

Action nocive de l'adrénaline pour la structure histologique des îlots de Langerhans du pancréas. Action protectrice de la dihydroergotamine

Par

A. LOUBATIERES, M. M. MARIANI, J. CHAPAL, J. TAYLOR, M. H. HOUAREAU et A. M. RONDOT

Laboratoire de Physiologie appliquée et de Pharmacodynamie de la Faculté de Médecine de Montpellier, Institut de Biologie (Directeur: Professeur A. LOUBATIERES)

Reçu le 13 mars 1965

Summary. Infusions of a non-hypertensive dose of adrenaline ($0,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) into the right gastro-epiploic artery, a branch of the pancreatic-duodenal artery of the dog, have been carried out over periods of 2 to 6 hours. In some experiments the pancreas has been left intact, in others both the splenic portion and the "processus uncinatus" have been removed. Pancreatic biopsies have been made at various times of infusion. The islet tissue, and particularly the β -cells, were found to be severely damaged; whereas the exocrine tissue was relatively unaffected.

The glycemia, which was elevated during the infusion, fell towards normal after the experiment. Subsequently, 35% of the animals with only the duodenal portion of the pancreas remaining had a persistent diabetes; and 65% fully recovered. Dihydroergotamine opposed the injurious action of adrenaline on the islet tissue. Noradrenaline appeared to be less injurious than adrenaline.

The findings are discussed in relation to the pathology of diabetes and in particular the interpretation of diabetes concomitant with phaeochromocytoma.

Résumé. Des perfusions de doses non hypertensives d'adrénaline ($0,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) ont été effectuées pendant 2 à 6 heures chez le chien par la voie de l'artère gastro-épiploïque droite, branche de l'artère pancréatico-duodénale. Dans certaines expériences le pancréas a été maintenu intact; dans d'autres la portion splénique ainsi que le «processus uncinatus» ont été extirpés. Des biopsies pancréatiques ont été pratiquées à divers stades de la perfusion. Les cellules des îlots et particulièrement les cellules bêta ont été trouvées gravement lésées; cependant le tissu exocrine était relativement conservé.

Les effets de l'adrénaline et de son dérivé déméthylé, la nor-adrénaline, sur la structure histologique des îlots de Langerhans n'ont, à notre connaissance, fait l'objet d'aucun travail expérimental. C'est dans le but de combler cette lacune que nos expériences ont été entreprises.

I. Matériel, méthodes et conditions expérimentales

Vingt deux chiens ou chiennes de 10 à 16 kg ont été anesthésiés à l'aide de mébubarbital (Nembutal vétérinaire) intra-veineux à la dose de 0,025 g par kg de poids. Ensuite un fin cathéter en polythène (diamètre intérieur: 0,28 mm, diamètre extérieur: 0,61 mm) était introduit à contre-courant dans le bout distal de l'artère gastro-épiploïque droite et poussé jusqu'à la jonction de ce vaisseau avec l'artère pancréatico-duodénale (voir figure 1).

C'est par cette voie d'introduction qu'une solution d'adrénaline diluée elle-même dans une solution de chlorure de sodium à 9 pour 1000 dans l'eau distillée

La glycémie s'est élevée pendant la perfusion puis est redescendue vers la normale. Les jours suivants 35 pour 100 des animaux porteurs seulement de la portion duodénale du pancréas ont présenté un diabète persistant; 65 pour 100 ont guéri. La dihydroergotamine s'oppose à l'action nocive de l'adrénaline pour les cellules des îlots. La noradrénaline a paru moins nocive que l'adrénaline.

Ces faits sont discutés en ce qui concerne la pathologie du diabète et en particulier pour l'interprétation du diabète concomitant de phéochromocytomes.

Zusammenfassung. Perfusionsversuche mit nicht blutdrucksteigernden Dosen von Adrenalin ($0,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) wurden am Hund während 2—6 Std. über die rechte Arteria gastro-epiploica, einem Ast der Arteria pancreatico-duodenalis, durchgeführt. In einigen Versuchen ließen wir das Pankreas intakt, in anderen wurde die pars splenica sowie der processus uncinatus exstirpiert. Pankreasbiopsien wurden während verschiedener Stadien der Perfusion vorgenommen. Wir fanden die Inselzellen und besonders die β -Zellen stark geschädigt, während das exokrine Gewebe relativ gut erhalten war.

Der Blutzuckerspiegel stieg während der Perfusion an und fiel danach wieder auf normale Werte ab. In der Folgezeit fand sich bei 35 von 100 Tieren, denen nur die pars duodenalis des Pankreas verblieben war, ein dauernder Diabetes; 65 von 100 heilten aus. Das Dihydroergotamin bremst die schädliche Wirkung des Adrenalins auf die Inselzellen. Das Noradrenalin erschien weniger schädlich als das Adrenalin.

Diese Befunde werden in Bezug auf die Pathologie des Diabetes diskutiert, besonders aber ihre Bedeutung für den Begleitdiabetes beim Phäochromocytom.

était perfusée d'une manière continue à l'aide d'un Perfusor Braun dans le sang artériel circulant et irriguant le pancréas, à la dose de $0,5 \mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$. Le débit était de 0,4 ml/min.

Nous avons vérifié qu'à ce débit, à cette dose et par cette voie d'introduction, la pression artérielle systémique de l'animal ne subissait aucune modification.

Le débit du sang dans l'artère pancréatico-duodénale était en moyenne de 20 ml/min pour un chien de 12 kg.

La durée de la perfusion d'adrénaline a été de six heures pour chaque expérience. Dans neuf expériences, la perfusion a été limitée au territoire irrigué par l'artère pancréatico-duodénale, c'est-à-dire à la portion duodénale du pancréas. Dans ces cas, deux heures avant que la perfusion ne soit commencée, la portion splénique, de même que le processus uncinatus de la glande ont été chirurgicalement et aseptiquement extirpés. En conséquence, il demeurait dans l'organisme 40 à 50 pour 100 de la glande. Il est certain que cette masse pancréatique restante est largement suffisante

pour assurer une régulation correcte de la glycémie lorsque le tissu glandulaire endocrine est fonctionnellement normal. Après la perfusion, la paroi abdominale était suturée et les animaux conservés.

chaque deux heures dans ces mêmes régions. Les tissus étaient aussitôt fixés dans du liquide de Bouin pendant 5 jours et inclus ensuite dans la paraffine. Les coupes de 3μ d'épaisseur ont été colorées par la méthode

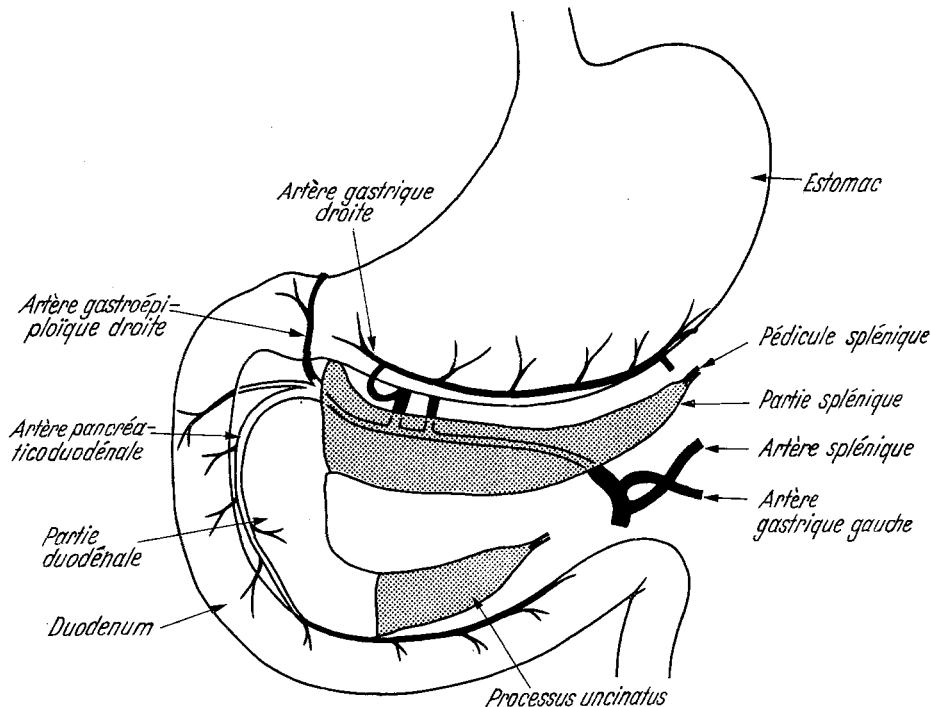


Fig. 1. Cette figure représente la disposition anatomique de la vascularisation du pancréas chez le chien, ainsi que les trois portions du pancréas

Dans treize expériences, la perfusion a été effectuée comme nous venons de le décrire précédemment, mais la totalité de la glande pancréatique a été respectée.

Nous avons toujours contrôlé en fin d'expérience la correcte irrigation de la portion de glande étudiée en additionnant au liquide de perfusion une solution de bleu d'Evans.

D'autre part, nous avons dosé en cours de perfusion la concentration en adrénaline et en nor-adrénaline dans le sang de la veine porte et dans celui de la veine fémorale. La méthode utilisée a été celle décrite par DE SCHAEPRYVER¹⁵, modifiée par VON EULER et LISHAJKO⁷, puis perfectionnée par BERTLER et COLL.³ et HAGGENDAL⁹. Nous avons rendu les dosages plus précis et plus spécifiques en enregistrant photographiquement les spectres de fluorescence et d'activation par couplage d'un spectrofluoromètre Aminco-Bowman avec un oscillographe cathodique.

L'analyse des résultats a montré que l'on trouvait en moyenne $15\ \mu\text{g}$ d'adrénaline par litre de plasma dans le sang porte et $5\ \mu\text{g}$ d'adrénaline dans le sang de la veine fémorale trois heures après le début de la perfusion.

Des biopsies pancréatiques (50 mg de tissu) ont été effectuées avec soin avant le commencement de la perfusion dans diverses régions de la glande : portion duodénale, portion splénique, «processus uncinatus». Ensuite des prélèvements biopsiques ont été réalisés

d'Heidenhain-Azan et également par la méthode à la paraldéhyde-fuchsine. Pour l'analyse de certains détails structuraux l'hématéine-éosine orange a été utilisée.

Des prises de sang fréquentes effectuées dans la veine fémorale nous ont permis de suivre à intervalles de temps de trente minutes à une heure, les modifications de la régulation glycémique. Le dosage était effectué par la méthode de Hagedorn Jensen.

II. Résultats

Nos résultats ont été partiellement publiés dans deux notes préliminaires^{12, 13}.

1. Examens histologiques du pancréas

Comme nous l'avons précédemment exprimé, les biopsies ont été effectuées avant et chronologiquement après deux, quatre et six heures de perfusion. Voici les faits que nous avons constatés :

Dans un *premier stade* qui peut être observé après deux heures de perfusion, les cellules bêta des îlots de Langerhans situées autour des vaisseaux sont lésées. On constate que ces vaisseaux sont dilatés. Les membranes cellulaires, de même que les portions de cytoplasme les plus proches des vaisseaux sont profondément altérées ; et cependant les noyaux des cellules conservent leur aspect normal. Ce sont les cellules bêta qui sont les plus lésées. Les cellules alpha le sont apparemment moins, mais leur colorabilité a diminué. Le

tissu exocrine n'est pas modifié, cependant un léger épanchement interlobulaire peut être constaté (voir figure 2).

Le *second stade*, qui est observé après quatre heures de perfusion, se caractérise par des lésions insulaires plus prononcées. Les cellules bêta éloignées des vaisseaux subissent à leur tour des altérations profondes. La plupart d'entre elles perdent leur membrane ainsi qu'une partie de leur cytoplasme. Les vaisseaux sont toujours dilatés. L'ensemble de la surface des îlots contient des noyaux entourés d'aires cytoplasmiques de forme irrégulière.

Les cellules alpha se colorent mal.

Dans le tissu exocrine, les lobules acineux conservent un aspect histologique normal, bien qu'ils soient séparés les uns des autres par un léger épanchement. Les cellules épithéliales canaliculaires sont fréquemment hypertrophiées et saillantes dans la lumière des canalicules.

Dans un *troisième stade*, que l'on peut observer six heures après le début de la perfusion, les lésions insulaires sont très importantes. Il est alors impossible de distinguer les divers types de cellules, car leur cytoplasme est trop profondément altéré. L'ensemble de l'îlot de Langerhans prend l'aspect d'un plasmode contenant des granulations d'insuline et quelques noyaux dont certains sont pycnotiques. L'îlot est le siège d'une sidération profonde (voir figure 3).

Le tissu exocrine présente un aspect identique à celui qui a été décrit au stade précédent.

Il apparaît donc que les lésions insulaires sont d'autant plus accusées que les durées de perfusion ont été plus longues.

Il convient d'insister d'autre part sur le fait que les lésions que nous venons de décrire ont été constatées constamment dans tout le territoire du pancréas irrigué par l'artère pancréatico-duodénale. Lorsque la totalité de la masse pancréatique a été respectée, les lésions insulaires ont été également trouvées d'une manière constante dans la région duodénale du pancréas, c'est-à-dire celle qui correspond au territoire irrigué par l'artère pancréatico-duodénale. En général, la portion splénique a été respectée.

Des études sont en cours afin de détecter à l'aide du microscope électronique les altérations insulaires au stade de leur début. Il est logique de penser que celles-

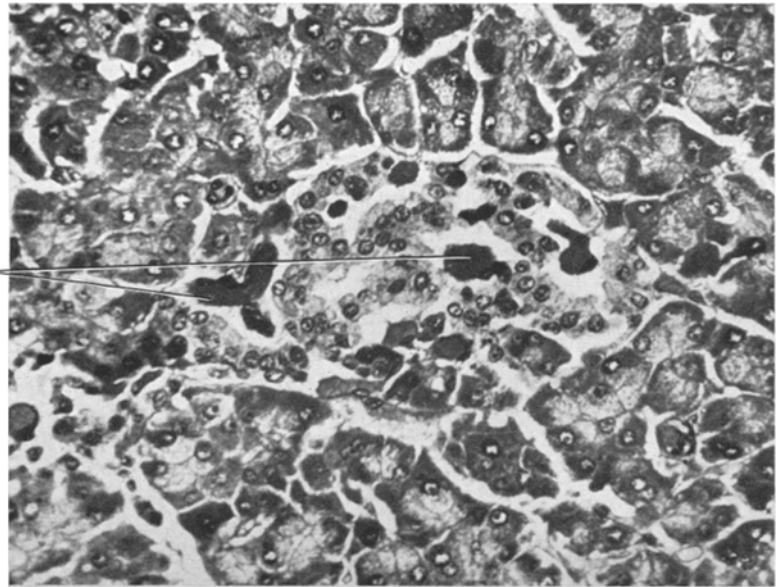


Fig. 2. Îlot de Langerhans prélevé après 3 heures de perfusion à l'aide d'une solution physiologique renfermant de l'adrénaline (dose = 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). Noter autour des vaisseaux dilatés V la disparition de la membrane et du cytoplasme des cellules bêta. Coloration Heidenhain-Azan. (Grossissement x 300)

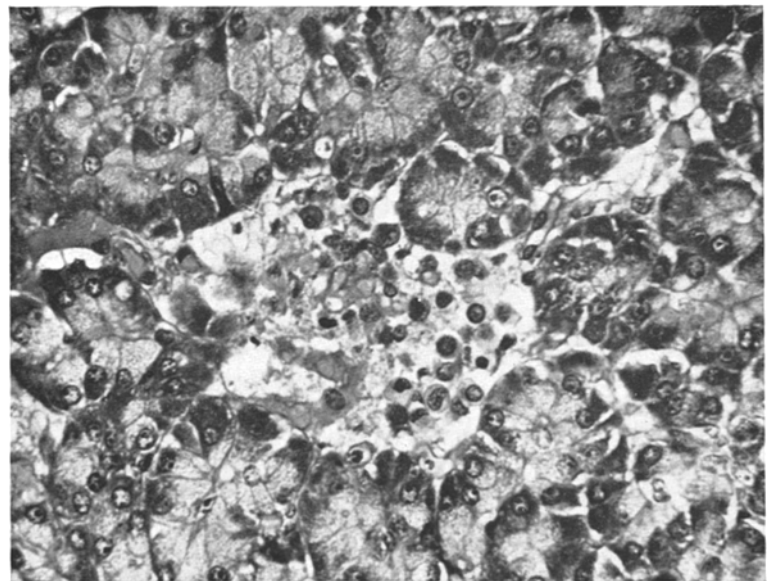


Fig. 3. Îlot de Langerhans prélevé après 6 heures de perfusion du pancréas à l'aide d'une solution physiologique renfermant de l'adrénaline (dose = 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). Noter la disparition des membranes cellulaires, l'altération profonde du cytoplasme et la présence de noyaux pycnotiques (Stade III). Coloration Heidenhain-Azan. (Grossissement x 300)

ci peuvent être produites par des doses d'adrénaline beaucoup plus faibles et pour des durées de perfusion beaucoup plus courtes.

2. Les effets de la perfusion intra-artérielle pancréatique d'adrénaline sur la régulation de la glycémie

Le comportement de la régulation de la glycémie a été étudié pendant la durée de la perfusion d'adrénaline

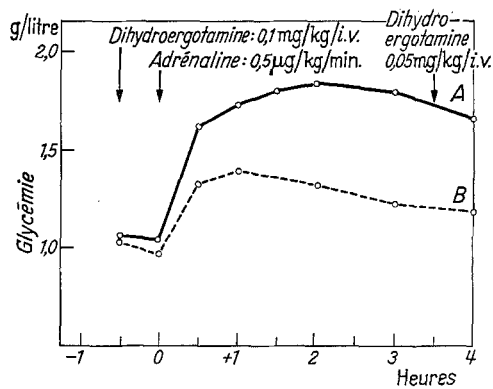


Fig. 4. Courbe A = Moyenne des effets sur la glycémie de sept chiens de 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ d'adrénaline perfusés dans l'artère pancréatico-duodénale. Courbe B = Moyenne des effets sur la glycémie de 6 chiens de 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ d'adrénaline perfusés dans l'artère pancréatico-duodénale. L'animal avait reçu 30 minutes avant 0,1 mg/kg/intra-veineux de dihydroergotamine et 4 heures après, une seconde injection de 0,05 mg/kg/i. v. de dihydroergotamine

ainsi qu'au cours des jours suivants, alors que les animaux étaient éveillés.

On peut distinguer deux périodes dans les modifications de la régulation glycémique qui ont été constatées: Dans la *première période*, qui est concomitante de la perfusion d'adrénaline, le taux du glucose sanguin s'élève en moyenne jusqu'à 1,80 g par litre de sang, pour retomber progressivement vers la normale, mais sans l'atteindre complètement, après l'arrêt de l'administration d'adrénaline (figure 4). Le fait est particulièrement net chez les animaux privés du «processus uncinatus» et de la portion splénique du pancréas (figure 5). Une légère glycosurie s'est toujours manifestée. Cette vague temporaire d'hyperglycémie a vraisemblablement plusieurs causes. Elle est due certainement pour une part à l'action lytique que l'adrénaline exerce sur le glycogène stocké dans le foie; c'est l'action que l'on reconnaît classiquement à l'adrénaline. Mais il est possible que l'hyperglycémie soit en outre la conséquence des altérations structurales et fonctionnelles insulino-sécrétoires subies par la cellule bêta sous l'effet de l'adrénaline ou même qu'elles soient dues aux modifications que l'adrénaline fait subir à l'action propre de l'insuline sur les tissus. Ces diverses modalités d'interprétation sont en cours d'étude dans notre laboratoire.

Il doit être rappelé à ce sujet qu'«in vitro» sur des fragments de pancréas de lapins maintenus en survie dans du liquide physiologique, COORE et RANDLE⁵ ont constaté que l'adrénaline (à la concentration de 200 μg par litre) inhibait la sécrétion d'insuline déclenchée par une concentration déterminée de glucose (3 g par litre).

Dans une *seconde période* qui concerne les quarante deux heures immé-

diatement consécutives à la perfusion d'adrénaline, l'élévation de la glycémie et la glycosurie se sont maintenues, même lorsque les animaux ont été gardés dans les conditions de jeûne. Le fait était très évident chez les animaux privés du «processus uncinatus» et de la portion splénique du pancréas.

Deux types d'évolution ont été alors constatées (figure 5), soit l'augmentation de l'hyperglycémie et de la glycosurie avec instauration d'un diabète intense et persistant à jeun, soit le retour progressif de la glycémie vers le niveau normal avec disparition totale de la glycosurie.

Sur les neuf chiens qui avaient subi simultanément l'ablation de la portion splénique du pancréas et du «processus uncinatus», chez lesquels la portion duodénale de la glande avait été maintenue, trois sont

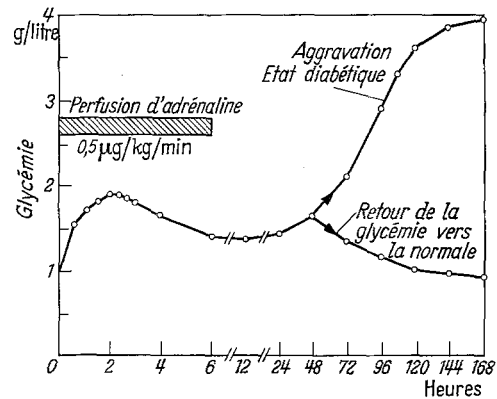


Fig. 5. Comportement de la glycémie chez le chien dont la portion duodénale du pancréas a été perfusée à l'aide d'une solution d'adrénaline pendant 6 heures. Noter à partir de la 48^e heure les deux possibilités d'évolution: retour vers la glycémie normale ou hyperglycémie et diabète persistant.

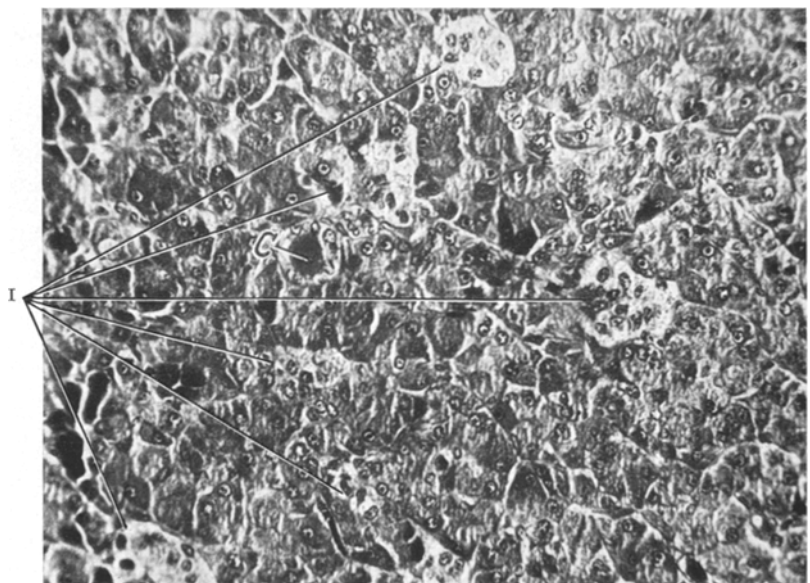


Fig. 6. Îlots nombreux néoformés I chez un animal traité par l'adrénaline, devenu diabétique et qui a spontanément guéri. Noter en C un canalicule appartenant à un îlot néoformé. Coloration Heidenhain-Azan. Grossissement x 190)

demeurés diabétiques d'une manière persistante. Six jours après la perfusion, leur glycémie était très élevée (jusqu'à 6 g de glucose par litre) et la glycosurie était intense malgré le jeûne prolongé.

Les autres six animaux ont récupéré et leur diabète a disparu.

L'examen du pancréas des animaux ayant présenté un diabète persistant a permis de constater que les cellules bêta des îlots étaient profondément altérées.

Par contre, chez les animaux en voie de guérison ou guéris, le pancréas renfermait, un mois après la perfusion, de multiples petits îlots de Langerhans, jeunes, néoformés et en pleine activité (figure 6). La méthode de coloration à la paraldéhyde-fuchsine nous a permis de déceler dans ces nouveaux îlots de nombreux grains d'insuline. Les îlots naissaient indiscutablement aux dépens des cellules des canalicules excréteurs terminaux qui, en général, étaient dilatés (figure 7).

Il convient de noter que tous les animaux chez lesquels la partie duodénale avait été perfusée, mais qui avaient conservé la totalité de leur pancréas, ont récupéré en ce sens que leur glycémie est redevenue pratiquement normale dès les heures qui ont suivi l'arrêt de la perfusion d'adrénaline. On comprend en effet que les îlots de Langerhans de la zone pancréatique épargnée aient compensé la déficience de la zone lésée.

3. Action antagoniste de la dihydroergotamine sur les effets nocifs propres de l'adrénaline sur les îlots de Langerhans

Dans une série d'expériences comprenant 6 chiens complémentaires anesthésiés au mébubarbital intraveineux, porteurs d'un pancréas intact, et qui ont reçu de l'adrénaline à la dose de 0,5 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ par la voie de l'artère gastro-épiplœique droite, nous avons injecté par voie veineuse une dose de dihydroergotamine (méthanesulfonate) représentant 0,1 mg de ce sel par kg en une seule injection, trente minutes avant le début de la perfusion. Une deuxième injection de 0,05 mg/par kg était effectuée quatre heures après la première. Nous avons vérifié que cette dose de dihydroergotamine était capable d'inverser les effets hypertenseurs de l'adrénaline sur la pression artérielle du chien.

Il a été constaté dans ces conditions expérimentales, qu'en moyenne le niveau de l'hyperglycémie était moins élevé que chez les animaux traités seulement par l'adrénaline (voir figure 4). D'autre part, la durée de l'hyperglycémie était réduite. La persistance d'une

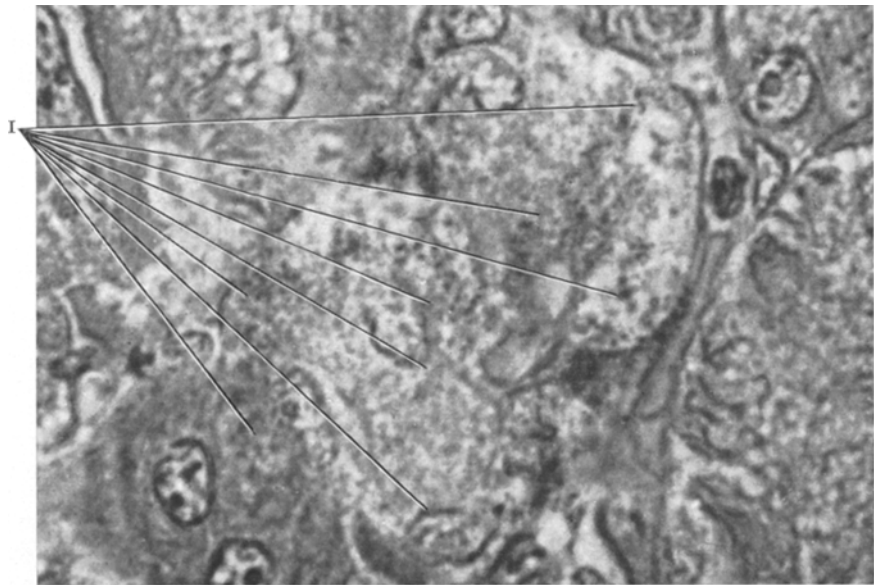


Fig. 7. Îlot néoformé, coloré par la méthode à la paraldéhyde-fuchsine. Noter la présence de grains d'insuline, I. (Grossissement x 750)

hyperglycémie résiduelle vient à l'appui de l'idée que la dihydroergotamine n'inhibe pas la totalité des effets hyperglycémiantes de l'adrénaline ou bien qu'elle protège certains effecteurs de l'adrénaline contre les effets nocifs de celle-ci.

L'analyse plus poussée des mécanismes impliqués devait nous permettre de les découvrir et d'interpréter les phénomènes d'une manière plus complète.

Des prélèvements de tissu pancréatique ont été effectués chez nos animaux alors que la perfusion d'adrénaline était installée depuis cinq heures et qu'ils étaient, conformément aux conditions expérimentales précitées, sous l'influence de la dihydroergotamine.

Dans tous les cas, nous avons constaté que la dihydroergotamine administrée à faible dose et cependant par voie périphérique protégeait complètement les îlots de Langerhans contre l'action lésante de l'adrénaline perfusée pendant cinq heures dans le sang de l'artère pancréatico-duodénale (Figure 8). Nous rappelons que ce délai est largement suffisant pour provoquer des lésions profondes des îlots. Cette constatation nous paraît particulièrement importante et nous la réexaminerons dans la discussion.

4. Etude des effets nocifs de la nor-adrénaline sur les îlots de Langerhans du pancréas. Action de la dihydroergotamine

Une série d'expériences (12 chiens complémentaires) est en cours, en vue d'étudier si la nor-adrénaline, dérivé déméthylé de l'adrénaline est douée d'une action nocive pour les îlots de Langerhans du chien dans les conditions expérimentales décrites précédemment.

Il en résulte que la nor-adrénaline perfusée à la dose de 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ paraît moins nocive que l'adrénaline,

en ce sens que des doses deux fois plus fortes de nor-adrénaline sont nécessaires pour produire des lésions insulaires approximativement du même degré que celles provoquées par l'adrénaline dans les mêmes conditions expérimentales.

D'autre part, les injections de dihydroergotamine aux mêmes doses que celles indiquées plus haut semblent protéger moins complètement les îlots de Lan-

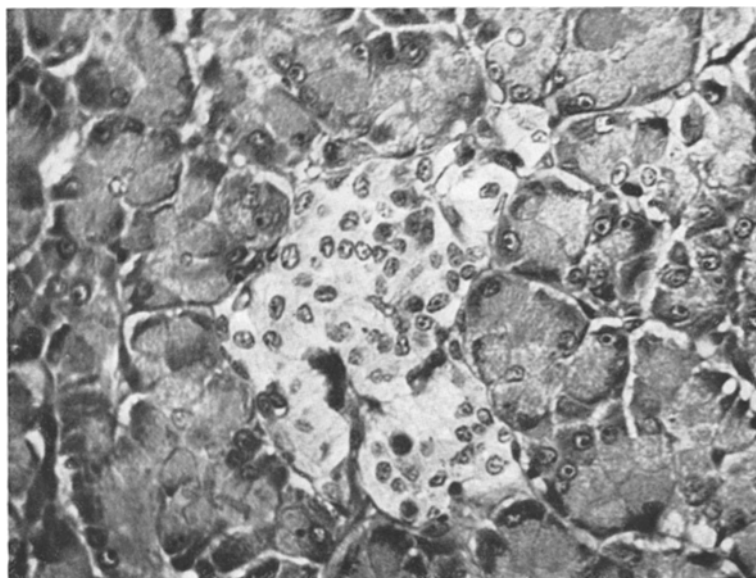


Fig. 8. Îlot de Langerhans d'un chien traité simultanément par l'adrénaline et la dihydroergotamine. Noter l'aspect normal de la structure. Coloration Heidenhain-Azan. (Grossissement x 300)

gerhans contre les effets nocifs de la nor-adrénaline perfusée à la dose de $1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Il paraît donc exister une spécificité de structure capable de léser les îlots.

III. Discussion

Les expériences que nous venons de rapporter démontrent qu'il est expérimentalement possible de léser profondément les îlots de Langerhans du chien en injectant d'une manière continue de l'adrénaline dans le sang qui irrigue le pancréas.

Certes la quantité d'adrénaline injectée paraît importante, cependant nous pouvons arguer que les quantités que nous avons administrées par voie pancréatico-duodénale ne modifient pas la pression artérielle systémique de l'animal lorsque celle-ci est enregistrée simultanément dans l'artère carotide. Ces doses ne sont donc probablement pas supérieures à celles qui provoquent la crise hypertensive chez les sujets atteints de phéochromocytomes, surtout lorsque celle-ci est intense et de longue durée. Ajoutons également que chez ces patients, les crises d'hyperadrénalinémie et d'hypernor-adrénalinémie sont subintrantes, itératives et que ce phénomène se prolonge pendant de longs mois.

Rappelons que le contenu normal en catécholamines du sang veineux est approximativement de $0,5 \mu\text{g}/\text{litre}$

de plasma dont 80 pour 100 environ sont constitués par de la nor-adrénaline. Pendant les crises hypertensives la concentration en catécholamines dans le sang peut osciller entre 40 et $150 \mu\text{g}$ litre. Ces chiffres concernent les quantités sécrétées dans le sang d'une manière aiguë. On a pu estimer la quantité de catécholamines sécrétée par une tumeur en 24 heures. Celle-ci peut s'élever à 34 mg, ce qui est évidemment beaucoup, LUND¹⁴; DE SCHAEFDRIYVER¹⁶. Cette quantité peut cependant être dépassée.

Nous avons rapporté qu'à l'aide du microscope ordinaire et en utilisant les techniques que nous avons employées, les lésions des cellules des îlots de Langerhans sont déjà très importantes après deux heures de perfusion. Il est donc vraisemblable que le microscope électronique que nous allons utiliser pour compléter notre travail permettrait de déceler des altérations de la structure histologique de ces cellules beaucoup plus précoces.

On aurait pu penser de prime abord que l'action vaso-constrictive que l'adrénaline exerce généralement sur les petits vaisseaux artériels pourrait être rendue responsable des lésions insulaires constatées.

Il est connu cependant que l'injection intra-veineuse continue d'adrénaline décroît chez l'homme la résistance vasculaire dans l'aire splanchnique (BEARN, BILLING et SHERLOCK¹). C'est

probablement le même phénomène qui se produit chez le chien. Le fait que nos biopsies aient mis en évidence une dilatation des vaisseaux des îlots de Langerhans est en accord avec cette interprétation. Il ne semble donc pas permis en l'état actuel des investigations, d'accuser ce mécanisme.

On se trouve donc conduit à admettre que la molécule d'adrénaline possède par elle-même une toxicité plus élective pour les cellules des îlots de Langerhans du pancréas et plus particulière pour les cellules bêta, en particulier si on la compare à celle exercée sur les autres cellules pancréatiques. Les cellules alpha des îlots nous ont paru relativement moins lésées et moins précocement lésées que les cellules bêta.

Si nous avons constaté que le tissu exocrine du pancréas présentait certaines modifications après perfusion d'adrénaline, celles-ci ont consisté essentiellement en un oedème interlobulaire. Cet oedème est fréquent lorsque le pancréas est soumis à des manipulations expérimentales et il ne nous a pas paru spécifique.

Lorsque des doses de $1 \mu\text{g}$ d'adrénaline et davantage par kg et par minute sont perfusées par la même voie, et que la durée de la perfusion est accrue, on constate que les cellules acineuses subissent finalement des modifications structurales. Mais avec ces doses, à ce

rythme, et avec cette durée de perfusion les îlots de Langerhans sont déjà détruits depuis fort longtemps.

On peut donc conclure que les cellules des îlots et en particulier les cellules bêta présentent une sensibilité beaucoup plus grande à l'action nocive de l'adrénaline que les autres cellules du pancréas.

Les lésions des cellules bêta sont si profondes que l'on peut déclencher chez le chien l'apparition d'un diabète persistant lorsque le « processus uncinatus » et la queue splénique du pancréas ont été au préalable extirpés chirurgicalement.

Chez les animaux dont le pancréas est intact les zones non perfusées directement par l'adrénaline s'opposent, en raison de la persistance d'îlots de Langerhans intacts, ou peu lésés par l'adrénaline qui est passée dans la circulation générale, à l'apparition du diabète persistant.

Le fait que nous avons découvert, à savoir que la dihydroergotamine, cependant administrée à très faible dose, et par voie périphérique, protège complètement (si l'on s'en réfère à la structure histologique) l'îlot de Langerhans contre l'action nocive de l'adrénaline nous paraît être un phénomène remarquable. Il est parfaitement en accord avec l'observation très brièvement signalée par COORE et RANDLE⁵ à savoir que sur des fragments de pancréas de lapin maintenus en survie dans un liquide physiologique, l'addition de tartrate d'ergotamine neutralise les effets inhibiteurs de l'adrénaline sur la sécrétion d'insuline due au glucose. Ce fait est susceptible d'ouvrir des perspectives pharmacologiques nouvelles dans les domaines de la prévention du diabète sucré et de sa thérapeutique.

L'observation que la nor-adrénaline est, à dose égale et dans les mêmes conditions expérimentales, moins nocive pour les îlots de Langerhans que ne l'est l'adrénaline mérite d'être soulignée.

Et cependant dans la littérature BEARN¹ indique que la nor-adrénaline serait plus constrictive pour les vaisseaux de l'aire splanchnique que l'adrénaline. Ce qui viendrait à l'appui de l'interprétation que le mécanisme intime de l'action nocive de l'adrénaline pour les îlots de Langerhans n'est probablement pas celui d'une constriction des vaisseaux irriguant l'îlot.

Il convient maintenant dans cette discussion de rappeler l'intérêt que peuvent présenter les faits que nous avons mis en évidence pour l'interprétation de certains phénomènes.

CLAUDE BERNARD² au cours de ses expériences mémorables sur la « piqure diabétique » avait montré que la piqure du plancher du quatrième ventricule déterminait chez le chien une hyperglycémie ainsi qu'une glycosurie importantes qui persistaient dans certains cas pendant plus de vingt-quatre heures. Pour expliquer cette hyperglycémie les auteurs ont invoqué une décharge d'adrénaline à partir de la médullo-surrénale, adrénaline qui déclencherait une lyse du glycogène hépatique. Mais une décharge d'adrénaline dans le sang ne produit pas une hyperglycémie aussi prolongée. N'est-il pas alors logique de soupçon-

ner l'existence d'une lésion possible des cellules bêta insulino-sécrétrices par l'adrénaline déversée dans le sang ?

Il est incontestable par ailleurs que les observations que nous rapportons présentent de l'intérêt en ce qui concerne l'interprétation des troubles de la régulation glycémique et du diabète que l'on constate chez les sujets atteints de phéochromocytomes, tumeurs à localisation surrénale ou extrasurrénale qui sécrètent dans le sang de grandes quantités d'adrénaline et de nor-adrénaline, DE SCHAEFDRIYVER¹⁶.

On sait qu'après ablation chirurgicale de la tumeur, trois types essentiels d'évolution peuvent être observés : 1. soit la disparition du diabète et le retour apparent de la régulation glycémique à la normale, 2. soit la disparition du diabète et la persistance de troubles de la régulation glycémique (diabète latent) qui peuvent être mis en évidence par des tests d'exploration, 3. soit la persistance du diabète permanent présentant une intensité plus ou moins grande.

Nous avons pu constater les éventualités une et trois au cours de nos expériences sur le chien. L'éventualité deux n'a pas été recherchée mais il est vraisemblable que nous aurions pu facilement la mettre en évidence et qu'elle se serait traduite par une réduction de la tolérance au glucose.

Il nous a été possible de soupçonner et de déceler les causes du retour de la régulation glycémique à la normale chez les chiens qui ont pu guérir spontanément de leur diabète. En effet les biopsies pancréatiques qui ont été effectuées chez ces animaux ont montré dans le pancréas la présence de nombreux îlots de Langerhans néoformés, jeunes, mais actifs et capables d'élaborer de l'insuline. Les images histologiques obtenues par coloration à l'aide de la méthode à la paral-déhyde fuchsine ne laissent aucun doute à cet égard (figure 7). Les nouveaux îlots riches en cellules bêta naissaient essentiellement aux dépens des cellules des canalicules du pancréas exocrine. On trouvait également des groupes de cellules bêta riches en granulations d'insuline éparpillés dans tout le pancréas. Comme nous venons de le rappeler dans un récent article, c'est essentiellement par ce mécanisme que se constituent et se développent les capacités de résistance de l'organisme aux processus et agressions diabétogènes et que se restaure ou tend vers la normale la régulation glycémique (LOUBATIÈRES¹¹). Ce fait démontre que le processus de néoformation des cellules bêta insulaires n'est pas seulement l'apanage du stade embryonnaire de l'individu comme on le croit souvent mais qu'il peut se manifester avec une certaine ampleur dans l'organisme de l'individu adulte.

L'existence de cette néoformation bêta cellulaire permet en outre de penser que l'adrénaline bien que capable de léser profondément les cellules bêta des îlots de Langerhans respecte probablement dans de nombreux cas une partie importante des cellules qui sont susceptibles de constituer les sources de nouvelles cellules bêta et de nouveaux îlots de Langerhans. Chez

les animaux chez lesquels la régénération des cellules bêta incomplètement détruites et la formation de nouvelles cellules bêta se manifestent, on constate que le diabète a progressivement tendance à devenir moins intense puis à disparaître. C'est en fait ce que l'on observe chez certains sujets humains atteints d'un diabète concomitant de phéochromocytome et chez lesquels la régulation glycémique revient partiellement ou totalement normale après ablation de la tumeur.

Il semble enfin que nos expériences puissent présenter un notable intérêt en ce qui concerne la compréhension physiopathologique et physiopathogénique du diabète sucré.

Nombre d'auteurs et tout récemment encore DANOWSKI⁶ ont attiré l'attention sur les relations qui peuvent exister entre l'«ébranlement» du système nerveux et le diabète sucré.

Or les faits que nous venons de décrire dans cette publication soulignent d'une manière pertinente le rôle déterminant pour la production d'un vrai diabète, que peuvent avoir soit la sécrétion, soit la libération de catécholamines (adrénaline et nor-adrénaline) à partir des surrénales ou des organes extra-surrénaux qui peuvent en constituer des lieux de stockage.

Ils soulignent également l'importance des «stress» que l'homme moderne subit tous les jours en ce qui concerne le déterminisme du diabète sucré ainsi que pour celui de son mode d'évolution.

Cette conception qu'il convient peut-être d'étayer davantage pour l'individu normal, n'est pas discutable pour le patient qui est atteint de pré-diabète ou de diabète latent et qui de ce fait présente un terrain favorable au développement du diabète manifeste.

Bibliographie. ¹ BEARN, A.G., B. BILLING et S. SHERLOCK: The effect of adrenaline and noradrenaline on hepatic blood flow and splanchnic carbohydrate metabolism in man. *J. Physiol.* **115**, 430—441 (1951). — ² BERNARD, CL.: Leçons de physiologie expérimentale appliquée à la médecine. J.B. Baillière et Fils, Paris 1855, 520 pages; —

Leçons sur la physiologie et la pathologie du système nerveux. J.B. Baillière et Fils, Paris 1858, 512 pages. — ³ BERTLER, A., A. CARLSSON et E. ROSENGREN: A method for the fluorimetric determination of adrenaline and noradrenaline in tissues. *Acta Physiol. scand.* **44**, 273—292 (1958). — ⁴ CEGRELL, L., B. FALCK et B. HELLMAN: Monoaminergic mechanisms in the endocrine pancreas. in "The Structure and Metabolism of the pancreatic islets", by S.E. Brolin, B. Hellman et H. Knutson, Pergamon Press, 1964, p. 429—435. — ⁵ COORE, H.G. et P.J. RANDLE: Insulin secretion from rabbit pancreas "in vitro". in "The Structure and Metabolism of the pancreatic islets", by S.E. Brolin, B. Hellman et H. Knutson, Pergamon Press, 1964, p. 295—309. — ⁶ DANOWSKI, T.S.: Emotional stress as a cause of diabetes mellitus. *Diabetes* **12**, 183—184 (1963). — ⁷ EULER, U.S., von, et F. LISHAJKO: The estimation of catecholamines in urine. *Acta Physiol. scand.* **45**, 122—132 (1959); — ⁸ Improved technique for the fluorimetric estimation of catecholamines. *Acta Physiol. scand.* **51**, 348—356 (1961). — ⁹ HAGGENDAL, J.: An improved method for fluorimetric determination of small amounts of adrenaline and noradrenaline in plasma and tissues. *Acta Physiol. scand.* **59**, 242—254 (1963). — ¹⁰ HERMANN, H. et R. MORNEX: Les Phéochromocytomes. Gauthiers-Villars édit., Paris 1964, 258 pages. — ¹¹ LOUBATIÈRES, A.: Bases expérimentales du traitement préventif du diabète. *J. Med. Bordeaux* n° 9, 1223—1242 (1964). — ¹² LOUBATIÈRES, A. et M.M. MARIANI: Lésions des îlots de Langerhans et troubles de la régulation glycémique provoqués par l'hyperadrénalinémie expérimentale intrapancréatique. *C.R. Acad. Sci. (Paris)* **259**, 220—222 (1964); — ¹³ Caractères du diabète sucré provoqué chez le chien par la perfusion d'adrénaline dans le sang irriguant le pancréas. *C.R. Acad. Sci. (Paris)* **259**, 441—443 (1964) — ¹⁴ LUND, A.: Adrenaline and noradrenaline in blood and urine in cases of pheochromocytoma. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* **4**, 263—265 (1952). — ¹⁵ SCHAEFDRYVER, A.F. DE: Differential fluorometric estimation of adrenaline and noradrenaline in plasma. *Arch. int. Pharmacodyn.* **117**, 475—484 (1958); — ¹⁶ Fluorimetric estimation of adrenaline and noradrenaline in urine and blood and diagnosis of chromaffin cell tumors. *Arch. int. Pharmacodyn.* **121**, 489—505 (1959).

Prof. Dr. A. LOUBATIÈRES
Laboratoire de Physiologie Appliquée et de
Pharmacodynamie Institut de Biologie
Boulevard Henri IV, Montpellier/Hérault
France