation d'acides gras provenant des stocks de tissu adipeux; en effet, la lipolyse est très sensible à la diminution du taux de l'insuline . De même, la diminution de l'insuline augmente le

flux d'acides aminés dérivant des protéines, acides aminés qui sont eux-mêmes pré-curseurs de la néoglucogénèse.

Les conditions favorisant la néoglucogénèse favorisent également la synthèse des systèmes enzymatiques indispensables pour l'accomplissement de ce processus: Pyruvatecarboxylase, PEPcarboxykinase, F-1-6-diphosphatase, et G-6-Phosphatase. Ainsi, la néoglucogénèse est maintenue active. Il a été prouvé que l'action de l'insuline se fait par l'intermédiaire de l'inhibition de l'activité de l'adénosine mono-phosphate, (40) (12).

Donc, chez un rat normal, si la demande de glucose nécessite une augmentation brusque de la production, la mise en jeu immédiate et accélérée des substrats et du système enzymatique gluconogénétique se trouve freinée par la présence d'insuline: D'où la faillite de la production du glucose après un temps plus ou moins long. C'est ce qui explique l'hypoglycémie et la mort des rats dans les groupes expérimentaux cités plus haut.

Le rat diabétique ne possède pas de réserves glycogéniques, mais la néoglucogénèse y est déjà induite et accélérée par l'activité des enzymes impliqués dans ce mécanisme (40). Si, chez un rat diabétique l'utilisation augmente par la connection avec un rat éviscéré, normal ou diabétique, un accroissement ultérieur de la production ne nécessite pas une adaptation supplémentaire. On comprend alors que dans ces groupes les rats aient une glycémie constante pour une longue durée.

Les rats traités par le Médrol ont à la fois, une augmentation de l'activité des enzymes et des réserves de glycogène. Un rat ainsi traité, est capable de s'adapter pour une longue période, (5 hres. dans nos expériences) à un accroissement brusque de la consommation du glucose. Les taux de glycogène dosé à la fin des expériences ont montré que le foie synthétisait continuellement du glycogène.

### III- Production et utilisation du glucose dans les différents groupes:

---

Forbath et Hetenyi(11) ont montré que production et disparition de glucose étaient plus élevés chez les patients diabétiques que les patients normaux et qu'une infusion ou une injection de glucose à des sujets diabétiques ne supprimait pas la libération de glucose par le foie.

Chez des rats alloxanés, à jeun depuis 2 heures, Depocas(38) a trouvé que la concentration du glucose plasmatique, ainsi que les taux de production et de disparition étaient augmentés. Mais sachant que chez le rat diabétique, la disparition (=la production) est égale au taux d'utilisation par les tissus plus au taux d'excrétion urinaire, le taux d'utilisation était inférieure d'environ 20% par rapport au rat normal (38). A une glycémie d'environ 400 à 500 mg.%, le taux d'excrétion urinaire du glucose représente le 1/3 de la disparition totale, une quantité qui est loin d'être négligeable. Dans nos expériences où la glycémie est égale à 380 mg.% et 280 mg.%, et où nous avons une seule paire de reins opérant, la quantité de glucose excrétée est peut-être un pourcentage moindre du Rd total.

Dans nos expériences des groupes D. et D.Sh. des rats diabétiques, le taux de disparition après un jeûne de 20 heures est à peu près du même ordre de grandeur que celui des rats normaux, alors que la glycémie varie entre 250 et 500 mg.%. L'utilisation nette, c'est-à-dire la disparition totale moins l'excrétion urinaire, serait probablement beaucoup plus basse chez les animaux diabétiques que les normaux : De tels taux d'utilisation à une valeur de la glycémie à laquelle des rats normaux auraient une consommation 10 fois supérieure, démontre les restrictions imposées par le diabète à la pénétration du glucose dans les tissus.

En connectant un rat diabétique et un rat normal éviscéré, l'ensemble de la périphérie est constituée de cellules diabétiques et de cellules normales. Ces dernières, ont une utilisation accrue à cause de la glycémie élevée, ( $283.5 \pm 15$  mg.%), tandis que les premières auraient une utilisation légèrement diminuée à cause d'une glycémie inférieure à leur glycémie habituelle. La concentration se stabilise à un niveau intermédiaire aux glycémies initiales de chacun des rats : Ce n'est peut-être pas la demande de glucose d'un

groupe de cellules qui règle la production, mais l'utilisation globale. Il se pourrait aussi que ce soit l'utilisation d'un groupe de cellules bien localisées qui règle l'utilisation totale.

Dans cette préparation, l'utilisation globale est presque égale à celle d'un rat normal connecté à un rat éviscéré (voir tableau V) ,alors que la glycémie est beaucoup plus élevée. Si C était le paramètre contrôlé, Ra et Rd auraient varié pour ajuster C au niveau diabétique.

Si les deux rats connectés sont diabétiques, et l'un est éviscéré, l'ensemble de la périphérie est diabétique, de même que le foie. Tous les tissus maintiennent leur métabolisme à une glycémie élevée ,et il n'y a pas d'insuline dans la préparation : La valeur contrôlée ,Rd, est du même ordre de grandeur que le cas précédent, et ceci est assuré évidemment au prix d'une glycémie élevée : La moindre diminution de C , entrainerait de sérieuses perturbations du métabolisme des tissus.

Par rapport au rat diabétique isolé, la disparition totale dans ce groupe, est augmentée de 30% environ, de même que la production.

De toutes façons , un contrôle homéostatique s'opère dans un sens tel que si la capacité d'utilisation périphérique du glucose est perturbée, par suite d'une déficience insulinique, la glycémie est augmentée pour faciliter cette utilisation.

Dans les deux groupes suivants, rat normal connecté à un rat éviscéré normal ou diabétique, le taux d'utilisation du glucose est d'environ 30% augmenté par rapport à celui d'un rat normal isolé. Il ressort de ces expériences , que la consommation d'un rat éviscéré ,qu'il soit normal ou diabétique, n'est que le tiers environ de celle d'un rat normal : Cette différence est attribuable pour une petite part, à la soustraction des viscères intra-abdominaux qui normalement consomment du glucose, mais, en grande part, probablement à la libération d'adrénaline et à la vaso-

constriction post-opératoire du rat éviscéré.

Ceci est en accord avec la diminution connue de la consommation d'oxygène et du débit cardiaque, observées chez le rat éviscéré.

La production est augmentée dans une proportion similaire de 30%.

Dans le premier cas, les deux sujets maintiennent leur métabolisme, à une glycémie normale (115 mg.%). Dans le deuxième cas, la glycémie étant de 162 mg%, les cellules normales consomment un peu plus de glucose que normalement, et les cellules diabétiques, moins que normalement, c'est-à-dire, moins que 30% de l'utilisation d'un rat normal (voir plus haut). Ceci fait que l'utilisation globale est identique à celle du groupe précédent. Mais, on ne comprend pourquoi l'insuline sécrétée par le rat normal, ne supplée pas la déficience insulinique du rat alloxané. Si l'insuline agissait dans ce sens, les rats auraient le même  $R_d$ , avec une glycémie moyenne aux environs de 100 mg%.

Donc, si on compare le taux d'utilisation d'un rat normal, à celui d'un animal diabétique, chacun à la concentration de glucose qui lui est habituelle, il apparaît que l'animal diabétique utilise autant de glucose que l'animal normal : cette conclusion de Soskin et Levine (3), s'applique également à l'animal éviscéré.

Au terme de cette étude,  $R_d$  apparaît comme le paramètre contrôlé :

$R_a$  varie de manière à ajuster la glycémie optimale à laquelle l'utilisation est assurée.

#### IV- Les clearances métaboliques :

Les résultats obtenus montrent que la clearance métabolique du glucose est diminuée chez le sujet diabétique. L'utilisation de glucose étant à peu près la même chez un rat normal et un rat diabétique, la diminution de la clearance chez ce dernier est due à la glycémie plus élevée.

Ceci confirme le fait que dans le diabète, c'est la pénétration du glucose dans les tissus, qui est perturbée. Une élévation importante de la glycémie résulte, chez l'individu diabétique, en une petite augmentation de l'utilisation du glucose, et chez l'individu normal, en une augmentation de plus grande amplitude: Cette constatation, est à la base du graphique de la figure 12, qui montre simultanément, les glycémies et le pourcentage de cellules normales dans les différents groupes expérimentaux : Il est clair que la clearance diminue proportionnellement à la masse de tissu normal . C'est dans la préparation de deux rats diabétiques connectés qu'elle est la plus basse, alors que la glycémie y est la plus élevée.

Ce fait physio-pathologique, est à la base du test de tolérance au glucose intra-veineux.

## C O N C L U S I O N

Cette étude nous a permis d'aboutir aux conclusions suivantes:

- 1- Lorsqu'il s'agit d'un rat isolé, ou d'une paire de rats normaux connectés dont l'ensemble est équivalent à un rat double, le taux d'utilisation est presque le même, pour les rats diabétiques et non diabétiques: Chez les premiers, celle-ci est assurée au prix d'une glycémie élevée. Plus exactement, Rd est augmenté de 89% et non de 100% dans la paire de rats normaux connectés. La différence est due à l'erreur introduite dans les mesures par le mélange non instantané du traceur radioactif, à cause de la circulation croisée.
- 2- Lorsque l'on connecte un rat éviscéré et néphrectomisé, on augmente la masse de cellules qui utilisent le glucose produit et libéré dans le sang par le foie du rat normal. Le taux d'utilisation, est alors supérieur à celui d'un rat isolé, mais il est presque le même pour tous les groupes expérimentaux, c'est-à-dire, que l'un ou l'autre ou les deux soient diabétiques ou non. Cette augmentation de Rd est de l'ordre de 30% par rapport au taux calculé chez un rat isolé.
- 3- L'organisme contrôle le taux d'utilisation globale: Il semble que Rd soit la valeur contrôlée. Le foie produit alors la quantité de glucose qu'il faut pour ajuster la glycémie au niveau auquel les cellules peuvent maintenir leur utilisation: Dans le cas de deux rats normaux connectés, dont l'un est éviscéré, la glycémie sera en moyenne de 115 mg%.

Dans le cas de deux rats diabétiques connectés, dont l'un est éviscéré, la glycémie sera élevée, 383 mg%.

S'il s'agit d'un rat normal connecté à un rat diabétique, la glycémie sera intermédiaire aux glycémies initiales de chacun des rats : 283 mg% si les 75% de la périphérie qui consomment du glucose sont diabétiques, 162 mg% ,si les 25% de la périphérie qui consomment du glucose sont diabétiques.

La production est augmentée dans la même proportion que l'utilisation (30%) chez les rats normaux connectés à des rats éviscérés diabétiques ou non. Elle est aussi augmentée de 30% par rapport au rat diabétique isolé, lorsque 2 rats diabétiques, dont l'un est éviscéré, sont connectés. Elle atteint 50% chez le rat diabétique connecté à un rat éviscéré, probablement à cause de l'utilisation élevée du rat éviscéré.

- 4- Chez le rat normal connecté à un rat éviscéré, c'est l'arrêt de la néoglycogénèse qui, apparemment, cause l'hypoglycémie et la mort des rats. La néoglycogénèse ,qui ,face à une utilisation accrue soudaine de sucre, augmente pendant les 100 à 120 premières minutes, défaille après un certain temps, et Ra cesse. Chez les rats diabétiques ou traités par le Médrol, la même augmentation de l'utilisation ne nécessite pas une adaptation nouvelle, la néoglycogénèse y étant déjà accélérée : Ra se maintient au taux adéquat nécessité par l'utilisation.
- 5- La clearance métabolique du glucose ,c'est-à-dire le volume virtuel de sang épuré de glucose par unité de temps, est diminuée dans le diabète proportionnellement à la quantité de cellules diabétiques de la périphérie.

S O M M A I R E

---

## S O M M A I R E

Les taux de production et d'utilisation de glucose ont été mesurés chez des rats à jeun depuis 20 heures, diabétiques et non diabétiques connectés par une circulation croisée carotido-jugulaire, à des rats éviscérés et néphrectomisés, diabétiques et non diabétiques, dans le but d'étudier l'effet d'une augmentation de l'utilisation périphérique du glucose sur sa production hépatique.

Le glucose uniformément marqué au tritium sur le deuxième carbone, a été utilisé comme traceur radioactif, en injection unique, selon la méthode de Shipley, basée sur le principe de dilution de Stewart-Hamilton. La concentration du glucose marqué dans le plasma a été déterminée à intervalles réguliers, ainsi que la glycémie. Ra et Rd ont été calculés après extrapolation des deux composantes de la courbe représentant C\* en dpm / ml. en fonction du temps, en minutes, en échelle semi-logarithmique. La validité de cette méthode repose sur le mélange instantané du glucose marqué injecté, avec le glucose intra-corporel, et l'état d'équilibre dynamique (Dynamic steady state) du glucose.

Le taux de production d'un rat normal isolé est de 0.3 mg/g.min. et son taux d'utilisation est de 3.45 mg./min. La clearance métabolique du glucose est de 2.82 ml./min. Si on connecte deux rats normaux entre eux, la production reste la même, 0.3 mg/g.min., alors que l'utilisation, ainsi que la clearance métabolique sont doubles, respectivement 6.24 mg/min. et 4.84 ml./min., pour une glycémie aux environs de 120 mg%.

Les taux d'utilisation des rats isolés rendus diabétiques par une injection intra-veineuse d'alloxane (40 mg./kg.), est à peu près égale à celui des rats normaux, 2.5 mg./min. et leur production est de 0.31 mg/g.min. avec une glycémie à jeun comprise entre 250 et 500 mg%. La clearance métabolique du glucose est très faible chez le rat diabétique, 0.52 ml./min.

Le taux d'utilisation d'un rat normal connecté à un rat éviscéré est de 4.54 mg./min. s'il n'est pas diabétique, et de 4.72 mg./min. s'il est diabétique. Les taux de production sont respectivement, 0.39 mg./g.min. et 0.40 mg./g.min., alors que les glycémies moyennes sont de 115 mg% et 162 mg%.

Le taux d'utilisation d'un rat diabétique connecté à un rat éviscéré est de 5.51 mg./min., si ce dernier n'est pas diabétique, et de 5.22 mg/min., s'il est diabétique; les taux de production sont de 0.58 mg./g.min. et 0.46 mg./g.min. et les glycémies de 283 et 381 mg % .

Ces résultats nous ont permis de conclure que, pour une masse donnée de cellules utilisant du glucose, l'utilisation globale est toujours la même aux environs de 5 mg./min., que les cellules soient normales, diabétiques, ou le mélange des deux en proportions variables, prouvant que  $R_d$  est la valeur contrôlée.

Le rôle de la néoglucogénèse hépatique a été également mise en évidence dans l'adaptation de la production à une augmentation de l'utilisation.

Enfin, nous avons montré que la fonction d'épuration du glucose était une propriété essentielle de la cellule normale, et qu'elle était déficiente chez le diabétique.

Toutes ces notions ont été évaluées et discutées.

B I B L I O G R A P H I E

---

BIBLIOGRAPHIE

- 1- Claude Bernard : Leçons sur le diabète et la glycogénèse animale.1850.
- 2- Cahn : Régulation des processus métaboliques dans l'organisme.1956.
- 3- Soskin and Levine : Carbohydrate Metabolism.1952.
- 4- Wall,Steele,de Bodo,Altszuler : Effect of insulin on utilization and production of circulating glucose : Am. J. Physiol. 189,43-50,1957.
- 5- De bodo,Steele,Altszuler,Dunn,Bishop : On the hormonal regulation of carbohydrate metabolism.Studies with <sup>14</sup>C glucose : Rec.Progr.Hormone Res. 19,445-482,1963.
- 6- Hetenyi,Wrenshall,Best : Rates of production,utilization,accumulation and apparent distribution space of glucose : Diabetes Vol.10,N<sup>o</sup>4,304-311,1961.
- 7- Forbath,Hetenyi : Glucose dynamics in normal subjects and diabetic patients before and after a glucose load : Diabètes Vol.15,N<sup>o</sup>11,778-789,1966.
- 8- Landau,Leonards,Barry : Regulation of blood glucose concentration :Response of liver to glucose administration : Am. J. Physiol.201,41-46,1961.
- 9- Glinsmann,Hern,Lynch : Intrinsec regulation of glucose out put by rat liver : Am. J. Physiol. 216.698-703,1969.

- 10- Cowan and Hetenyi :Glucoregulatory responses in normal and diabetic dogs recorded by a new tracer method : Metabolism,Vol.20,N<sup>o</sup>4,360-372,1971.
- 11- Ninomiya,Forbath,Hetenyi : Effect of adrenal steroids on glucose kinetics in normal and diabetic dogs : Diabetes,Vol.14,N<sup>o</sup>11,729-739,1965.
- 12- Levine and Haft : Carbohydrate homeostasis : New Engl.J. of Med. 283, 175-182 and 237-244,1970.
- 13- Katz and Dunn : G-2-T as tracer for glucose metabolism : Biochemistry, 6,1-5,1967.
- 14- Hetenyi and Mak : <sup>3</sup>H-2-G as tracer in turn over studies : Can. J. Physiol. and Pharmacol.: 48,732-734,1970.
- 15- Hugget and Nixon : Enzymic determination of blood glucose : Biochem.J. 66, 12P, 1957.
- 16- Baker,Shipley,Clark and Incefy: <sup>14</sup>C studies in carbohydrate metabolism  
Glucose pool size and rate of turnover in normal rat : Am. J. Physiol. 196,245-252,1959.
- 17- Shipley,Chudzik,Gibbons : Rate of glucose transformation in the rat by whole body analysis after <sup>14</sup>C : Am. J. Physiol. 213,1149-1158,1967.
- 18- Hamilton,Moore,Kinsman,Spurling : Studies on circulation;further analysis of injection method and of changes in hemodynamics under physiological and pathological conditions : Am. J. Physiol.99,534-551,1932.
- 19- Markowitz : Experimental Surgery . 1949.

- 20- Szepesi,Avery,Freedland : Role of kidney in gluconeogenesis and amino-acid catabolism : Am. J. Physiol.219,1627-1631,1970.
- 21- Hetenyi,Norwich,Studney,Hall : The exchange of glucose across the liver cell membrane : Can. J. Physiol. and Pharmacol. 47,361-367,1969.
- 22- Hetenyi,Ninomiya,Wrenshall : Glucose production rate in dogs,determined by two different tracers and tracer methods : J.of Nuclear Medicine : 7,454-463,1966.
- 23- Hetenyi,Rappaport,Wrenshall : The validity of rates of glucose appearance in dog calculated by the method of successive tracer injections : Can. J. Biochem. and Physiol.: 39,225-236 and 267-278.1961.
- 24- Bishop,Goldberg,Larner: Insulin regulation of hepatic glycogen metabolism in the dog : Am. J. Physiol. 220,499-506,1971.
- 25- Depocas,Masironi : Body glucose as fuel for thermogenesis in the white rat exposed to cold:Am. J. Physiol. 199,1051-1055,1960.
- 26- Encyclopédie Médico-Chirurgicale,Anesthésie-Réanimation,Tome I.
- 27- Ingle,Prestrud,Nezamis : Changes in the blood of the rat following evisceration : Am. J. Physiol. Vol.160,247-252,1950.
- 28- Bray : A simple efficient liquid scintillator for counting aqueous solutions in a liquid scintillation counter : Anal.Biochem.1,279-285,1960.
- 29- Good,Kramer,Somogyi: The determination of glycogen : J. Biol. Chem. 100, 485-491,1933.
- 30- Booker,Maloney,Tureman,Ratcliff : Some metabolic factors influencing

the course of thiopental anesthesia in dogs. Am. J. Physiol. 170,168-172, 1952.

31- Vidas, Hetenyi, Haist : Glucose metabolism in post-hemorrhagic shock in the dog : Journal of trauma : Vol.11, N<sup>o</sup> 7, 615-618, 1971.

32- Wiggers : Physiology of shock. 1950.

33- Conference on shock : Fed. Proc. Suppl. 9, 1961.

34- Popper and Scaffner : Liver , structure and function.

35- Baker, Shipley, Clark : Glucose pool size in normal and diabetic rats : Fed. Proc. 14, 7, 1955.

36- G. Hetenyi Jr. : The regulation of glucose production and utilization in the intact animal : Acta Diabetologica Latina , Vol. VIII, N<sup>o</sup> 2, 213-227, 1971.

37- Depocas : Regulation of glucose oxidation in the white rat : Am. J. Physiol. 206, 113-118, 1964.

38- Depocas : Glucose oxidation in the alloxan diabetic rat Am. J. Physiol. 206, 119-123, 1964.

39- Creutzfeld and Deuticke<sup>1</sup> : Bee einflussung der Insulinempfindlichkeit der eviscerierten Ratte durch Nebennierenexstirpation, Nebennierenhormone und Glukagon : Acta Endocrinol. 39, 262-284, 1962.

40- Weber, Singhal, Stamm, Fisher, Mentendiek : Regulation of enzymes involved in gluconeogenesis : Advances in Enz. Regul. Vol. 2, 1-38, 1964

41- Pierce, Sonnenberg, Veress, Ackermann : Evidence for a humoral factor modifying the renal response to blood volume expansion : Can. J. of Physiol. and Pharmacol. Vol. 47, 377-386, 1969.

<sup>1</sup> Lu par le Dr. Hetenyi.

42- Turner ,Mc Intyre : Stimulation by glucagon of insulin release from rabbit pancreas in vitro : Lancet,290, 351, 1966.

43- Cowan,Schachter,Hetenyi : Validity of a tracer-injection method for studying glucose turnover in normal dogs : J. of Nuclear Medicine,Vol.10, N<sup>o</sup>2, 98-102, 1969.

A N N E X E

---

RATS            NORMAUX            ISOLES

| TAUX DE PRODUCTION, UTILISATION , ET GLYCEMIE |        |              |             |
|---|--------|--------------|-------------|
| EXP.  | C mg % | Ra=Rd mg/min | Ra mg/g.min |
| 14 A  | 149.65 | 3.76         | 0.30        |
| 14 B  | 115.34 | 4.32         | 0.38        |
| 17 A  | 115.7  | 3.62         | 0.39        |
| 17 B  | 106.43 | 3.11         | 0.35        |
| 22  | 132.11 | 2.38         | 0.28        |
| 23  | 131.06 | 3.07         | 0.24        |
| 34  | 141.01 | 3.73         | 0.42        |
| 65 A  | 114.9  | 3.51         | 0.37        |
| 65 B  | 113.63 | 4.25         | 0.38        |
| 66 A  | 114.8  | 2.93         | 0.25        |
| 66 B  | 118.06 | 3.23         | 0.32        |

TAUX DE PRODUCTION D'UTILISATION ET GLYCEMIE

| RATS NORMAUX ISOLES AVEC SHUNT A -V |        |               |              |
|-------------------------------------|--------|---------------|--------------|
| Exp.                                | C mg%  | Ra=Rd mg/min. | Ra mg/g.min. |
| 43                                  | 120.19 | 1.8           | 0.19         |
| 69A                                 | 185.15 | 3.41          | 0.42         |
| 69B                                 | 148.02 | 3.86          | 0.42         |
| 72A                                 | 119.4  | 3.20          | 0.29         |
| 72B                                 | 124.43 | 2.98          | 0.27         |
| 75A                                 | 136.43 | 6.11          | 0.57         |
| 98                                  | 104.84 | 2.54          | 0.33         |
| 100A                                | 111.71 | 3.32          | 0.26         |
| 100B                                | 104.10 | 2.28          | 0.22         |

TAUX DE PRODUCTION D'UTILISATION ET GLYCEMIE

| CIRCULATION CROISEE RAT NORMAL AVEC RAT NORMAL |                  |              |             |
|--|------------------|--------------|-------------|
| Exp.   | C mg%            | Ra=Rd mg/min | Ra mg/g.min |
| 21   | 120.54<br>117.22 | 4.03         | 0.22        |
| 24   | 143.89<br>139.29 | 6.63         | 0.31        |
| 27   | 103.48<br>99.65  | 5.58         | 0.28        |
| 28   | 166.92<br>184.97 | 4.21         | 0.25        |
| 31   | 144.11<br>136.22 | 10.05        | 0.45        |
| 33   | 104.68<br>101.56 | 5.09         | 0.25        |
| 36   | 139.46<br>136.53 | 4.94         | 0.22        |
| 41   | 121.89<br>124.9  | 9.75         | 0.39        |
| 58   | 123.4<br>126.75  | 6.02         | 0.30        |
| 59   | 145.09<br>146.83 | 6.56         | 0.38        |
| 62   | 132.36<br>131.49 | 5.75         | 0.28        |

TAUX DE PRODUCTION D'UTILISATION ET GLYCEMIE

| CIRCULATION GROISEE RAT NORMAL AVEC RAT EVISCERE |                  |               |              |
|--|------------------|---------------|--------------|
| Exp.   | C mg%            | Ra=Rd mg/min. | Ra mg/g.min. |
| 25   | 106.91<br>95.22  | 3.55          | 0.39         |
| 26   | 127.31<br>121.23 | 3.35          | 0.35         |
| 29   | 126.01<br>120.61 | 3.8           | 0.30         |
| 30   | 118.14<br>116.29 | 3.33          | 0.28         |
| 40   | 93.45<br>78.41   | 3.96          | 0.33         |
| 46   | 132.5<br>113.27  | 3.81          | 0.38         |
| 20   | 96.66<br>102.16  | 3.93          | 0.38         |
| 53   | 142.78<br>120    | 5.64          | 0.50         |
| 54   | 120.9<br>108.5   | 8.51          | 0.57         |
| 56   | 150.49<br>236.43 | 5.39          | 0.36         |
| 61   | 110.32<br>105.12 | 7.47          | 0.52         |
| 64   | 110.1<br>89.94   | 3.5           | 0.36         |
| 82   | 137.26<br>117.4  | 4.62          | 0.50         |
| 88   | 101.51<br>94.63  | 2.7           | 0.26         |

TAUX DE PRODUCTION D'UTILISATION ET GLYCEMIE

| RATS DIABETIQUES ISOLES |        |              |              |
|-------------------------|--------|--------------|--------------|
| Exp.                    | C mg%  | Ra=Rd mg/min | Ra mg/g.min. |
| 120A                    | 457.5  | 1.58         | 0.20         |
| 120B                    | 445.5  | 1.64         | 0.23         |
| 122 A                   | 540.15 | 3.62         | 0.42         |
| 122B                    | 418.75 | 3.1          | 0.37         |

RATS DIABETIQUES ISOLES AVEC SHUNT A-V

| Exp. | C mg/min. | Ra=Rd mg/min. | Ra mg/g.min. |
|------|-----------|---------------|--------------|
| 103  | 428.80    | 2.72          | 0.34         |
| 104  | 399.18    | 4.23          | 0.44         |
| 107B | 508.52    | 3.64          | 0.38         |
| 112A | 580.98    | 3.46          | 0.39         |
| 112B | 576.23    | 4.36          | 0.45         |
| 114A | 615.65    | 3.36          | 0.40         |
| 114B | 462.52    | 3.11          | 0.36         |

Taux DE PRODUCTION D'UTILISATION ET GLYCEMIE

| CIRCULATION CROISEE RAT DIABETIQUE AVEC RAT NON DIABETIQUE EVISCERE |        |              |             |
|---|--------|--------------|-------------|
| Exp.  | C mg%  | Ra=Rd mg/min | Ra mg/g.min |
| 86  | 339.15 | 3.61         | 0.40        |
|   | 292.84 |              |             |
| 89  | 291.49 | 7.29         | 0.69        |
|   | 250.4  |              |             |
| 91  | 369.03 | 6.89         | 0.76        |
|   | 332.18 |              |             |
| 92  | 303.80 | 6.08         | 0.61        |
|   | 320.24 |              |             |
| 94  | 207.11 | 3.49         | 0.43        |
|   | 184.33 |              |             |
| 102   | 321.36 | 5.7          | 0.59        |
|   | 263.44 |              |             |

CIRCULATION CROISEE RAT DIABETIQUE AVEC RAT DIABETIQUE EVISCERE

| Exp. | C mg%  | Ra=Rd mg/min | Ra mg/g.min. |
|------|--------|--------------|--------------|
| 116  | 253.6  | 6.4          | 0.49         |
|      | 207.87 |              |              |
| 117  | 359.30 | 4.59         | 0.35         |
|      | 365.2  |              |              |
| 118  | 318.36 | 5.33         | 0.57         |
|      | 304.32 |              |              |
| 121  | 573.32 | 4.73         | 0.52         |
|      | 526.85 |              |              |
| 123  | 430.93 | 4.72         | 0.35         |
|      | 470.7  |              |              |

TAUX DE PRODUCTION D'UTILISATION ET GLYCEMIE

| CIRCULATION CROISEE RAT NON DIABETIQUE AVEC RAT DIABETIQUE EVISCERE |        |               |              |
|---|--------|---------------|--------------|
| Exp.  | C mg%  | Ra=Rd mg/min. | Ra mg/g.min. |
| 150   | 185.28 | 5.27          | 0.4          |
|   | 182.66 |               |              |
| 151   | 125.35 | 3.08          | 0.34         |
|   | 121.05 |               |              |
| 152   | 161.50 | 2.8           | 0.27         |
|   | 135.66 |               |              |
| 153   | 193.61 | 5.58          | 0.47         |
|   | 194.1  |               |              |
| 154   | 184.67 | 6.89          | 0.53         |
|   | 168.7  |               |              |