

B 65
27

PARIS MÉDICAL

LA SEMAINE DU CLINICIEN

DIRECTEUR :

Le Professeur A. GILBERT

COMITÉ DE RÉDACTION :

**JEAN CAMUS, PAUL CARNOT, DOPTER,
R. GRÉGOIRE, PIERRE LEREBoullet,
G. LIROSSIER, MILIAN, MOUCHET,
ANSELME SCHWARTZ, ALBERT-WEIL**

PAUL CORNET.. ... *Secrétaire G^e de la Rédaction.*



LA

Glycosurie Hypophysaire

PAR

les D^{rs} Jean CAMUS et Gustave ROUSSY
Professeurs agrégés à la Faculté de médecine de Paris.

Avril 1914.

France... 12 fr.
Étranger... 15 fr.

J.-B. BAILLIÈRE & FILS, Éditeurs
— 19, RUE HAUTEFEUILLE, PARIS —

Le 1^{er} N^o d'envoi 50 c. net.
Les autres N^{os} ... 20 c. net.
Port du numéro en sus.

27

LA GLYCOSURIE HYPOPHYSAIRE

PAR

les D^r Jean CAMUS et Gustave ROUSSY,
Professeurs agrégés à la Faculté de médecine de Paris.



De nombreuses observations cliniques déjà anciennes, de nombreuses recherches expérimentales récentes ont établi des rapports entre la glycosurie et l'hypophyse. Quelle est l'importance de ces liens? Sont-ils directs ou indirects? Comment peut-on comprendre pathogéniquement le diabète dit hypophysaire qui est une réalité clinique? Voilà quelques points sur lesquels nous voudrions nous arrêter dans cet article.

Nous envisagerons successivement les faits cliniques et les faits expérimentaux; ajoutant à ces documents déjà abondants les résultats de nos propres recherches.

I. Faits cliniques. — Lœb, dès 1884, relevait la coïncidence de la glycosurie et des tumeurs de l'hypophyse et établissait un lien de cause à effet entre les deux phénomènes, en admettant que la tumeur de l'hypophyse causait par une voie indirecte la glycosurie.

Depuis la magistrale description de l'acromégalie par Pierre Marie (1886), la glycosurie est un symptôme souvent observé par tous les auteurs au cours des affections de l'hypophyse; mais sa fréquence paraît très variable suivant les différentes statistiques. Pour Pierre Marie, elle existe dans plus de la moitié des cas où elle a été recherchée.

En 1904, Launois et Roy réunissaient, dans leur *Étude biologique sur les géants*, 16 observations d'acromégaliens ou de géants diabétiques dont l'autopsie avait été faite par différents auteurs. Dans tous ces cas, le corps pituitaire apparut profondément lésé, et dans la plupart il s'agissait d'une tumeur (adénome, épithéliome, sarcome). Chez un géant acromégalique, Launois et Roy observent jusqu'à 386 grammes de sucre dans les urines par vingt-quatre heures; à l'autopsie, on trouve un énorme épithélioma du corps pituitaire ayant dilaté notablement la selle turcique et se prolongeant en haut par un pédicule qui s'enfonçait dans la scissure interhémisphérique et pénétrait dans l'intérieur du lobe frontal droit où

il remplissait la cavité très agrandie du ventricule latéral.

Si nous donnons ces quelques détails, c'est pour montrer combien les tumeurs de l'hypophyse peuvent empiéter sur les régions voisines. Ce cas de Launois et Roy n'est pas isolé et, dans les protocoles d'autopsies résumés par ces auteurs, on note fréquemment que la tumeur hypophysaire comprime ou même détruit une grande partie de la base de l'encéphale.

On voit d'ores et déjà combien l'interprétation des phénomènes observés cliniquement doit être difficile quand les lésions ont une telle extension dans une région où les centres nerveux abondent.

De ces constatations anatomo-cliniques devaient naître, pour la compréhension du mécanisme de la glycosurie au cours des tumeurs de l'hypophyse, deux théories pathogéniques opposées: pour les uns intervenait une modification de la sécrétion interne de l'hypophyse; pour les autres il fallait invoquer une irritation des centres de la base du cerveau par la tumeur hypophysaire.

Pour les premiers, avec Arnold Lorand, l'essence même du phénomène réside dans l'altération de la fonction hypophysaire et la glycosurie observée est analogue à celle qui est consécutive à certaines lésions du pancréas, du corps thyroïde...

Dans cette hypothèse, il y a encore place pour deux opinions différentes et même trois: ou bien il s'agit d'un hyperfonctionnement de la glande, ou d'un hypofonctionnement, ou encore d'une viciation dans la fonction de sécrétion interne.

Les injections d'extraits d'hypophyse faites par Borchartd provoquaient de la glycosurie chez le lapin, ce qui était en faveur de l'explication de la glycosurie par l'hyperfonctionnement de la glande. Mais les résultats de ces expériences furent contradictoires, et les mêmes injections pratiquées chez le chien donnèrent des effets différents.

Pour Claude et Baudouin, les injections d'ex-

traits hypophysaires auraient pour résultat de déterminer une insuffisance hépatique : le sucre ne serait plus fixé dans le foie à l'état de glycogène.

L'étude des lésions macroscopiques et microscopiques ne permet pas par ailleurs de prendre partie, car il semble que des tumeurs très différentes comme caractères histologiques peuvent donner de la glycosurie.

En faveur du rôle de la sécrétion interne de l'hypophyse, agissant directement ou indirectement par l'intermédiaire d'autres glandes, parlent certains faits cliniques d'altérations concomitantes des glandes à sécrétion interne. C'est ainsi que, dans l'observation récente d'une femme acromégale et diabétique, publiée par Carrot, Rathery et Dumont, il y avait, en même temps qu'une tumeur hypophysaire, des altérations profondes des capsules surrénales, du corps thyroïde, des parathyroïdes, du pancréas, du foie.

En faveur de la théorie cérébrale (irritation ou lésion de la base du cerveau) prennent place ces arguments énoncés d'abord par Lœb. Pour cet auteur, il ne s'agit pas d'un trouble de sécrétion interne, ni d'un phénomène de compression générale intracrânienne, mais bien d'une action élective exercée par la tumeur sur un centre glycogénique « *Zuckercentrum* » situé au voisinage de l'hypophyse, peut-être au niveau du *tuber cinereum*.

Cette hypothèse a le mérite d'expliquer la glycosurie, malgré les différences de volume, de structure histologique des tumeurs, et de n'avoir besoin de cadrer ni avec un hyperfonctionnement, ni avec un hypofonctionnement de la glande; ajoutons par anticipation qu'elle va bien avec les faits expérimentaux dont nous parlerons dans un instant.

Lœb trouve des arguments à sa théorie dans des observations cliniques où l'on voit la glycosurie apparaître, disparaître à certains moments, au cours d'affections hypophysaires. Dans le cas de Finzi, par exemple, la glycosurie et l'acromégalie apparaissent après un traumatisme vertébral; puis la glycosurie peu à peu disparut et, à l'autopsie, l'hypophyse détruite était remplacée par une masse blanche, fibreuse, vestige d'une tumeur hypophysaire en régression. Dans l'observation de Strumpell, un malade présentait pendant longtemps des alternatives d'apparition et de disparition du sucre dans les urines. L'autopsie montra l'existence d'une tumeur hypophysaire dont les caractères permettaient de penser qu'elle avait subi des variations de volume.

Lœb en conclut que ces variations de la

tumeur avaient entraîné pendant la vie des alternatives de compression et de décompression du centre glycogénique; mais ce sont là des faits qui, par les partisans de la théorie glandulaire, pourraient être attribués à des phases d'hyper et d'hypo-sécrétion!

II. Faits expérimentaux. — Nous retrouvons ici les mêmes divergences de vue. L'opinion de Lœb, basée sur des constatations uniquement cliniques, sans preuve expérimentale, est admise par Aschner, à la suite de longues et récentes recherches sur les animaux.

Pour Aschner, c'est la lésion du *tuber*, qui, au cours des opérations sur les animaux, détermine toujours la glycosurie.

Le centre de la glycosurie, admis par Lœb, serait donc situé, d'après les expériences d'Aschner, à la base du troisième ventricule.

Aschner fait remarquer, en outre, que la glycosurie qu'on provoque par injection d'adrénaline ou de phloridzine chez le chien normal, se trouve diminuée chez cet animal, privé au préalable d'hypophyse.

Les travaux les plus importants qui aient été entrepris sur le rôle de l'hypophyse dans le métabolisme des hydrates de carbone et l'influence des hypophysectomies partielles ou totales sur la glycosurie sont ceux de Harvey Cushing et de ses collaborateurs, Goetsch et Jacobson.

D'après ces auteurs, une ablation importante du lobe postérieur de l'hypophyse, une lésion, un pincement de la tige pituitaire créent une diminution temporaire de la tolérance de l'organisme aux hydrates de carbone, et par conséquent peuvent donner de la glycosurie. Consécutivement à ces opérations, on observe, d'après Cushing, deux périodes : une première, caractérisée, ainsi que nous venons de le dire, par la diminution de la tolérance aux hydrates de carbone, et une deuxième, caractérisée par une augmentation de la tolérance de l'organisme vis-à-vis des hydrates de carbone. Si on injecte, pendant cette deuxième période, aux animaux opérés de l'extrait du lobe postérieur, on note rapidement un abaissement marqué de la tolérance pour les sucres.

Suivant Cushing, le produit de sécrétion du lobe postérieur passerait dans la cavité du troisième ventricule, dans le liquide céphalo-rachidien, et par lui dans les espaces sous-arachnoïdiens et dans le torrent circulatoire par les sinus de la dure-mère.

L'obésité consécutive à ces opérations sur le lobe postérieur ou sur la tige s'expliquerait aisément par l'augmentation de tolérance aux hydrates

de carbone qui donnent de la graisse dans l'organisme.

D'après cette hypothèse, les différentes causes de compression encéphalique, en déterminant de la stase du liquide céphalo-rachidien, engendreraient de l'insuffisance du lobe postérieur. Ainsi l'hyperglycémie, la glycosurie observées dans l'acromégalie et le gigantisme seraient dues non pas à de l'hyperpituitarisme, mais à de l'hypopituitarisme.

L'activité du lobe postérieur normal aurait donc un rôle essentiel sur le métabolisme des hydrates de carbone : l'injection intraveineuse de son extrait produirait la glycogénolyse et, si son administration est excessive et continue, on observe de l'emaciation ; la diminution de la sécrétion de ce lobe entraînerait une tolérance exagérée des hydrates de carbone, et secondairement l'obésité.

Cette conception de Cushing et de ses collaborateurs est évidemment des plus séduisantes : aussi nous a-t-il paru d'un intérêt capital de reprendre ces expériences.

III. Recherches personnelles. — Nos recherches expérimentales relatives à la glycosurie hypophysaire peuvent se diviser en deux parties : celles qui ont trait à la glycosurie spontanée consécutive aux opérations sur l'hypophyse et celles qui ont trait à la tolérance des animaux opérés vis-à-vis des hydrates de carbone.

1^o Glycosurie observée après les opérations de l'hypophyse et sur la région de la base du cerveau voisine de l'hypophyse. — Ces recherches relatives à la glycosurie spontanée apparaissant après les opérations sur l'hypophyse et sur la région voisine ont porté sur 45 chiens et 9 chats. Sur ces 45 chiens, la glycosurie a été observée 6 fois. Dans 39 cas par conséquent, le résultat, au point de vue du passage du sucre dans les urines, a été négatif.

Ces 39 cas se décomposent de la manière suivante : Chez 30 animaux, nous n'avons pas relevé de lésions de la base du cerveau ; chez 14 d'entre eux, l'ablation de l'hypophyse nous a paru totale. Nous ne croyons pas utile de discuter ici la question de l'ablation histologiquement totale, ni celle du tissu hypophysaire adhérent, point sur lequel nous reviendrons dans un autre travail ; en effet, pour ce qui a trait à la glycosurie, ainsi qu'on l'a vu plus haut par l'analyse du travail de Cushing, l'atteinte profonde de l'hypophyse et en particulier l'ablation d'une partie importante du lobe nerveux est le point essentiel. Chez 14 de nos animaux par conséquent, l'ablation nous a paru totale. Chez les 15 autres, l'ablation a été partielle,

souvent très importante et, dans la plupart des cas, portant surtout sur le lobe nerveux.

Dans tous ces cas, nous le répétons, nous n'avons pas observé de glycosurie après l'opération.

Chez 9 autres chiens, nous avons fait volontairement ou involontairement une lésion plus ou moins étendue du tuber et de la région de la base du cerveau, voisine de l'hypophyse.

Dans ces 9 cas, 3 fois l'hypophyse a été enlevée en même temps qu'une lésion de la base du cerveau était faite, 1 fois partiellement, 2 fois en totalité ; 6 fois la base du cerveau a été lésée volontairement, en laissant l'hypophyse en place. Chez ces 9 animaux, on n'a pas observé de glycosurie.

Les chiens, qui ont fourni ces 39 cas négatifs, pouvaient être rangés dans toutes les catégories : il s'agissait, soit de chiens adultes ou vieux, soit de chiens âgés de quelques semaines, soit de chiennes en gestation. L'âge, le sexe, l'état physiologique de la gestation n'ont donc pas influencé le phénomène.

Enfin 6 fois nous avons observé des résultats positifs. Ces 6 cas se décomposent de la manière suivante :

1 fois il s'agissait d'une chienne en gestation ; l'ablation de l'hypophyse parut totale. Cette chienne n'a pas encore été sacrifiée, et nous ne savons quel est l'état de son cerveau ;

2 fois le cerveau a été lésé manifestement ;

1 fois on a cautérisé l'hypophyse et la région cérébrale voisine ;

1 fois on a cautérisé l'hypophyse au fer rouge (il est peu vraisemblable que la région voisine n'ait pas été intéressée par cette cautérisation énergique) ;

1 fois, enfin, l'ablation parut totale ; l'autopsie ne montra pas de lésion du cerveau ; la glycosurie fut, d'ailleurs, extrêmement minime.

Dans ces cas positifs, de quelle manière s'est montrée la glycosurie ?

Elle est apparue rapidement après le traumatisme opératoire ; elle a été légère, fugace, disparaissant moins de vingt-quatre ou trente-six heures après l'opération. Elle s'est montrée indépendante de la polyurie qui apparaît souvent considérable et sans glycosurie, ainsi que nous en avons cité de nombreux exemples (*Société de Biologie*). Le genre d'alimentation prise par les animaux avant l'opération ne semble pas avoir eu d'influence sur l'apparition de la glycosurie.

Ainsi 6 résultats positifs sur 45 opérations pratiquées chez le chien et 4 fois au moins sur ces 6 cas, la base du cerveau a été lésée.

Chez le chat, nous avons observé une glycosurie

rapide et fugace 4 fois sur 9 ablations partielles de l'hypophyse. La glycosurie paraît plus facilement réalisable chez le chat que chez le chien dans nos conditions expérimentales, sans que nous puissions tirer une règle fixe de son mode de production.

2° Tolérance aux hydrates de carbone des animaux privés d'hypophyse. — Glycosurie alimentaire. — Nous avons administré du glucose par la sonde œsophagienne à des chiens privés d'hypophyse partiellement ou en totalité.

Nous notions la dose de glucose pour laquelle la glycosurie se produisait ; puis, faisant prendre une quantité de glucose légèrement inférieure à cette dose limite, nous injections à l'animal un extrait d'hypophyse, soit du lobe postérieur, soit de la totalité de la glande, soit du lobe antérieur. C'est ainsi que, 90 grammes de glucose donnant de la glycosurie, nous en faisons prendre 80 ou 85 grammes et nous injections en même temps de l'extrait d'hypophyse.

Nous n'avons pas observé, dans ces conditions, de modifications dans la tolérance aux hydrates de carbone. Voici quelques-uns des résultats de nos recherches :

Chien, poils longs, jeune. Poids : 6^{kg},500.

24 avril 1913 (chloralose), ablation à peu près totale du lobe nerveux et partielle du lobe glandulaire.	
16 mai (Poids 8,300)	70 gr. glucose : pas de glycosurie.
12 mai	100 gr. glucose : glycosurie.
21 mai	80 gr. glucose : glycosurie.
23 mai	60 gr. glucose : glycosurie.
26 mai	55 gr. glucose : pas de glycosurie.
27 mai	50 gr. et injection d'extrait total d'hypophyse : pas de glycosurie.
28 mai	70 gr. glucose et injection d'extrait total d'hypophyse : pas de glycosurie.
30 mai	60 gr. glucose et injection d'extrait total d'hypophyse : pas de glycosurie.

Chien adulte. Poids : 11 kilogrammes.

8 mai 1913	120 gr. glucose : glycosurie.
10 mai	100 gr. glucose : glycosurie.
14 mai	90 gr. glucose : pas de glycosurie.
15 mai	80 gr. glucose et injection de lobe postérieur : pas de glycosurie.
17 mai	90 gr. glucose et injection de lobe postérieur : pas de glycosurie.
19 mai	95 gr. glucose et injection de lobe postérieur : glycosurie.
20 mai	95 gr. glucose et injection de lobe postérieur : glycosurie.
3 juin (chloralose), ablation de tout le lobe nerveux et d'une grande partie du lobe glandulaire.	
12 juin	90 gr. glucose : pas de glycosurie.
4 juillet	90 gr. glucose : glycosurie.
7 juillet	80 gr. glucose et injection de lobe postérieur : glycosurie.
9 juillet	80 gr. glucose : glycosurie.

11 juillet 70 gr. glucose et injection de lobe postérieur : pas de glycosurie.

Chien griffon, adulte. Poids : 9^{kg},500.

25 juillet 70 gr. glucose pas de glycosurie.
 28 juillet 90 gr. glucose : pas de glycosurie.
 30 juillet 110 gr. glucose : glycosurie.
 31 juillet (chloralose), ablation de la presque totalité du lobe nerveux et d'une partie du lobe glandulaire.
 8 août 90 gr. glucose : pas de glycosurie.
 11 août 110 gr. glucose : glycosurie.

Chien dogue, adulte. Poids : 14 kilogrammes.

28 juillet 120 gr. glucose : glycosurie très légère, douteuse.
 30 juillet 140 gr. glucose : glycosurie.
 31 juillet (chloralose), ablation de la totalité de l'hypophyse.
 7 août 120 gr. glucose : glycosurie très légère douteuse.
 11 août 140 gr. glucose : glycosurie.

Nous avons conclu de ces recherches :

1° Que les différentes interventions sur l'hypophyse : ablations partielles portant sur un ou sur les deux lobes ou ablation totale ne modifient pas d'une façon appréciable la tolérance aux hydrates de carbone et les conditions d'apparition de la glycosurie alimentaire ;

2° Que les injections d'extraits concentrés de lobe postérieur, de lobe antérieur, ou d'extrait total d'hypophyse ne modifient pas sensiblement chez les animaux opérés la limite de tolérance aux hydrates de carbone.

IV. Rapprochement des faits expérimentaux et des faits cliniques. — Avant de nous rendre compte si un rapprochement est possible entre les faits expérimentaux et les faits cliniques, rappelons quelques notions générales.

Les recherches de Claude Bernard avaient quelque temps laissé l'impression que la glycosurie était uniquement sous la dépendance d'un centre situé dans le plancher du quatrième ventricule ; mais les expériences de Schiff montrèrent qu'elle pouvait être produite par des lésions de régions très différentes de l'encéphale : de la protubérance, des couches optiques, des pédoncules cérébraux et cérébelleux, et cliniquement on notait, par ailleurs, la glycosurie au cours de certains cas d'hémorragie cérébrale, d'hémorragie méningée et de tumeurs cérébrales à siège très variable.

La glycosurie par lésion expérimentale de l'encéphale est donc un phénomène banal. De plus, des opérations portant sur plusieurs glandes, corps thyroïde, glandes salivaires elles-mêmes, peuvent être suivies d'une glycosurie transitoire : c'est encore là un fait banal.

Nos expériences personnelles nous permettent

de croire que la glycosurie observée après les opérations sur l'hypophyse est due à des lésions de la base du cerveau ; mais serait-elle due à l'atteinte de l'hypophyse elle-même que la glycosurie resterait un phénomène léger et transitoire !

En est-il de même de la glycosurie observée cliniquement dans les tumeurs de l'hypophyse ? Nullement, car il s'agit là d'une glycosurie considérable, permanente et durable. Nous observions récemment, avec M. Chatelin, dans le service du professeur Marie à la Salpêtrière, une femme acromégalique qui urine 10 litres par vingt-quatre heures, à raison de 70 grammes de glucose par litre, soit 700 grammes de sucre par jour. C'est là une quantité énorme, bien différente de ce que l'on voit dans les faits expérimentaux.

Remarquons que la même dissemblance existe entre le diabète sucré observé en clinique et la piqûre diabétique de Claude Bernard. Quand ce physiologiste eut produit la glycosurie par piqûre du plancher du quatrième ventricule, on crut connaître la clef du diabète, mais on ne put obtenir que de petites glycosuries passagères ne dépassant pas 2 à 3 grammes de glucose pour 100 d'urine et durant de quelques heures à deux jours au maximum, et ceci que chez le lapin. En laissant un instrument piquant enfoncé dans le plancher du quatrième ventricule, on ne rendait pas la glycosurie plus durable.

Ainsi donc, pas plus pour le diabète dit hypophysaire, que pour le diabète sucré en général, l'expérimentation ne fournit de résultats superposables à ceux de la clinique.

Et nous sommes réduits à des hypothèses pour expliquer la glycosurie au cours des tumeurs de l'hypophyse.

S'agit-il d'une insuffisance hypophysaire ? Certainement pas, car la suppression complète de l'hypophyse par une tumeur devrait donner, à coup sûr, de la glycosurie, et ce n'est pas le cas.

S'agit-il d'une irritation de la région hypophysaire ?

Nous en avons réalisé, nous avons obtenu des

méningites localisées, nous avons fait des cautérisations superficielles et profondes, injecté des acides gras (substances irritantes localement) sans provoquer de glycosurie importante et durable chez l'animal.

S'agit-il d'un vice de fonctionnement du lobe postérieur de l'organe, suivant l'ingénieuse hypothèse de Cushing ? Nous avons vu que, dans le domaine expérimental, nos expériences ne confirmaient pas les vues de cet auteur ; et l'on peut ajouter que les faits anatomo-cliniques, publiés jusqu'ici en faveur de cette opinion, n'entraînent pas la conviction.

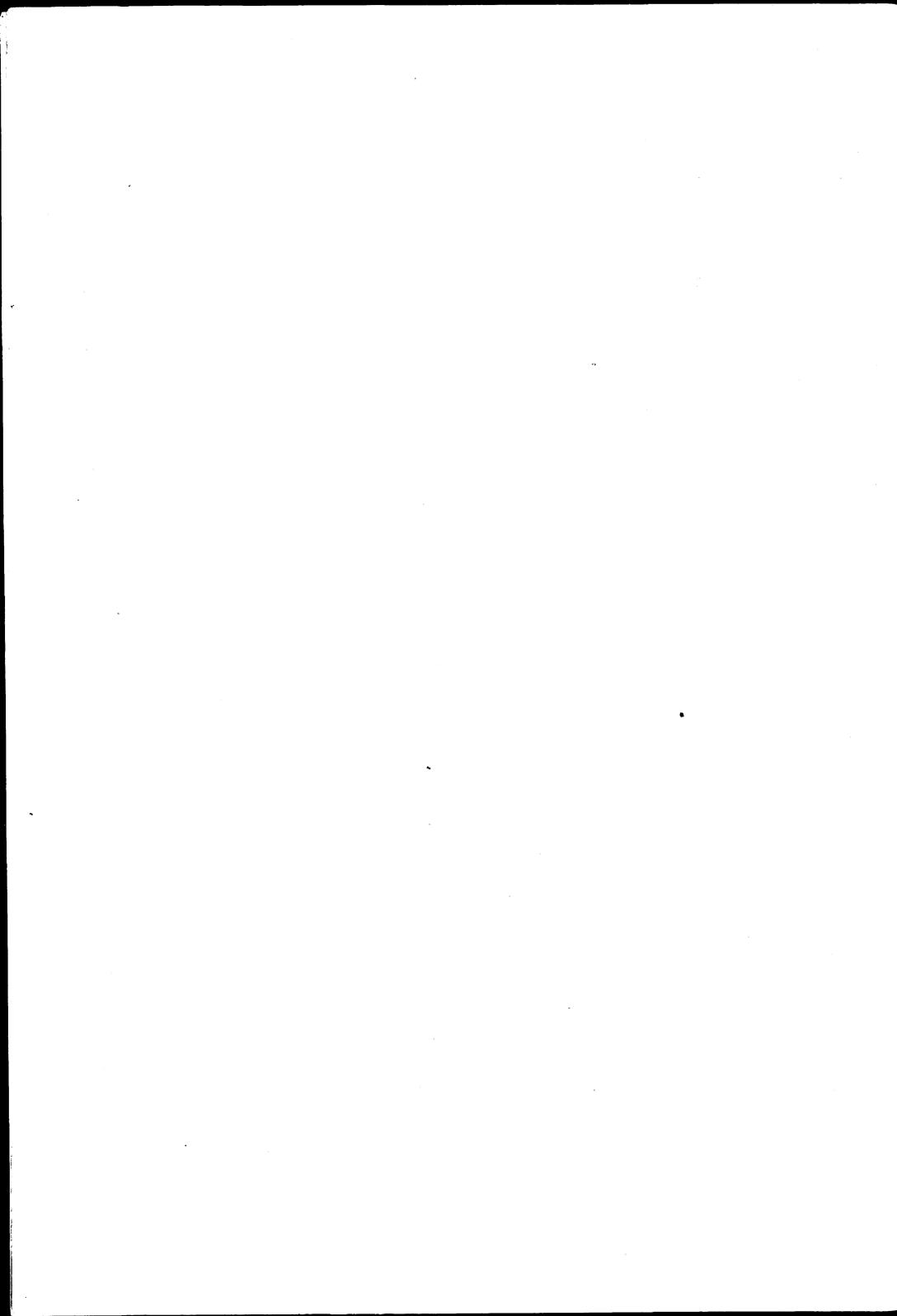
S'agit-il enfin d'une lésion ou d'une irritation par compression d'un ou de plusieurs centres nerveux placés à la base du cerveau, au niveau de la substance grise du troisième ventricule, suivant la conception admise par Loeb et par Aschner ? Nous avons vu que, comme Aschner, nous avions réalisé, par lésion du *tuber cinereum* chez l'animal, de la glycosurie ; contrairement à cet auteur, dans nos expériences, la glycosurie n'est pas constante et surtout elle est fugace, légère et n'atteint jamais le degré d'intensité et de durée observées en clinique.

Aussi y aurait-il lieu de déterminer chez l'animal des compressions lentes et progressives de la région du tuber, qui peut-être se rapprocheraient plus des conditions observées en clinique, dans les tumeurs hypophysaires. Ce sont là des expériences qui ne nous ont pas encore donné de résultats positifs et que nous nous proposons de poursuivre de façon systématique.

Quoi qu'il en soit, il ressort jusqu'ici de nos recherches expérimentales que le rôle de l'hypophyse dans le déterminisme de la « glycosurie dite hypophysaire » paraît problématique.

Nous croyons au contraire — comme nous avons pu l'établir pour cet autre élément du diabète qu'est la polyurie, — qu'il y a lieu de faire intervenir, dans la pathogénie de la glycosurie, l'action de centres régulateurs cérébraux placés dans la substance grise interpedonculaire.

Extrait de **Paris Médical**.



9061-14. — CORBEIL, IMPRIMERIE CRÉTÉ.

