

ACTION DE QUELQUES SELS D'ONIUM SUR LA GLYCÉMIE.
ETUDE DE L'HYPERGLYCÉMIE PAR TÉTRAMETHYL-
AMMONIUM (*).

B. TANZI

(Institut de Physiologie de la R. Université de Parma
dirigé par le Prof. M. CAMIS)

RÉSUMÉ DE L'A.

Iodure de tétraméthylammonium, Iodure d'octiltriméthylammonium, Méthyl iodure de strychnine et glycémie. — Puisque, avec toute probabilité ces trois substances portent, comme le curare, une perturbation remarquable dans les processus chimiques du métabolisme musculaire, et puisque les hydrates de C jouent, dans ces processus, un rôle important, j'ai cru bien étudier si ces perturbations, en admettant qu'il y en ait, peuvent être facilement relevables des conditions du niveau glycémique. J'ai donc suivi, en un premier temps, dans le lapin, les variations éventuelles de la glycémie, lorsqu'on injecte à l'animal, directement dans la circulation, les substances susdites.

Les recherches ont été faites sur des animaux de taille considérable, tenus à jeun pendant 16 heures. On anesthésiait l'animal par de l'éther, à des doses incapables de produire des variations appréciables de la glycémie. Après avoir isolé les vaisseaux fémoraux, artère et veine, le sciatique d'un côté et les jugulaires externes, on pratiquait une incision dans la trachée et on y insérait une canule; on insérait une autre canule dans une des jugulaires et on la réliait à une burette contenant la solution de la substance que l'on expérimentait. On procédait ensuite au premier prélèvement de sang de l'artère fémorale. Ensuite on injectait la substance.

Lorsque la paralysie respiratoire commençait, on pratiquait immédiatement la respiration artificielle de manière à empêcher, avec les autres conséquences, une hyperglycémie par asphyxie. On obviait aussi

(*) "Sulle proprietà curaro-simili di alcuni sali di onio negli omeotermi. Loro azione sulla glicemia,, (*Ateneo Parmense*, VI, 371-388, 1934) e "Intorno al determinismo dell'iperglicemia da ioduro di tetrametilammonio,, (*Bioch. e Terapia speriment.*, XXI, 401, 1934),

à une dispersion considérable de chaleur dans l'animal paralysé et on procédait au prélèvement de sang pour les dosages du glucose, par intervalles d'environ 1/4-1/2 heure. Les quantités de sang prélevées étaient réglées de manière à empêcher une hyperglycémie par saignée.

Habituellement l'expér. avait la durée de 2 hh. - 2 hh. et demie. On dosait le glucose d'après la méthode LEHMANN-FLURY ⁽¹⁾, après déalbuminisation du sang selon la méthode SOMOGYI ⁽²⁾. Les résultats des expér. sont réunis dans les trois groupes suivants.

Groupe 1. - Iodure de tétraméthylammonium. J'ai injecté des solutions centimoléculaires de ce sel d'onium.

Je rapporte les données obtenues dans le Tableau I.

TABLEAU I.

N°	Poids Kg	Quantité de glucose en gr pro litre de sang					Les colonnes de 1 à 5 indiquent les échantillons de sang prélevés à 15' de distance l'un de l'autre.	
		Avant l'empoison- nement	Après l'empoisonnement					
			1	2	3	4		5
1	2.500	0.890	1.980	—	—	—	—	
2	3.000	1.290	1.980	—	3.740	3.340	3.340	
3	2.750	0.913	2.114	—	2.280	3.413	3.413	
4	3.600	1.046	1.796	—	1.726	2,280	2.280	
5	3.550	0.484	2.488	—	2.853	3.853	3.413	

Groupe 2. - Iodure de octiltriméthylammonium. - J'ai injecté des sol. moléculaires cinquantièmes.

Dans le tableau II je rapporte les résultats obtenus.

Groupe 3. - Méthyl iodure de strychnine. — J'ai injecté des sol. moléculaires cinquantièmes de ce sel.

⁽¹⁾ P. FLURY et L. BOUTOT, Étude du procédé LEHMANN, modifié, pour le dosage du glucose (*Bull. de la Soc. de Chimie biol.*, 1931, IV, 361).

⁽²⁾ M. SOMOGYI, Reducing non-sugar and true sugar in human blood (*Journ. Biol. Chem.*, 1927, LXXV; 33).

TABLEAU II.

N ^o	Poids Kg	Quantité de glucose en gr pro litre de sang					
		Avant l'empoison- nement	Après l'empoisonnement				
			1	2	3	4	5
1	3.500	0.860	0.860	—	0.910	0.860	0.860
2	3.500	1.046	1.046	1.046	0.850	0.850	0.850
3	4.500	1.180	1.180	1.180	1.110	1.180	0.786
4	3.000	1.096	1.046	1.180	1.046	1.046	—
5	3.500	0.793	0.793	0.860	0.793	—	0.793

Les colonnes de 1 à 5 indiquent les échantillons prélevés à 15' de distance l'un de l'autre.

Dans le tableau III sont rapportées les données que j'ai obtenues.

TABLEAU III.

N ^o	Poids Kg	Quantité de glucose en gr pro litre de sang					
		Avant l'empoison- nement	Après l'empoisonnement				
			1	2	3	4	5
1	3.000	1.383	1.180	1.383	1.383	1.113	—
2	3.500	1.180	1.180	1.113	1.180	1.180	1.180
3	3.500	1.060	1.060	1.113	1.060	1.060	1.060
4	3.750	0.913	0.890	0.913	0.913	1.060	0.913

Les colonnes de 1 à 5 indiquent les échantillons de sang prélevés à 15' de distance l'un de l'autre.

Je ne m'attarde pas à illustrer les phénomènes à caractère toxique qui se vérifient à la charge de l'animal; je dirai seulement qu'on avait des indices suffisants pour admettre une action stimulante accentuée, causée particulièrement par l'iodure de tétraméthylammonium sur le centre salivaire et sur les autres structures nerveuses. Cette propriété était aussi accentuée dans l'iodure d'octiltriméthylammonium et

dans le méthylodure de strychnine, avec une localisation et une modalité diverses.

Action de l'insuline sur l'hyperglycémie par iodure de tétraméthylammonium.

Les résultats auxquels j'étais parvenu avec l'iodure de tétraméthylammonium invitaient à rechercher l'action de l'insuline sur l'hyperglycémie, provoquée par ce sel, dans le lapin. On a suivi la même méthode indiquée plus haut. L'insuline («iloglandol Roche») était injectée dans la veine jugulaire externe, ou dans la v. fémorale (aux doses rapportées à côté de chaque expérience).

Groupe 4. — *Iodure de tétraméthylammonium et insuline.* J'ai employé des solutions analogues à celles des expér. du groupe 1. Les résultats se trouvent dans le Tableau IV.

TABLEAU IV

N ^o	Poids Kg	Glycémie avant l'empoisonnement gr-pro l.	Quantité de glucose en gr pro l. de sang après l'empoisonnement										Un. d'ins. U. F. (*)	
			avant l'injection d'insuline					après l'injection d'insuline						
			1	2	3	4	5	1	2	3	4	5		
1	3.500	1.248	—	1.453	1.796	1.796	1.796	1.796	1.796	1.796	—	2.833	—	30
2	3.100	0.793	1.313	1.453	1.726	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000	—	2.833	2.833	20
3	3.750	0.946	1.453	1.453	1.796	1.980	3.340	2.940	2.940	2.940	—	2.940	2.940	30
4	3.500	1.185	2.485	—	3.413	3.413	3.413	3.413	3.413	—	—	3.413	3.413	20

(*) U. F. — Il s'agit d'unité d'insuline employée par la Commission permanente de standardisation des produits biochimiques de la S. d. N.

Comme il résulte clairement de ces données, l'insuline est incapable d'élever ou d'entraver l'hyperglycémie par iodure de tétraméthylammonium. Par contre, je dois dire que l'hormone pancréatique a expliqué complètement son action hypoglycémisante dans les animaux empoisonnés avec iodure d'ociltriméthylammonium, ou avec méthylodure de strychnine. Je rapporte, des protocoles expérimentaux (10 expér.: 5 avec l'iodure d'ociltriméthylammonium; 5 avec méthylodure de strychnine, une expér. qui concerne l'iodure d'ociltriméthylammonium):

7 Avril 1934. Lapin de Kg 4,500, à jeun depuis 16 hh..

9 h. 30' - Prélèvement de 3 cc de sang - glycémie gr 1,180‰.

9 h. 31' - Injection d'iodure d'octiltriméthylammonium. A cc 5¹/₂ arrêt de la respiration et salivation abondante.

9 h. 45' - Prélèvement de 3 cc de sang - glycémie gr. 1,180 ‰. La stimul. du sciatique résulte négative. L'excitabilité musculaire directe persiste.

10 hh. - Prélèvement de 3 cc de sang - Glycémie gr 1,180 ‰. Persistance de la curarisation complète.

10 hh. 15' - Prélèvement de 3 cc de sang - Glycémie gr 1.110 ‰. La curarisation persiste complète.

10 hh 20' - Injection dans la v. fémorale gauche de 30 U. F. d'insuline.

10 hh 40' - Prélèvement de 3 cc de sang - Glycémie gr 0,786 ‰. La curarisation persiste.

11 hh. 15' - Prélèvement de 3 cc de sang - Glycémie gr 0,300 ‰ - La curarisation persiste.

11 hh. 45' - Prélèv. de 3 cc. de sang. - Glycémie gr 0,300‰ - La curarisation persiste.

12 hh.- L'anim. meurt. On n'a pas de signes évidents de réaction hypoglycémique.

Action de l'ergotamine sur l'hyperglycémie par iodure de tétraméthylammonium. - J'ai voulu expérimenter aussi l'action de l'ergotamine, notoirement capable d'entraver la formation d'une hyperglycémie adrénalinique dans les animaux (lapin), sur l'hyperglycémie par iodure de tétraméthylammonium. Dans mes expér., je me suis servi du tartrate d'ergotamine («Gynergen» SANDOZ). J'ai suivi un procédé technique analogue à celui de l'expér. précédente. On injectait l'ergotamine dans la v. jugulaire externe, au commencement de l'expér., tout de suite après le premier prélèvement de sang pour le dosage de la glycémie normale.

J'ai presque toujours employé une dose de 1 mmgr pro Kg. Environ 10 minutes après l'injection, je procédais à l'injection d'iodure de tétraméthylammonium.

Groupe 5. - Iodure de tétraméthylammonium et ergotamine. J'ai injecté des sol. $\frac{1}{100}$ N. Je rapporte, dans le tableau V, les résultats de 5 de ces expériences.

De ces données on voit que l'ergotamine réussit à annuler complètement l'action hyperglycémisante de l'iodure de tétraméthylammonium. On ne remarque jamais un effet hypoglycémisant particulier à l'alcaloïde dont on parle. Nous pouvons donc conclure qu'il y a un antagonisme bien net, relativement à leur action sur la glycémie, entre iodure de tétraméthylammonium et ergotamine.

Action de l'iodure de tétraméthylammonium sur le glycogène hépatique. - En me basant sur les résultats positifs obtenus avec l'ergo-

TABLEAU V.

N°	Poids Kg	Quantité de glucose, en gr pro l. de sang						Quantité d'ergotamine injectée
		avant l'em- poisonne- ment	Après l'empoisonnement avec iodure de tétraméthylammonium					
			1	2	3	4	5	
1	2,500	0,850	0,786	0,850	0,850	0,723	0,850	2 mgr. 1/2
2	3,500	0,980	1,046	0,980	1,113	1,046	0,980	3 mgr. 1/2
3	3,500	0,950	0,913	0,850	1,180	1,046	0,913	3 mgr. 1/2
4	3,000	0,980	0,980	0,980	—	0,980	0,980	3 mgr.
5	3,750	1,180	1,110	1,180	1,180	1,180	1,180	3 mgr.

tamine, qui a une action bien connue sur la glycogénolyse hépatique due à l'adrénaline, j'ai pensé voir quels effets produirait l'iodure de tétraméthylammonium sur le contenu, en glycogène, du foie de grenouille. Je me suis servi de grenouilles estivales, divisées en deux lots, l'un desquels servait de contrôle.

Les lots, composés de 10 grenouilles chacun, étaient mis dans un bassin divisé en deux compartiments, et à la t° du laboratoire. Les conditions du milieu étaient telles à permettre une survivance normale. On avait choisi des animaux de la même variété et à peu près du même poids. On injectait la substance qu'on étudiait dans le sac lymphatique dorsal, à une dose capable de produire une paralysie, non profonde et de courte durée, de la musculature squelettique. 1 h. $\frac{1}{2}$ ou 2 hh. après l'injection, on tuait l'un des animaux injectés et un contrôle. On extirpait rapidement le foie qui, pesé à la balance de précision, était immédiatement soumis au procédé pour la détermination du glycogène (méthode de PFLÜGER, légèrement modifiée par CAMIS). La détermination du glucose était faite avec la méthode de LEHMANN-FLURY, dont on a déjà parlé. Les injections étaient faites, quotidiennement, à la même heure, à tous les animaux, et tous les jours on en sacrifiait un de chaque lot. Les résultats correspondant aux deux groupes de recherches sont réunis dans les tableaux suivants (A et B).

A.

N ^o	Jours	Glycogène en mgr % gr de foie		Diminution en mgr % gr de foie	Observations
		Dans l'animal normal	Dans l'animal empoisonné		
1	1 ^o	265,19	193,46	71,73	3 des animaux injectés ont été perdus
2	2 ^o	444,96	275,31	169,65	
3	3 ^o	456,08	275,31	180,77	
4	4 ^o	456,08	275,31	180,77	
5	5 ^o	311,47	218,77	92,70	
6	6 ^o	265,33	187,68	77,65	
7	7 ^o	365,19	205,33	159,66	
8	8 ^o	311,47	181,90	129,57	
Moyenne		359,46	226,63	132,837	

B.

N.	Jours	Glycogène en mgr % gr de foie		Diminution en mgr % gr de foie	Observations
		Dans l'animal normal	Dans l'animal empoisonné		
1	1 ^o	444,96	311,47	133,49	3 des animaux injectés ont été perdus
2	2 ^o	468,13	275,31	192,82	
3	3 ^o	444,96	218,97	225,99	
4	4 ^o	419,93	275,31	144,62	
5	5 ^o	589,75	300,06	289,69	
6	6 ^o	450,08	311,47	138,61	
7	7 ^o	288,33	206,11	82,22	
Moyenne		443,73	271,24	172,49	

Comme on voit il y a une différence entre le contenu en glycogène hépatique des grenouilles empoisonnées moyennant l'iodure de tétraméthylammonium et celui des grenouilles de contrôle. Dans le 1^{er} groupe (A) on a eu une diminution moyenne de mgr 132,837%; dans le 2^d groupe (B) on a eu une diminution moyenne de 172,49 mmgr %. On peut donc affirmer que l'iodure de tétraméthylammonium altère l'équilibre des processus qui règlent le contenu en glycogène du foie, en le déplaçant, avec toute probabilité, vers une glycogénolyse plus accentuée.

Pour la discussion des résultats je renvoie à mes Notes originales. Je répète ici les conclusions tirées des faits que j'ai mis en relief et des inductions qu'ils m'ont suggérées.

Conclusions. - 1 - Des sels d'onium étudiés: iodure de tétraméthylammonium, iodure d'octiltriméthylammonium et iodure de méthylstrychnine, le 1^{er} seul a une action hyperglycémisante dans le lapin. Les autres deux sels ne modifient pas la quantité normale de glucose du sang.

2 - L'hyperglycémie provoquée par l'iodure de tétraméthylammonium est très remarquable. En moyenne le sucre du sang passa de gr 1,124‰ à 3,116‰ en un groupe; de gr 1,057‰ à 2,637‰ dans un autre groupe.

3 - L'insuline ne modifie pas sensiblement le niveau glycémique élevé déterminé par le sel d'ammonium.

4 - L'action hyperglycémisante de l'iodure de tétraméthylammonium est complètement inhibée par l'ergotamine.

5 - L'action hyperglycémisante de l'iodure de tétraméthylammonium s'explique à travers une glycogénolyse hépatique.

6 - Avec toute probabilité cette glycogénolyse est déterminée par une excitation du centre adrénalino-sécréteur.