

The Internal Secretion of the Pancreas
By F.G.Banting, M.B., and C.H. Best, B.A.

The First Insulin Paper
The Journal of Laboratory and Clinical Medicine
7 (5) (February 1922) : 465-480

The hypothesis underlying this series of experiments was first formulated by one of us in November, 1920, while reading an article dealing with the relation of the islets of Langerhans to diabetes. From the passage in this article, which gives a résumé of degenerative changes in the acini of the pancreas following ligation of the ducts, the idea presented itself that since the acinous, but not the islet tissue, degenerates after this operation, advantage might be taken of this fact to prepare an active extract of islet tissue. The subsidiary hypothesis was that trypsinogen or its derivatives was antagonistic to the internal secretion of the gland. The failures of other investigators in this much-worked field were thus accounted for.

The feasibility of the hypothesis having been recognized by Professor J. J. R. Macleod, work was begun, under his direction, in May, 1921, in the Physiological Laboratory of the University of Toronto.

In this paper no attempt is made to give a complete review of the literature. A short résumé, however, of some of the outstanding articles which tend to attribute to the isles of Langerhans the control of carbohydrate metabolism, is submitted.

In 1889 Mering and Minkowski found that total pancreatectomy in dogs resulted in severe and fatal diabetes. Following this, many different observers experimented with animals of various species and found in all types examined, a glycosuria and fatal cachexia after this operation. The fact was thus established that the pancreas was responsible for this form of diabetes. In 1884, Arnozan and Vaillard had ligated the pancreatic ducts in rabbits and found that within twenty-four hours the ducts become dilated ; the epithelial cells begin to desquamate ; and that there are protoplasmatic changes in the acinous cells. On the seventh day there is a beginning of round-celled infiltration. On the fourteenth day the parenchyma was mostly replaced by fibrous tissue. Scobolew in 1902 noted in addition to the above, that there was a gradual atrophy and sclerosis of the pancreas with no glucosuria. However, in the later stages, from thirty to one hundred and twenty days after ligation of the ducts, he found involvement of the islets and accompanying glucosuria.

Lewaschew believed that the islets were modified acinous cells. Laguesse, an anatomist, first suggested that the islets might be the organ of pancreatic internal secretion. He showed that there were comparatively more islets in the fetus and the newborn than in the adult animal. Opie and Scobolew independently furnished the first clinical foundation for the belief that the islets were involved in pancreatic diabetes.

W.G.MacCallum, in 1909, ligated the ducts draining the tail third of the pancreas. After seven months he excised the remaining two-thirds. This was followed by a mild glucosuria. Three weeks later he removed the degenerated tail third. This second operation resulted in an extreme and fatal glucosuria. Kirkbridge, in 1912, repeated and corroborated MacCallum's findings and, by the use of Lane's method of staining, proved that the atrophic tissue contained healthy islets.

Kamimura in 1917, working on rabbits, traced the degenerative changes in the parenchymatous tissue of the pancreas after ligation of the ducts, and found that the islets remained normal and that the animal did not develop glucosuria as long as the islets were left intact.

The first attempt to utilize the pancreas in defects of carbohydrate metabolism was made by Minkowski. This worker tried the effect of pancreatic feeding, with no beneficial results. Up to the present time only useless or even harmful effects have been obtained from repeated attempts to use this method.

Knowlton and Starling in 1912, published experiments which showed a marked decrease in the power of using sugar of a diabetic heart perfused outside the body, as compared with a normal

heart under similar conditions. Macleod and Pearce, using eviscerated animals were unable to confirm the above results. Patterson and Starling subsequently pointed out that a serious error was involved in the early experiments due to (1) excess glycogen present in diabetic hearts, and (2) to the irregular disappearance of glucose from the lungs.

Murlin prepared an alkaline extract of pancreatic tissue and after injection of this solution, secured a reduction in sugar excreted in a diabetic animal. Kleiner has pointed out that the reduction secured by Murlin might be due to the alkali *per se*. Kleiner himself has shown that “unfiltered-water extracts of fresh pancreas diluted with “ 90 per cent NaCl when administered slowly usually resulted in a marked decrease in blood sugar ”. There was no compensating increase in urine sugar, but rather a decrease, which Kleiner suggests may be partly due to a temporary toxic renal effect. Hemoglobin estimations made during the experiment showed that the reduction in blood sugar was not a dilution phenomenon. Paulesco has recently demonstrated the reducing effect of whole gland extract upon the amounts of sugar, urea and acetone bodies in the blood and urine of diabetic animals. He states that injections into peripheral veins produce no effect and his experiments show that second injections do not produce such marked effect as the first.

From the work of the above-mentioned observers we may conclude : (1) that the secretion produced by the acinous cells of the pancreas are in no way connected with carbohydrates utilization ; (2) that all injections of whole-gland extract have been futile as a therapeutic measure in defects of carbohydrate utilization ; (3) that the islands of Langerhans are essential in the control of carbohydrate metabolism. According to Macleod there are two possible mechanisms by which the islets might accomplish this control : (1) the blood might be modified while passing through the islet tissue, i.e., the islands might be detoxicating stations and (2) the islets might produce an internal secretion.

We submit the following experiments which we believe give convincing evidence that it is this latter mechanism which is in operation.

In the ten-week interval which we considered necessary for complete degeneration of the acinous tissue, we secured records of dogs depancreatized by the Hédon method.

METHODS

The first chart is a record of an animal depancreatized by the Hédon method. The details of this operation are given in Hédon's article. The remaining records are of animals (females) completely depancreatized at the initial operation. The procedure is as follows : under general anesthesia an upper right rectus incision is made through the abdominal wall. The duodenum is delivered through the abdominal wound, and the pancreas traced to the tail portion. The mesentery beyond is cut between clamp and ligature. Vessels from spleen are then isolated, ligated and divided. Little dissection is then required until the duodenum is reached. The superior pancreaticoduodenal vessels are located and great care is exercised to avoid damaging them. The pancreas is stripped from the duodenum by dry dissection. The vessels to the uncinata process are ligated and divided, and the process freed from its mesenteric attachments. The larger duct of the pancreas is then ligated close to its entry into the duodenum and the pancreas is removed. Special care must be exercised to preserve the splenic vessels. The superior pancreaticoduodenal vessels must be left intact. Failing this, duodenal ulcer is a frequent development. If this procedure is carried out the whole gland with the exception of the portion in contact with the duodenum is, covered with mesentery. The abdominal wound is closed layer with catgut. A collodion dressing is used. The urethral orifice is exposed by a midline incision of the perineum and the edges of the wound drawn together to facilitate healing.

We have found that animals between eight and sixteen months old are the most suitable for this operation. At this age the pancreas is not so firmly fixed as it becomes later.

We first ligated, under general anesthesia, the pancreatic ducts in a number of dogs. (Blood sugar estimations on these animals were recorded from time to time. We have no record of a hyperglycemia).

The extract was prepared as follow : The dog was given lethal dose of chloroform. The degenerated pancreas was swiftly removed and sliced into a chilled mortar containing Ringer's solution. The mortar was placed in freezing mixture and the contents partially frozen. The half frozen gland was then completely macerated. The solution was filtered through paper and the filtrate, having been raised to body temperature, was injected intravenously.

We have never found it necessary to cut down on a vein under general or local anesthetic. The skin surface above the vein is shaved and the needle inserted into the vein which is dilated by compression. The dogs make very little resistance to this procedure and after the first few punctures lie quietly during the operation. Sugar injections (100 c.c. of fluid) as well as the numerous administrations of extract were conducted by this method.

We performed several experiments with the object of exhausting the zymogen granules of the pancreas. Prolonged secretin injections and vagus stimulation below the diaphragm were practiced. Fortune favored us in the first experiment. In subsequent attempts we were never able to exhaust the gland sufficiently to obtain an extract free from the disturbing effects of some constituent of pancreatic juice.

The blood sugar estimations were made by the Myers-Bailey modification of the Lewis-Benedict method. The results of this method were corroborated by the Schaffer-Hartman method as high and low percentages of blood sugar. The former method gave results which were consistently slightly higher (0.1 per cent) than those obtained by the Schaffer-Hartman method. We find the average normal blood sugar, from observations on thirty normal dogs, to be 0.90 per cent.

Hemoglobin estimations were made by the carbon-monoxide saturation method, using the du Boseq colorimeter.

RESULTS

Chart 1 contains the record of a 6,5 kilogram dog (410). This experiment is not conclusive but is interesting to us at least, since we administered the first dose of extract of degenerated pancreas to this animal. On July 11, the pancreas, with the exception of the processus uncinatus, was removed. The processus was allowed to remain until July 18. In the interval between the operations there was no hyperglycaemia or glucosuria. The curves on subsequent days show the effect produced by the removal of the pedicle. It will be noted that as the experiment progresses the percentage of blood sugar did not rise to the level usually attained in completely depancreatized animals, and also that there was a marked decrease in the daily amounts of nitrogen and sugar excreted and the volume of urine voided. The animal continued to lose weight and seemed to be entering the cachexial condition characteristic of depancreatized animals which had become infected.

The chart for July 27 shows the effect produced on the percentage of blood sugar and on the sugar excretion by the oral administration of twenty-five grams of dextrose in two hundred and fifty c.c. of water.

At 10 A.M. July 30, the percentage of blood sugar was 0.20. Four c.c. of extract of degenerated pancreas were injected intravenously. At 11 A.M. the blood sugar had fallen to 0.12 per cent. The injections of extract are shown in the chart. At 12 A.M. twenty grams of sugar in two hundred c.c. of water were given by stomach tube. The chart records the effect.

The obvious criticism of this experiment is that the animal was moribund when the effect of the extract was tried. The interesting features, which gave us great encouragement are (1) the extract caused a sudden fall in the blood sugar and (2) that in the presence of the extract the animal excreted 0.21 grams of a 20 gm. Injection in a period of five hours following the injection, in contrast to an excretion of 15.88 grams of a 25 gm. injection in the same interval, when no extract was administered.

Chart 2 is the record of dog 92, weight 11.9 kg. A complete pancreatectomy was performed on this animal at three P.M. August 11. The first injection of extract was given six hours after the operation and subsequently an injection every four hours. This extract was freshly prepared from a

ten Kg. dog whose pancreatic ducts had been ligated for ten weeks. One hundred and twenty-five c.c. of extract were prepared from the gland residue but this supply was exhausted by two P.M., August 13, after which other extracts were used. Blood samples were always taken before the injections of extract.

On August 12, the blood sugar curve shows that neither five nor eight c.c. of this extract every four hours were sufficient to counterbalance the upward trend of the percentage of sugar of the blood. At 10 P.M. the dose was increased to twelve c.c. and a marked fall is noted. The chart at 10 A.M, **August 14** records the reduction of the percentage of sugar in the blood below its normal level, as a result of extract from another degenerated gland. (The exceptionally higher values for the volume of urine and the urinary nitrogen for August 15 and 16 may be due the adulteration of the urine with vomit). **On August 15** at 10 A.M. the chart shows the effect produced by ten c.c. of the same gland extract made 0.1 per cent acid with HCl. This extract made 0.1 per cent alkaline with NaOH causes a slight reduction (August 15, 8 P.M.). The effect may be due to the alkaline.

The extract administered at **10 A.M. August 16** was neutral and made from the same degenerated gland.

On August 16 and 17 effects of extracts from normal glands were tested. A normal pancreas from a ten kg. animal was divided into three equal parts. One third was extracted with neutral saline, the second portion with 0.1 per cent HCl and the third with 0.1 per cent NaOH. On August 17 at four P.M. the neutral whole gland extract was administered. A marked fall in blood sugar resulted. The acid and alkaline extracts were injected at 12 P.M. August 17, and 7.00 A.M. August 18. The last two injections were perhaps not given a fair opportunity to develop their effects. We do not take colorimeter readings by artificial light and therefore did not have an accurate knowledge of the height of blood sugar at these times.

The conclusion from this experiment is that freshly prepared neutral or acid extracts of the whole pancreas do have a reducing effect on blood sugar, thus confirming Kleiner. It may be stated here that repeated injections of whole gland extracts cause marked thrombosis of the veins where the injections are made and a noticeable interference with kidney function. It is obvious from the chart that the whole gland extract is much weaker than that from the degenerated gland.

On August 20, we attempted to exhaust the pancreas of a nineteen kg. dog by continued injections of secretin and repeated stimulation of the vagus nerve below the diaphragm. We obtained eighty-five c.c. of pancreatic juice and considered the gland exhausted. It was swiftly removed and immediately chilled. The marked effect of injection of this material is shown on the chart at 7 P.M. August 20. **On August 21** we incubated ten c.c. of the extract and five c.c. of pancreatic juice for two hours at body temperature in alkaline solution. This solution was injected at 6 P.M. August 21. The curve shows the very slight effect produced. As a control on the above, ten c.c. of extract and five c.c. of saline were incubated under similar conditions for two hours. The chart at 10 P.M. August 21 records the marked effect of the injection of this second solution. **On August 22** at 6 P.M. eight c.c. of extract from the normal pancreas of a cat were injected. We obtained a marked anaphylactic-like reaction. The curve shows the effect upon the blood sugar.

No further injections were given to this animal after August 22. The dog died **on August 30**, nineteen days after the operation. The autopsy showed consolidation and necrosis of a large area in lower lobe of right lung, infection in right pleural sac. The operation wound was well healed. There was no sign of pancreatic tissue. The abdomen was not infected.

Chart 3 is the record of dog 408. The weight of this animal was 9 kg. The details of the experiment will be given rather fully.

The normal blood sugar of dog 408 was 0.90 per cent. Eighteen hours after pancreatectomy the percentage of sugar in the blood was 0.27. Twenty-two hours after the operation, 1 P.M. August 4, the blood sugar was 0.26 per cent. During the twenty-two hours 3.10 grams of sugar were excreted. The volume of urine was 494 c.c. At one P.M. we administered five c.c. of extract of degenerated pancreas which had been prepared four days previously and kept in cold storage. At two P.M. the blood sugar was 0.16 per cent. At three P.M. the percentage of sugar in blood had

fallen to 0.15. From one to three P.M. 0.19 grams of sugar were excreted in a volume of twenty-six c.c. of urine. Three and forty-three hundredths grams of urinary nitrogen were excreted in the twenty-four hours following the operation. The G. to N. ration for this period was 1,4:1. From 3 P.M. to 7 P.M. the percentage of sugar in the blood shows a gradual rise from 0.15 to 0.25 per cent. This latter level was maintained until 9 P.M. The chart shows slight rise in sugar excretion following the rise of blood sugar. At 9 P.M. five c.c. of extract which had been exposed to room temperature for one hour was injected intravenously. The blood sugar was reduced to a value of 0.18 per cent. The chart shows a gradual ascent from this value to 0.27 per cent. At 10 P.M. the percentage of sugar in the blood was 0.27. At this hour five c.c. of extract of liver, prepared in precisely the same manner as the pancreatic extract, were administered intravenously. One hour later the blood sugar was 0.30 per cent. This level was maintained during the following three hours. It was unaffected by an injection of 5 c.c. of extract of spleen. The chart shows the rise in volume of urine and amount of sugar excreted. At 2 P.M. (b.s. 0.3 per cent), 5 c.c. of an extract of degenerated pancreas were injected. A sharp fall in the blood sugar resulted. At 3 P.M. and again at 4 P.M. a similar dose of extract was given. The chart records the lasting effect. The 2 P.M. level of 0.30 per cent was regained twelve hours after the first injection. The hourly excretion of sugar ran approximately parallel with the percentage of sugar in the blood. Between 1 P.M. and 2 P.M. 0.52 grams were excreted. Less than 0.02 grams were excreted between 7 P.M. and 8 P.M. The highest glucose to nitrogen ratio observed in this experiment was a 3:1 value for the 22-hour interval between 2 P.M. the 6th of August and noon the following day. At 12 noon August 6 the percentage sugar in blood was 0.40 per cent. Five c.c. of boiled extract of degenerated pancreas was injected intravenously at this stage and caused no reduction of blood sugar. At twelve midnight August 6 five c.c. of extract of degenerated pancreas which had been prepared 48 hrs. previously were administered. The blood sugar fell from 0.43 per cent at 12 P.M. to 0.37 per cent at 1 A.M. Five c.c. doses were given at 1, 2 and 3 A.M. and a twenty-five c.c. dose at 4 A.M. The chart shows the reduction in blood sugar to a normal level and the beginning of an upward trend five hours after the last injection of extract. The animal died at 12 A.M. August 7.

A brief description of the clinical condition of the animal at various stages of the experiment is necessary for the correct interpretation of the above results. The animal made a good postoperative recovery and was able to retain water and meat after the second day following the operation. On the morning of August 5 we noticed that the condition of the animal was much worse. It appeared excessively tired, did not eat, and vomited after drinking water and also after extract of spleen given intravenously. At 5 P.M. August 5 the animal appeared considerably improved. It retained water and ate meat. On August 6 at 10 P.M. the abdominal wound was moist with exudates, and the animal was not so active as on the preceding day. No marked variation from this condition was observed until 4 A.M. when 25 c.c. of extract were administered. After this injection the animal had a marked reaction and appeared to be dying. It was revived slightly by intravenous and intraperitoneal injections of warm saline. Considerable improvement was noted at 7 A.M. dog was able to stand. The improvement was short-lived. The dog died at 12 A.M. August 7. The post-mortem showed a widespread abdominal infection. There was no sign of pancreatic tissue.

The entire degenerated pancreas from one 8 kg. dog and approximately one-half the degenerated gland from a 6 kg dog was the substrate of the extract used in this experiment.

Chart 4, Dog 9, gives additional evidence on several important points which have been referred to previously. At 6 P.M., September 8, we administered ten c.c. of extract of degenerated pancreas **per rectum**. There was no reduction in blood sugar at 7 P.M. when we gave 12 c.c. of extract of exhausted gland intravenously. The chart records the effect of this and subsequent injections of the same material. At 6 A.M., September 10, we administered 15 c.c. of extract of exhausted gland per rectum. There was no effect. At 8 A.M., September 10, fifteen c.c. of extract of exhausted gland were injected intravenously. The drop in blood sugar was very marked. Twenty c.c. of exhausted gland extract, made 1 per cent alkaline with NaOH, were incubated three hours at body temperature with 10 c.c. of active pancreatic juice. This solution was neutralized and injected intravenously at 7 P.M., September 10. No reduction in blood sugar resulted. At 2 P.M., September

11, 20 c.c. of acid extract incubated for three hours at 37.5 degrees C. were injected. The curve shows the drop in blood sugar. On September 13, at 9 A.M. and 2 P.M. the effect of extracts from the partially exhausted gland of a cat is shown. This extract produces a pronounced general reaction.

We observe that extracts prepared from these more or less exhausted glands, while retaining to some extent the reducing effect upon blood and urine sugar, produce many symptoms of toxicity which are absent after injections of extracts from completely degenerated glands.

Chart 5 is the graphic record of an experiment on a 10 Kg. dog in which we have attempted to prove that the reduction of the percentage sugar in the blood is not a dilution phenomenon. Our plan of campaign was to inject at a given hour on the first day (2 P.M. October 7), 100 c.c. of isotonic saline. (1). On the second day at the same hour the animal received 100 c.c. of 10 per cent sugar solution (2). Extract (3) (10 and 15 c.c. doses) was given one hour, and a second dose thirty minutes before the corresponding hour on the third day and 70 c.c. of distilled water containing 10 gm. of sugar were injected on the hour (4). Extract in 20 c.c. doses was injected at 3,4,5,6 and 7 P.M. (5). To interpret correctly the curve for this day, a brief description of extracts (3) and (5) is necessary. The pancreas from which these extracts were made was not completely degenerated. The pancreatic ducts of the animal had been tied six weeks. Extract (3) was made from the processus uncinatus. Extract (5) was made from the remainder of the gland. The extract from the uncinata process was much weaker than the latter. In the four hours following the first injection of sugar we recovered 9.94 grams in the urine. In the corresponding period on the following day after the injection of sugar plus extract 4.49 grams were recovered. Had we used the more powerful extract first, the reducing action might have been even more strikingly demonstrated.

We were surprised that we did not secure a raised blood sugar one hour after the first injection of sugar. The rise after the second injection was very marked. We gave the animal one day's rest and repeated the consecutive injections with the same results as above. The interpretation of the results of the first of the later injections is complicated by an unexplainably high percentage of sugar present before the injection. This phenomenon cannot be wholly explained by the rate of output of sugar since on the fourth injection, the first hour excretion was the maximum of the series and we did obtain a definite rise in blood sugar. An injection of 1 gram of sugar per kg. Given to a normal dog showed a pronounced rise in percentage sugar of the blood after a 15-minute interval. This hyperglycaemia rapidly subsided and at the end of an hour the blood sugar had regained its normal level ; 2.29 grams of sugar were excreted.

Hemoglobin estimations were made (1) one hour after the first sugar injection, (2) just before the first injection of extract and (3) at 12 P.M., Oct. 9. The blood sugars at these times were 0.33 per cent, 0.35 per cent and 0.09 per cent respectively. The hemoglobin was identical at the second and third determinations ; a slightly lower value was obtained at the first determination.

Chart 6 is the record of a short, but very interesting experiment which again demonstrates the remarkable effect of the extract of degenerated pancreas upon the power of a diabetic animal to retain sugar. On Nov. 8 at 11 A.M. (b.s. 35 per cent), 10 gm of sugar were injected intravenously. The curve shows the rise in blood sugar. In the four hours following the injection, 10.88 gm of sugar were excreted. From 3 to 9 P.M. 78 c.c. of dilute extract were injected in 13 c.c. doses. At 9 P.M. (b.s. 0.09 per cent), 10 gm of sugar were injected. The curve shows the effect on blood sugar and sugar excretion. The effect of partially degenerated gland extract, 5 weeks after ligation of the ducts, upon the kidneys is shown here. This extract may produce a raised threshold to sugar or a condition of anuria, as in this experiment. Hemoglobin estimations before and after administration of extract were identical. Duodenal ulcer was the cause of the early termination of the experiment.

A more detailed description of the histologic sections obtained during our experiments will be included in a subsequent communication. Suffice it here to note that **the pancreatic tissue removed after seven to ten weeks' degeneration shows an abundance of healthy islets, and a complete replacement of the acini with fibrous tissue.**

In the course of our experiments we have administered over seventy-five doses of extract from degenerated pancreatic tissue to ten different diabetic animals. Since the extract has always

produced a reduction of the percentage sugar of the blood and of the sugar excreted in the urine, we feel justified in stating that this extract contains the internal secretion of the pancreas. Some of our recent experiments, which are not yet completed, give, in addition to still more conclusive evidence regarding the sugar retaining power of diabetic animal treated with extract, some interesting facts regarding the chemical nature of the active principle of the internal secretion. These results, together with a study of the respiratory exchange in diabetic animals before and after administration of extract, will be reported in a subsequent communication.

We have always observed a distinct improvement in the clinical condition of diabetic dogs after administration of extract of degenerated pancreas, but it is very obvious that the results of our experimental work, as reported in this paper do not at present justify the therapeutic administration of degenerated gland extracts to cases of diabetes mellitus in the clinic.

CONCLUSIONS

The results of the experimental work reported in this article may be summarized as follows :

Intravenous injections of extract from dog's pancreas, removed from seven to ten weeks after ligation of the ducts, invariably exercises a reducing influence upon the percentage sugar of the blood and the amount of sugar excreted in the urine.

Rectal injections are not effective.

The extent and duration of the reduction varies directly with the amount of extract injected.

Pancreatic juice destroys the active principle of the extract.

That the reducing action is not a dilution phenomenon is indicated by the following facts (1) hemoglobin estimations before and after administration of extract are identical ; (2) injections of large quantities of saline do not effect the blood sugar ; (3) similar quantities of extracts of other tissues do not cause a reduction of blood sugar.

Extract made 0.1 per cent acid is effectual in lowering the blood sugar.

The presence of extract enables a diabetic animal to retain a much greater percentage of injected sugar than it would otherwise.

Extract prepared in neutral saline and kept in cold storage retains its potency for at least seven days.

Boiled extract has no effect on the reduction of blood sugar.

We wish to express our gratitude to Professor Macleod for helpful suggestions and laboratory facilities and to Professor V. E. Henderson for his interest and support.

Bibliography

1. Baron – Surgery, Gynecology and Obstetrics, XXXI, No. 5, p. 437
2. Mering and Minkovski – Arch. F. expert. Path. U Pharmakol., 1889, XXVI, p.371
3. Arnozant and Vaillard – Arch. De Physiol. Norm. Et Path. Paris, 1884, III, p. 287
4. Scobolew – Arch. F. path. Anat. Etc., Berlin, 1902, clxVIII, 91
5. Lewaschew – Arch. U. Entwicklungsgesch., Bonn, 1886, XXVI, 453
6. Laguesse – Journal de Physiol. Et de path. Gen. XII, 1911, 5-8
7. Opie – Johns Hopkings Hosp. Bull., 1901, XII, 263-264
8. Scobolew – Virchows Arch. F. path. Anat., 1902, clxVIII, 91-128
9. MacCallum W.G. – Bull. Johns Hopkings Hosp., 1909, XX, 225
10. Kirkbridge – Jour. Exp. Med., 1912, XV, 101
11. Lane – Am. Jour. Anat., 1907, VII, 409
12. Kamimura – Mitt. Med. Fak. D. Univ. Zu Tokyo, 1917, XVII, 95
13. Minkovski – Glycosuria and Diabetes, F.M. Allen, p.813
14. Knowlton and Starling – Jour. Physiol., 1912, XIV, 146
15. McLeod and Pearce – Zentralbl. F. Physiol., 1913, XXVI, 1311
16. Patterson and Starling – Jour. Physiol., 1919, XIXII, 135

17. Murlin – Jour. Biol. Chem., 1913, XV, 365
18. Kleiner – Jour. Biol. Chem., 1919, XI, 153
19. Paulesco – Comp. Rend. De Soc. De Biol., July 23, 1921
20. Hedon – Comp. Rend. De Soc. De Biol., 1909, IXVI, 621 – 624
21. Myers – Bailey – Jour. Biol. Chem., 1916, XXIV, 213
22. Schaffer – Hartmann – Jour. Biol. Chem., 1920 – 1, p.349

RECHERCHE SUR LE RÔLE DU PANCRÉAS DANS L'ASSIMILATION NUTRITIVE

Par le Dr. N. C. PAULESCO

Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Bucarest

Le rôle physiologique du pancréas, en tant que glande digestive, a été mis en évidence par **CLAUDE BERNARD**, et, en tant que glande assimilatrice, par **LANCEREAUX**. Plus tard, une multitude de chercheurs, de divers pays, ont confirmé et précisé ces géniales découvertes françaises.

A côté des derniers ouvriers qui ont suivi le chemin tracé par **LANCEREAUX**, je viens apporter une modeste contribution à l'achèvement d'un aussi splendide édifice scientifique.

Je commencerai par exposer mes expériences sur l'action de l'extrait pancréatique injecté dans le sang, je continuerai par décrire une méthode de traitement du diabète, de l'obésité et de l'acidose, méthode qui est issue de ces recherches expérimentales, et je finirai par donner une théorie personnelle sur la pathogénie du diabète et sur le rôle du pancréas dans l'assimilation.

I.- Action de l'extrait pancréatique injecté dans le sang, chez un animal diabétique

Pour étudier expérimentalement l'action de l'extrait pancréatique injecté dans le sang, il faut avoir :

1. un animal privé totalement de pancréas,
2. un extrait pancréatique stérile.

I. Pour pratiquer l'ablation complète du pancréas, nous avons eu recours à un procédé personnel qui se trouve décrit dans notre **Traité de Physiologie Médicale** (1).

II.- Pour obtenir un extrait pancréatique, stérile autant que possible, on prend un chien jeune et vigoureux et on extirpe complètement le pancréas. Puis, en prenant des précautions minutieuses d'asepsie, en hache cette glande dans un broyeur Latapie, stérilisé au four et on ajoute, à ce hachis, dix fois son poids d'eau distillée stérilisée et, après l'avoir agité à plusieurs reprises, on le place à la glacière. Au bout de 24 heures, on filtre ce hachis à travers une double compresse de tarlatane stérilisée, et on ajoute, au filtratum, 7 pour 1000 de NaCl. Ainsi préparé, l'extrait est introduit dans une burette de Mohr, stérilisée, reliée, par un tube en caoutchouc, à une canule. Il est poussé dans une veine jugulaire par l'action de la pensanteur, avec une vitesse moyenne de 100 cc. pour 15 à 20 minutes. L'injection peut aussi être effectuée à l'aide d'une grande seringue Record (20 cc.) stérilisée.

L'extirpation totale du pancreas produit, en plus des troubles digestifs, trois sortes d'effets, qui constituent les symptômes capitaux du diabète :

- Une augmentation de la proportion de la glycose dans le sang (hyperglycémie), et son apparition dans l'urine (glycosurie) ;
- Une augmentation de la proportion de l'urée dans le sang et dans l'urine ;
- Une augmentation de la proportion des corps acétoniques dans le sang et dans l'urine.

Nous examinerons successivement l'influence de l'injection intraveineuse d'extrait pancréatique sur les proportions de ces trois substances, dans le sang et dans l'urine.

I. - GLYCOSE

Méthode et technique

Avant l'injection de l'extrait pancréatique, on retire, d'une carotide ou d'une veine jugulaire, 25 cc. de sang, pour doser la glycose. Immédiatement après l'injection, on reprend 25 cc. de sang, pour doser la glycose. Puis on répète les prises de sang un quart d'heure, une demi-heure, une heure

plus tard, et ainsi de suite. Au bout de 24 heures, on prend encore 25 cc. de sang pour doser la glycose.

La séparation de la glycose du sang se fait par de l'alcool à 96 grades (dix volumes). Son dosage s'effectue par le procédé de PFLUGER (1). Le dosage de la glycose dans l'urine se fait par le procédé de **CL. BERNARD (2)**.

Faits expérimentaux :

I. Si, chez un animal rendu diabétique, par l'ablation du pancréas, on injecte, dans une veine jugulaire, un extrait pancréatique, on constate une diminution ou même une suppression passagère de l'hyperglycémie, qui peut être remplacée par l'hypoglycémie, et aussi une diminution ou même une suppression passagère de la glycosurie.

L'expérience suivante, prise entre plusieurs semblables, servira de preuve.

Expérience I. – 12 novembre. – Chien jeune, qui pèse 6500 gr., est mis dans une cage pour recueillir les urines. Température : 38.5 grades. On lui donne, chaque jour, 500 gr. de pain de maïs et de l'eau à volonté.

24 novembre – L'animal pèse 5600 gr. Température : 38,5 grades..

Depuis hier, il a rendu 150 cc. d'urine, qui ne contient pas de sucre. Densité : 1031. Urée : 1,65 gr (13 gr. pour 1000 cc.). On l'endort au chloroforme, et on prend de la veine jugulaire, 25 cc. de sang, qui renferme, pour 1000 cc., 0,7 gr. de glycose. Puis on enlève tout le pancréas. Après l'opération, la température descend à 35 grades ; mais une heure plus tard, elle remonte à 35,5 grades. Le pancréas extirpé est haché au broyeur Latapie. Le hachis pèse 5 gr. On lui ajoute 100 cc. d'eau distillée et on le met à la glacière.

25 novembre – L'état général du chien est très bon.

On prend le hachis du pancréas, qui est resté 24 h. à la glacière, avec de l'eau distillée ; on le filtre à travers une double compresse de tarlatane et on lui ajoute 0.7 gr. de NaCl.

On endort l'animal et on tire de la carotide, 25 cc. de sang qui contient, pour 1000 cc., 1.58 gr. de glycose. On met, dans une veine jugulaire externe, une canule, par laquelle on injecte le filtratum (100 cc.), en 28 minutes. À la fin de l'injection, on retire, de la carotide, 25 cc. de sang, qui renferme, pour 1000 cc., 1,40 gr. de glycose. Un quart d'heure après, on reprend, de la carotide, 25 cc. de sang, qui contient, pour 1000 cc., 1.04 gr. de glycose.

Une heure plus tard, on retire, de la carotide, 25 cc. de sang, qui renferme, pour 1000 cc., 0,26 gr de glycose.

Urines. Depuis hier, le chien a rendu 140 cc. d'urine. Densité : 1035. Sucre : abondant. Uree : 2.55 gr (18.5 gr. pour 1000 cc.).

Avant l'injection, on sonde le chien et on obtient 67 cc. d'urine. Densité : 1060. Sucre : 4.69 gr. (70 gr. pour 1000 cc.) Urée : 2.278 gr. (34 gr. pour 1000 cc).

Une heure après l'injection, on le sonde de nouveau et on obtient 5 cc. d'urine, qui **ne réduit plus du tout** la liqueur cupro-potassique.

Température. A 10 h. : 38.2 grades ; à 12 h : 38.4 grades ; à 14 h. : 38.4 grades ; à 15 h 39 grades. Un quart d'heure après l'injection : 38.1 grades ; une heure après l'injection : 37.2 grades.

L'animal est mort pendant la nuit.

Autopsie. Pas de suppuration. L'extirpation du pancréas est totale. Le foie est pâle, jaunâtre. La vessie est vide. Les poumons sont normaux.

Résultats. Les résultants se trouvent consignés dans le tableau suivant :

Les mêmes effets, c'est-à-dire une diminution ou même une suppression passagère de l'hyperglycémie et de la glycosurie, s'observe aussi lorsqu'on injecté l'extrait pancréatique, non plus dans une veine périphérique, mais dans une branche de la veine porte, par exemple dans une veinule mésentérique ou dans une veinule splénique.

Cela montre que le passage à travers le foie n'entrave pas l'action de l'extrait pancréatique. D'ailleurs, à l'état normal, le pancréas verse son sang dans la veine splénique et dans d'autres branches intestinales de la veine porte.

Comme preuve démontrant ce que nous venons d'affirmer, nous apportons l'expérience VI (v. page 29).

II.— L'effet de l'extrait pancréatique sur la glycémie et la glycosurie, commence immédiatement après l'injection (voyez l'expérience précédente). Il atteint son maximum au bout de deux heures, et se prolonge pendant environ douze heures.

Comme preuve, nous apportons les deux expériences suivantes.

Expérience II. – 29 novembre. – Chien jeune, qui pèse 8200 gr., est mis dans une cage, pour recueillir les urines.

2 décembre. – L'animal pèse 7600 gr. température : 38.5 grades.

Depuis hier, il a rendu 235 cc. d'urine, qui ne contient pas de sucre. Densité : 1029. Urée : 5.9925 gr. (25.5 gr. pour 1000 cc.).

On l'endort au chloroforme et on prend, de la veine jugulaire, 25 cc. de sang qui contient, pour 1000 cc., 1.22 gr. de glycose. Puis, on enlève totalement le pancreas. Après l'opération, la température descend à 34.2 grades.

Le pancreas extirpé est haché au broyeur Latapie. Le hachis pèse 20 gr. On lui ajoute 100 cc. d'eau distillée et on le met à la glacière.

3 décembre – L'état général du chien est très bon.

On prend le hachis du pancréas, qui est resté 24 h. à la glacière, avec de l'eau distillée ; on lui ajoute 0.7 gr. de NaCl, et on le filtre à travers une double compresse de tarlatane. On prend 70 cc. du filtratum.

On endort l'animal et on extrait, de la carotide, 25 cc. du sang, qui contient, pour 1000, 2.70 gr. de glycose. On met, dans une veine jugulaire externe, une canule, par laquelle on injecte le filtratum (70 cc.) en 22 minutes. Une heure après la fin de l'injection, on reprend, de la carotide, 25 cc. de sang, qui renferme, pour 1000 cc., 1.58 gr. de glycose.

Deux heures après l'injection, on reprend, de la carotide, 25 cc. de sang, qui contient, pour 1000 cc., 1.04 de glycose.

Urines. Depuis hier, le chien a rendu 200 cc. d'urine trouble (probablement mélangée avec des matières vomies). Densité : 1020.

Avant l'injection, on sonde l'animal et on obtient 180 cc. d'urine. Densité : 1060. Sucre : 11.79 gr. (65.500 pour 1000 cc.) Urée : 6.48 gr. (36 gr. pour 1000 cc.). Après l'injection, on sonde de nouveau le chien et on obtient 5 cc. d'urine. Sucre : 0.35 gr. (70 gr. pour 1000 cc.).

Deux heures après l'injection, on sonde encore l'animal et on obtient 10 cc. d'urine. Sucre : 0.175 gr. (17.5 gr pour 1000 cc.). Urée : 0.325 gr. (32.5 gr. pour 1000 cc.).

Température. A 10 h : 38 grades ; à 13 h : 38.2 grades ; à 16 h : 38.2 grades ; à 18 h. 30 (après l'injection) : 38.2 grades ; à 20 h. : 38.8 grades.

4 décembre. – L'état est excellent. Le chien a mangé 55 gr. de pain et a bu 300 cc. d'eau.

Température : à 13 h : 38.2 grades ; à 16 h. : 38.2 grades.

On prend de la carotide 25 cc. de sang, qui contient, pour 1000 cc., 2.08 gr. de glycose. L'animal a été sondé. On a obtenu 130 cc. d'urine. Densité : 1070. Sucre : 7.085 gr. (54.5 gr. pour 1000 cc.). Urée : 8.125 gr. (62.5 gr. pour 1000 cc.).

5 décembre. – L'état général est toujours bon. L'animal a mangé 20 gr. de pain ; mais il n'a pas bu de l'eau. Il a rendu 120 cc. d'urine. Densité : 1080. Sucre : 8.9 gr. (74 gr. pour 1000 cc.). Urée : 7.26 gr. (60.5 gr. pour 1000 cc.).

6 décembre. – L'état général se maintient bon. Le chien a été sondé. On a obtenu 155 cc. d'urine. Densité : 1070. Sucre : 12.865 gr. (83 gr. pour 1000 cc.). Urée : 9.61 gr. (60 gr. pour 1000 cc.). On prend, de la carotide, 25 cc. de sang, qui contient, pour 1000 cc., 2.62 gr. de glycose. Le chien est tué par la saignée.

Autopsie. Pas de suppuration, ni à la plaie abdominale, ni dans le ventre, où l'épiploon est venu remplacer le pancréas, totalement absent. Le foie est pâle, jaunâtre. Les poumons sont normaux. La vessie est vide.

Résultats. – Les resultants se trouvent dans le tableau suivant :

Expérience III. – 20 décembre. – Chien jaune, qui pèse 9500 gr., est mis dans une cage, pour recueillir les urines.

22 décembre. – L'animal pèse 9500 gr. Température : 38.6 grades. On l'endort au chloroforme et on prend, de la veine jugulaire, 25 cc. de sang, qui contient, pour 1000 cc., 0.88 gr. de glycose. Puis on pratique l'ablation totale du pancréas. Après l'opération, la température descend à 34.5 grades.

Le pancréas extirpé est haché au broyeur Latapie. Le hachis pèse 12.5 gr. On lui ajoute 125 cc. d'eau distillée et on le met à la glacière.

Depuis qu'il est dans la cage (48 heures), le chien a rendu seulement aujourd'hui (avant l'opération) 450 cc. d'urine, qui ne contient pas de sucre. Densité : 1026. Urée : 11.475 gr. (25.5 gr. pour 1000 cc.)

23 décembre. – L'état général du chien est très bon.

On prend le hachis du pancréas, qui est resté 24 h. à la glacière, avec de l'eau distillée, et on lui ajoute 0.9 gr. de NaCl. Puis on le filtre à travers une double compresse de tarlatane.

On endort l'animal et on prend, de la carotide, 25 cc. de sang, qui contient, pour 1000 cc., 2,62 gr. de glycose. On met, dans une veine jugulaire, une canule, par laquelle on injecte le filtratum, en 22 minutes. Cette injection a été commencée à 10 h. 30 et terminée à 10 h.52.

Une heure après la fin de l'injection (à midi), on reprend, de la carotide, 25 cc. de sang, qui contient, pour 1000 cc., 1,40 gr. de glycose.

Huit heures après la fin de l'injection (à 18 h.30), on reprend de la carotide 25 cc. de sang, qui renferme pour 1000 cc., 1.40 gr. de glycose.

Urines. Depuis hier, le chien a rendu 500 cc. d'urine. Densité : 1032. Sucre : 28.5 gr. (57 gr. pour 1000 cc.). Urée : 17,5 gr. (35 gr. pour 1000 cc.). Une heure après la fin de l'injection (à midi), on sonde l'animal et on obtient 20 cc. d'urine. Sucre : 0.4 gr. (20 gr. pour 1000 cc.). Urée : 0.24 gr. (12 gr. pour 1000 cc.).

Six heures après la fin de l'injection (à 16 h 30), on sonde de nouveau le chien et on obtient 90 cc. d'urine. Densité : 1020. Sucre : 0.1039 gr. (1.155 gr. pour 1000 cc.). Urée : 2.52 gr. (28 gr. pour 1000 cc.)

Huit heures après la fin de l'injection (à 18 h. 30), on sonde encore une fois l'animal et on obtient 30 cc. d'urine. Sucre : 0.078 gr. (2.62 gr. pour 1000 cc.) Urée : 0.78 gr. (26 gr. pour 1000 cc.)

Température. A 10 h 30 : 38.7 ; à 11 h. (après l'injection) ; 36.3 à 12 h.: 38 grades ; à 6 h. 30 : 39.1 grades ; à 18 h 30 : 39.1 grades ; à 19 h 30 : 38.9 grades. Le chien a bu 200 cc. d'eau.

24 décembre. – L'état général est bon.

On endort l'animal et on prend, de la carotide, 25 cc. de sang, qui contient, pour 1000 cc., 2.96 gr. de glycose.

Urines. Depuis hier, le chien a rendu 500 cc. d'urine. Densité : 1050. Sucre : 24 gr. (48 pour 1000 cc.). Urée : 24.25 gr. (48.5 pour 1000 cc.);

Température. A 10 h. : 38.9; 0224 12 h. : 38.9 ; à 15 h. : 39 ; à 17 h. : 39. Le chien a bu 450 cc. d'eau et a mangé 30 gr. de pain.

L'animal a servi ensuite à une autre expérience.

Résultats. – Les résultants se trouvent consignés dans le tableau suivant :

III – L'effet de l'extrait pancréatique sur la glycémie et la glycosurie, varie avec la quantité de la glande employée pour le préparer. Ainsi, avec un tiers de pancréas on obtient une diminution peu sensible de l'hyperglycémie et de la glycosurie, tandis qu'avec tiers de cette glande la diminution est beaucoup plus accentuée.

Comme preuve nous apportons l'expérience suivante.

Expérience IV. – 19 février. – Chien adulte, qui pèse 18000 gr., a été mis dans une cage, pour recueillir les urines.

23 février. – L'animal pèse toujours 18000 gr. Température : 37.9 grades.

On le sonde et on obtient 330 cc. d'urine, qui ne contient pas de sucre. Densité : 1043. Urée : 21.75 gr. (72.5 gr. pour 1000 cc.). A 16 h 30', on l'endort au chloroforme, et on prend, de la veine jugulaire, 25 cc. de sang, qui contient, pour 1000 cc., 0,4 gr. de glycose. Puis on pratique l'ablation totale du pancréas. La glande enlevée est hachée au broyeur Lapatie. Le hachis pèse 15 gr. On lui ajoute 100 cc. d'eau distillée et on met à la glacière.

24 février. – L'état général du chien est très bon.

On prend le hachis du pancréas, qui est resté 24 h. à la glacière, et on lui ajoute encore 50 cc. d'eau diluée. On le filtre à travers une double compresse fine.

A 16 h., on prend, de la veine jugulaire, 25 cc. de sang, qui contient, pour 1000 cc., 1,40 gr. de glycose.

A 17 h., on injecte dans la veine jugulaire, avec une seringue Record 50 cc. d'extrait pancréatique, qui provient de 5 gr. de pancréas. L'injection a duré 10 minutes.

A 18 h., on prend, de la veine jugulaire, 25 cc. de sang, qui contient, pour 1000 cc., 1.04 gr. de glycose.

A 19 h., on prend, de la veine jugulaire, 25 cc., de sang, qui renferme, pour 1000 cc., 1.10 gr. de glycose.

Urines. Le chien a été sondé à 16 h., et on a obtenu 350 cc. d'urine. Densité : 1062. Sucre 15.89 gr. (45.40 gr. pour 1000 cc.) Urée : 25.20 gr. (72 gr. pour 1000 cc.)

A 19 h., deux heures après l'injection, l'animal a été sondé de nouveau et on a obtenu 65 cc. d'urine. Densité : 1052. Sucre : 3.601 gr (55.40 gr. pour 1000 cc.) Urée : 4.095 gr. (63 gr. pour 1000 cc.)

Température : A 10 h : 38.2 grades: a 14 h : 38.3 ; a 17 h : 38.2 grades. Le chien a bu 200 cc. d'eau ; mais on ne lui a pas donné de pain.

25 février . – Le chien pèse 16700 gr. Son état général est très bon.

A 16 h 30 on prend, de la veine jugulaire, 25 cc. de sang, qui contient, pour 1000 cc., 2.10 gr. de glycose. Immédiatement après, on injecte, dans la veine jugulaire, avec une seringue Record, le reste de 100 cc. d'extrait pancréatique, conservé à la glacière, et qui provient de 10 gr. de pancréas de chien. L'injection a duré 10 minutes.

À 17 h 30, on prend, de la veine jugulaire, 25 cc. de sang, qui contient, pour 1000 cc., 1.66 gr. de glycose.

À 18 h 30, on prend, de la veine jugulaire, 25 cc de sang, qui renferme, pour 1000 cc., 1.30 gr. de glycose.

À 19 h 30, on prend de la veine jugulaire, 25 cc. de sang, qui contient, pour 1000 cc., 1.12 gr. de glycose.

Urines. Le chien a rendu spontanément 300 cc. d'urine. Densité : 1050. Urée : 15.3 gr (51 gr. pour 1000 cc.)

À 16 h 30 (avant l'injection), il a été sondé et a emis 180 cc. d'urine. Densité : 1060. Sucre : 15 gr. (83.32 gr. pour 1000 cc.). Urée : 8.73 gr. (48.5 gr. pour 1000 cc.).

À 18 h 30 (deux heures après l'injection), on l'a sondé et on a obtenu 35 cc d'urine. Densité : 1049. Sucre : 1,4 gr. (40 gr. pour 1000 cc.) Urée : 2.24 gr. (64 gr. pour 1000 cc.).

À 19 h 30 (trois heures après l'injection), on l'a sondé de nouveau et on a obtenu 10 cc. d'urine, qui contient 0.152 gr de sucre (15.2 gr. pour 1000 cc.)

Température. A 12 h : 38.5 grades ; a 15 h : 38.7 grades ; a 17 h : 39 grades ; a 19 h 30 : 39.4 grades. L'animal a bu 400 cc. d'eau ; mais on ne lui a pas donné du pain.

26 février – L'état général du chien est excellent.

À 16 h., on prend de la veine jugulaire, 25 cc. de sang, qui contient, pour 1000 cc., 2,28 gr. de glycose.

À 16 h 30, on sonde l'animal et on obtient 145 cc. d'urine. Densité : 1047. Sucre : 8.033 gr. (55.40 gr. pour 1000 cc.). Urée : 5.365 gr. (37 gr. pour 1000 cc.). Mais le chien avait déjà rendus spontanément 310 cc. d'urine. Densité : 1056. Urée : 16.585 gr. (53.50 gr. pour 1000 cc.).

Température. A 10 h : 38.3 degrés ; a 14 h : 38.2 degrés ; a 17 h : 38.2 degrés.

Le chien a servi ensuite à une autre expérience.

Résultats : Les résultats se trouvent consignés dans le tableau suivant :

II. UREE – Méthode et technique

Avant l'injection de l'extrait pancréatique, on prend, d'une carotide ou d'une veine jugulaire, 10 cc. de sang pour doser l'urée.

Une heure après l'injection, on reprend 10 cc. de sang pour doser l'urée. Puis on répète les prises de sang, deux heures, trois heures plus tard, et ainsi de suite.

À bout de 24 heures, on prend encore 10 cc. de sang, pour doser l'urée.

La séparation de l'urée du sang se fait par de l'alcool a 96 degrés (dix volumes). Son dosage dans le sang et dans l'urine s'effectue à l'aide de l'hypobromite de soude.

Faits expérimentaux –

Si chez un animal diabétique par l'ablation du pancréas, on injecte, dans une veine jugulaire, un extrait pancréatique, on constate une diminution considerable de l'urée sanguine, ainsi que de l'urée urinaire.

Comme preuves, nous apportons les deux expériences suivantes.

Expérience V. – 29 décembre – Chienne jeune, qui pèse 10700 gr., est mise dans une cage, pour recueillir les urines.

30 décembre. – Température : 38.5 grades.

On endort l'animal au chloroforme et on prend, de la veine jugulaire, 25 cc. de sang, qui contient, pour 1000 cc., 1.04 gr. de glycose. On prend aussi, de la même veine, 10 cc. de sang, qui renferme, pour 1000 cc., 0.35 gr. d'urée. Puis on pratique l'extirpation totale du pancréas. Après l'opération, la température est descendue à 35.4 grades.

Le pancréas extirpé est haché au broyeur Latapie. Le hachis pèse 13 gr. On lui ajoute 130 cc. d'eau distillée et on le met à la glacière.

Urines. La chienne n'a pas uriné depuis 24 heures, bien que sa vessie soit pleine d'urine. En vain on a pressé sur le bas ventre, pour provoquer la miction. Les tentatives de sondage sont demeurées inefficaces. Cependant, pendant l'opération, elle a émis 20 cc. d'urine, qui ne contient pas de sucre et qui renferme 0.636 gr. d'urée (31.80 gr. pour 1000 cc.)

31 décembre – L'état général de la chienne est bon. On prend le hachis du pancréas, qui est resté 24 h. à la glacière, avec de l'eau distillée ; on lui ajoute 0.9 gr. de NaCl et on le filtre à travers une double compresse de tarlatane.

On endort l'animal et on prend, de la carotide, 25 cc. de sang, qui contient pour 1000 cc., 2 gr. de glycose. On prend aussi, de la même artère, 10 cc. de sang qui renferme, pour 1000 cc., 0,75 gr. d'urée. On met, dans une veine jugulaire, une canule par laquelle on injecte le filtratum (100 cc.), en 15 minutes.

Une heure après la fin de l'injection, on reprend de la carotide 25 cc. de sang, qui contient, pour 1000 cc., 1,74 gr. de glycose. On prend aussi, de la même artère, 10 cc. de sang, qui renferme, pour 1000 cc., 0,65 gr. d'urée.

Urines. Avant l'injection, la chienne a rendu 200 cc. d'urine. Densité : 1060. Sucre : 3.48 gr. (17.40 gr. pour 1000 cc.) Urée : 5.50 gr. (27.50 gr. pour 1000 cc.).

Température. A 9 h 30 : 38.9 grades; a 12 h. : 39 grades ; a 14 h 30 : 39 grades ; a 17 h 30 : 38.8 grades ; a 18 h 30 : 37 grades (après l'injection). La chienne a bu 250 cc. d'eau.

1er janvier – A 8 h.30, c'est-à-dire 14 heures après l'injection, on prend, de la carotide, 25 cc. de sang, qui contient pour 1000 cc., 2 gr. de glycose. On prend aussi, de la même artère, 10 cc. de sang, qui renferme, pour 1000 cc., 0.85 gr. d'urée.

A midi, c'est-à-dire 18 heures après l'injection, on prend, de la carotide, 25 cc., de sang, qui contient, pour 1000 cc., 2,70 gr. de glycose. On prend aussi, de la même artère, 10 cc. de sang, qui renferme, pour 1000 cc., 1.125 gr. d'urée.

Ensuite, l'animal a servi à une autre expérience.

Résultats. – Les résultats se trouvent consignés dans le tableau suivant :

Expérience VI. – 17 janvier. – Chien adulte, qui pèse 13300 gr., est mis dans une cage, pour recueillir les urines.

21 janvier. – L'animal pèse 12700 gr. La température est de 38.3 grades.

Urines. Depuis hier, l'animal a rendu spontanément 325 cc. d'urine. Il a été sondé, à 16 h., et a émis encore 75 cc. d'urine. Les deux urines, qui ne contiennent pas de sucre, ont été mélangées. Quantité : 400 cc. Densité : 1010. Urée : 6 gr. (15 gr. pour 1000 cc.).

Le chien a bu 250 cc. d'eau.

A 18 h 30, on l'endort au chloroforme et on prend de la veine jugulaire, 25 cc. de sang qui contient, pour 1000 cc., 0,96 gr. de glycose. On prend aussi, de la même veine, 10 cc. de sang, qui renferme, pour 1000 cc., 0.5 gr. d'urée. Puis on pratique l'ablation totale du pancréas. Après l'opération, la température est descendue à 34.5 grades. Le pancréas extirpé est haché au broyeur Latapie. Le hachis pèse 8 gr. On lui ajoute 100 cc. d'eau distillée et on met à la glacière.

22 janvier. – L'état général du chien est très bon.

A 16 h, on endort l'animal au chloroforme et on prend, de la carotide, 25 cc., de sang qui contient, pour 1000 cc., 1.56 gr de glycose. On prend aussi, de la même artère, 10 cc. de sang, qui renferme, pour 1000 cc., 1.2 gr. d'urée. L'extrait pancréatique, préparé hier et qui est resté 24 h. à la glacière, est filtré à travers une double compresse de tarlatane. On lui ajoute 0.7 gr. de NaCl et on injecte dans une veine splénique. L'injection a duré 17 minutes. Une heure après la fin de l'injection, on reprend, de la carotide, 25 cc. de sang qui contient, pour 1000 cc., 0.9 gr. de glycose. On prend aussi de la même artère 10 cc. de sang, qui renferme, pour 1000 cc., 0.95 gr. d'urée.

Deux heures après l'injection, on reprend, de la carotide, 25 cc., de sang, qui contient, pour 1000 cc., 0.62 gr. de glycose. On prend aussi, de la même artère, 10 cc. de sang, qui contient, pour 1000 cc., 0.90 gr. d'urée.

Urines. Depuis hier, le chien a rendu spontanément 270 cc. d'urine, qui contient du sucre et qui a une densité de 1021. Mais cette urine est très trouble et est probablement mélangée de matière fécales et d'eau vomie.

Avant l'injection, on sonde l'animal et on obtient 160 cc. d'urine. Densité : 1054. Urée : 7.04 gr. (44 gr. pour 1000 cc.) Sucre : 3.87 gr. (24.20 gr. pour 1000).

Une heure après la fin de l'injection, on le sonde de nouveau et on retire 10 cc. d'urine. Urée : 0.14 gr. (14 gr. pour 1000 cc.) Sucre : traces non dosable.

Deux heures après la fin de l'injection, on le sonde de nouveau et on obtient 10 cc. d'urine. Urée : 0.26 gr. (26 gr. pour 1000 cc.) Sucre : traces non dosables.

Température. A 10 h : 38.3 grades ; a 11 h 30 ; 38.5 grades ; a 14 h : 38.5 grades ; a 15 h 30 : 38.5 grades. Après l'injection : 36 grades (le chien a été chloroformisé). Deux heures plus tard : 35.6 grades.

23 janvier. – L'état général du chien est satisfaisant.

A 9 h., on prend, de la carotide, 25 cc. de sang, qui contient, pour 1000 cc., 1.48 gr. de glycose. On prend aussi, de la même artère, 10 cc. de sang, qui contient, pour 1000 cc., 1.20 gr. d'urée.

Urines. On sonde le chien et on obtient 65 cc. d'urine. Densité : 1050. Urée : 3.185 gr. (49 gr. pour 1000 cc.) Sucre : très abondant.

24 janvier. – Le chien est affaibli. Température : a 10 h. : 37.5 grades ; a 13 h : 37.5 grades ; a 15 h : 37.8 grades.

A 17 h., on prend, de la carotide, 25 cc. de sang, qui contient, pour 1000 cc., 2 gr. de glycose.

On prend aussi, de la même artère, 10 cc. de sang, qui contient, pour 1000 cc., 1.80 gr. d'urée.

Urines. L'animal a rendu spontanément 300 cc. d'urine, qui est très trouble et a probablement été souillée par des matières fécales. Il est tué par la section du bulbe.

Autopsie. La plaie abdominale présente deux points de suppuration, au niveau des fils de suture. Le pancréas a été totalement enlevé. Le foie est légèrement décoloré. La rate présente un

infarctus, qui occupe un segment transversal et qui représente, a peu près, le quart de l'orange. Pas de trace de péritonite. Le vessie contient quelques centimètres cubes d'urine, qui réduit fortement la liqueur eupro-potassique.

Résultats. Les résultats se trouvent consignés dans le tableau suivant :

III – CORPS ACETONIQUES

Méthode et technique. Avant l'injection de l'extrait pancréatique, on prend d'une veine jugulaire, 25 cc. de sang, pour doser les corps acétoniques.

Une heure après l'injection, on reprend 25 cc de sang pour doser les corps acétoniques. Puis on répète les prises de sang toutes les heures, pendant un certain temps.

Aù bout de 24 heures, on prend encore 22 cc. de sang, pour doser les corps acétoniques.

Dosage des corps acétoniques dans l'urine. Pour doser les corps acétoniques de l'urine, nous avons suivi le procédé de Deniges.

Reactifs. Ce procédé nécessite l'emploi des solutions suivantes :

- Solution deci-normale d'iode. On fait dissoudre. 12.70 gr. d'iode et 25 gr. d'iodure de potassium, dans 30 cc. d'eau distillée. Ensuite on ajoute de l'eau distillée jusqu'à volume de 1 litre.
- Solution deci-normale d'hyposulfite de soude. On fait dissoudre 30 gr. d'hyposulfite de soude, pur et cristallisé, dans 1 litre d'eau. On titre cette solution, au moyen de l'iode deci-normal, en présence de l'amidon, en l'amenant, par addition d'eau, à ce que 10 cc. de la solution finale correspondent exactement à 10 cc. d'iode deci-normal.
- Empois d'amidon. On délaie 1 gr. d'amidon dans 100 cc. d'eau et on le porte à 100 degrés, sans le faire bouillir. Puis on le décante, après refroidissement et repos.

Mode opératoire. On prend 100 cc. d'urine, on les met dans un ballon d'un litre et on les additionne d'un demi-centimètre cube de SO_4H_2 . On adapte au ballon un réfrigérant et on distille rapidement, en recueillant 25 cc. de liquide. Ce distillat est mis dans un flacon d'Erlenmayer, avec 10 cc., de la solution deci-normale d'iode et 1 cc. de lessive des savonniers. On mélange et on laisse au contact au moins 5 minutes. Aù bout de ce temps, on ajoute 1 cc. de SO_4H_2 et de l'emploi d'amidon. Puis, en agitant, on laisse tomber de la solution deci-normale d'hyposulfite de soude, jusqu'à la disparition de la teinte bleue.

Si a représenté le nombre de centimètres cubes employés de la solution deci-normale d'hyposulfite, la quantité d'acetone, contenue dans un litre d'urine, sera (toutes corrections effectuées) la suivante :

$$(10 - a) \times 0.011 \text{ gr.}$$

Lorsque cette quantité est supérieure à 0.085 gr., on opérera sur un volume moindre d'urine, et on tiendra compte de ce changement dans le calcul.

Dosage des corps acétoniques dans le sang. Pour doser les corps acétoniques du sang, nous avons adapté, à ce liquide, le procédé décrit par DENIGES pour l'urine.

On reçoit, dans 175 cc. d'eau distillée, 25 cc. de sang, qui est aussi lagué et ne se coagule pas. Puis, on y ajoute un demi-centimètre cube de SO_4H_2 . On distille rapidement et on recueille 50 cc. de liquide, qu'on traite de la même façon que les 25 cc., obtenus avec l'urine. Au calcul, (10-a) est d'abord multiplié par 4 (pour avoir 100 cc. de sang) puis par 0.011 gr.

Faits expérimentaux –

Si, chez un animal diabétique par l'ablation du pancréas, on injecte, dans une veine jugulaire, un extrait pancréatique, on constate une diminution notable de l'acétonémie, ainsi que de l'acétonurie.

Comme preuve, nous apportons les deux expériences suivantes.

Expérience VII. – 12 avril. – Chien adulte, qui pèse 13800 gr., est mis dans une cage, pour recueillir les urines. On lui donne 450 gr. de pain et 250 cc. d'eau.

13 avril. – L'animal n'ayant pas rendu spontanément de l'urine, on le sonde et on obtient 170 cc. Densité : 1048. Urée : 7.99 gr. (47 gr. pour 1000). Acétone : 0.0014 gr. (0.00825 pour 1000 cc.). Cette urine ne contient pas de glycose.

A 16 h., on endort le chien au chloroforme. Puis on prend, de la veine jugulaire, 25 cc. de sang, qui renferme, pour 1000 cc., 0.88 gr. de glycose. On prend aussi, de la même veine, 25 cc. de sang, qui contient, pour 1000 cc., 0.0572 gr. d'acétone (à cause de la chloroformisation).

Puis on pratique l'extirpation totale du pancréas. Après l'opération, la température est descendue à 36.5 grades.

On ne donne au chien ni eau, ni pain.

Le pancréas extirpé est haché au broyeur Latapie. Le hachis pèse 15 gr. On lui ajoute 150 cc. d'eau distillée et on le met à la glacière.

14 avril. – L'état général du chien est très bon.

A 15 h 30, on prend, de la veine jugulaire, 25 cc. de sang, qui contient, pour 1000 cc., 1.22 gr. de glycose. On prend aussi de la même veine, 25 cc. de sang, qui renferme, pour 1000 cc., 0.0275 gr. d'acétone.

L'extrait pancréatique, préparé hier, est filtré à travers une double compresse de tarlatane. A 16 h, on injecte, dans une veine jugulaire, 125 cc. de cet extrait. L'injection a duré 20 minutes.

Deux heures plus tard (à 18 h. 20), on prend, d'une veine jugulaire, 25 cc. de sang, qui contient, pour 1000 cc., 0.32 gr. de glycose. On prend aussi, de la même veine, 25 cc. de sang, qui renferme, pour 1000 cc., 0.0165 gr. d'acétone.

Urines. Le chien a émis spontanément 50 cc. d'urine. On le sonde à 15 h 30 et on obtient 100 cc. Quantité totale : 150 cc. Densité : 1048. Urée : 10.425 gr. (69.50 gr. pour 1000 cc.) Sucre : 2.805 gr. (18.70 gr. pour 1000 cc.) Acétone : 0.00297 gr. (0.0198 gr. pour 1000 cc.)

A 18 h 25 l'animal a émis spontanément 58 cc. d'urine. Densité : 1042. Urée : 2871 gr. (49.50 pour 1000 cc.) Sucre : 0.8305 gr. (14.40 gr. pour 1000 cc.) Acétone : 0.000696 gr. (0.012 gr. pour 1000 cc.).

Température : à 14 h : 38.1 grades ; à 15 h 30 : 38.6 grades ; à 16 h 30 : 38.2 grades (après l'injection) ; à 19 h : 39.6 grades.

L'animal n'a reçu aujourd'hui ni pain, ni eau.

15 avril – L'état général du chien est satisfaisant. A 17 h., on prend, de la veine jugulaire, 25 cc. de sang, qui contient, pour 1000 cc., 1.66 gr. de glycose. On prend aussi, de la même veine, 25 cc. de sang, qui renferme, pour 1000 cc., 0.022 gr. d'acétone. Ensuite l'animal est soumis à une autre expérience.

Résultats. Les résultats se trouvent consignés dans le tableau suivant :

Expérience VIII. – **17 avril.** - Chien adulte, qui pèse 8500 gr., est mis dans une cage, pour recueillir les urines. On lui donne à boire 250 cc. d'eau.

18 avril. – L'animal est sondé et on obtient 70 cc. d'urine. Densité : 1052. Urée : 4.375 gr. (62.50 gr. pour 1000 cc.). Acétone : 0.001925 gr. (0.0275 gr. pour 1000 cc.) Cette urine ne contient pas de sucre.

A 16 h 30, on prend, de la veine jugulaire, 25 cc. de sang, qui renferme, pour 1000 cc., 0.54 gr. de glycose. On prend aussi, de la même veine 25 cc. de sang, qui renferme, pour 1000 cc., 0.0044

gr. d'acétone. Puis, on endort le chien au chloroforme, et on pratique l'extirpation totale du pancreas. Avant l'opération, la température était : 38.7 degrees. Après l'opération, elle est descendue a 35.7 grades. Deux heures plus tard, elle est remontée a 38 grades.

Le chien n'a bu, depuis 24 h., que 50 cc. d'eau. On ne lui donne plus aujourd'hui ni eau, ni pain.

Le pancréas extirpe, qui pèsait 17 gr., est haché au broyeur Latapie. Le hachis pèse 7 gr. On lui ajoute 100 cc. d'eau distillée et on le met à la glacière.

19 avril. – L'état général du chien est très bon. A 16 h., on prend, de la veine jugulaire, 25 cc. de sang, qui contient, pour 1000 cc., 1.80 gr. de glyose. On prend aussi, de la même veine, 25 cc. de sang, qui renferme, pour 1000 cc., 0.035 gr. d'acétone.

L'extrait pancréatique, préparé hier, est filtré à travers une double compresse de tarlatane. A 17 h., on injecte dans une veine jugulaire, cet extrait de tarlatane. A 17 h., on injecte dans une veine jugulaire, cet extrait (100 cc.). L'injection a duré 12 minutes. Deux heures plus tard (à 19 h 15), on prend, de la veine jugulaire, 25 cc. de sang, qui contient, pour 1000 cc., 0.44 gr. de glyose. On prend aussi, de la même veine, 25 cc. de sang, qui renferme, pour 1000 cc., 0.013 gr. d'acétone.

Urine. Le chien a emis spontanément 300 cc. d'eau. A 16 h., on le sonde et on obtient encore 50 cc. Quantité totale : 350 cc. Densité : 1056. Urée : 22.75 gr. (65.00 gr. pour 1000 cc.) Sucre : 19.25 gr. (55.55 gr. pour 1000 cc.) Acétone : 0.019 gr. (0.055 gr. pour 1000 cc.)

A 19 h15, on le sonde de nouveau ; mais, on retire que 5 cc. d'urine, qui reduit la liqueur eupro-potassique et contient, pour 1000 cc., 65 gr. d'urée.

Température : A 14 h. : 38.6 grades ; a 15 h.: 38.5; a 17 h 15 : 37.6 grades (après l'injection). Deux heures plus tard, a 19 h 15 : 41.7 ; a 20 h : 41.4 grades.

20 avril. – Le chien est morte cette nuit (probablement hier soir, pendant l'accès fébrile).

Autopsie. La plaie abdominale ne présente pas de suppuration. Le pancréas est complètement extirpé. Les autres organes ont un aspect normal. La vessie est vide.

Résultats. Les résultats se trouvent consignés dans le tableau suivant :

II. – Action de l'extrait pancréatique injecté dans le sang, chez un animal normal

Si, chez un chien normal, c'est-à-dire qui n'est pas diabétique, on injecte, dans une veine jugulaire, un extrait pancréatique, on constate une diminution sensible de la glycémie, ainsi que de l'urée sanguine et de l'urée urinaire.

Comme preuve, nous rapportons l'expérience suivante.

Expérience IX. – 12 ami. Chien adulte, qui pèse 12000 gr., est mis dans une cage pour recueillir les urines.

13 mai. – L'animal a emis spontanément, depuis 24 h., 240 cc. d'urine, qui ne contient pas de sucre. Densité : 1037. Urée : 9.60 gr. (40 gr. pour 1000 cc.) On lui donne 450 gr. de pain et 350 cc. d'eau.

14 mai. – Depuis 24 h., le chien a emis spontanément 120 cc. d'urine. A 15 h 30, il a été sondé et a rendu encore 90 cc. d'urine. Quantité totale : 210 cc. Densité : 1040. Urée : 8.40 gr. (41 gr. pour 1000 cc.). Cette urine ne renferme pas de sucre.

A 16 h., on prend de la veine jugulaire, 25 cc. de sang, qui contient, pour 1000 cc., 0.44 gr. de glyose. On prend aussi, de la même veine, 10 cc. de sang, qui renferme, pour 1000 cc., 0.65 gr. d'urée.

A 16 h 30, on injecte, dans une veine jugulaire, 100 cc. d'extrait pancréatique, qui provient d'un hachis de 10 gr. de pancréas de boeuf. Cet extrait avait été préparé la veille et conservé à la glacière. L'injection a duré 7 minutes.

Une heure plus tard (à 17 h 30), on prend, de la veine jugulaire, 25 cc. de sang, qui contient, pour 1000 cc., 0.28 gr. de glycose. On prend aussi, de la même veine, 10 cc. de sang, qui renferme, pour 1000 cc., 0.25 gr. d'urée.

Deux heures plus tard (à 18 h 30), on prend, de la veine jugulaire, 25 cc. de sang, qui contient, pour 1000 cc., 0.44 gr. de glycose. On prend aussi, de la même veine, 10 cc. de sang, qui renferme, pour 1000 cc., 0.65 gr. d'urée.

Trois heures plus tard (à 19 h 30), on prend, de la veine jugulaire, 25 cc. de sang, qui contient, pour 1000 cc., 0.44 gr. de glycose. On prend aussi, de la même veine, 10 cc. de sang, qui renferme, pour 1000 cc., 0.70 gr. d'urée.

Urines. Le chien a été sondé à 17 h 30 et à 18 h 30; mais, à chaque fois, on n'a pu obtenir que quelques gouttes d'urine. Il a été sondé, encore à 19 h 30, et a émis 5 cc d'urine, qui renferme pas de sucre, et qui contient pour 1000 cc., 9.50 gr. d'urée.

Température. A 15 h : 38.6 grades ; à 17 h 30 : 38.5 grades ; à 18 h 30 : 38.6 grades ; à 19 h 30 : 39.9 grades.

Le chien a mangé aujourd'hui 450 gr. de pain et a bu 400 cc. d'eau.

À 19 h 30, pendant l'accès fébrile, il est devenu triste et a vomi une grande quantité de pain demi-digéré.

15 mai. – L'état général du chien est redevenu excellent. Température : 38.4 grades.

À 16 h., on prend, de la veine jugulaire, 25 cc. de sang, qui contient, pour 1000 cc., 0.54 gr. de glycose. On prend aussi, de la même veine, 10 cc. de sang, qui renferme, pour 1000 cc., 0.75 gr. d'urée.

Urines. Le chien a rendu spontanément 440 cc. d'urine. Densité : 1015. À 15 h., il a été sondé et a encore émis 80 cc. d'urine. Densité : 1015. Urée : 9.36 gr. (18 gr. pour 1000 cc.).

16 mai. – Le chien a rendu spontanément 165 cc. d'urine. Densité : 1028. Urée : 4.876 gr. (29.50 gr. pour 1000 cc.). À 16 h., il a été sondé et a émis encore 160 cc. d'urine. Densité : 1024. Urée : 6.72 gr. (42 gr. pour 1000 cc.). Toutes ces urines ne contiennent pas de glycose.

Ensuite, l'animal sert à une autre expérience.

Résultats. Les résultats se trouvent consignés dans le tableau suivant :

I. Expériences comparatives –

Avant de conclure, il faut répondre aux questions suivantes qui sont au nombre de trois.

I.– Une simple injection intra-veineuse de sérum physiologique, ne produit-elle pas les mêmes effets qu'une injection d'extrait pancréatique ?

Méthode et technique

Le procédé expérimental est identique à celui des expériences précédentes. Il en diffère seulement par le fait que l'extrait pancréatique est remplacé par du sérum physiologique.

Faits expérimentaux

Si chez un animal diabétique par l'ablation du pancréas, on injecte, dans une veine jugulaire, du sérum physiologique, on ne constate aucun des effets produits par l'injection intra-veineuse d'extrait pancréatique et spécialement aucune diminution de l'hyperglycémie et de la glycosurie.

Comme preuve, nous apportons l'expérience suivante.

Expérience X. – 31 mars - Chien vieux, qui pèse 5360 gr., est mis dans une cage.

1^{er} avril. - Le chien a été sondé et on a retiré 100 cc. d'urine. Densité – 1042. Urée- 5 gr.4 (54 gr pour 1000 cc..) Glycose : zero. On prend, de la veine jugulaire, 25 cc. de sang, qui contient, pour 1000 cc. 0,96 gr. de glycose. Puis, on pratique l'ablation totale du pancréas. Cette glande, qui pèse 21 gr., est hachée au broyeur Latapie. Le hachis pèse 11 gr. On lui ajoute 110 cc. d'eau distillée et on le met à la glacière.

Température– Avant l'opération - 38,6 grades. Après l'opération – 34,2 grades. Deux heures plus tard – 36,7 grades

2 avril. – L'état général du chien est bon. A 17 h., on prend, de la veine jugulaire, 25 cc. de sang, qui contient, pour 1000 cc 1,48 gr de glycose. Immédiatement après, on prend 50 cc. d'eau distillée, on lui ajoute 0,35 gr. de NaCl, et on injecte dans la veine jugulaire. L'injection a duré 5 minutes. A 19 H., on prend, de la veine jugulaire, 25 cc. de sang, qui contient, pour 1000 cc., 1,56 gr. de glycose.

Urines. A 16 h 45, on sonde l'animal et on retire 90 cc. d'urine. Densité - 1045. Urée – 6,12 gr (68 gr pour 1000 cc). Glycose : 0.495 gr. (5.5 gr. pour 1000 cc.) A 19 h 15, on sonde de nouveau l'animal et on obtient 10 cc. d'urine. Urée – 6,12 gr (68 gr pour 1000 cc..) Glycose – 0,055 gr. 5,5 gr pour 1000 cc..

Température – A 13 h 30 - 38,4 grades; à 15 h – 38,5 grades; à 16 h – 38,3 grades; à 17 h 37 grades ; après l'injection ; a 19 h 15 - 37,3 grades. Le chien a bu 250 cc. d'eau, on ne lui a pas donné de pain.

3 avril. Dimanche. – Le chien a rendu spontanément 50 cc. d'urine. Densité – 1050. Urée : 3,075 gr (61,5 gr pour 1000 cc).Glycose – 0,415 gr (8,3 gr pour 1000 cc.). Il a bu 200 cc. d'eau ; mais il n'a pas mangé de pain.

4 avril. – Le chien est mort ce matin.

Autopsie. La plaie de la paroi abdominale présente plusieurs petits points de suppuration. L'extirpation du pancréas est complète. Tous les autres organes sont normaux.

Résultats. Les résultats sont contenus dans le tableau suivant :

II. – Une injection intra-veineuse d'un extrait d'un organe quelconque (autre que le pancréas), ne produit-elle pas les mêmes effets qu'une injection d'extrait pancréatique ?

Méthode et technique

Le procédé expérimental est identique à celui des expériences précédentes. Il en diffère seulement par le fait que l'extrait pancréatique est remplacé par l'extrait splénique.

Faits expérimentaux

Si, chez un animal diabétique par l'ablation du pancréas, on injecte, dans une veine jugulaire, de l'extrait splénique, on ne constate aucun des effets produits par l'injection intra-veineuse d'extrait pancréatique et, spécialement, aucune diminution de l'hyperglycémie et de la glycosurie.

Comme prévue, nous apportons l'expérience suivante.

Expérience XI. – 26 janvier. – Chienne jeune, qui pèse 11600 gr., est mise dans une cage.

27 janvier. – L animal a rendu 320 cc. d'urine, qui ne contient pas de sucre. Densité : 1026.
Urée : 6,72 gr.(21 gr. pour 1000 cc.).

À 16 h., on prend, de la veine jugulaire, 25 cc. de sang, qui contient, pour 1000 cc., 0,54 gr. de glycose.

Puis on pratique l' *ablation totale du pancréas*.

Le pancréas extirpé est haché au broyeur Latapie. Le hachis pèse 8 gr. On lui ajoute 100 cc. d' eau distillée et on le met a la glacière.

Température. Avant l opération : 38⁰,4 ; après l opération : 34⁰,6.

28 janvier. – L'état général de la chienne est très bon.

À 16 h. 30 secondes, on prend, de la veine jugulaire, 25 cc. de sang, qui contient, pour 1000 cc., 1,22 gr. de glycose.

À 17 h., on dénude la veine splénique on y injecte 100 cc. d un extrait splénique, préparé le 26 janvier et maintenu a la glacière. Cet extrait est formé de 10 gr. de rate de chien, qu'on a haché au broyeur Latapie.

On lui a ajouté 100 cc. d eau distillée, et, avant l injection, 0,7 gr. de NaCl.

L injection a duré 25 minutes.

À 18 h. 30 secondes (une heure après la fin de l' injection), on prend, de la veine jugulaire, 25 cc. de sang, qui contient, pour 1000 cc., 1,48 gr. de glycose.

Urines. Dans la vase à urine on a trouvé 580 cc. d'un liquide trouble, ayant une densité de 1017 et ne contenant pas de sucre. Ce liquide est probablement formé par de l' eau vomie.

À 16 h. 45 secondes (avant le injection), en pressant le bas ventre, on obtient 230 cc. d'urine.

Densité : 1043. Urée : 10,005 gr.(43,5 gr. pour 1000cc.). Sucre : 2,53 gr. (11 gr. pour 1000 cc.).

Température. à 11 h. : 38.6 grades ; à 13h. : 38.6 grades ; à 15 h. : 38.6 grades ; à 16 h.55 : 39 grades ; à 18 h.35 : 38.2 grades.

Après l injection, il s est produit une hemorrhagie assez abondante par une petite artériole thyroïdienne.

29 janvier. – La chienne est morte cette nuit.

Autopsie. La plaie abdominale ne presente pas de points de suppuration. Le pancréas a été totalement extirpé. Les poumons sont normaux. La vessie contient 20 cc. d' urine, qui renferme du sucre.

Résultats. Les résultats sont contenus dans le tableau suivant :

III. – L action d une injection intra-veineuse d extrait pancréatique n' est-elle pas due à l' accès fébrile que cette injection détermine ?

Méthode et technique

L' extrait pancréatique contient de diastases, et nous avons montré ailleurs que les diastases (animales, végétales et surtout microbiennes) donnent naissance à la fièvre, lorsqu' elle sont introduites dans le sang.

Il nous faut donc pouvoir provoquer, par de diastates, une fièvre analogue a celle engendrée par l extrait pancréatique.

Pour produire pareille fièvre, nous avons eu recours au nucléinate de soude, substance conservant de la diastase, qui a hydrolysé la nucléo-albuminoïde initiale. Et nous l'avons fait entrer, non pas dans le sang, mais dans le canal rachidien, en introduisant l'aiguille au niveau de la protubérance occipitale et en la fait glisser en bas et en arrière, le long de l'os occipital, jusqu'à ce qu'elle pénètre, à travers la dure-mère, dans l'espace sous-arachnoïdien.

Nous avons laissé couler environ 1 cc. de liquide crânio-rachidien ; puis, à la place, nous avons injecté 1 cc. de notre solution (qui contient 0,1 gr. de nucléinate pour 1 cc. d'eau distillée).

Une heure plus tard, on voit survenir le frisson d'un accès fébrile.

Faits expérimentaux

Si, chez un animal diabétique par l'ablation du pancréas, on provoque un accès de fièvre, en injectant, dans le canal rachidien, une solution de nucléinate de soude, on ne constate, à la suite, aucun des effets produits par l'injection intra-veineuse d'extrait pancréatique et, spécialement, aucune diminution de l'hyperglycémie et de la glycosurie.

Comme preuve, nous apprenons l'expérience suivante :

Expérience XII.- 24 avril- Chienne adulte, qui pèse 10700 gr a été mise hier dans une cage, pour recueillir les urines. On lui a donné à boire 400 cc. d'eau.

À 19 h., on injecte, dans la veine jugulaire, une solution formée de 0,50 gr de nucléinate de soude, dissous dans 50 cc. d'eau distillée. L'injection a duré 10 minutes.

Température. Avant l'injection -38,8 grades. Après l'injection- à 19 h 30 min- 38,3 grades; à 20 h. 38,8 grades, à 21 h. - 38,9 grades.

Urines. La chienne a rendu, depuis 24 h, 200 cc. d'urine, qui ne contient pas de sucre. Densité -1020. Urée 4,80 gr /24 gr pour 1000 cc/.

25 avril.- L'animal pèse 9300 gr

À 17 h., on injecte, dans le canal rachidien, en rasant l'occipital, une solution contenant 0,1 gr de nucléinate de soude, dans un centimètre cube d'eau distillée. Cette injection n'a duré qu'une minute.

Température. Avant l'injection (à 17 h) 38,4 grades. Après l'injection à 17 h.30 -39,1 grades; à 18 h.- 38,4 grades; à 18 h. 30 - 38,1 grades (frissons); à 19 h- 38,6 (abattement); à 19 h 30 - 39,4; à 20 h - 40,2; à 20 h 30 - 40,3; à 21 h. 40,3.

Urines. La chienne a rendu, depuis 24 h., 475 cc. d'urine, qui ne contient pas de sucre.

Densité : 1023. Urée 13,30 gr (28 gr pour 1000 cc.)

26 avril- L'animal pèse 9000 gr. On prend, de la veine jugulaire, 25 cc. de sang, qui contient, pour 1000 cc, 0,40 gr. de glucose. A 16 h 45, on endort au chloroforme la chienne et on lui extirpe complètement le pancréas.

Température. Avant l'opération (à 16 h) - 39,6 grades. Après l'opération- 36,1 grades, à 19 h - 37,5 grades.

Urines. Avant l'opération, la chienne a rendu 180 cc. d'urine, qui ne contient pas de sucre. Densité 1044. Urée 8,46 gr (47 gr. pour 1000 cc). Des 400 cc. d'eau qu'on lui a donné le 23 avril, elle n'a bu que 150 cc.

27 avril- L'état général de la chienne est très bon.

À 16 h 15, on prend, de la veine jugulaire, 25 cc. de sang, qui contient, pour 1000 cc., 1,92 gr de glucose.

À 16 h 30, on injecte, dans le canal rachidien, en rasant l'occipital, une solution contenant 0,1 gr de nucléinate de soude, dans un centimètre cube d'eau distillée. Cette injection n'a duré qu'une minute.

À 19 h., on prend, de la carotide, 25 cc. de sang, qui renferme, pour 1000 cc., 2,18 gr de glucose.

Température. A 9 h - 38,7 grades; à 11 h- 38,2 grades; à 13 h - 38,2 grades; à 14 h 30 - 38,2; à 15 h 45 -38,2 grades. Après l'injection, à 16 h 30- 38,5 grades; à 17 h - 38,5 grades) la chienne est abattue et comme ivre; elle peut à peine se tenir sur les jambes). A 18 h - 38,3 grades (état comateux, avec frissons et tremblements surtout dans les membres postérieurs). À 19 h - 39,1 grades; à 19 h 30 - 39,1 grades la chienne paraît se réveiller et peut même se tenir debout). A 20 h. - 39,1 grades; à 21 h - 39,1 grades.

Urines. A 16 h 15 (avant l'injection), la chienne a rendu 135 cc. d'urine. Densité - 1062. Urée - 6,007 gr (44,50 gr pour 1000 cc.). Sucre - 8,437 gr. 62,50 gr pour 1000 cc.)

À 19 h. Après l'injection, elle rend encore 35 cc. d'urine. Densité - 1080. Urée - 2,59 gr. 74 gr pour 1000 cc.. Sucre - 2,331 gr 66,66 gr pour 1000 cc

L' animal a bu 500 cc. d'eau et a mangé 25 gr. de pain.

28 avril. – L'état général de la chienne est satisfaisant.

À 16 h 15, on prend, de la carotide, 25 cc. de sang, qui contient, pour 1000 cc, 2.18 gr de glycose.

Température. A 16 h – 38,9 grades ; à 19 h – 38,5 grades.

Urines. La chienne a rendu 145 cc. d'urine. Densité – 1086. Urée -10.947 gr. 75.50 gr pour 1000 cc... Sucre – 11.150 gr 76.90 gr pour 1000 cc..

L'animal a servi ensuite à une autre expérience.

Résultats. Les résultats sont compris dans le tableau suivant ;

En résumé :

I. Si chez un animal diabétique par l'ablation du pancréas, on injecte, dans une veine jugulaire, un extrait pancréatique, on constate :

- a. **une diminution** et même une suppression passagère de l'hyperglycémie, qui peut être remplacée par de l'hypoglycémie, et aussi une diminution et même une suppression passagère de la glycosurie ;
- b. **une diminution** considérable de l'urée sanguine, ainsi que de l'urée urinaire ;
- c. **une diminution** notable de l'acétonémie ainsi que de l'acétonurie.

II. L'effet de l'extrait pancréatique sur la glycémie et sur la glycosurie, varie avec le laps de temps écoulé depuis l'injection. Ainsi, il commence immédiatement après l'injection, atteint le summum au bout de 2 heures, et se prolonge pendant environ 12 heures. Il varie avec la quantité de pancréas employée pour préparer l'extrait.

III. Si, chez un animal normal, c'est-à-dire qui n'est pas diabétique, on injecte dans une veine de l'extrait pancréatique, on observe une diminution sensible de la glycémie, ainsi que de l'urée sanguine et de l'urée urinaire.

IV. Pareils effets, portant spécialement sur l'hyperglycémie et la glycosurie diabétique, ne sont produits :

- a. ni par une injection intra-veineuse de sérum physiologique ;
- b. ni par une injection intra-veineuse d'extrait provenant d'un autre organe que le pancréas ;
- c. ni par une injection intra-rachidienne d'une solution de nucléinate de soude qui provoque un accès de fièvre.

COMPTES RENDUS DES SEANCES DE LA SOCIÉTÉ DE BIOLOGIE
TOME LXXXV, NO. 27, PP. 555-559
23 JUILLET 1921
PARIS, MASON ET CIE, EDITEURS

First Paper

**ACTION OF THE PANCREATIC EXTRACT INJECTED IN THE BLOOD
OF A DIABETIC ANIMAL**

by **N.C. Paulescu**

Total extirpation of the pancreas produces – apart from digestive disturbances – three kinds of effects that are major symptoms of diabetes :

1. Increase in the proportion of glucose in the blood (hyperglycaemia) and its appearance in the urine (glycosuria) ;
2. Increase in the proportion of urea in the blood and urine ;
3. Increase in the proportion of acetone bodies in the blood and urine.

We shall examine successively, the influence of an intravenous injection of pancreatic extract on the proportion of these three substances in the blood and urine.

Glucose. If an animal rendered diabetic by ablation of the pancreas, a pancreatic extract is injected into the jugular vein, a diminution is observed, or even a transient suppression of hyperglycaemia, which may be replaced by hypoglycaemia, and a diminution or even a transient suppression of glycosuria. The following experiment, chosen from among other similar experiments, serves as proof.

Similar effects that is, diminution or even transient suppression of hyperglycaemia and glycosuria, are likewise observed after injection of the pancreatic extract, not into a peripheral vein, but into a branch of the vena porta, for instance, into the mesenteric venule or the splenic venule. This shows that passage through the liver does not prevent the action of the pancreatic extract.

Moreover, normally, the pancreas discharges its blood into the splenic vein and other intestinal branches of the vena porta.

Experiment 1

Pancreatectomy	Injection	Blood (g glucose/1000 cm ³)	Urine (g glucose/1000 cm ³)
Before		0.70	0.00
After	Before	1.58	70.00
After	Immediately after	1.40	-
After	After ¼ h	1.04	-
After	After 1 h	0.26	0.00

As proof, demonstrating what we have asserted, is experiment 3 (see below).

Experiment 2

Pancreatectomy	Injection	Blood Glucose (g/1000 cm ³)	Urea

Before	-	1.04	0.350
After	Before	2.00	0.750
After	After 1 h	1.74	0.650
After	After 14 h	2.00	0.850
After	After 18 h	2.70	1.125

II. Urea². If in an animal, rendered diabetic following ablation of the pancreas, a pancreatic extract is injected in the jugular vein, a considerable diminution of blood urea, as well as of urinary urea is observed. The proof stands in the following two experiments.

Experiment 3

Pancreatectomy	Injection	Blood			Urine	
		Glucose (g/1000 cm ³)	Urea (g/1000 cm ³)	Urea	Glucose (g/1000 cm ³)	
Before		0.96	0.50	45.00	0.00	
After	Before	1.56	1.20	44.00	24.20	
After	After 1 h	0.90	0.95	14.00	0.00	
After	After 2 h	0.62	0.90	26.00	0.00	
After	After 16 h	1.48	1.20	49.00	abundant	
After	After 48 h	2.00	1.80		abundant	

III. Ketone bodies³. If in an animal rendered, diabetic following ablation of the pancreas, a pancreatic extract is injected into the jugular vein, a marked diminution of ketonaemia, as well as of ketonuria, is observed. The following two experiments are the proof :

Experiment 4

Pancreatectomy	Injection	Blood		Urine	
		Glucose (g/1000 cm ³)	Acetone	Acetone (g/1000 cm ³)	Glucose (g/1000 cm ³)
Before		0.88	?	0.008	0.00
After	Before	1.22	0.027	0.019	18.70
After	After 2 h	0.32	0.016	0.012	14.40
After	After 24 h	1.66	0.022	0.033	6.60

Experiment 5

Pancreatectomy	Injection	Blood		Urine	
		Glucose (g/1000 cm ³)	Acetone	Acetone (g/1000 cm ³)	Glucose (g/1000 cm ³)
Before		0.54	0.004	0.027	0.00
After	Before	1.80	0.035	0.055	55.55

After After 2 h 0.44 0.013 - -

1. The procedure used for removing the pancreas completely and for obtaining a sterile pancreatic extract, as well as detailed reports of the experiments, have been published in : Paulescu, Recherches sur le rôle du pancréas dans l'assimilation nutritive, Arch. Intern. Physiol. XVI, IV fasc. (Liège). See also : Paulescu, Traité de physiologie médicale, tome II, p. 321, Vigot, éditeur, Paris.

2. Urea was determined in the blood and urine by the sodium hypobromite procedure.

3. Ketone bodies were determined in the urine and blood by the procedure of Denigès (Chimie analytique, 1913, p. 1192).

Our comment : This was the paper read by Banting and Best and cited as a reference in their first paper in 1922 (8). We do not know why they made no reference to other papers published in the same issue as their titles were extremely exciting. Moreover, as can be seen in the first footnote of the paper cited by Banting and Best, Paulescu indicates the other two publications he made on the same subject, i.e., "Archives Internationales de Physiologie, 31 August 1921" and "The textbook of Medical Physiology" (1920).

In other words, they knew of all Paulescu's works. If they could distort his works so unbelievably, this can only be due to their total ignorance in the field, or their lack of ethics. In the former case, ignorance has no place in science and should nonetheless not to be tolerated. Moreso, it should not be rewarded with such a prize. The latter interpretation is even more severe than the former.

Second Paper

INFLUENCE OF THE TIME ELAPSING AFTER INTRAVENOUS INJECTION OF A PANCREATIC EXTRACT INTO A DIABETIC ANIMAL

by N.C. Paulescu

The effect of a pancreatic extract on glycaemia and glycosuria starts immediately after the injection (see experiment 1). It reaches a peak at about two hours and lasts approximately 12 hours.

The following two experiments are the proof.

Experiment 6

Pancreatectomy Injection	Blood (g glucose/1000 cm ³)	Urine (g glucose/1000 cm ³)
Before	1.22	0.00
After	Before	65.50
After	After 1 h	-
After	After 2 h	17.50
After	After 24 h	54.50
After	After 2 days	74.00
After	After 3 days	83.00

Experiment 7

Pancreatectomy Injection	Blood (g glucose/1000 cm ³)	Urine (g glucose/1000 cm ³)
Before	0.88	0.00
After	Before	57.00
After	After 1 h	20.00
After	After 6 h	1.15
After	After 8 h	2.62
After	After 24 h	48.00

Third Paper

INFLUENCE OF THE AMOUNT OF PANCREAS USED FOR PREPARING THE EXTRACT INJECTED INTO A DIABETIC ANIMAL

by N.C. Paulescu

The effect of the pancreatic extract on glycaemia and glycosuria varies with the amount of gland used for preparing it. Thus, with a third of the pancreas a slight diminution of hyperglycaemia and glycosuria is obtained, whereas with two thirds of the gland the diminution is far more accentuated.

The proof stands in the following experiment :

Experiment 8

Pancreatectomy	Injection	Blood (g glucose/1000 cm ³)	Urine (g glucose/1000 cm ³)
	Quantity	Time	
Before			0.40
After	1/3 of pancreas	Before	1.40
After	1/3 of pancreas	After 1 h	1.04
After	1/3 of pancreas	After 2 h	1.10
After	1/3 of pancreas	After 3 h	1.12
After	2/3 of pancreas	Before	2.10
After	2/3 of pancreas	After 1 h	1.66
After	2/3 of pancreas	After 2 h	1.30
After	2/3 of pancreas	After 3 h	1.12
After	2/3 of pancreas	Before	2.28

Fourth Paper

ACTION OF THE PANCREATIC EXTRACT INJECTED INTO THE BLOOD OF A NORMAL ANIMAL

by N.C. Paulescu

If a pancreatic extract is injected into a normal animal, i.e. not diabetic, via the jugular vein, there is a significant diminution of glycaemia, and of blood and urinary urea. The proof stands in the following experiment.

Experiment 9

Injection	Blood		Urine
	Glucose (g/1000 cm ³)	Urea	Urea (g/1000 cm ³)
Before	0.44	0.65	41.00
After 1 h	0.28	0.25	-
After 2 h	0.44	0.65	-
After 3 h	0.44	0.70	9.50
After 24 h	0.54	0.75	18.00
After 40 h	-	-	29.50
After 48 h	-	-	42.00

These 4 papers are obviously short, giving only essential data with experimental evidence, which supported the conclusions with which Paulescu demonstrated beyond doubt, the presence in the pancreas of an anti-diabetic hormone.

In comparison to the data published in 1920 in "The Textbook of Medical Physiology" Paulescu demonstrates in addition, the effect of his pancreatic extract in normal animals, in this way emphasising that the hormone he discovered was of physiological significance.

**ACTION DE L'EXTRAIT PANCRÉATIQUE INJECTÉ DANS LE SANG
CHEZ UN ANIMAL DIABÉTIQUE,
par N.C. Paulesco**

L'extirpation totale du pancréas produit – en plus des troubles digestifs – trois sortes d'effets, qui constituent les symptômes capitaux du diabète : 1. Une augmentation de la proportion de la glycose dans le sang (hyperglycémie) et son apparition dans l'urine (glycosurie) ; 2. une augmentation de la proportion de l'urée dans le sang et dans l'urine ; 3. une augmentation de la proportion des corps acétoniques dans le sang et dans l'urine.

Nous examinerons successivement l'influence de l'injection intraveineuse d'extrait pancréatique, sur les proportions de ces trois substances, dans le sang et dans l'urine.

I. – Glycose. Si, chez un animal diabétique par ablation du pancréas, on injecte dans une veine jugulaire, un extrait pancréatique (1), on constate une diminution, ou même une suppression passagère, de l'hyperglycémie, qui peut être remplacée par l'hypoglycémie, et aussi une diminution ou même une suppression passagère de la glycosurie. L'expérience suivante, prise entre plusieurs semblables, servira de preuve.

Expérience I.

Pancréasectomie	Injection	Sang	Urine
		Glycose	Glycose
-	-	p.1000 c.c. en gr.	p.1000 c.c. en gr.
Avant	-	0,70	0,00
Après	Avant	1,58	70,00
Après	Immédiatement après	1,40	-
Après	Après $\frac{1}{4}$ d'heure	1,04	-
Après	Après 1 heure	0,26	0,00

Les mêmes effets, c'est-à-dire une diminution ou même une suppression passagère de l'hyperglycémie et de la glycosurie, s'observent aussi lorsqu'on injecte l'extrait pancréatique, non plus dans une veine périphérique, mais dans une branche de la veine porte, par exemple : dans une veinule mésentérique ou dans une veinule splénique. Cela montre que le passage à travers le foie n'entrave pas l'action de l'extrait pancréatique.

D'ailleurs, à l'état normal, le pancréas déverse son sang dans la veine splénique et dans d'autres branches intestinales de la veine porte.

Comme preuve, démontrant ce que nous venons d'affirmer, nous citons l'expérience 3 (voir plus loin).

II. – Urée (2). Si, chez un animal, diabétique par ablation du pancréas, on injecte, dans une veine jugulaire, un extrait pancréatique, ainsi que de l'urée urinaire. Comme preuve nous apportons les deux expériences suivantes.

(1) Les procédés mis en œuvre pour enlever complètement le pancréas et pour obtenir un extrait pancréatique stérile, ainsi que les comptes rendus détaillés des expériences, se trouvent décrits dans l'article : Paulesco, Recherches sur le rôle du pancréas dans l'assimilation nutritive. Archives Internationales de physiologie, t. XVI, IV fasc. (Liège). Voir aussi : Paulesco, Traité de physiologie médicale, t. II. P. 3er. Vigot, éditeur.

(2) Le dosage de l'urée dans le sang et dans l'urine a été fait par le procédé à l'hypobromite de soude.

Expérience 2.

Sang

Pancrésectomie	Injection	Glycose		Urée	
		p.1000 c.c. en gr.		p.1000 c.c. en gr.	
-	-	-	-	-	-
Avant	-	1,04		0,350	
Après	Avant	2,00		0,750	
Après	Après 1 heure	1,74		0,650	
Après	Après 14 heures		2,00		0,850
Après	Après 18 heures		2,70		1,125

Expérience 3.

Pancréasectomie	Injection	Sang		Urine		
		Glycose	Urée	Urée	Glycose	
		p.1000 c.c en gr.		p.1000 c.c. en gr.		
Avant	-	-	0,96	0,50	15,00	0,00
Après	Avant		1,56	1,20	44,00	24,20
Après	Après 1 heure		0,90	0,95	14,00	0,00
Après	Après 2 heure		0,62	0,90	26,00	0,00
Après	Après 16 heures		1,48	1,20	49,00	
abondante						
Après	Après 48 heures		2,00	1,80	-	
abondante						

III. Corps acétoniques (1). Si, chez un animal, diabétique par ablation du pancréas, on injecte, dans une veine jugulaire, un extrait pancréatique, on constate une diminution notable de l'acétonémie, ainsi que de l'acétonurie. Comme preuves, nous apportons les deux expériences suivantes.

Expérience 4.

Pancréasectomie	Injection	Sang		Urine	
		Glycose	Acétone	Acétone	Glycose
		p. 1000 c.c. en gr.		p. 1000 c.c. en gr.	
Avant	-	0,88	?	0,008	0,00
Après	Avant	1,22	0,027	0,019	18,70
Après	Après 2 heures	0,32	0,016	0,019	14,40
Après	Après 24 heures	1,66	0,022	0,033	6,60

Expérience 5

Pancréasectomie	Injection	Sang		Urine	
		Glycose	Acétone	Acétone	Glycose
		p.1000 c.c. en gr		p.1000 c.c. en gr.	
-	-	-	-	-	-
Avant	-	0,54	0,004	0,027	0,00

Après 55,55	Avant	1,80	0,035	0,055	
Après	Après 2 heures	0,44	0,013	-	-

(1) Le dosage des corps acétoniques dans les l'urine et dans le sang a été fait suivant le procédé de Denigès. Chimie analytique, 1913, p. 1192

**INFLUENCE DU LAPS DE TEMPS ÉCOULÉ DEPUIS L'INJECTION
INTRAVEINEUSE DE L'EXTRAIT PANCRÉATIQUE
CHEZ UN ANIMAL DIABÉTIQUE
par N.C. PAULESCO**

L'effet de l'extrait pancréatique, sur la glycémie et la glycosurie commence immédiatement après l'injection (voyez l'expérience 1).

Il atteint son summum au bout de 2 heures, et se prolonge environ 12 heures.

Comme preuves, nous apportons les deux expériences suivantes :

Expérience 6.

Pancrésectomie	Injection	Sang	Urine
		Glycose	Glycose
		p.1000 c.c. en gr.	p.1000 c.c. en gr.
-	-	-	-
Avant	-	1,22	0,00
Après	Avant	2,70	65,50
Après	Après 1 heure	1,58	-
Après	Après 2 heures	1,04	17,56
Après	Après 24 heures	2,08	54,50
Après	Après 2 jours	-	74,06
Après	Après 3 jours	2,62	83,00

Expérience 7.

Pancrésectomie	Injection	Sang	Urine
		Glycose	Glycose
		p.1000 c.c. en gr.	p.1000 c.c. en gr.
Avant	-	0,88	0,00
Après	Avant	2,62	57,00
Après	Après 1 heure	1,04	20,00
Après	Après 6 heures	1,40	2,62
Après	Après 24 heures	2,96	48,00

**INFLUENCE DE LA QUANTITÉ DE PANCRÉAS EMPLOYÉE POUR PRÉPARER
L'EXTRAIT INJECTÉ DANS LE SANG CHEZ UN ANIMAL DIABÉTIQUE
par N.C. Paulesco**

L'effet de l'extrait pancréatique, sur la glycémie et la glycosurie, varie avec la quantité de la glande employée pour le préparer. Ainsi, avec un tiers du pancréas, on obtient une diminution peu sensible de l'hyperglycémie et de la glycosurie, tandis qu,avec deux tiers de cette glande, la diminution est beaucoup plus accentuée.

Comme preuve, nous apportons l'expérience suivante :

Expérience 8.

Pancréasectomie	Injection		Sang	Urine
	Quantité	Temps	Glycose	Glycose
-	-	-	p.1000 c.c. en gr	p.1000 c.c. en gr
Avant			0,40	0,00
Après	Un tiers de Pancréas	Avant	1,40	45,40
Après		Après 1 heure	1,04	-
Après		Après 2 heures	1,10	55,40
Après		Après 3 heures	1,12	-
Après	Deux tiers de Pancréas	Avant	2,10	83,30
Après		Après 1 heure	1,66	-
Après		Après 2 heures	1,30	40,00
Après		Après 3 heures	1,12	15,20
		Avant	2,28	55,40

**ACTION DE L'EXTRAIT PANCRÉATIQUE INJECTÉ DANS LE SANG
CHEZ UN ANIMAL NORMAL
par N.C. Paulesco**

Si, chez un Chien normal, c'est-à-dire, qui n'est pas diabétique, on injecte, dans une veine jugulaire, un extrait pancréatique, on constate une diminution sensible de la glycémie, ainsi que de l'urée sanguine et de l'urée urinaire.

Comme preuve, nous rapportons l'expérience suivante :

Expérience 9

Injection	Sang		Urine
	Glycose p. 1000 c.c. en gr.	Urée c.c. en gr.	Urée p. 1000. c.c. en gr.
-	-	-	-
Avant	0,44	0,65	41,00
Après 1 heure	0,28	0,25	-
Après 2 heures	0,44	0,65	-
Après 3 heures	0,44	0,70	9,50
Après 4 heures	0,54	0,75	18,00
Après 40 heures	-	-	29,50
Après 48 heures	-	-	42,00

**Pag. 21 NOUVEAUX FAITS DE
DIABETE SUCRE AVEC ALTERATION DU PANCREAS – E.Lancereaux**

En résumé, le diabète sucré, tel qu'il est compris aujourd'hui, n'est pas une maladie univoque; cette dénomination sert à désigner des formes morbides diverses. Parmi ces formes, il en est une qui, par son début brusque, ses manifestations symptomatiques accentuées, son évolution rapide et, avant tout par la maigreur qu'elle détermine et la lésion pancréatique qui l'accompagne, constitue un type nettement défini ; c'est le type que nous désignons sous le nom de diabète maigre, ou diabète pancréatique, et qui se trouve particulièrement visé dans ce travail.

À côté de ce type, il en est un autre non moins distinct. Beaucoup plus commun que le précédent, celui-ci, essentiellement héréditaire, se manifeste tout d'abord par un embonpoint persistant et n'est généralement pas accompagné de lésions pancréatiques. Ses symptômes sont beaucoup moins accusés que ceux du diabète maigre, sa marche est lente, sa durée indéterminée ; c'est un syndrome s'ajoutant à d'autres états pathologiques, et, la plupart du temps, à des manifestations articulaires chroniques. Nous l'appelons diabète gras, ou diabète constitutionnel.

Un troisième type se montre parfois à la suite d'un ébranlement du système nerveux, d'un traumatisme ou d'une vive commotion cérébrale, il est purement accidentel et se distingue par des symptômes relativement légers, par une évolution et une durée très variables, puis par une certaine tendance à la guérison. Ce diabète traumatique ou nerveux est la forme la moins grave de celles que nous signalons ici, sans avoir la prétention de les indiquer toutes.

Notes et réflexions
DEUX CAS DE DIABÈTE SUCRÉ
avec altération du pancréas
par le Dr. E.LANCEREAUX (1877)

Depuis quelques années, les auteurs distinguent le diabète sucré de la glycosurie et établissent entre ces états la différence qu'il y a entre une maladie et son symptôme ; c'est admettre implicitement que le diabète sucré est un processus unique, qu'il a, sinon une cause déterminée, au moins une lésion constante et une évolution spéciale, car tels sont les caractères nécessaires de toute maladie. Or jusqu'ici la cause du diabète sucré reste ignorée, sa lésion anatomique est inconnue et son évolution est des plus variables et des plus incertaines ; partant il n'est pas possible d'en faire une maladie. Le diabète sucré serait-il donc un syndrome ? Nullement. Un syndrome est un ensemble de symptômes qui, malgré des causes souvent diverses, sont reliés, les uns aux autres par une même condition pathogénique. Mais rien de pareil n'existe pour le diabète, car on ne peut admettre que les mêmes circonstances physiologico-pathologiques produisent un mal qui se traduit tantôt par un amaigrissement de plus en plus considérable, c'est-à-dire par des phénomènes absolument opposés. Ainsi, le diabète sucré, n'étant ni un syndrome ni une maladie, ne peut être qu'un assemblage d'états pathologique multiples jusqu'ici confondus à cause d'un symptôme commun, la glycosurie.

En fait, il en a été de la glycosurie comme l'albuminurie. Tout d'abord la présence du sucre ou de l'albumine dans les urines a suffi pour établir l'existence de la maladie, puis on s'aperçut bientôt que ce que l'on avait pris pour la maladie n'était que le symptôme, et l'on groupa sous le nom de mal de Bright un certain nombre de cas d'albuminurie avec lésions rénales, comme on distingua sous le nom de diabète sucré un certain nombre de cas de glycosurie durable ou grave. Mais de même on trouvera un jour dans la maladie désignée sous le nom de diabète sucré des affections de diverse nature.

C'est peut-être ce que les faits suivants permettront d'entrevoir, jusqu'à ce que d'autres observations viennent établir la vérité absolue sur ce point. Ces faits montreront que certains diabètes sont accompagnés de lésions matérielles du pancréas. Rapprochés des cas semblables connus dans la science, ils nous serviront à chercher la relation qui peut exister entre ces lésions et la forme de diabète dans laquelle elles se rencontrent. Cette note sera divisée en trois parties : d'abord nous rapporterons nos propres observations, puis nous examinerons les faits dans lesquels le diabète coexiste avec une altération du pancréas ; enfin nous signalerons ceux dans lesquels l'altération du pancréas existe sans diabète ou inversement ; ce sera la contre-épreuve. Nous demanderons en outre à donner dans un pareil débat ; après quoi, il ne nous restera plus qu'à formuler des conclusions.

OBS. I. – Coliques et vomissements ; polyphagie et polydipsie ; glycosurie ; amaigrissement rapide et excessif ; lésions pulmonaires ; muguet de la bouche et des grandes lèvres ; mort. Destruction complète du tiers moyen du pancréas ; atrophie des deux autres tiers. Hypertrophie des glandes de l'estomac et du duodénum.

La femme A.P.B. âgée de soixante et un ans, de force et de constitution moyennes, a perdu son père, âgé de cinquante ans, d'une fracture de jambe et sa mère sans maladie connue, âgée de soixante-dix-huit ans ; ni l'un ni l'autre n'avaient été chargés d'embonpoint, ils n'étaient ni goutteux, ni rhumatisants. Elle a eu sept enfants, dont cinq sont morts en bas âge, de congestion cérébrale ; suivant elle, une fille a succombé à vingt-trois ans à la suite d'un accouchement ; une autre est bien portante et mère de cinq enfants. A Paris depuis l'âge de quatre ans, cette femme s'est mariée dans sa vingt-cinquième année, et pendant trente et un ans elle a exercé la profession de concierge et habité des loges presque toujours humides et donnant sur des cours dont les murailles étaient souvent couvertes de champignons. Néanmoins ses couches avaient été heureuses ; sa santé était toujours restée bonne ; elle avait acquis vers la ménopause un très-léger degré d'embonpoint,

mais elle n'avait été nullement malade jusqu'en septembre 1875, époque où elle éprouva quelques vertiges en même temps qu'elle fut prise de coliques, de vomissements alimentaires, accidents qui durèrent avec intermittences pendant quelque temps, s'amaigrit, et le 18 novembre 1875 elle entra à l'hôpital de Lariboisière dans le service de M. le docteur Guyot, qui constata la présence du sucre dans ses urines et la soumit à l'usage du pain de gluten. C'est pendant son séjour à Lariboisière qu'elle eut pour la première fois un appétit exagéré. Elle quitta cet hôpital le 5 décembre ; le diagnostic de sa pancarte porte tumeur épigastrique, ce qui paraît indiquer qu'il existait à ce moment, indépendamment du diabète, une grosseur anormale en cette région. Rentrée chez elle, cette malade boit chaque jour environ trois ou quatre litres d'eau pure ou d'infusion de houblon et une certaine quantité de lait. Son appétit n'est jamais satisfait ; elle mange à chaque instant et abondamment sans être jamais rassasiée ; elle a surtout de l'appétence pour la mie de pain et les pommes de terre. Quelquefois l'appétit diminue ; il survient une diarrhée de quelques jours ; les matières sont poisseuses et extraordinairement fétides. Les forces s'en vont peu à peu, l'amaigrissement progresse ; le travail est de plus en plus difficile. C'est alors qu'ayant fait une chute elle se décida à venir consulter à l'hôpital Saint-Antoine, où elle fut admise le 10 mars 1877 par notre collègue le docteur Anger, qui, au bout de quelques jours, nous proposa de l'accepter dans notre service.

Cette femme est pale, amaigrie ; le tissu cellulo-adipeux a en grande partie disparu ; les muscles apparaissent sous le peau. Elle perd ses cheveux, aussi sont-ils peu abondants, clairsemés ; la plupart des dents sont altérées, il ne reste que les incisives supérieurs et inférieurs qui sont en partie déchaussées et couvertes de tartre. La peau est fine, amincie, sèche ; les yeux sont creux, la langue est fendillée, couverte d'un enduit blanchâtre ; l'appétit est peu exagéré, il en est de même de la soif. Cependant les urines sont abondantes ; les reins n'offrent rien de particulier. Le foie descend à un travers de doigt au-dessous des fausses côtes ; il est douloureux à la percussion ; la rate n'a rien. La respiration n'est pas troublée, les bruits du cœur sont normaux, les pouls est régulier. La vue est légèrement affaiblie depuis quelques temps ; la malade se plaint de voir des mouches volantes, des filaments qu'elle est tentée de saisir avec la main ; l'ouïe est plus faible à droite qu'à gauche. Les facultés intellectuelles sont intactes, la sensibilité est normale ; mais les mouvements sont peu énergiques, les jambes surtout sont particulièrement faibles et la malade peut difficilement marcher ; douleurs osseuses. Quinquina. Lait. Viande crue.

12 mars – La quantité d'urine des vingt-quatre heures, est de quatre litres ; ces urines, acides, pales, décolorées, un peu troubles, ont une densité de 1,035 ; elles contiennent 373 grammes environ de glycose et 2,50 gr d'albumine. L'appétit est exagéré, la soif vive, les aliments ont leur saveur, ce qui n'existait pas au mois de janvier ; les selles sont régulières. Du 13 au 16, la malade rend dans les vingt-quatre heures de quatre litres et demi à cinq litres et un quart d'urine ; elle mange les quatre portions de l'hôpital et boit deux litres de lait et de la tisane. **Le 17 mars**, elle n'a pu manger que deux portions, mais elle boit deux litres de lait et deux litres de houblon. Il en est ainsi jusqu'au 23 mars. Les urines, claires, sont dans la même proportion, quatre litres et demi à cinq litres ; elles renferment toujours à peu près la même quantité de sucre. **Le 24 mars**, la malade revient à ses quatre portions, puis l'appétit tombe de nouveau ; **le 27 mars**, il survient de la fièvre, et la température axillaire, prise au soir, s'élève à 40 degrés ; le lendemain matin elle est de 38.4 degrés. La malade est abattue, anéantie ; elle continue de boire deux litres de lait et deux litres de tisane, mais elle mange peu ; aucun désordre local ne vient expliquer de muco-pus par le conduit auditif droit ; les yeux sont excavés, sueurs fréquentes du visage, somnolence presque continuelle.

A partir **du 6 avril**, la température est normale ; les urines sont plus claires, elles ne dépassent pas cinq litres et demi. Ce même état se continue pendant toute la durée du séjour de la malade dans nos salles, c'est-à-dire qu'il y a tantôt absence de fièvre et un appétit parfois exagéré ; la quantité de boissons ingérée est toujours d'environ quatre litres, et la quantité d'urines rendues, de quatre litres et demi à cinq litres. La malade tousse, et l'examen attentif des poumons nous permet de reconnaître enfin que la fièvre se lie à la présence de points disséminés de pneumonie lobulaire ; aussi avions-nous porté un pronostic grave, quand la malade vint à quitter l'hôpital à la

fin d'avril. Elle continua de languir chez elle où elle put à peine quitter le lit, puis elle fut atteinte d'une éruption de furoncles qui se localisa tantôt à la région des cuisses, tantôt à la région des fesses ; en même temps elle éprouva des douleurs profondes des membres le plus souvent éveillées par le mouvement, mais quelquefois aussi spontanées. Le 16 juillet, cette malade rentre dans nos salles ; son état a peu changé, elle est simplement plus pale, plus affaiblie et plus maigre qu'à sa sortie. Soumise au régime qui lui avait été primitivement administré, elle se soutient pendant quelque temps, se lève dans la salle. Elle urine moins et ne rend pas plus de deux à trois litres d'urines dans les vingt-quatre heures. Examinées le 9 août, les urines contenaient 72 grammes de sucre par litre, proportion peu différente de celle qui existait pendant le premier séjour à l'hôpital.

24 septembre – La malade éprouve depuis quelques jours, sans cause appréciable, une somnolence presque continue. Elle est abattue, anéantie, se plaint de la lourdeur de son sommeil et d'une légère céphalée. Lavement purgatif. A partir de ce moment il survient de la fièvre, la température s'élève, chaque soir à 38.5 et 39 degrés ; en même temps l'appétit se perd, puis survient une diarrhée qui persiste pendant environ trois semaines. Il y a chaque jour trois ou quatre garde-robes ; les matières rendues sont fétides et poisseuses ; malheureusement elles n'ont pas été examinées au microscope.

Le 4 octobre, la malade rend trois litres d'urine contenant 50 grammes de sucre par litre et des traces d'albumine. La température continue à s'élever le soir, tandis que le matin elle n'est que normale, parfois même elle n'atteint pas 37 degrés. Il y a de la toux et une expectoration muqueuse ; d'ailleurs la percussion et l'auscultation révèlent l'existence de lésions matérielles au sommet du poumon gauche. Le 12 octobre, respiration soufflante, râles nombreux à ce même sommet ; température, 37 degrés le matin, 38 degrés le soir. Le 13 octobre au matin, la température axillaire ne dépasse pas 36 degrés et quelques dixième (diarrhée). Les urines, un peu plus abondantes que les jours précédents, 4 litres, ont une densité de 1,030. La bouche est depuis quelques jours envahie par le muguet. La face interne des glandes et des petits lèvres est tapissée de dépôts crémeux, pultacés, d'un blanc éclatant. Ces dépôts sont constitués par des cellules épithéliales, un grand nombre de spores libres et des tubes articulés semblables à ceux du muguet. Les urines, examinées le lendemain au microscope, laissent voir des cellules épithéliales en assez grand nombre ; elles ne renferment aucune spore de *Cryptococcus cerevisioe*, ainsi que je l'ai observé dans un autre cas. À partir du 16 octobre il se produit une éruption de furoncles (8 à 10) sur la partie postérieure du tronc. Ces furoncles s'étendent les jours suivants. Le 18, les urines (quatre litres environ) contiennent seulement 35 grammes de sucre par litre ; leur densité est de 1,029. Les jours suivants, agrandissement de l'un des furoncles, véritable anthrax de la région sacrée, faiblesse de plus en plus grande, température plus élevée, 38 à 39 le matin, 40 et quelques dixième le soir, assoupissement, coma irrésistible. Mort le 25 octobre.

Autopsie. – Léger oedème des jambs, absence de thrombose veineuse. L'anthrax situé à la région sacrée et un peu à droite offre une étendue de 4 centimètres ; il présente à sa partie centrale une eschare noirâtre.

Le crâne est sclérosé, mais non épaissi ; les méninges molles présentent quelques taches opalines à leur convexité et se séparent parfaitement bien des circonvolutions. La substance cérébrale est partout très-ferme et saine, le cervelet est normal, le quatrième ventricule et le bulbe sont dans un état de parfaite intégrité. Les artères cérébrales sont fort peu altérées. La moelle épinière est partout normale.

Le poumon gauche offre sur toute l'étendue de son lobe supérieur des adhérences anciennes, résistantes, membraneuses. Il présente au sommet, dans une étendue de 4 à 5 centimètres, une infiltration caséuse de son parenchyme qui est à la coupe grenu, marbré de blanc, de gris et de noir, mais non excavé. Vers la partie inférieure du lobe postérieur il existe des noyaux lenticulaires disséminés de pneumonie caséuse. Semblables noyaux se rencontrent encore en petit nombre à la partie supérieure du lobe inférieur ; congestion et oedème dans le reste de l'organe. Le poumon droit offre simplement quelques dépressions cicatricielles à son sommet ; mais au niveau de son lobe inférieur, partie moyenne et postérieure, il existe trois noyaux de pneumonie lobulaire disposés comme les infarctus en forme de coin. Le plus volumineux de ces noyaux a la grosseur d'un marron

; ramolli et brunâtre à son center, il est plus ferme à sa circonférence et limité par une sorte de fausse membrane blanchâtre ; profondément on trouve quelques foyers peu étendus de pneumonie lobulaire ; la base est oedémateuse. Absence de granulations tuberculeuses, à l'oeil nu, même au sommet, malgré les depressions cicatricielles qui s'y rencontrent.

Le péricarde, adhérent dans une faible étendue à la plèvre droite, n'est d'ailleurs pas altéré. Le coeur, un peu large et non chargé de graisse à sa base, contient un sang noir coagulé, un caillot mi-partie fibrineux remplit l'oreillette droite. Le muscle cardiaque est friable, grisâtre, bronze ; à la coupe, les faisceaux primitives sont granuleux et légèrement stéatosés. La valvule mitrale est le siege de plaques multiples jaunâtres et graisseuses ; les valvules sigmoïdes de l'aorte présentent de petites végétations papilliformes au-dessous du tubercule d'Aranzi. L'aorte, légèrement dilatée par places, offre au niveau de la crosse une depression d'environ 2 centimètres d'étendue produite par la calcification et le retrait de ses tuniques.

L'oesophage est normal. L'estomac, élargi, est tapissé sur sa face interne par un mucus épais et visqueux, difficile à détacher. Toute la region cardiaque de la muqueuse est le siege de plaques étendues de vascularisation, semblables à celles que l'on observe dans la gastrite alcoolique ; la portion pylorique est légèrement ardoisée. Le première portion du duodenum présente une saillie comme cicatricielle et, dans son voisinage, un diverticulum qui rappelle l'ampoule de Water ; en ce point la face externe de cet intestin adhère aux parties voisines. L'intestin grêle est normal ; le gros intestin n'est pas altéré, il contient des matières durcies et du mucus en abondance.

Le pancreas est le siege d'une alteration remarquable ; il présente trois parties fort distinctes. Une première partie constituée par la queue est ferme, dure, résistante, manifestement atrophiee ; elle a une étendue de 6 centimètres. Dans une seconde partie qui comprendrait un peu plus de tiers moyen de l'organe, le tissu du pancreas a totalement disparu (fig.1). C'est à peine si l'on arrive à trouver la trace de son canal. Une troisième partie enfin est constituée par la tête de l'organe qui, petite et atrophiee, a néanmoins conserve sa forme et présente des grains glanduleux très-reconnaissables. Le canal pancréatique vient s'aboucher avec le canal cholédoque au niveau de l'ampoule de Water. Un stylet fin poussé dans ce canal se trouve arrêté au niveau du point où disparaît la substance pancréatique ; de même un stylet très-fin introduit dans la portion restante de la queue du pancreas est également arrêté près de la partie moyenne, de telle sorte que le canal pancréatique est d'abord rétréci, puis complètement fermé dans un peu plus de son tiers moyen, et par suite de cette altération, le parenchyma du pancreas s'est atrophiee et a totalement disparu en ce point. La queue du pancréas offre, à l'examen microscopique, un épaississement des cloisons avec trophie graisseuse des épithéliums des lobules. La tête présente un épaississement fibreux des cloisons interlobulaires, une atrophie granuleuse et graisseuse des épithéliums d'un grand nombre d'acini ; c'est à peine si quelques lobules ont encore leur épithélium intact. Les ganglions du plexus solaire ne sont pas tuméfiés ; leurs cellules sont normales.

Le canal cholédoque est large, coloré par la bile. Le foie, volumineux, pèse 1950 grammes ; d'une consistance ferme normale, il est légèrement marbré de jaune et de brun sur une coupe et un peu congestionné. Le vésicule biliaire, normale, contient une bile épaisse et noirâtre. La rate, volumineuse, pèse 254 grammes ; résistante, ferme, elle crépite sous la pression des doigts. Les ganglions lymphatiques iliaques et lombaires ont un volume triple ou quadruple ; ils ont une consistance médullaire, une teinte jaunâtre, une apparence lardacée à la coupe, et les ganglions de la partie supérieure du pancreas offrent la même alteration. Les deux pèsent 360 grammes, ils ont une coloration normale, une consistance ferme. Les bassinets et surtout les calices sont dilatés ; les pyramides de Malpighi sont atrophiees à leur sommet. Les uretères et la vessie sont normaux ; cette dernière est un peu agrandie. Utérus normal ; ovaries atrophiees.

Les muscles sont atrophiees ; le tissu cellulaire a disparu. La moelle osseuse est abondante, gélatiniforme. La substance compacte des os est amincie.

Obs. II. – Diabète sucré ; polyphagie et polydipsie ; glycosurie ; amaigrissement rapide ; pneumonie lobulaire avec large excavation pulmonaire. – Mort. – Obstruction des deux canaux

pancréatiques par des calculs de carbonate de chaux ; dilatation de ces canaux et atrophie du tissu glandulaire ; hypertrophie des glandes de l'estomac et du duodenum.

J.B..., ébéniste, âgé de quarante-deux-ans, né en Belgique, domicilié à Paris, père de quatorze enfants, a perdu sa mere d'aliénation mentale ; son père vit toujours. Quant à lui, à part la syphilis contractée à vingt ans et une perforation du voile du palais survenue un an plus tard, il s'est fort bien porté et sans le moindre embonpoint jusqu'au printemps de l'année 1874, époque à laquelle il fut atteint d'un anthrax du dos. C'est vers le même époque que son appétit augmenta pour devenir peu à peu insatiable, qu'il fut pris d'une soif vive et vit ses urines augmenter de fréquence. Bientôt après il remarqua qu'il perdait ses forces et s'amaigrissait, ce qui ne l'empêcha pas de continuer son travail.

Dans le courant de l'année 1876, il eut à plusieurs reprises une céphalée parfois intense, des éblouissements et vit une partie de ses dents, autrefois très bonnes, se carier. En été principalement, il ne pouvait satisfaire son appétit et éprouvait une soif très-vive ; il prétend qu'il rendait jusqu'à 14 litres d'urine dans les vingt-quatre heures. En aout il fut pris d'un oedème des membres qui persista pendant huit à quinze jours. Le 28 novembre, il venait réclamer nos soins. C'est un homme grand, mince, pale, très-maigre et qui, chaque jour, perd ses forces. Il a une soif inextinguible, un appétit insatiable, une polyurie abondante ; ces circonstances jointes à l'examen des urines rendent évidente l'existence d'un diabète. Aucun organe d'ailleurs ne paraît lese, cerveau, coeur, poumons sont sains ; le foie déborde très légèrement ; il n'y a ni vomissement ni diarrhée (quatre ou cinq portions de 5 à 600 grammes de viande crue, 2 litres de lait, bière).

Pendant tout le cours de décembre, le malade rend chaque jour de 6 à 7 et même 8 litres d'une urine acide Claire, très pale. Ce liquide a une densité qui varie entre 1,030 et 1,039 ; il renferme une quantité de sucre qui oscille entre 500 et 560 grammes, et une quantité d'urée qui est en moyenne de 20 grammes, comme le montre le tableau ci-après. Ces variations de quantité paraissent être en rapport, celle des urines avec la quantité de boissons absorbées, celle de l'urée avec la quantité de viande ingérée ; en tout cas elles ne sont pas sensiblement modifiées même par une complication. Vers le 8 décembre, le malade commence à tousser, et au bout de quelques jours il expectore des crachats colorés, jaunâtres ou verdâtres, peu aérés, visqueux et intimement adhérents au vase. Ces crachats, qui ont tous les caractères de l'expectoration dans la pneumonie franche, nous conduisent à explorer la poitrine, et nous constatons l'existence, au niveau de la région axillaire droite et en arrière, d'un soufflé doux et de nombreux râles crépitants ; néanmoins pas de réaction sensible, la température ne dépasse pas 37 degrés centigrades, du moins le matin, de telle sorte que ce nouvel accident est à peine remarqué par le malade. Au bout de quelques jours, il est accompagné d'un oedème des membres inférieurs et même caractères, jusqu'à la fin de décembre. Dans les premiers jours de janvier, expectoration sanguinolente pendant trois jours ; à partir de ce moment les crachats se modifient, ils sont blanchâtres, opaques, peu aérés et beaucoup moins visqueux, ils ressemblent aux crachats de la bronchite et plus tard à ceux de la phthisie pulmonaire.

À partir du mois de janvier, l'appétit diminue ; la viande crue, dont le malade était amateur, est moins bien acceptée ; nous la remplaçons par la viande grillée. L'amaigrissement progresse à vue d'oeil, la quantité des urines diminue, des gragouillements sont entendus dans la fosse sus-épineuse du côté droit ; le poumon de ce côté respire partout assez mal ; à gauche il existe d'abondants râles muqueux, et sur quelques points un soufflé léger ou du moins une diminution notable du murmure vésiculaire.

Les gencives sont molles, fongueuses et légèrement saignantes ; les dents tendent à se déchausser et, quoique très belles autrefois, elle sont aujourd'hui pour la plupart altérées. La vue est à peu près normale, le malade ne s'en plaint pas.

Les urines sont moins abondantes ; elles dépassent rarement six litres ; leur densité, qui était au commencement de décembre de 1,038, vers le 15 de 1,035 et à la fin de ce mois de 1,030, n'est plus que de 1,024 à 1,028 dans le courant de février. La quantité de sucre est également moindre, de 560 grammes elle tombe à 460. L'urée, qui diminue sous l'influence de la bière et augmente sous celle

de la viande, est en somme moins abondante ; au contraire, les chlorures et les phosphates sont en augmentation. Les selles n'ont aucun caractère qui frappe ; elles sont rares.

À partir du 15 février, la température s'élève : 37,5 le matin, 38 degrés et quelques dixièmes le soir. La lésion pulmonaire progresse et est accompagnée d'un dépérissement de plus en plus prononcé. À la constipation succède une diarrhée poisseuse ; et bientôt il se produit de l'œdème ; l'appétit diminue et les digestions sont mauvaises. Le malade épuisé tombe enfin dans un marasme profond ; il ne peut retenir ni les matières fécales ni les urines ; il devient somnolent, cesse de manger et succombe avec du muguet le 8 mars.

Autopsie. – Les os du crâne sont amincis, les méninges normales ; les artères cérébrales sont saines, le cerveau et le cervelet normaux. Le plancher du quatrième ventricule n'a rien de spécial, mais le bulbe incisive est le siège d'une vascularisation marquée. La moelle épinière est un peu molle, légèrement injectée.

Le poumon gauche adhère à la paroi thoracique dans la plus grande étendue du lobe inférieur. Il est à sa base parcouru par des tractus membraneux qui le rétractent et lui donnent une apparence lobulée semblable à celle d'un rein de jeune enfant. Ses deux lobes sont réunis par des fausses membranes ; le supérieur est fortement pigmenté ; intact à son sommet, il est altéré à sa base dans une grande étendue par la présence de petites lenticulaires blanchâtres ou jaunâtres qui se tranchent au couteau et offrent une surface de section chagrinée. Plus bas existe une masse caséuse de 8 centimètres environ de diamètre, également blanchâtre, avec des points de pigmentation et une surface de section granuleuse comme dans la pneumonie lobulaire ; ailleurs le parenchyme est induré, lisse à la coupe, de teinte grise ou verdâtre, semé de points jaunes, caséux, en tout cas peu dilatés. Le lobe inférieur ne présente aucune masse caséuse, mais il est le siège, à la coupe, de tractus fibreux blanchâtres et de cicatrices rayonnées qui donnent raison de la dépression de la surface.

Le poumon droit (poids, 1470 grammes) est le siège d'une hépatisation lobulaire occupant les lobes supérieur et moyen. Le parenchyme offre à la coupe des taches de pigmentation interposées entre les lobules, qui sont les uns rosés ou grisâtres, les autres jaunâtres ou blanchâtres, la plupart peu consistants, légèrement granulés, et par places des points jaunâtres miliaires, très différents des tubercules. À la partie centrale du lobe supérieur existe une excavation qui mesure 4 à 5 centimètres de hauteur, 2 à 3 de largeur, et qui renferme une bouillie blanchâtre, sorte de crème liquide. Le lobe inférieur est crépitant ; son parenchyme crépitant est, comme celui du poumon gauche, parcouru de tractus fibreux entourés d'un pigment noir. Ces tractus irradient pour la plupart de quelques points centraux, et en cela ils ressemblent assez à ceux que l'on observait dans l'altération syphilitique dont j'ai entretenu récemment dilatés. Les ganglions bronchiques sont volumineux, pigmentés et pour la plupart récemment altérés.

Le cœur renferme des caillots cruoriques et fibrineux ; d'un volume à peu près normal, il présente une large plaque laiteuse sur sa face antérieure. Son tissu est assez rouge et ferme ; il existe un léger degré d'hypertrophie concentrique du cœur gauche, qui est l'indice d'une diminution de la masse sanguine.

Le foie, hypérémié, pèse 1430 grammes. Sa consistance et sa coloration sont peu ou pas modifiées. À sa surface se dessine un riche réseau lymphatique. La bile est peu colorée. La rate est augmentée de volume, un peu molle, et elle est le siège d'une légère dépression transversale. Les reins sont plutôt augmentés que diminués de volume. Le droit pèse 140 grammes ; son parenchyme normal adhère sur quelques points à la capsule. Le rein gauche est occupé par un kyste qui a le volume d'un marron ; il est d'ailleurs normal. La vessie est large, légèrement hypertrophiée ; la prostate est normale.

Les dents restantes sont déchaussées, pour la plupart cariées. L'estomac est large, manifestement dilaté ; ses tuniques, principalement la membrane muqueuse, sont hypertrophiées. Les glandes font saillie à la surface de cette dernière, qui se trouve recouverte d'un mucus épais, visqueux, très-adhérent. Les glandes duodénales sont très saillantes et manifestement

hypertrophiées. L'intestin grêle, injecté, contient des matières d'un jaune verdâtre, ayant l'aspect de matières grasses, mais qui sont principalement composées de mucus coloré par la bile.

Le pancréas, siège de la principale altération dut être cherché pendant quelque temps, et ce n'est qu'avec grands peines que je parvins à le trouver, de sorte que je n'avais eu à l'avance l'intention d'examiner cet organe, il m'eût certainement échappé. Il est, en effet, considérablement diminué de volume, jaunâtre, mince, aplati, et d'aspect rubané (fig.2). La substance parenchymateuse a disparu, et ce qui en reste se trouve transformé en granulations moléculaires grisâtres ou grasseuses. Le canal principal qui va se jeter dans le duodénum, un peu au-dessus de l'ampoule de Water, est élargi au point que son calibre n'est pas moindre que celui de l'uretère ; le canal accessoire, un peu moins large, aboutit à cette ampoule avec le canal cholédoque. La cause de la dilatation des canaux pancréatiques est la présence, dans leur intérieur, de nombreux calculs d'un blanc brillant et d'un volume variable. Ces calculs ont des arêtes nombreuses ; ils sont légers, entièrement composés de carbonate de chaux ; l'un d'eux, cylindrique, et dont le volume dépasse celui d'un gros pois, a une longueur de près de 2 centimètres ; les autres sont moins volumineux, mais très nombreux, de sorte que le canal principal est comme bourré par ces corps étrangers dans toute l'étendue de la tête de l'organe, et le canal accessoire dans toute sa longueur ; aussi est-il facile de suivre ces canaux. Les conduits qui viennent s'y aboucher, ont, pour la plupart, leurs orifices bouchés par des calculs plus petits, de telle sorte que la glande tout entière se trouvait dans l'impossibilité absolue de sécréter, au moins depuis un certain temps.

Les ganglions semi-lunaires se font remarquer par leur fermeté et leur volume relativement considérables ; en somme, ils paraissent hypertrophiés. Les cellules nerveuses uni et bipolaires existent avec leurs noyaux et leurs prolongements ; elles sont en grand nombre, et partant ces ganglions sont intacts. Les muscles sont partout décolorés, amincis et réduits à de simples bandelettes. Les os sont manifestement raréfiés ; les côtes et les corps vertébraux se tranchent facilement au couteau. Le tissu cellulaire adipeux a totalement disparu.

Ces deux faits, que nous avons pu observer en moins d'un an, ont un certain nombre de points communs qu'il importe de faire ressortir. Chacun de nos malades jouissait de la plus parfaite santé quand survint un dérèglement de l'appétit qu'ils ne parvenaient plus à satisfaire. La femme de l'observation I prétendait que ce dérèglement s'était produit d'une façon pour ainsi dire subite, à la suite de vomissements et de coliques, et le mari de cette malade, qui se trouve dans nos salles, insistait hier encore sur cette particularité. L'homme de l'observation II croyait également au début brusque de sa maladie, qui se manifesta tout d'abord par de la polyphagie et de la polydipsie. Mais au lieu d'acquiescer l'embonpoint ordinaire de la première phase du diabète, nos malades remarquèrent qu'ils s'amaigrissaient chaque jour et perdaient leurs forces. Ces phénomènes, sur lesquels ils ne manquèrent pas d'appeler l'attention des médecins qui eurent à les soigner à cette époque, conduisirent à examiner l'urine, qui fut non-seulement trouvée abondante, mais sucrée. C'est d'ailleurs ce que confirma l'examen que nous fîmes de ce liquide qui, en outre, était peu coloré et notablement augmenté de densité. La quantité d'urines rendue dans les vingt-quatre heures fut toujours abondante, excepté dans les derniers jours de la vie ; elle a varié, dans les vingt-quatre heures, chez l'un de nos malades, entre 6 et 8 litres, chez l'autre, entre 4 et 6 litres. Le sucre a toujours existé dans ces urines ; il était en quantité considérable, et, cette quantité n'a diminué d'une façon sensible que dans les derniers instants ; jusque-là nous avons trouvé par litre d'urine chez l'un de nos malades, de 50 à 80 grammes de sucre ; chez l'autre, plus de 80 grammes. Il est digne de remarque que celui qui rendait la plus grande quantité d'urine et la plus grande quantité de sucre. De même, il y a lieu de noter que, dans les derniers jours, lorsque l'appétit disparaissait, le sucre diminuait de quantité. Le rapprochement de ces deux faits des aliments ingérés et la quantité de sucre excrétée.

Le dépérissement, dans nos deux cas, a suivi la même marche. En même temps que survenait un amaigrissement rapide et considérable portant à peu près indistinctement sur tous les systèmes, les malades perdaient leurs couleurs et leurs forces, ils pouvaient à peine se trainer avant même de présenter la plus légère altération pulmonaire.

Des désordres matériels, qu'il faut considérer comme secondaires, ont été rencontrés dans ces deux cas ; ce sont la chute des cheveux, la carie des dents et une altération des poumons, qui, sans être identique à la tuberculose pulmonaire, a néanmoins une grande analogie avec elle. Nos malades se plaignaient de perdre leurs cheveux depuis le début de leur maladie, et ceux-ci, clairsemés, tombaient avec la plus grande facilité. Les dents, qui étaient bonnes chez l'un et chez l'autre avant l'apparition du mal, ne tardèrent pas à se déchausser, et enfin à tomber. Les poumons offrirent, dans les deux cas, des altérations qui peuvent servir à caractériser la dernière phase du mal au dénouement duquel elles parurent contribuer. Survenues vers la deuxième année, ces altérations current, dans un cas, un début presque brusque et se révélèrent par de la toux, des signes physiques, des crachats ayant les caractères de ceux de la pneumonie franche ; dans l'autre cas, elles eurent une marche peu différente de celle de la phthisie pulmonaire.

L'évolution du mal a été relativement rapide dans ces faits ; la durée a varié entre deux et trois ans, elle a été d'environ deux ans et demi. C'est là un point sur lequel nous devons insister, car un grand nombre de diabètes sucrés ont, comme on sait, une durée de vingt à trente ans ; j'ajouterai que le diabète de nos malades était un diabète essentiellement maigre, et que les diabètes à longue échéance sont toujours gras, au moins pendant leur première période. En conséquence, la maladie que nous avons observée diffère, sinon par ses symptômes, au moins par son évolution, du diabète gras ; nous allons voir qu'elle en diffère encore par ses lésions anatomiques.

Nos deux faits sont, à ce point de vue, extrêmement remarquables, car les altérations que nous y avons constatées avaient la plus complète ressemblance. Le pancréas, organe plus spécialement affecté, était atrophié et pour ainsi dire totalement détruit. La cause de cette atrophie était, dans un cas, l'obstruction du canal de Wirsung et du canal accessoire. Cette obstruction était produite par de nombreux calculs de carbonate de chaux qui avaient amené la rétention du liquide sécrété et transformé les éléments cellulaires en granulations moléculaires et graisseuses, à peu près comme cela se passe lorsqu'à l'exemple du professeur Claude Bernard on vient à injecter dans les mêmes conduits des corps gras. Dans l'autre cas, la nature de l'altération était peu différente, car si le canal de Wirsung était libre de tout calcul, il n'en était pas moins bouché dans son tiers moyen, tellement qu'il était impossible de le retrouver et que la substance glandulaire faisait entièrement défaut. L'organe tout entier se trouvait ainsi composé de trois parties : la tête, qui était atrophiée et dont le canal, libre à son embouchure, se terminait par un cul-de-sac à 5 centimètres de cette embouchure ; la partie moyenne, absolument détruite, et la queue, à la fois atrophiée et sclérosée, et dont le canal était complètement oblitéré au point d'union avec le tiers moyen. Les ganglions semi-lunaires, examinés avec soin dans les deux cas, n'ont pas paru altérés ; une fois pourtant ils étaient volumineux, l'autre fois plutôt petits. Au contraire, l'estomac était manifestement dilaté ; sa membrane muqueuse, épaissie se trouvait couverte d'un mucus blanchâtre et visqueux. Les glandes étaient pour la plupart hypertrophiées, principalement celles de la région pylorique. De même, les glandes duodénales se faisaient remarquer par une saillie exagérée ; la rate, enfin, était volumineuse.

Les poumons étaient le siège d'une inflammation lobulaire qui occupait une plus ou moins étendue et leur donnait un air de ressemblance avec certaines formes de phthisie pulmonaire. Le parenchyma pulmonaire, friable, imperméable à l'air, laissait voir à sa surface les lobules grisâtres saillants et altérés, tandis qu'à la coupe il présentait un tissu blanchâtre semé de taches ou de raies noirâtres pigmentaires qui lui donnaient un aspect marbré. Sur quelques points il existait de simples noyaux blanchâtres, du volume d'une lentille, semblables à de gros tubercules, mais s'en distinguant par ce fait qu'ils se tranchaient au couteau et présentaient une surface grenue, chagrinée. Nulle part je ne parvins à découvrir manifestement, à l'oeil nu, des granulations tuberculeuses miliaires. Au contraire, j'observais à la surface du poumon, dans le premier cas, des points d'hépatation disséminés en forme de coins, et par ce même assez semblables à des infarctus.

Ainsi, amaigrissement rapide et considérable, atrophie générale de tous les systèmes, à l'exception peut-être du système nerveux ; appétit insatiable, soif inextinguible, excrétion d'une grande quantité d'urine et de sucre ; terminaison fatale dans l'espace de deux à trois ans ; puis, à l'autopsie, atrophie, ou mieux, destruction presque totale du pancréas, avec hypertrophie des

glandes de l'estomac et du duodénum, augmentation du volume de la rate et même des ganglions lymphatiques de l'abdomen, lésions pulmonaires ; c'est en quoi consistent les principaux désordres observés chez nos maladies.

Voici maintenant quelques faits semblables à ceux que nous venons de rapporter. Nous les groupons sous plusieurs chefs, suivant la nature de l'altération pancréatique : atrophie simple, avec ou sans oblitération du canal pancréatique ; atrophie consécutive à l'obstruction de ce canal par des calculs ; enfin, induration ou atrophie déterminée par une lésion carcinomateuse de la tête du pancréas.

Munk et Klebs (1) ont observé un cas de diabète sucré dans lequel il ne restait pas de trace appréciable, à l'oeil nu, de la substance glandulaire du pancréas. À l'examen microscopique on constatait seulement l'existence de débris de cellules dans les acini. Le canal pancréatique principal et le canal accessoire avaient disparu dans l'épaisseur de l'organe ; ces canaux n'existaient plus que dans une étendue de 2 centimètres $\frac{1}{2}$ à partir de leur embouchure.

Fles (1) et Hartsen (2) ont décrit chacun un cas de diabète sucré avec atrophie du pancréas. La glande était, comme dans le cas précédent, atrophiée et méconnaissable.

Chez un homme de trente-deux ans, atteint d'un diabète, plus tard de lésions pulmonaires, et dont les fèces étaient mêlées avec des matières grasses, le docteur Al.Sylver (3) parvint difficilement à trouver le pancréas, qui était atrophié, gras et, dans la partie avoisinant le canal principal, calcifié.

Chez un homme de trente-trois ans atteint de diabète sucré et mort au bout d'un an de maladie, Harnack (4) constata que le pancréas présentait, à l'examen microscopique, une altération graisseuse généralisée.

II

Le cas le plus anciennement connu de diabète sucré et d'atrophie du pancréas par des calculs obstruant les canaux de cette glande a été observé par un médecin anglais du nom de Cowley (5). C'était chez un homme robuste âgé de trente-quatre ans, qui mourut le 18 juin 1788 avec des symptômes de fièvre hectique ; le diabète durait depuis le mois de décembre 1787.

Le pancreas fut trouvé plein de calculs fortement enchassés dans sa propre substance. Ces pierres avaient différents volumes, mais n'excédaient pas celui d'un pois ; elles étaient blanches et formées d'un nombre d'autres plus petites, ce qui rendait leur surface inégale ; sous tous les rapports, elles paraissaient analogues aux calculs salivaires. L'extrémité droite du pancreas était très dure et semblait squirrheuse. Le foie était mou, de couleur cendrée. Les poumons et le coeur étaient sains.

Chopart (1) rapporte dans son Traité des maladies des voies urinaires une observation dont il n'indique pas l'origine ; mais qu'il est facile de reconnaître pour être celle de Cowley ; néanmoins plusieurs auteurs, qui sans doute, n'ont pas pris la peine de lire ces observations, ont pu les considérer comme des faits différents.

Recklinghausen (2) a trouvé à l'autopsie d'un polisseur de meules, âgé de vingt-six ans et atteint depuis longtemps de diabète sucré, des lésions du pancréas qui ont une grande ressemblance avec celles du cas rapporté par Cowley. Il existait, dans le lieu occupé par le pancréas un corps rappelant cet organe et par sa forme et par sa position. Ce corps était constitué par un tissu semblable au tissu adipeux ; tous les lobules étaient devenus graisseux, à part un certain nombre qui présentaient encore des éléments glandulaires. C'était le pancreas, dont le canal pancréatique, variqueux, fortement dilaté, contenait un liquide visqueux blanchâtre dans lequel flottaient des corpuscules de phosphate et de carbonate de chaux ; deux de ces petits corps étaient longs l'un de 2 centimètres $\frac{1}{2}$, l'autre de 2 centimètres ; ils étaient fortement granulés et envoyaient des prolongements dans les dépressions de la paroi. De ce canal se détachaient de petites branches latérales dilatées qui rayonnaient dans le tissu graisseux et renfermaient aussi un mucus blanchâtre et de petits corpuscules. En outre il existait une pneumonie caséuse du côté gauche et un point de

gangrene qui avait amené une pleurésie mortelle. Les bronches étaient le siège de petits tubercules miliaires quelques-uns ulcérés.

Un autre fait rapporté par le même auteur est celui d'un chapelier atteint de diabète depuis 1859 et qui mourut le 15 août 1863. Les urines renfermaient de 3 à 4 pour 100 de sucre ; leur poids spécifique était de 1,030. La portion pylorique de l'estomac était poussée en avant par une tumeur volumineuse cachée sous le mésocolon transverse. L'estomac, le duodénum et le canal cholédoque ne présentaient rien de particulier. La tête du pancréas, très petite et très molle, se voyait entre la tumeur et le duodénum. Le canal pancréatique, libre à son embouchure duodénale et intact au niveau de la tête de l'organe, se trouvait plus loin circonscrit par la tumeur et rétréci ; au-delà de ce point existait une concrétion blanche du volume d'un haricot. Tout le reste du pancréas était altéré ou détruit ; il y avait une destruction complète de cet organe sur une étendue d'environ 6 centimètres.

III

Comme les calculs, les tumeurs de la tête du pancréas peuvent obstruer les canaux de cette glande et en amener l'atrophie graisseuse. Un des premiers faits de ce genre a été observé par R. Bright (1).

Un commis, âgé de quarante-neuf ans, sobre et d'une vie régulière, fut pris en mars 1827 des symptômes du diabète. Le 28 mars le malade rend par l'anus une grande quantité de matière graisseuse, jaunâtre, semblable à du beurre figé ; cette évacuation cesse deux jours après. Le 8 janvier, les selles graisseuses reparaissent. Le malade meurt le 1^{er} mars dans un état d'épuisement complet.

L'abdomen est dilaté par une pinte d'un liquide très foncé. La vésicule biliaire est distendue par une bile noire. Le foie, de couleur olive très foncé, présente des conduits biliaires très dilatés. Le canal cholédoque est assez large pour admettre le petit doigt. La tête du pancréas, réunie aux glandes voisines, forme une masse globulaire ; elle est contournée par le duodénum qui lui est solidement adhérent. En deux endroits au niveau des adhérences, on constate une ulcération de l'étendue d'une pièce de deux sous. Le pancréas, dur et cartilagineux, a une couleur d'un jaune brillant ; la rate, rouge, inégale, est couverte de dépôts cartilagineux. Les reins, qui paraissent sains à l'extérieur ont leur substance tubuleuse hypertrophiée.

Frerichs (1) a rapporté un fait de même genre dans son Traité des maladies du foie :

Guillaume Vogel, âgé de cinquante ans, entré le 18 février, souffrait depuis un an à la région épigastrique de douleurs passagères ; depuis trois mois les teguments avaient une teinte ictérique. Dans les selles on observe à différentes reprises des masses qui avaient l'aspect du goudron. À 2 centimètres $\frac{1}{2}$ à droite de la ligne blanche, on constate une tumeur dure qui ne se déplace pas. Appétit conserve, par de vomissements, le malade s'amaigrit. Le 15 mars, la teinte ictérique disparaît, on constate la présence du sucre dans les urines. Le 10 avril, après être sorti huit jours de l'hôpital, ce malade rentre dans un état notablement empire.

Ses selles renferment du mucus, du sang, des flocons de matières fibrineuses. Les urines sont acides, elles pèsent de 1,005 à 1,008 et ne contiennent pas de sucre. Mort le 19 avril.

Méninges congestionnées ; la substance cérébrale du pont de Varole est ramollie et pigmentée. Le sommet des poumons renferme quelques agglomérations tuberculeuses, grosses comme un haricot. Le péritoine et le péricarde sont le siège d'un léger épanchement. Le volume du foie est normal ; les voies biliaires sont considérablement dilatées ; le parenchyme ne contient pas trace de sucre. La membrane interne de l'estomac est couverte de mucosités grisâtres, visqueuses. La tête du pancréas est infiltrée d'une substance fongueuse grise qui présente des cavités en forme de kystes communiquant avec le canal de Wirsung ; ce canal, considérablement distendu, présente de nombreuses remplies du produit de sécrétion.

Harley (1) enfin, a observé un fait presque semblable. Chez un homme de cinquante ans qui présenta du sucre dans l'urine trois semaines avant sa mort, la tête du pancréas était le siège d'un abcès qui obstruait et dilatait le canal de Wirsung.

Tels sont les faits à nous connus de diabète sucré dans lesquels le pancréas s'est trouvé altéré. Si quelques-uns de ces faits sont incomplets en ce sens que les auteurs se sont contentés d'indiquer l'existence du diabète sans en donner les caractères particuliers, il n'en est pas moins vrai que la plupart font mention d'un diabète maigre à marche rapide. Ainsi se retrouvent, dans ces observations, les mêmes symptômes et les mêmes lésions anatomiques que dans d'une simple coïncidence.

On peut objecter, toutefois, que, la coexistence du diabète sucré et d'une altération du pancréas est une exception, que plusieurs fois on a trouvé des lésions graves de cet organe sans qu'il y eût de glycose dans les urines. À la vérité, il existe quelques observations d'atrophie du pancréas survenue à la suite de l'obstruction du canal de Wirsung par des calculs, et dans ces observations il n'est fait aucune mention de la présence de la glycose dans les urines ; mais il faut dire que dans ces faits, que nous avons lus intentionnellement, l'examen des urines a été négligé.

Un symptôme important s'y trouve néanmoins signalé, c'est un dépérissement rapide avec amaigrissement. Il est digne de remarquer que l'amaigrissement et la voracité sont des phénomènes dont l'existence a été constatée chez les animaux par tous les physiologistes qui sont parvenus par un procédé quelconque à détruire le pancréas. Il y aurait lieu par conséquent de répéter l'expérience du professeur Cl. Bernard, qui consiste à atrophier le pancréas en injectant des substances grasses dans le canal de Wirsung ; de cette façon on parviendrait sans doute à déterminer l'influence que peut exercer la destruction de cet organe sur la glycosurie des animaux. M. Cl. Bernard voulant bien m'aider de ces conseils et mettre son laboratoire à ma disposition, je me propose de faire quelques recherches sur ce sujet et d'en faire part à l'Académie.

En attendant, je résumerai cette communication comme suit :

Les observations et les pièces anatomiques que nous avons l'honneur de présenter à l'Académie montrent que le diabète sucré est, au moins dans quelques cas, accompagné d'une altération grave du pancréas.

Une semblable altération se rencontre dans plusieurs des faits connus de diabète sucré, et dans ces faits comme dans les nôtres, la maladie, dont l'évolution a été révélée par de la polyphagie, de la polydipsie, une maigreur excessive, une glycosurie abondante, et par tous les caractères du diabète maigre.

D'un autre côté, les animaux chez lesquels on extirpe ou on détruit le pancréas deviennent voraces, s'amaigrissent rapidement et succombent généralement très vite.

Or, tenant compte des caractères spéciaux du diabète dans les cas d'altération du pancréas et prenant en considération les phénomènes observés chez les animaux par la destruction de ce même organe, nous croyons pouvoir conclure qu'il existe une relation causale entre les altérations graves du pancréas et le diabète sucré en question.

Cette forme de diabète se distinguerait par un début relativement brusque, un amaigrissement considérable avec polyphagie et polydipsie, des déjections alvines assez particulières, et surtout par une évolution rapide.

Le pronostic de ce diabète serait des plus graves. L'indication thérapeutique consisterait à supprimer les substances alimentaires qui sont digérées par le suc pancréatique, et à nourrir le malade à l'aide des aliments dont la digestion s'accomplit dans l'estomac.

FIN

THE DISCOVERY OF INSULIN A CRITIQUE

J. S. Bajal

History has been defined as a methodical record and interpretation of the past events. One of the important functions assigned to the historian is to establish the continuity of the present with the past. Fiftieth anniversary of the “discovery” of insulin seems to be a most appropriate occasion for a critical appraisal of the contribution of the work culminated in this epoch-making event.

Historical background

The first description of islets in the pancreas was provided by Langerhans in 1869 in his treatise “Beitrage zur mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldruse” ; its English translation was published by Morrison in 1937. Langerhans was then 22 years old and this was his third scientific paper. In the introduction to his monograph he wrote : “There is hardly any other organ in which there is such glaring contrast between brilliant result of physiological research and the complete darkness in the realm of anatomical knowledge”. There is no suggestion anywhere in his monograph that Langerhans had any idea of the physiological significance of these cells. However, Laguesse (1893) did suggest an endocrine role of these newly described islets and named them after Langerhans.

The idea that **the pancreas** was in some way involved in the clinical syndrome of diabetes mellitus was being pursued by various investigators at that time. However, it was the classical experiment of von Mering and Minkowski (1889) which unequivocally proved this relationship. They were first to successfully remove the pancreas and to induce permanent diabetes mellitus in the dog. It is perhaps less well-known that de Dominicis had reported similar results a few months earlier though with an entirely different hypothesis (Murray, 1969), namely – the resultant glycosuria was due to the absorption of poisons from the intestines ; these poisons were thought to be the result of faulty digestion caused by the absence of pancreatic juice. A small controversy raised by their classical paper was promptly cleared by an elegant experiment conducted by Minkowski in which he demonstrated that an isolated graft of pancreas could prevent diabetes mellitus in a pancreatectomized animal. Subsequent attempts by Minkowski and his colleagues to isolate the pancreatic substance which was responsible for the control of blood sugar were, however, not crowned with success. Years later, when insulin had just been isolated, a small parcel containing a few vials of this hormone was sent to Professor Minkowski ; he then held up a vial for his large class to see and said : “Gentleman, I had hoped to be the father of insulin, but I am now delighted to be its grandfather” (Best, 1960).

So strong became the case for the existence of an internal secretion of the pancreas that by 1895, Sir Edward Albert Sharpy-Schafer was certain that the islets were the site of production of this substance. He is generally given the credit for coining the name of “insuline” in 1913 (Banting, 1934). However, Sharpy-Schafer himself stated, in 1926 that the term had been independently coined earlier by de Meyer in 1909 and he (Sharpy-Schafer) was not aware of it in 1913.

Two important events which occurred at the beginning of the century deserve special mention. Firstly, Zuelzer in Berlin successfully prepared an extract of the pancreas which when administered intravenously into the pancreatectomized dog considerably reduced the glycosuria. Encouraged by this experimental success, Zuelzer (1908) tried his extract on 8 hospitalised diabetics and observed a certain improvement in all of them and striking results in two. One of these two diabetics was a 27 years old man who also had pulmonary tuberculosis. The pancreatic extract injections markedly reduced the glycosuria and urine became acetone-free. The other patient, who was a seriously ill 6 years old boy showed marked clinical improvement. However, the clinical

trials had to be discontinued because of the short supply of pancreatic extract ; also there were unpleasant, and at time alarming, side effects as observed also by Forschbach (1908) who tried it in some patients attending Minkowski's clinic. In this connection, Macleod (1926) stated : "The elusive pancreatic hormone came very near to being caught through Zuelzer's researches, and it is probable that "insulin" would have been really "bottled up" at this time had more attention been paid to a study of the effects of the extracts on laboratory animals, rather than diabetic patients. The toxic symptoms exhibited by the latter, although they are described as having been accompanied by fever, may very likely have been due to hypoglycaemia". However, Murray (1969) suggests a possibility that subsequently Zuelzer might have succeeded in getting rid of the pyrogens in the pancreatic extract. Murray's suggestion is based on the fact that in 1912, the Hoechst Pharmaceuticals acquired the patent of Zuelzer in a contract in which it was agreed to pay him six thousand marks and a portion of the sale proceeds of this product. There is no plausible explanation why this project was not pursued further by the Hoechst Pharmaceuticals, and a possibility remains that attempts to prepare a reasonably pure product on a commercial scale were not successful at that time.

The second important event around this time was the work of a brilliant Rumanian physiologist, Paulesco. There is sufficient evidence for the fact that Paulesco did succeed in preparing potent extracts from the pancreas. His work was discontinued because of the German occupation of Bucharest in 1916. Five years later, in June, 1921, he submitted the report (Plate I) which was published in August. The conclusions derived by Paulesco in his original paper are unequivocal (Plate II). They essentially bring out the facts that :

1. **Injection of the pancreatic extract** in the jugular vein of a pancreatectomized diabetic dog resulted in a decrease and even a temporary suppression of the hyperglycemia and glycosuria. There was also a striking decrease of the blood and urine ketone bodies.
2. **This effect started immediately** after the injection, reached a peak after 2 hours and lasted for about 12 hours (Fig.1).

Fig.1. Data of Paulesco (1921) showing the effect of pancreatic extract on urinary and blood glucose in a pancreatectomized dog (Graph prepared by the present author).

3. Injection of the pancreatic extract in the vein of a normal animal produced marked hypoglycaemia.
4. Intravenous administration of isotonic sodium chloride solution or an extract of tissues other than the pancreas was entirely ineffective.

Thus, during the first two decades of the century potent pancreatic extracts had been prepared and they were found effective in correcting metabolic errors in the diabetic animals and patients ; indeed it was their toxicity which prevented their clinical use.

It would be interesting to examine the impact of these two continental reports on the momentous happenings in Toronto during the summer of 1921. Pratt (1954) categorically states that in the summer of 1921 the Toronto workers were not aware of Zuelzer's work. There is some indirect evidence that this might be so ; thus, in their first paper Banting and Best (1922) did not refer to Zuelzer's work. Best appears to have mentioned it for the first time (Best and Scott, 1923) thus : „Although Zuelzer nearly discovered in 1908 the active pancreatic principle which we call insulin, his work in the light of subsequent events must be considered an abandoned research". However, Banting in his Cameron Prize Lecture delivered in Edinburgh in 1926 stated that Zuelzer's results on diabetic patients were better than those observed by Best and himself. However, Feasby (1958) interprets this statement of Banting in an entirely different manner. He

states : „Banting did not read German, and in the discussion of Zuelzer’s work by others, the impression was given (to) him that the toxicity of Zuelzer’s extract may have been due to unrecognized hypoglycemia. Banting did state that the first clinical results in Toronto obtained with the extract which he and Best made, were not as encouraging as those reported to have been obtained by Zuelzer in 1908. He went on to say that subsequent results obtained with Zuelzer’s extracts were completely disheartening but that the results with his and Best’s extracts, were however, sufficiently encouraging to change the whole trend of the research. In view of Macleod’s comments on Zuelzer’s work which have already been mentioned, one tends to agree with Pratt that Banting and Best were not aware of this work at the time when they conducted their experiments and certainly up to the time they wrote their first paper. What is, however, difficult to understand is that Macleod who had an extensive experience of research in the field of carbohydrate metabolism should have been unaware of this experiment in 1921.

Recently Pavel provided information on Paulesco’s work to the International Diabetes Federation meeting held in Buenos Aires, Argentina, in August, 1970, and also referred to his correspondence with Best on this subject. In a letter dated October 15, 1969 (Plate III), Best states : „I regret very much that there was an error in our translation of Professor Paulesco’s article. I cannot recollect, after this length of time exactly what happened. As it was almost 50 years ago, I do not remember whether we relied on our own poor French or whether we had a translation made”. However, a paper by Best which appeared as a special contribution to the Banting Memorial Number of the Canadian Medical Association Journal in 1942 tends to provide the answer. The relevant paragraph is as follows : „Banting’s modesty was apparent from the very start of investigations. Our first problem was to look over the literature in the attempt to get a better idea of the various operative procedures which had been used in work on the pancreas. Professor Macleod informed me that Banting felt he will have to depend entirely upon me for the translation of articles in the French literature. I found however, that when I secured the publications of Hedon and other French workers in this field, that Banting’s knowledge of French was of the same order as my own. We translated these articles together” It appears, therefore, that the article was translated by both Banting and Best and that they missed its theme because of their inadequate knowledge of French.

However, it appears less likely that Macleod missed the correct interpretation of Paulesco’s work. In the monograph „Carbohydrate Metabolism and Insulin” which he published in 1926 Macleod writes : „While this work was in progress in Toronto, a paper by Paulesco came to our notice and after it was complete, one by Gley. Paulesco’s researches were communicated at a meeting of Reunion Roumannie de Biologie in the spring of 1921 in which he described the effects produced by intravenous injection of sterile pancreatic extracts on the percentage of sugar, of acetone bodies and of urea in the blood and urine of depancreatized dogs. Typical observations are shown in Table ... There can be no doubt that all three substances became markedly reduced in amount, in both blood and urine, as a result of the injection. The results were the same whether the injection was made into a branch of the portal vein or into the jugular vein. The effects were noticeable in one hour following the injection, attained their maximum in two hours, and passed off in 12 hours. They varied with the amount of gland present in the injected extract. Paulesco also observed that the blood sugar as well the blood urea in a normal dog became lowered by the injections no observations are recorded of the behaviour of the respiratory quotient or of the glycogen content of the liver, and no evidence is given that the general symptoms of diabetes were lessened or the life of the animal prolonged”. If Macleod had all this information in 1921, as he clearly stated in 1926, then the likelihood is that he did not share it with Banting and Best.

An interesting sidelight of the discovery of insulin which has not been brought out in any of the recent reviews on the subject (Pratt, 1954 ; Feasby, 1958 ; Murray, 1969) is also mentioned by Macleod (1926). He stated : „At the meeting of the Société de Biologie, held in Paris on 23rd December, 1922, to commemorate the centenary of the birth of Pasteur, Professor E.Gley requested

that an envelope, deposited by him in February, 1905, be opened and read. In this communication, after referring to his earlier researchers, in which it was shown that destruction of the pancreas in situ, as by the injection of foreign materials into the ducts, does not lead to diabetes, Gley states that it is probable, as indicated by the work of Laguesse, that this was because the islets of Langerhans remained intact. He suggests that the failures of previous investigators to benefit the symptoms of diabetes, by injecting extracts of the entire gland, may have been due to the presence of other substances besides the active principle of the islets. He therefore prepared extracts from sclerosed remains of pancreas, and found them to diminish considerably the sugar in the urine of completely depancreatized dogs, and to alleviate all the other diabetic symptoms. Gley then indicates his intention to isolate the active anti-diabetic principle, to study its mode of action, and to see whether the extracts could be used on man, either subcutaneously or by mouth. Because of other researchers, these problems were laid aside". It is not clear, at this juncture of time, why Gley took this unusual step of putting these data in a sealed envelope rather than publishing these right in 1905.

The Events of 1921 Summer

From the various published accounts of the discovery of insulin, it is difficult to say precisely when Banting and Best started their research work. Banting (1925) in his Nobel Lecture mentions April 14, 1921, as the day when he began working in the physiological laboratory of the University of Toronto. However, Best (1959) puts this as May, 21, 1921. Depending on the evidence of Banting, as well as of Best it seems possible that while Banting started the work on April 14, 1921, Best joined him on May, 17, 1921, a day after he had finished his final examinations. Feasby's relevant account therefore seems to be somewhat erroneous.

As is well-known Macleod shared with Banting the Nobel Prize for Medicine and Physiology for the year 1923. What was Macleod's role in the discovery of insulin ? There is sufficient evidence to indicate that Macleod was sceptical of the whole experimental design and, indeed, of the project as such (Dale, 1954). He was away in Scotland for those three months of the summer of 1921, during which the epoch-making results were accomplished ; he returned to Toronto only in September of 1921. Because of his extensive study of experimental research in carbohydrate metabolism, it may be thought that he must have provided guidance for this whole project. However, Best (1959) makes an indirect though pertinent reference : „ The second pressure was exerted by senior and more experienced investigators, who had not invested an hour's work before the discovery, but who were now more than anxious to appropriate a share of it". Further, about the facilities provided by Macleod in the department Best (1942) comments : „there were occasions when we made a tour through various parts of the city and bargained with owners of animals. These were bought for by funds which we took from our own pockets. This money may have come from the sale of Banting's automobile. Neither of us received a stipend during summer of 1921 and for a time I used funds which he loaned me. A part of this money certainly came from the sale of his Ford car". The fact that there was hardly any correspondence between these workers and Macleod who was in Scotland during the three summer months, is also clearly endorsed by Best (1960). If Macleod did not provide any guidance or encouragement, offered such facilities in his department which were next to nothing and did not participate actively in the research work till insulin was „discovered", then it must appear now that the credit which he later received for the „discovery" of insulin was not justifiable.

The first paper on the discovery of insulin was presented by Banting and Best at a regular meeting of the physiological journal club of the University of Toronto on November, 14, 1921, which happened to be Banting's birthday. Later this paper was slightly revised for the Journal of Laboratory and Clinical Medicine in which it appeared in February, 1922. However, in between sometime after this paper had been sent off for publication, Macleod suggested that an abstract of this paper should be sent to the American Physiological Society and that a brief account of this

work should be presented at its thirtyfourth Annual meeting at New Haven, Connecticut, in December, 1921. In this connection, Best, 1963, stated that :” he (Macleod) did however give us the impression that, as a Member, his name was necessary on the preliminary communication to the American Physiological Society” and Murray (1969) also refers : „There was some feeling that Macleod’s name should not have appeared, but his inclusion was essential as by the rules of the society at least one member of a team presenting a communication had to be a member and only Macleod had that qualification”. However, this abstract appeared in print in December, 1921 in the American Journal of Physiology, full two months before the first communication in the American Journal of Laboratory and Clinical Medicine was published. Best (1959) stated that the communication in the American Journal of Physiology should not be considered to constitute the priority „although it has performed this function in very strategic places”. It is not difficult to comprehend what these strategic places were because they brought credit for the discovery of insulin to Macleod along with Banting and best. This occurrence which made Macleod appear as one of the participants in this work does not enhance his prestige in the controversy.

If the discoverers of insulin could not reach a convial unanimity, they at least deserve credit for not creating sordid tragedy of the sort that provided the epilogue to the great discovery of ether anaesthesia. When momentous events are occurring and great stakes are at risk it is human that an individual participant, in his day to day chores may not assess his contribution with that acuity of judgement which is available to a reviewer after 50 years. If Macleod’s role in the „discovery” of insulin is not acceptable to many, he certainly served humanity in that he brought the discovery to the patients by stimulating chemists drug manufacturers and clinicians. He thus prevented a great discovery of two shy and junior workers from relapsing into limbo as it had unfortunately happened earlier in Germany and Rumania. If we appreciate the fate of penicilin till Florey looked at it with a practical interest we shall not underestimate Macleod’s contribution. If Macleod did not deserve the Nobel Prize for the „discovery” of insulin, perhaps he deserved it for universally establishing its importance. In the history of insulin this claim must represent his great contribution and also his stongest defence.

Epilogue

An attempt has been made in this critique to judge evidence and to assign appropriate credit to the individual actors in this great drama. However, it is possible that in the near future, fresh evidence may still be forthcoming from the file of Charles Herbert Best (Feasby, 195), which may then provide the final backdrop.

Acknowledgement

It is a pleasure to thank my friend and colleague, Professor N.K.Bhide, for his help in the preparation of this review. I also gratefully acknowledge the assistance of Dr. S. S. Ajgaonkar who provided the photocopies of Plates I, II and III.

References :

1. Banting, F.G. (1925). Diabetes and Insulin. Les Prix Nobel 1924-1925, Stockholm : Norstedt.
2. Banting, F.G. (1929). The history of Insulin. Edinb. Med.J. 36:1
3. Banting F.G. (1954) cited by Krantz, J.C. (Jr.) and Carr, C.J. in The Pharmacological Principles of Medical Practice. The Williams and Wilkins Company, Baltimore, 1969, P. 685
4. Banting, F.G. and Best, C.H. (1922). The internal secretion of pancreas. Jour.Lab.Clin.Med. 7, 251

5. Best, C.H. (1942) Frederick Grant Banting 1891-1941. Obituary Notices of Fellows of the Royal Society, 4, 21.
6. Best, C.H. (1952). Insulin : The Banting Memorial Lecture. Diabetes 1, 257
7. Best, C.H. (1959). A Canadian trial of medical research. Jour. Endocrinol. 19, 1.
8. Best, C.H. (1960). Diabetes since 1920. Canad.Med.Assoc.J. 82, 1061
9. Best, C.H. and Scott, D.A. (1923). The preparation of insulin. Jour. Biol. Chem. 57, 709.
10. Dale, H.H. (1954). Address Diabetes 3, 30.
11. De Meyer J. (1909). Action de la sécrétion interne due pancréas sur différents organes et en particulier sur la sécrétion. Revele. Arch. Fisiol. 7, 96
12. Feasby, W.R. (1958). The discovery of Insulin. J.Hist. Med & Allied Sciences 13, 68.
13. Forschbach, J. (1909). Versuche zur Beh and lung des Diabetes Mellitus nut dem Zuelzerchen Pankreas hormone. Dtsch. Med. Wschr. 35, 2053.
14. Laguesse E. (1893). Sur la formation des ilots de Langerhans dans le pancréas. C.R.Soc. Biol. (Paris) 9th Series 5, 819
15. Langerhans, P. (1869). Beitrage zur mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldruse, Berlin : G.Lange, Translation by Morrison, H.Baltimore : John Hopkins Press, 1937.
16. Macleod, J.J.R. (1926). Carbohydrate Metabolism and Insulin, Longmans, Green and Co. Ltd. London.
17. Murray, I. (1969). The search for Insulin. Scot.Med.J. 14, 286.
18. Noble, R.L. (1965). Memories of James Bertram Collip. Canad. Med. Ass. J. 93, 1356.
19. Paulesco, N.C. (1921). Recherche sur le role du pancreas dans l'assimilation nutritive. Arch. Int. Physiol., 17, 85
20. Pavel, I. (1970). International Diabetes Federation VII Congress, Buenos Aires, Argentina.
21. Pratt, J.H. (1954). A reappraisal of researches leading to the discovery of insulin. J.Hist. Med. 9, 281
22. Schafer, E.A. (1895). On internal secretion. Brit.Med. J. 2, 341.
23. Schafer, E.A. (1916). The endocrine Organs. Part 1. Longmans, Green & Co., London P.128
24. Schafer, E.A. (1926). The Endocrine Organs, Part 2, Longmans, Green & Co., London.
25. Scott, E.L. (1912). On the influence of intravenous injections of an extract of the pancreas on experimental diabetes. Amer. J.Physiol. 29, 306.
26. Thomson, D.L. (1957). Dr. James Bertram Collip, Canad. J. Biochem. Physiol. 35, November issue ; unnumbered prefatorial pages.
27. Von Mering, J. and Minkowski, O. (1889). Diabetes Mellitus nach Pankreasextirpation. Arch.exp. Path. Pharmac. 26, 371.
28. Zuelzer, G. (1908). Uber versuche einer spezifischen Fermenttherapie des Diabetes. Z. exp. Path. Ther., 5, 307

END

Scientific Proceedings
THE ORIGINAL METHOD AS USED FOR THE ISOLATION OF
INSULIN IN SEMIPURE FORM FOR THE TREATMENT
OF THE FIRST CLINICAL CASES

By J.B. COLLIP
From the Department of Biochemistry University of
Alberta, Edmonton, Canada

The method applied in the preparation of the first insulin used in the treatment of clinical cases was developed by the writer during December and January last (1922). In the critical first few weeks of clinical trial of insulin preparation of the extract was carried out exclusively by the writer.

This method which is outlined below yielded excellent results, as first when small quantities of material were being used ; but as the „plant” was gradually enlarged the yield of potent material became less and less. Various modifications of the original method have since been made but it is of interest to note that the general principles developed in the first instance still apply in any modified process. It is now possible by a variety of ways to produce extracts, containing the potent principle which are practically protein, lipid and salt-free. Some of these methods will be described in a subsequent communication. The original method was as follows :

To a small volume of 95 per cent ethyl alcohol, freshly minced pancreas was added in equal amount. The mixture was allowed to stand for a few hours with occasional shaking. It was then strained through cheese-cloth and the liquid portion at once filtered. The filtrate was treated with 2 volumes of 95 per cent ethyl alcohol. It was found by this treatment that the major part of the protein was removed while the active principle remained in alcoholic solution.

After allowing some hours for the protein precipitation to be effected the mixture was filtered and the filtrate concentrated to small bulk by distillation in vacuo at a low temperature (18 to 30 degrees Celsius) The lipid substances were then removed by twice extracting with sulfuric ether in a separating funnel and the watery solution was returned to the vacuum still where it was further concentrated till it was a pasty consistency. 80 per cent ethyl alcohol was then added and the mixture centrifuged. After centrifuging four distinct layers were manifested in the tube. The uppermost was perfectly clear and consisted of alcohol holding all the active principle in solution. Below this, in order, were a flocculent layer of protein, a second clear watery layer saturated with salt, and a lowermost layer consisting of crystals of salt. The alcohol layer was removed by means of a pipette and was at once delivered into several volumes of 95 per cent alcohol, or better, of absolute alcohol. It was found that this final treatment with alcohol of high grade caused the precipitation of the active principle along with adherent substances. Some hours after this final precipitation the precipitate was caught on a Buchner funnel dissolved in distilled water, and then concentrated to the desired degree by use of the vacuum still. It was then passed through a Berkefeld filter, sterility tests were made, and the final product was delivered to the clinic.

The essential points relating to the extract prepared as outlined above are : (1) It contains only a minimum of protein. (2) It is practically salt-free and can readily be made isotonic. (3) It is lipid-free. (4) It is almost free from alcohol-soluble constituents. (5) It can be administered subcutaneously without fear of any local reaction.

Note. – This method was developed by the writer while he was attached to the Department of Pathological Chemistry, University of Toronto.