

MAG/591.1-03/01.

UNIVERSITE DES SCIENCES ET DE LA TECHNOLOGIE

N° d'Ordre 01/88-M/SN

HOUARI BOUMEDIENE (U.S.T.H.B.) ALGER

N° S.I.R.C.

INSTITUT DES SCIENCES DE LA NATURE

مكتبة كلية العلوم
ملحقة البيولوجيا

3/1391

THESE

Présentée à l'U.S.T.H.B. pour l'obtention du grade de

MAGISTER

Spécialité : Physiologie Animale

Option : Endocrinologie

Par

Mme F.-ZOHRA NIBOUCHA - BELOUCHRANI

Document soumis le N° 81304
Date le 12/07/2007 JA-25
Cote



VARIATIONS SAISONNIERES DE L'ACTIVITE DE LA CELLULE B PANCREATIQUE DU RAT

Soutenu publiquement le 26 Mai 1988 devant le jury composé de :

- | | | |
|-----------------------|--|--------------|
| Mr. B. ASSELAH, | Professeur, U.S.T.H.B., Alger | Président |
| Mr. B. Ch. J. SUTTER, | Professeur, Université de Bordeaux I | Rapporteur |
| Mme F. HADJ-BEKKOUCHE | Professeur, U.S.T.H.B., Alger | } Examineurs |
| Melle Y. DAHMANI, | Maître de Conférences, U.S.T.H.B., Alger | |

A la mémoire de mon frère
qui nous a quittés, en 1984,
à l'âge de 20 ans.

AVANT - PROPOS

Au cours de ce présent travail, des phases de joie, de déception et d'inquiétude se sont alternativement succédées.

C'est dire que la gestation en fut pénible. Aussi je saisis l'occasion qui m'est offerte pour remercier toutes les personnes qui m'ont soutenue moralement, et particulièrement mon époux et mes parents.

Monsieur le Professeur SUTTER, nous a confiée ce sujet et nous a conseillé tout au long de ces années de travail. Son accueil chaleureux, lors de nos stages, dans son laboratoire, les moyens matériels mis à notre disposition, la qualité de ses directives et de ses conseils, sont autant de droits à la reconnaissance que nous tenons à lui exprimer aujourd'hui.

Monsieur le Professeur ASSELAH a bien voulu accepter la présidence du Jury. Il a toujours manifesté de l'intérêt pour ce travail, et nous a constamment encouragés. Il a bien voulu mettre à notre disposition le micro-ordinateur pour nos calculs statistiques. Qu'il trouve ici l'assurance de toute notre gratitude et nos très vifs remerciements.

Madame le Professeur HADJ-BEKKOUICHE, connaissant sa compétence et ses qualités humaines, nous sommes heureuse qu'elle ait bien voulu juger ce travail. Qu'elle soit sincèrement remerciée pour sa compréhension et ses encouragements à notre égard.

Mademoiselle DAHMANI, nous a fait l'honneur de s'intéresser à nos activités et a bien voulu accepter de faire partie du Jury. Qu'elle veuille trouver ici le témoignage de notre respectueuse et vive reconnaissance.

Nous ne saurions oublier la gentillesse et les encouragements de Madame le Professeur SUTTER. Qu'elle soit vivement remerciée.

Monsieur le Professeur BRUDIEUX nous a toujours encouragés dans notre travail. Qu'il nous soit permis de vous adresser ici nos plus vifs remerciements.

Nous tenons à remercier tous nos collègues du Laboratoire d'Endocrinologie pour l'aide morale et leur sympathie à notre égard.

Que Monsieur NEHARI soit vivement remercié pour son aide au cours des prélèvements sanguins.

Nos remerciements vont aussi à l'équipe du Laboratoire du Professeur SUTTER :

Madame DUVERT nous a initiée au dosage radioimmunologique de l'insuline. Nous avons beaucoup apprécié sa collaboration lors de nos dosages de l'insuline.

Nous tenons à rendre également hommage à la gentillesse et à l'amabilité de Mademoiselle DAVANT.

Nous remercions Monsieur BILLAUDEL pour l'aide qu'il nous a apportée dans toute la mesure de son temps disponible et toujours avec sympathie et une parfaite compétence.

Nous tenons également à adresser nos remerciements à Monsieur CASTEX.

Que Messieurs les responsables de l'Office National de la Météorologie de Dar El Beida soient également vivement remerciés pour l'acquisition des données climatiques.

Madame MEKEBEL a assuré la dactylographie de ce mémoire avec beaucoup de compétence, soyez certaine de notre vive reconnaissance.

Je dédie ce mémoire à mes parents, mon mari, mon frère et mes soeurs qui ont été toujours très proches de moi, lors de mes fréquents problèmes de santé.

HISTORIQUE DE L'INSULINE

- 1889 : LANGERHANS après pancréatectomie constate un diabète.
- 1893 : LAGUESSE donne le nom de Langerhans aux îlots endocrines du pancréas.
- 1909 : Insuline dénommée par de MEYER.
- 1921 : Découverte de l'insuline par BANTING et BEST.
- 1922 : Préparation d'un extrait pancréatique injectée pour la première fois à un diabétique par BANTING et BEST.
- 1926 : ABEL obtient l'insuline sous forme cristallisée.
- 1927 : HAGEDORN (au Danemark) prépare la première insuline retard en combinant l'hormone à une protéine basique, la protamine.
- 1955 : Détermination de la structure chimique exacte de l'insuline de boeuf par SANGER.
- 1963 : Synthèse totale de l'hormone réalisée par KATSOYANNIS et ses collaborateurs aux Etats-Unis.

S O M M A I R E

	<u>Pages</u>
INTRODUCTION	1
<u>RAPPELS SUR L'ACTIVITE B LANGERHANSIENNE ET REGULATION DE LA GLYCEMIE</u>	3
A - METABOLISME DE L'INSULINE	3
1 - Structure de l'insuline	4
2 - Insuline circulante	5
3 - Biosynthèse	5
a - Synthèse	5
b - Cytophysiologie de l'insulino-sécrétion	6
4 - Catabolisme	6
B - METHODES DE DOSAGE	8
C - REGULATION DE LA SECRETION DE L'INSULINE	9
D - EFFETS PHYSIOLOGIQUES DE L'INSULINE	10
E - MECANISME D'ACTION DE L'INSULINE	13
F - REGULATION DE LA GLYCEMIE	17
<u>MATERIEL ET TECHNIQUES</u>	20
I - ANIMAUX	20
1 - Provenance	20
2 - Stabulation	20
3 - Alimentation	20
4 - Poids des animaux	20
II - TECHNIQUES OPERATOIRES	22
1 - Anesthésie	22
2 - Injection	23
3 - Prise de sang	23
4 - Pancréatectomie	25

	<u>Pages</u>
III - TECHNIQUES ANALYTIQUES	25
A - DOSAGE DU GLUCOSE PLASMATIQUE	25
1 - Principe	25
2 - Mode opératoire	25
3 - Spécificité de la méthode	26
B - DOSAGE RADIOIMMUNOLOGIQUE DE L'INSULINE	27
1 - Principe	27
2 - Matériel	27
3 - Mode opératoire	29
4 - Comptage de la radioactivité	33
5 - Calcul du pourcentage de liaison	34
6 - Reproductibilité, sensibilité et précision de la technique du dosage de l'insuline	34
7 - Spécificité de la réaction immunologique du dosage de l'insuline	34
IV - TECHNIQUES EXPERIMENTALES	36
A - EPREUVE D'HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE	36
B - CALCUL DU COEFFICIENT D'ASSIMILATION GLUCIDIQUE	37
V - EXPRESSION DES RESULTATS - CALCULS STATISTIQUES	38
<u>RESULTATS</u>	39
<u>CHAPITRE I</u> : VARIATIONS SAISONNIERES DE LA GLYCEMIE ET DE L'INSULINEMIE DES RATS MALES SOUMIS AUX CONDITIONS CLIMATIQUES NATURELLES	40
A - RESULTATS	40
1 - Glycémie et insulïnémie des rats à jeun au cours du cycle annuel	40
2 - Détermination de l'indice insulïnogénique	40

3 - Variations saisonnières de la glycémie et de l'insulinémie chez le rat adulte à jeun	42
4 - Variations de la glycémie et de l'insulinémie en réponse à l'hyperglycémie provoquée chez le rat mâle au cours du cycle annuel	42
5 - Tolérance au glucose au cours des épreuves d'hyperglycémie provoquée	46
 B - DISCUSSION	 48
1 - Valeurs de base de la glycémie du rat mâle et d'autres espèces animales	48
2 - Valeurs de base de l'insuline plasmatique du rat mâle et d'autres espèces animales	49
3 - Effets de l'insuline endogène sur l'utilisation périphérique du glucose injecté	50
 C - CONCLUSION	 51
 <u>CHAPITRE II</u> : VARIATIONS SAISONNIERES DE LA GLYCEMIE ET DE L'INSULINEMIE DES RATES SOUMISES AUX CONDITIONS CLIMATIQUES NATURELLES	 52
 A - RESULTATS	 52
1 - Glycémie et insulinémie des rates adultes à jeun au cours du cycle annuel	52
2 - Détermination du rapport insulinémie/glycémie	52
3 - Variations saisonnières de la glycémie et de l'insulinémie chez la rate à jeun	52
4 - Variations de la glycémie et de l'insulinémie en réponse à l'hyperglycémie provoquée chez la rate au cours du cycle annuel.	56
5 - Tolérance au glucose au cours des épreuves d'hyperglycémies provoquées	56
 B - DISCUSSION	 56
1 - Valeurs de base de l'insulinémie chez la rate à jeun	56
2 - Evolution de la glycémie et de l'insulinémie après surcharge en glucose	56
 C - CONCLUSION	 59

	<u>Pages</u>
<u>DISCUSSION GENERALE</u>	60
I - MECANISME DE L'INSULINO-SECRETION SOUS L'INFLUENCE DU GLUCOSE	60
II - RAT A JEUN	63
1 - Variations des glycémies à jeun	63
2 - Variations des insulinémies à jeun	64
3 - Relations entre les glycémies et les insulinémies du rat à jeun	64
III - HYPERGLYCEMIES PROVOQUEES	67
CONCLUSION GENERALE	71
RESUME	72
BIBLIOGRAPHIE	73
Liste des abréviations	88
Index des figures	90
Tableaux numériques	92

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

L'insuline est certainement l'une des plus importantes hormones contrôlant l'homéostasie du glucose. Aussi les variations annuelles de la glycémie et/ou de l'insulinémie ont été étudiées chez de nombreuses espèces; les Batraciens (SMITH, 1950; HERMANSEN et JØRGENSEN, 1969; SCHLAGHECKE et BLUM, 1981), les Reptiles (DI MAGGIO et DESSAUER, 1963) et les Mammifères (NOWELL et HOWLAND, 1966; HOWLAND et NOWELL, 1968, 1969; CATANZANO, 1984, 1986). Cependant, la majeure partie porte sur les Hibernants (GABE *et al.*, 1964; LAURILA et SUOMALAINEN, 1974; AMBID, 1976, 1977; CASTEX *et al.*, 1978, 1979; HOO-PARIS *et al.*, 1978; DE SOUZA et MEIER, 1987).

A notre connaissance, aucune étude systématique portant sur les modifications de l'activité de la cellule B pancréatique du Rat Wistar soumis aux conditions climatiques naturelles n'a été entreprise.

D'autre part, pour l'expérimentateur, il importe de connaître le degré de stabilisation biologique des animaux de laboratoire qui lui sont fournis tout au long de l'année.

Ces animaux de laboratoire se reproduisent toute l'année, il importe alors de savoir si cette reproduction permanente, observée aussi bien dans un environnement standardisé que dans une animalerie en lumière naturelle, correspond à une absence de cycles endocriniens saisonniers due à une indépendance hormonale ou si une reproduction continue dans l'année n'est pas compatible avec des cycles endocriniens saisonniers qui pourraient interférer de manière importante avec les expérimentations entreprises sur ces animaux.

Ce sont ces brèves considérations qui nous ont conduit à envisager cette étude.

Celle-ci consiste à rechercher l'existence d'un cycle annuel de la glycémie et de l'insulinémie, chez le Rat des deux sexes à jeun, puis estimer la capacité sécrétoire de la cellule B pancréatique par une épreuve dynamique : l'hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse.

Avant de décrire le matériel et les techniques utilisés dans ce travail, nous jugeons utile de faire des rappels sur l'activité β Langerhansienne et la régulation de la glycémie.

Nos résultats feront l'objet de deux chapitres, et les résultats de chaque chapitre seront confrontés à ceux d'autres auteurs lorsqu'il y a lieu et seront discutés séparément. Enfin, la synthèse relative à l'ensemble de cette étude sera réalisée dans une conclusion générale.

RAPPELS SUR L'ACTIVITE B LANGERHANSIENNE ET REGULATION DE LA GLYCEMIE

Les réactions qui prennent place le long des principales voies du métabolisme des glucides, des lipides et des protéines sont l'objet d'un contrôle hormonal précis, qui a pour principal but d'assurer la mise en réserve des substrats lorsqu'ils sont en excès dans le liquide extracellulaire, comme c'est le cas après un repas et la mobilisation des réserves ainsi constituées, en période de pénurie, comme c'est le cas entre les repas, au cours du jeûne, ou lorsque les dépenses énergétiques sont augmentées comme à l'exercice (Figure 1).

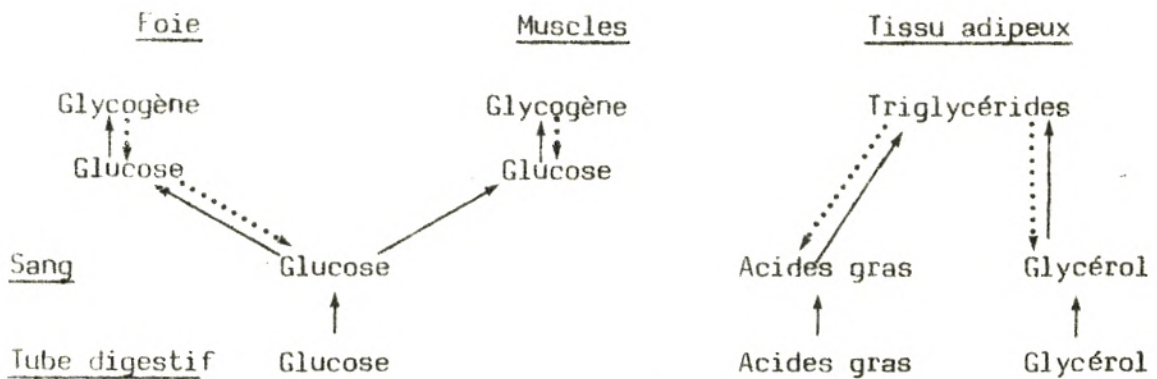


Figure 1 : Mise en réserve des substrats après un repas (traits continus) et mobilisation des réserves au cours du jeûne (traits pointillés).

Les hormones pancréatiques endocrines, l'insuline et le glucagon, jouent un rôle majeur dans ces contrôles en association avec les hormones thyroïdiennes, les glucocorticoïdes, l'hormone somatotrope et le système sympathique.

Puisque ce travail porte sur deux paramètres plasmatiques : l'insuline et le glucose, nous nous efforcerons simplement de donner un aperçu sur le métabolisme de l'insuline et, dans un souci de clarté et de brièveté, nous nous limiterons à la régulation de la glycémie pour le second paramètre.

A - METABOLISME DE L'INSULINE

Les cellules B représentent 70 à 90 % du pancréas endocrine. Elles sécrètent l'insuline qui est la seule hormone hypoglycémiante actuellement

connue. La somatostatine (d'origine intestinale) freine l'absorption du glucose, sans cependant empêcher l'hyperglycémie en absence de l'insuline.

1 - Structure de l'insuline

C'est un polypeptide de 51 acides aminés avec un poids moléculaire d'environ 6 000. L'insuline est formée de deux chaînes A (21aa) et B (30 aa), reliées par deux ponts disulfures. Il existe un troisième pont, à l'intérieur de la chaîne A (Figure 2).

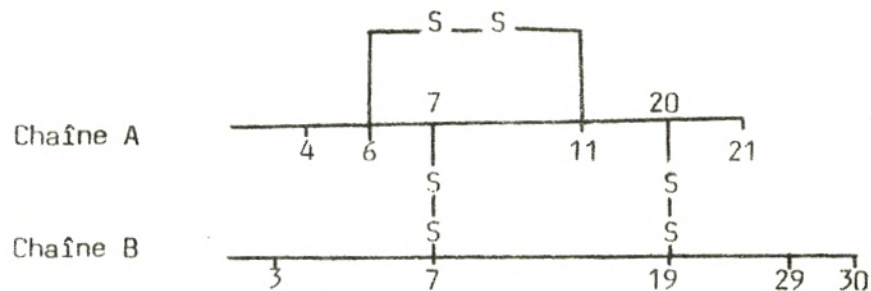


Figure 2 : Structure schématique plane de l'insuline.

La composition en acides aminés de l'insuline varie d'une espèce animale à l'autre (Tableau 1), aussi l'organisme les reconnaît pour étrangères (ASSAN *et al.*, 1967).

Parmi les acides aminés usuels, manquent le tryptophane et la méthionine. En étudiant la structure de l'insuline de rat, les biochimistes ont eu la surprise d'isoler du pancréas de ces animaux, deux formes hormonales différentes, présentant dans leur séquence peptidique d'une part, des variantes non observées chez les autres mammifères (Asp. en A₄), d'autres part, l'apparition de la méthionine dans l'une des insulines de rat (en B₂₉).

	Chaîne A		
	8	9	10
Boeuf	Ala.	Ser.	Val.
Mouton	Ala.	Gly.	Val.
Cheval	Thr.	Gly.	Ileu.
Baleine	Ala.	Ser.	Thr.
Porc	Thr.	Ser.	Ileu.
Homme	Thr.	Ser.	Ileu.
Lapin	Thr.	Ser.	Ileu.
Rat	Thr.	Ser.	Ileu.

Tableau 1 : Structure de l'insuline chez diverses espèces (SANGER, 1960).

2 - Insuline circulante

L'insuline circule à l'état libre, sans protéine porteuse selon ASSAN (1978). D'après LOUISOT (1983), l'insuline liée représente 75 % de l'insuline totale. La concentration d'insuline plasmatique, chez le sujet normal est de 10 à 15 $\mu\text{U/ml}$, à jeun, augmentant jusqu'à 50 à 150 $\mu\text{U/ml}$ après ingestion de glucose. La demi-vie de l'insuline dans le plasma est de 4 à 5 minutes (CERASI et LUFT, 1969; TURNER, 1971; TRANSBERG et THORELL, 1979).

3 - Biosynthèse

La séquence des événements qui permettent la synthèse, la concentration, le stockage et la libération de l'insuline, est maintenant assez bien comprise grâce aux recherches conduites principalement par LACY (1967, 1968, 1970), MALAISSE (1971, 1972, 1978, 1981), ORCI (1968, 1969, 1971, 1972, 1973, 1974, 1977) et SENER (1978). Il est nécessaire de faire la distinction entre synthèse de l'insuline et insulino-sécrétion : ces deux processus n'obéissent pas aux mêmes stimuli, à l'exception du glucose qui agit à la fois sur la synthèse et la sécrétion.

a - Synthèse

L'insuline est formée à partir d'un précurseur de plus gros poids moléculaire (PM = 9 000), la pro-insuline, découvert par STEINER (1967) et STEINER *et al.* (1967). On retrouve le long de la pro-insuline, formée d'une seule chaîne polypeptidique, les acides aminés des deux chaînes A et B de l'insuline reliées par un peptide de connexion ou peptide C, mis en évidence par CHANCE *et al.* (1968). Celui-ci est composé de 30 à 35 acides aminés, selon les espèces. Il semblerait que la présence du peptide C de la pro-insuline soit indispensable pour permettre à la chaîne polypeptidique d'adopter une configuration favorable à l'établissement des ponts disulfures adéquats (CRINE *et al.*, 1980). La biosynthèse de l'insuline passe par la formation d'un peptide initial dont le poids moléculaire est plus élevé que celui de la pro-insuline (YIP *et al.*, 1975; CHAN *et al.*, 1976). Celui-ci est appelé prépro-insuline (PM = 11 500), il se clive en pro-insuline après le passage de la chaîne polypeptidique en formation dans le réticulum endoplasmique rugueux. Les molécules de pro-insuline sont ensuite transférées à l'appareil de Golgi où elles sont stockées à l'intérieur de membranes qui vont former les vésicules sécrétoires contenant les granules de stockage. C'est au cours de ces transferts que la pro-insuline est convertie progressivement en insuline

et peptide C. Les vésicules granulées se dispersent dans le cytoplasme. Le granule d'insuline apparaît au microscope électronique dans un petit sac limité par une membrane à double paroi caractéristique de l'espèce quant à la forme. Il existe aussi des vésicules qui ne semblent pas posséder d'activité protéolytique et qui contiennent essentiellement de la pro-insuline (BERTHEZENE *et al.*, 1979). La pro-insuline n'a pas d'activité par elle-même. Elle doit être clivée en insuline pour être active (BOREL *et al.*, 1987). En effet, STEINER *et al.* (1974) avaient proposé l'existence d'un processus de maturation impliquant l'action consécutive d'enzymes semblables à la trypsine et à la carboxypeptidase B. Une enzyme réalisant la conversion de la pro-insuline en insuline a été identifiée comme une thiol-protéase à pH optimal acide (DOCHERTY *et al.*, 1982). La figure 3 empruntée à FREYCHET (1978) résume les différentes étapes de la biosynthèse de l'insuline.

b - Cytophysiologie de l'insulino-sécrétion

En plus de son rôle dans la biosynthèse de l'insuline, le glucose est le stimulus électif de l'insulino-sécrétion. Aussi, pour l'approche du mécanisme intime de la libération insulinique on se limite généralement à l'action du glucose. Le processus de l'insulino-sécrétion peut être considéré comme un enchaînement de phénomènes membranaires, métaboliques, ioniques et mécaniques (Figure 24 d'après SUTTER, 1982).

4 - Catabolisme

La plupart des tissus inactivent rapidement l'insuline, d'abord en rompant les ponts disulfures par action d'une glutathion-insuline transhydrogénase, puis par protéolyse fragmentaire qui transforme les chaînes A et B en oligopeptides. Une partie de l'insuline (40 % en moyenne) est captée par le foie, inactivée et éliminée par la bile. Alors que dans le sang veineux portal, insuline et peptide C sont libérés en concentration équimolaire, au-delà du foie (qui ne capte pas le peptide C), on retrouve plus de peptide C que d'insuline. Le dosage du peptide C est ainsi un indice précieux de l'insulino-sécrétion *in vivo*, qui permet, par exemple, d'apprécier la sécrétion restante chez les diabétiques insulino-traités (STEINER, 1977).

Les reins participent au catabolisme et à l'excrétion de l'insuline exogène ou endogène : l'insuline est filtrée par le glomérule, en grande partie réabsorbée et catalysée par les cellules tubulaires proximales. La glutathion-

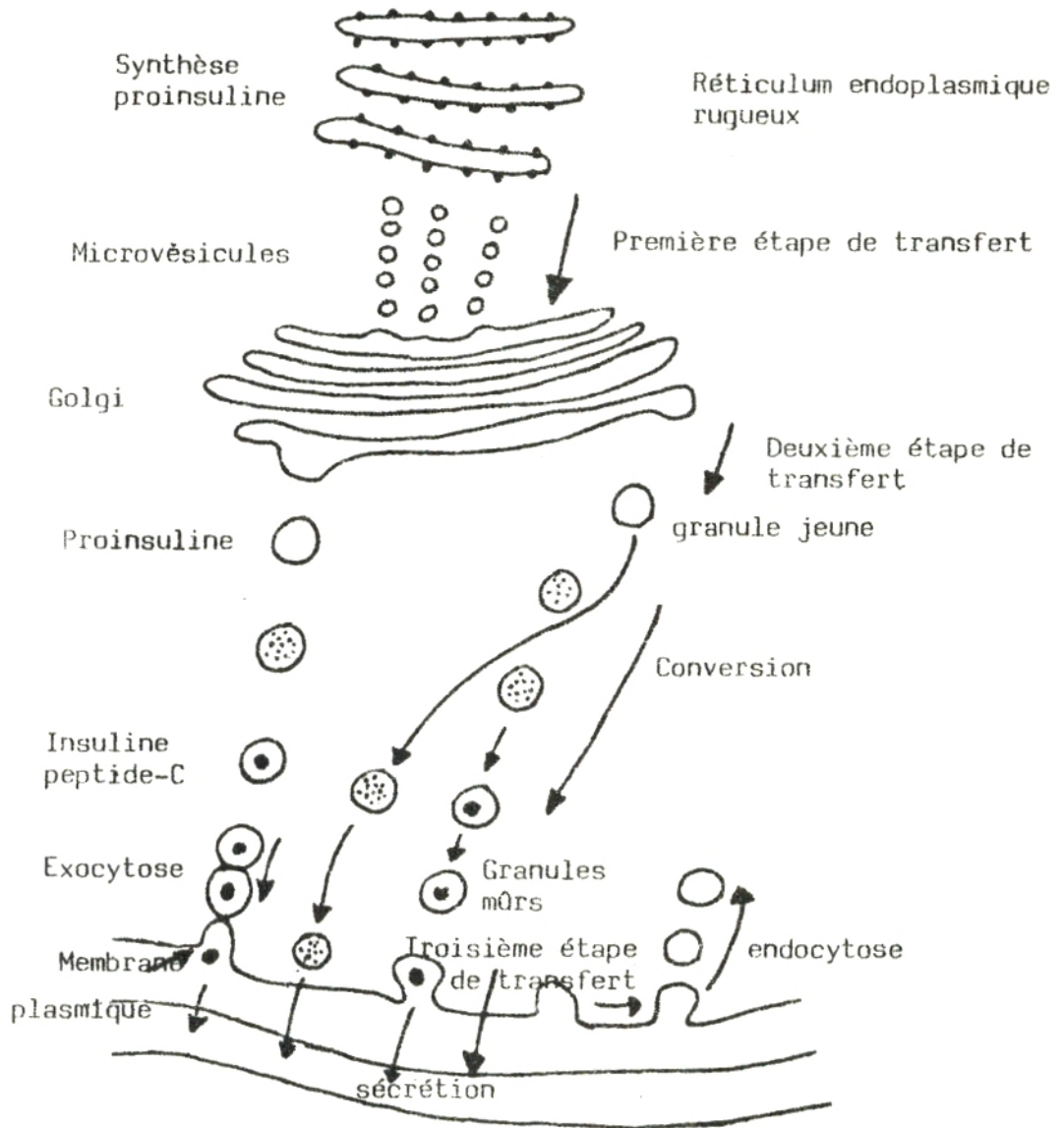


Figure 3 : Diagramme représentant les processus biosynthétique et sécrétoire d'insuline au niveau de la cellule B (d'après FREYCHET, 1978).

insuline transhydrogénase est une réductase qui rompt la molécule d'insuline en ses deux chaînes A et B. Celles-ci sont ensuite dégradées par les enzymes protéolytiques. De telles protéases sont présentes dans le cytosol des hépatocytes et des cellules musculaires (FREYCHET *et al.*, 1972).

La mise en contact de l'insuline avec ces systèmes de dégradation semble liée à l'intervention entre l'hormone et son récepteur. Une intériorisation de l'hormone paraît un préalable important à son catabolisme. Cette "intériorisation" pourrait jouer aussi un rôle dans le mécanisme d'action de l'hormone.

Comme toutes les protéines, l'insuline exogène est détruite par les enzymes protéolytiques du tube digestif; il faut donc l'administrer par voie parentérale, généralement en injection sous-cutanée.

Il existe une légère insulinurie physiologique.

B - METHODES DE DOSAGE

Les méthodes biologiques; plusieurs types de dosages biologiques ont été codifiés. Leurs techniques sont délicates, longues et peu spécifiques. On distingue :

- *L'abaissement provoqué* de la glycémie chez le lapin, qui a permis de définir l'étalon international. L'insuline étalon du British Medical Research Council (Londres) a une activité de 22 UI (ou unités cliniques) par milligramme. Cette unité internationale est approximativement le tiers de la dose abaissant la glycémie d'un lapin de 2 kg à jeun depuis 24 heures de 1 à 0,45 p.100 (RAOUL et GAIRARD, 1983).
- *La consommation in vitro du glucose* par le tissu adipeux épидидymaire de rat (MARTIN *et al.*, 1958; RENOLD *et al.*, 1960) ou le muscle diaphragmatique de rat (RANDLE, 1954; VALLANCE-OWEN et WRIGHT, 1960). Ce type de méthode est surtout utilisé pour la recherche.

La méthode radioimmunologique, décrite initialement par YALOW et BERSON (1960), perfectionnée par RANDLE (1966), elle est utilisée pour les dosages de l'insulinémie. Elle a permis de donner une nouvelle impulsion aux recherches concernant la régulation de l'insulino-sécrétion.

C - RÉGULATION DE LA SÉCRETION DE L'INSULINE

Dans les circonstances physiologiques, la sécrétion d'insuline par les cellules B langerhansiennes est réglée de manière directe et rapide par les nutriments circulants, certaines hormones et certains neuromédiateurs, et de manière plus tardive par des facteurs ontogéniques nutritionnels et endocriniens (MALAISSE, 1972; 1978; 1981). On distingue ainsi une régulation métabolique de type interhormonal et nerveuse (MAYHEW *et al.*, 1969).

Régulation métabolique

La sécrétion d'insuline par le pancréas endocrine est sujette à un contrôle par la glycémie, qui s'exerce directement sur les cellules des flots de Langerhans.

L'augmentation de la glycémie favorise la synthèse et la libération d'insuline et inversement. Ainsi se trouve mis en place un mécanisme de rétroaction négative simple, qui assure une glycémie stable en dépit des fluctuations de l'apport, de la synthèse et de la consommation de glucose.

D'autres facteurs nutritionnels sont susceptibles de modifier la sécrétion insulinaire en agissant directement sur les cellules bêta.

Ainsi l'augmentation de la concentration plasmatique d'acides aminés, de composés cétoniques et d'acides gras, stimule la libération d'insuline.

Régulation de type interhormonal

Le glucagon, les hormones du tube digestif (cholécystokine/pancréatozylmine, sécrétine et entéroglucagon) et indirectement la STH stimulent la libération d'insuline, alors ^{que} les catécholamines et la somatostatine l'inhibent.

Régulation nerveuse

La sécrétion d'insuline est également sous le contrôle des systèmes nerveux sympathique et parasympathique. La libération d'acétylcholine par les fibres parasympathiques du pancréas stimule la libération insulinaire, alors que la libération de noradrénaline par les fibres sympathiques l'inhibe.

L'action des hormones et des neurotransmetteurs sur la sécrétion d'insuline est résumée dans le tableau 2, d'après SUTTER (1982).

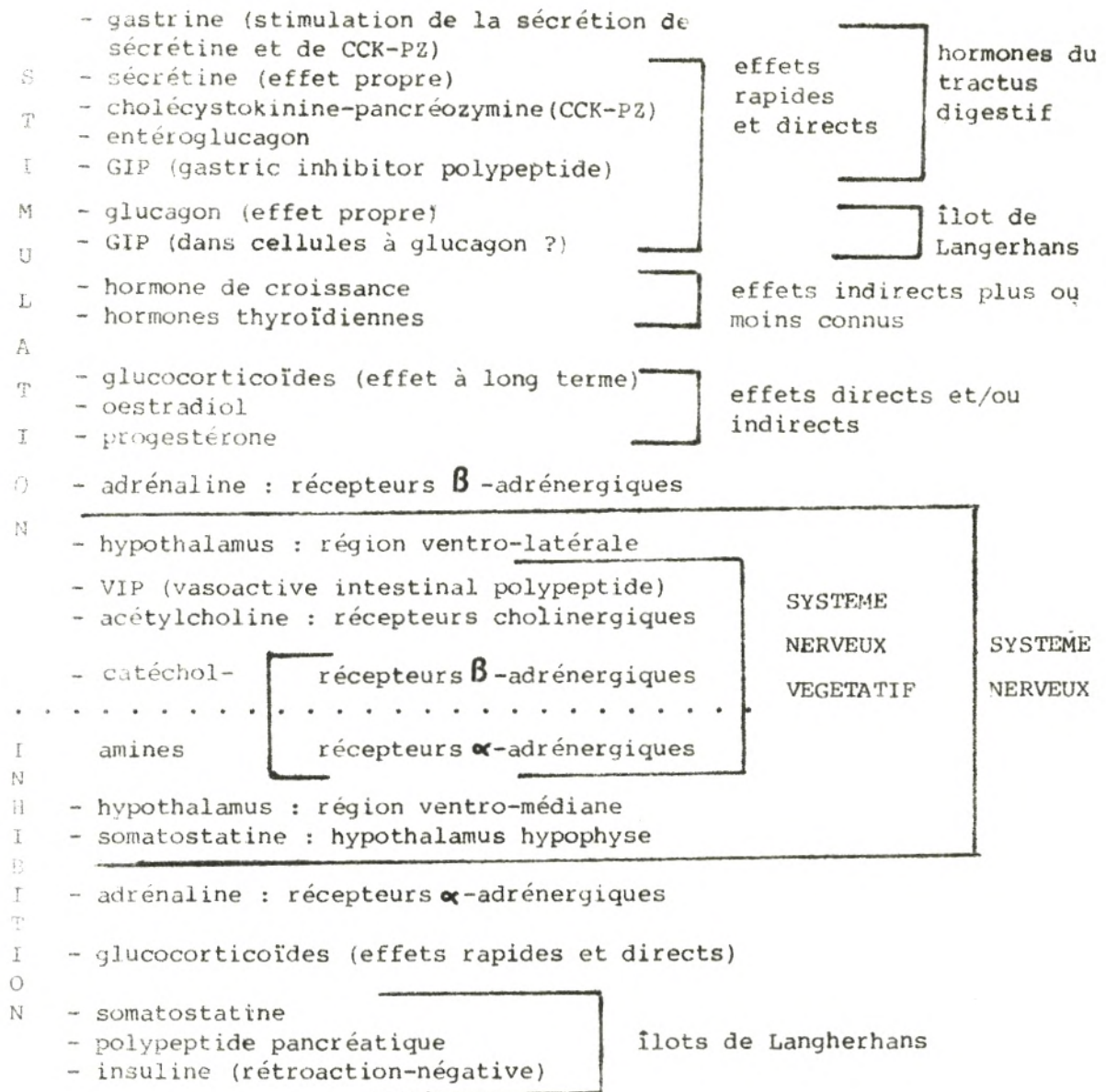


Tableau 2 : Action des hormones et des neurotransmetteurs sur la sécrétion de l'insuline (SUTTER, 1982).

D - EFFETS PHYSIOLOGIQUES DE L'INSULINE

L'insuline a des effets pléiotropiques, les uns activateurs, les autres inhibiteurs. C'est l'une des principales hormones réglant l'économie des carburants énergétiques de l'organisme (glucose, acides gras libres, certains acides aminés). On sait que lorsque l'insuline vient à manquer ou n'est plus mise à la disposition des tissus en quantité suffisante, il en résulte de graves troubles du métabolisme des hydrates de carbone.

On énoncera brièvement ses différents effets sur les métabolismes; donc glucidique, lipidique puis protéique (Figure 5).

Les actions de l'insuline sur le métabolisme du glucose se manifestent au niveau du foie, du tissu adipeux et des muscles.

L'insuline augmente la mise en réserve du glucose par les hépatocytes sous forme de glycogène; elle inhibe la néoglucogénèse et la glycogénolyse hépatique : tous ces effets concourent à réduire le débit sus-hépatique de glucose.

La captation du glucose par les cellules musculaires, son oxydation et sa mise en réserve sous forme de glycogène sont augmentées par l'insuline.

L'influence de l'insuline sur le métabolisme du glucose par les adipocytes est très semblable à celle observée dans les muscles; il s'y ajoute la stimulation d'une voie métabolique caractéristique de ces cellules : la synthèse de triglycérides.

L'insuline favorise la captation des acides aminés par les cellules et stimule la protéosynthèse. Ces actions se manifestent au niveau de divers tissus, foie et muscles en particulier. En outre, l'insuline inhibe la protéolyse et la libération d'acides aminés dans le plasma à partir des cellules musculaires. Enfin son action sur la production des protéines de structure augmente la rétention du potassium intracellulaire.

Les actions de l'insuline sur le métabolisme lipidique se manifestent principalement au niveau des adipocytes et du foie.

La lipolyse est inhibée au niveau des adipocytes. En plus de l'action stimulante de la synthèse des triglycérides, précédemment citée, l'insuline inhibe la triglycéride lipase, enzyme limitante de la lipolyse adipocytaire.

L'orientation des acides gras vers la cétogénèse (intramitochondriale) ou vers la synthèse des triglycérides (dans le cytosol des hépatocytes) paraît déterminée par le rapport insuline/glucagon dans le plasma portal; l'insuline favorise la synthèse de triglycérides, le glucagon favorise la cétogénèse; les mécanismes régulateurs paraissent faire intervenir, d'une part, la concentration des hépatocytes en carnitine, d'autre part, la concentration en malonyl-CoA.

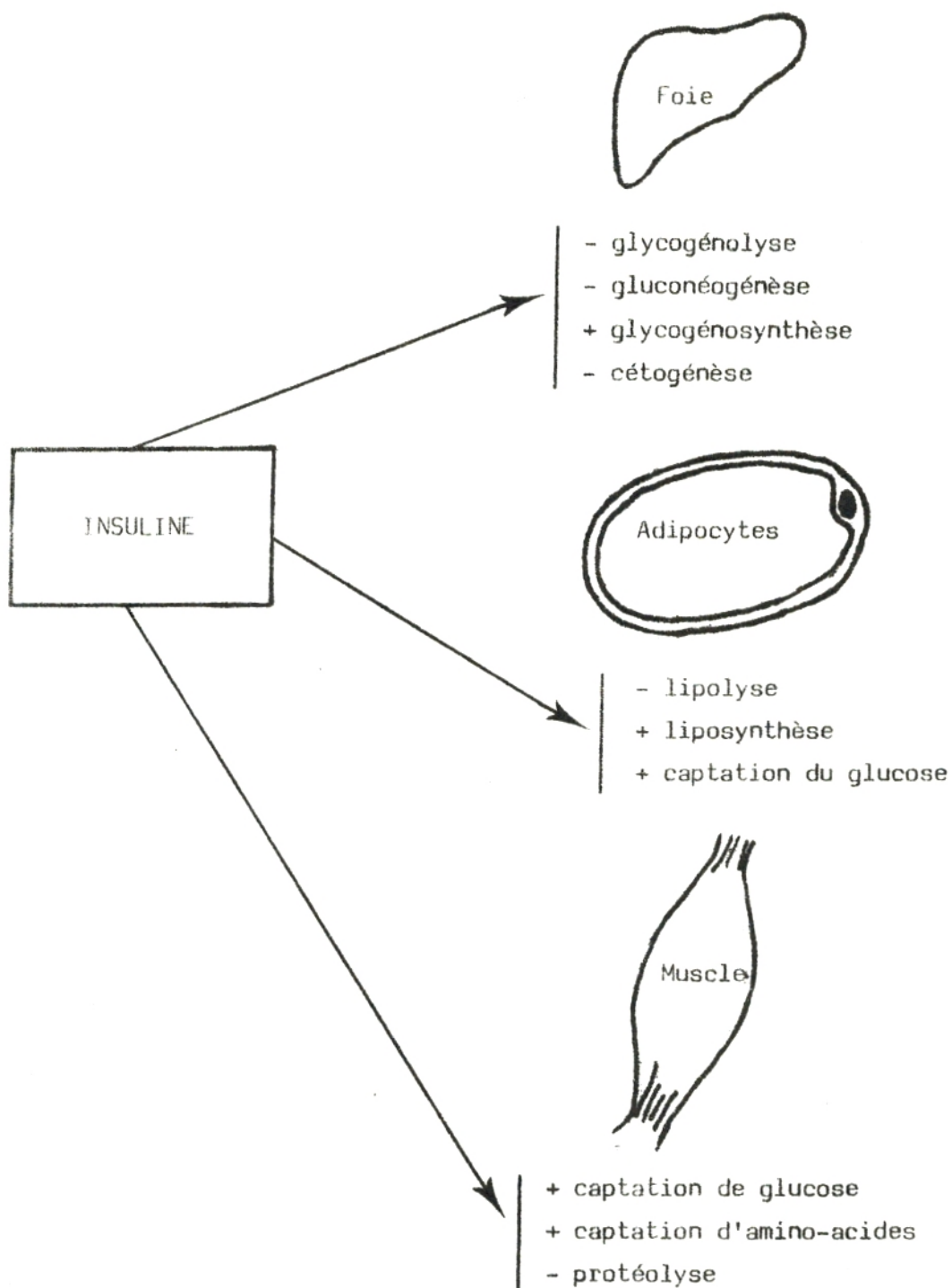


Figure 4 : Schéma des principales actions métaboliques de l'insuline sur les tissus cibles (+ stimule; - inhibe).

La lipoprotéine lipase activée par l'héparine est synthétisée dans le foie et sa synthèse est stimulée par l'insuline. La lipoprotéine lipase se répand ensuite dans la circulation, s'adsorbe sur les cellules endothéliales des capillaires et elle est activée par l'héparine.

L'insuline a une action sur les substances azotées, elle permet leur entrée du sang vers les cellules.

E - MECANISME D'ACTION DE L'INSULINE

L'insuline est l'hormone douée des effets les plus variés dont le mode d'action a donné lieu à un grand nombre de recherches.

La première étape de l'action de l'insuline sur la cellule cible est une fixation de l'hormone sur un récepteur spécifique de la surface cellulaire (FREYCHET *et al.*, 1971; CUATRECASAS, 1969, 1971; KONO et BARIHAM, 1971; GAMMELTOFT et GLIEMANN, 1973; FREYCHET, 1984).

Cette fixation est supposée conduire à la formation d'un messager intra-cellulaire ou "second messenger" qui est responsable de la survenue des modifications métaboliques en rapport avec l'action de l'insuline. Au stade actuel des recherches, on ne sait pas si l'insuline agit par l'intermédiaire d'un second messenger et à plus forte raison la nature hypothétique de ce "second messenger" (BOREL *et al.*, 1987).

D'ailleurs, les résultats sont assez contradictoires, nous en résumons quelques-uns.

Des études effectuées sur les adipocytes isolés (KAHN *et al.*, 1977) et les hépatocytes isolés (BALDWIN *et al.*, 1980) ont clairement démontré que des anticorps anti-récepteurs de l'insuline sont doués de propriétés insulino-mimétiques. Ce fait a conduit KAHN *et al.* (1978) à formuler l'hypothèse que le mécanisme de transfert de la stimulation insulinique pourrait faire intervenir une agrégation des récepteurs entre eux.

La conclusion essentielle qui peut être tirée des expériences utilisant les anticorps des récepteurs à l'insuline, serait l'existence d'un relais d'origine membranaire pour rendre compte de l'action cellulaire de l'hormone.

De nombreux travaux ont établi qu'aucun des relais membranaires classiques ne peut rendre compte des effets de l'insuline sur ses cellules cibles.

L'AMP_c, le GMP_c, les ions Ca²⁺ ou K⁺, les prostaglandines ont été examinés. D'autres par contre proposent comme candidats le GMP_c et le calcium ionisé. Cependant, certains auteurs ont considéré que cette hormone pancréatique diminue la concentration plasmatique d'AMP_c (RAOUL et GAIRARD, 1983).

LARNER *et al.*, 1979, puis SEALS et JARETT (1980) ont démontré que l'insuline était capable de provoquer l'émission d'un relais soluble de nature probablement peptidique responsable de l'activation via une diphosphorylation de certaines enzymes intracellulaires, caractéristique de l'effet insulinique. C'est ainsi que la pyruvate (déshydrogénase) au niveau mitochondrial ou la glycogène synthétase se trouve activées, faisant ainsi jouer au relais intracellulaire potentiel de l'insuline un rôle assez général dans les processus de déphosphorylation de certaines protéines enzymatiques, rôle symétrique de celui de l'AMP_c. Un tel rôle ne s'oppose pas au fait que l'insuline peut au contraire favoriser la phosphorylation d'autres protéines, étant donné la multiplicité des mécanismes contrôlés par ces phosphorylations (COHEN, 1982).

KIECHLE *et al.* (1981) ont décrit les caractéristiques physico-chimiques du relais potentiel de l'insuline. Ce relais est probablement pré-existant dans la membrane puisque l'interaction de l'insuline avec son récepteur est capable de le libérer sans nécessiter un substrat extérieur à la membrane. Ce relais serait de nature protéique.

Certains chercheurs pensent que le fragment B22-26 de la molécule d'insuline pénètre dans la cellule et agit comme second messager (PILKIS et PARK, 1974).

Si le mécanisme d'action de l'insuline n'est pas entièrement élucidé, le récepteur insulinique a été isolé et sa structure identifiée, schématisé sur la figure 5.

Le récepteur de l'insuline est constitué de deux paires de sous-unités protéiques :

- 2 sous-unités (**α**) glycoprotéiques (masse = 130 Kd) qui fixent l'insuline,
- 2 sous-unités (**β**) (masse = 95 Kd) ayant une activité de protéine kinase.

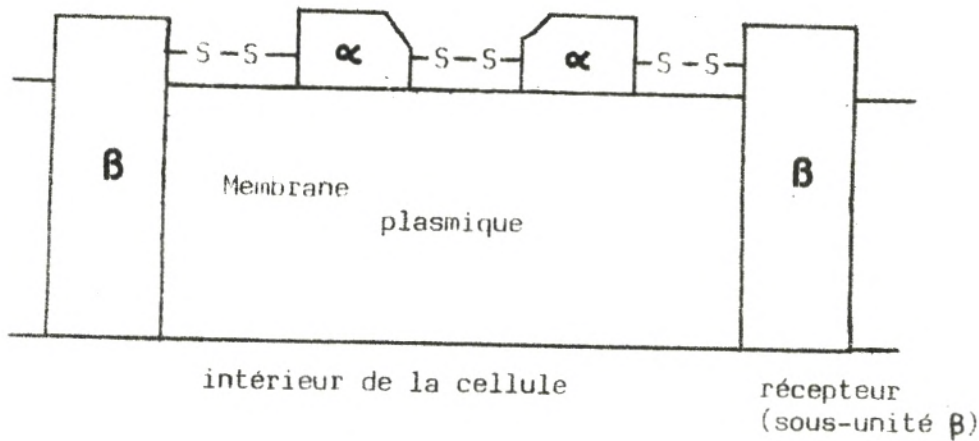


Figure 5 : Disposition des sous-unités du récepteur de l'insuline. BOREL *et al.* (1987).

La biosynthèse du récepteur insulinique se fait sous forme d'un précurseur unique de 210 Kd qui est clivé par une protéinase en sous-unités α et β avant de prendre place dans la membrane plasmique (BOREL *et al.*, 1987).

Le récepteur de l'insuline est sans doute aussi important que l'hormone elle-même dans le déterminisme de ses effets.

L'insuline et son récepteur sont internalisés, et une partie du récepteur est recyclée, la signification biologique de ce phénomène reste à établir.

De l'ensemble des études expérimentales et cliniques, FREYCHET (1984) a pu tirer deux conclusions :

- 1 - Le nombre des récepteurs insuliniques est diminué dans l'obésité avec, pour conséquence fonctionnelle, une diminution de la sensibilité à l'insuline;
- 2 - l'insulino-résistance de l'obésité et du diabète non insulino-dépendant procède habituellement à la fois d'une diminution de la sensibilité, conséquence du déficit en récepteurs, et d'une diminution de la réponse maximale à l'insuline, témoin d'une altération post-récepteur. Cependant, ces deux composantes peuvent être parfois dissociées.

Un schéma avec les différents événements cellulaires déclenchés par l'interaction de l'insuline avec son récepteur a été proposé par GRIZARD *et al.* (1986) (Figure 6).

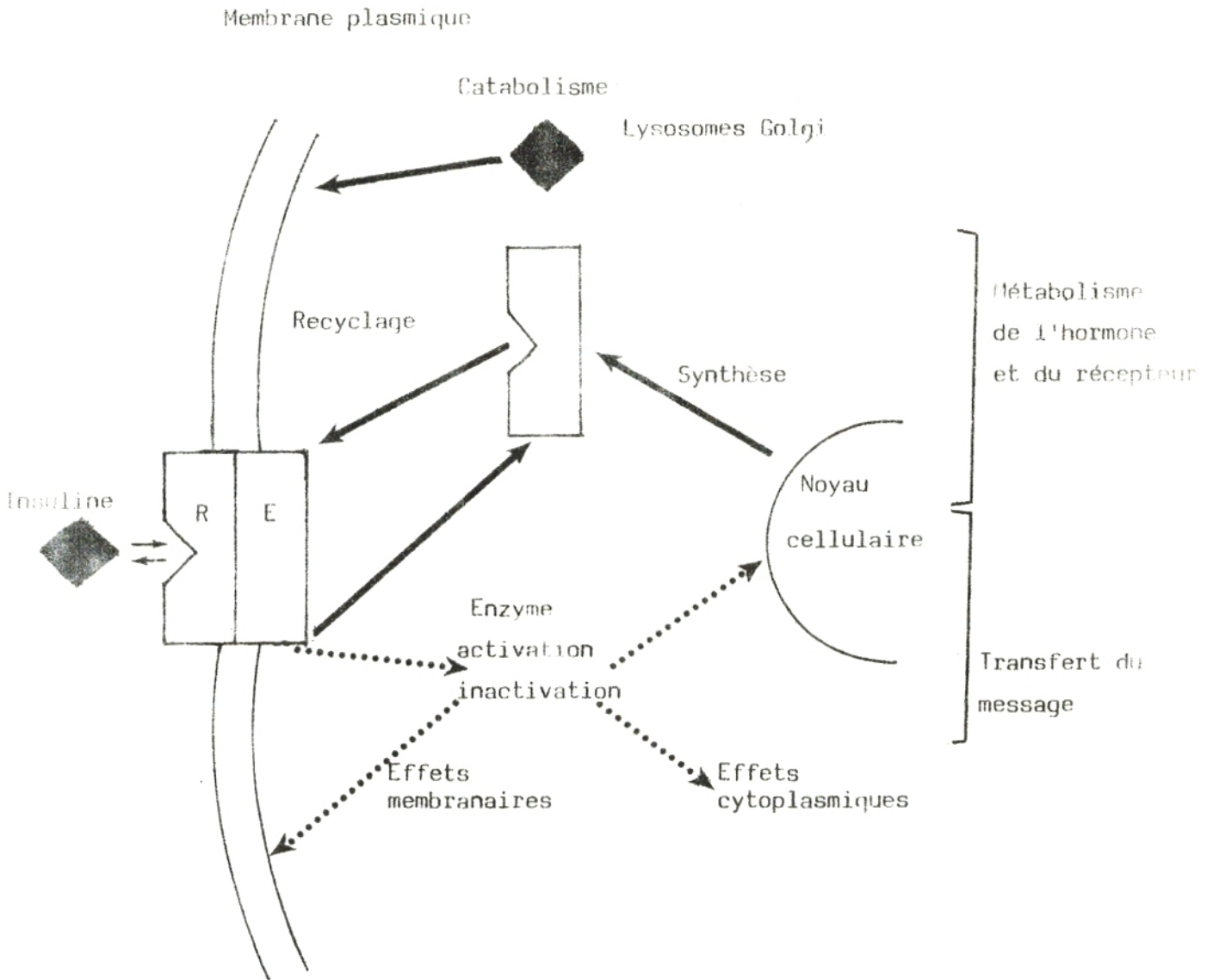


Figure 6 : Evénements cellulaires déclenchés par l'interaction de l'insuline avec ses récepteurs (GRIZARD *et al.*, 1986).

R = Récepteur

E = Effecteur

F - REGULATION DE LA GLYCEMIE

Les glucides forment une des grandes classes de produits naturels, jouant dans l'organisme deux rôles essentiels.

Le premier est celui de carburant énergétique, générateur d'ATP; le glucose, très hydrosoluble, sans polarité électrique, relativement diffusible, est le carburant le plus immédiatement utilisable par tous les tissus de l'organisme. Le métabolisme des cellules cérébrales, par exemple, nécessite un apport permanent de glucose, de l'ordre de 6 g par heure chez l'adulte, car c'est pratiquement le seul substrat énergétique qu'elles puissent utiliser. La barrière hémoméningée laisse passer en effet le glucose, indépendamment de l'insuline, mais ni les protéines, ni les lipides.

La seconde fonction des glucides est plastique : plusieurs hexoses contribuent à la synthèse des mucopolysaccharides tissulaires de structure; des hormones glycoprotéiques, de certains déterminants antigéniques de membrane; deux pentoses, le d-ribose et le désoxyribose entrent dans la constitution des acides nucléiques.

La concentration du glucose dans le sang est normalement de 4-5 mmol/l, soit 720-950 mg/l. Apport et consommation du glucose s'équilibrent à chaque instant. Il est pratiquement impossible de régler le taux glycémique sur la prise de nourriture. La régulation glycémique s'exerce principalement au niveau du foie et de certains tissus périphériques : muscles et tissu adipeux. Elle est complexe et fait intervenir des facteurs endocriniens, nerveux et métaboliques (ASSAN, 1976). Elle est étroitement associée à la régulation des autres substrats énergétiques circulants : acides gras libres et dérivés, acides aminés. Ainsi, en cas de besoin, les réserves de glycogènes hépatique et musculaire sont mobilisées; la gluconéogenèse à partir d'acides aminés est une autre source. Un excès de glucides permet la reconstitution des réserves de glycogène, l'excédent est converti en lipides.

L'ajustement très fin de l'insulino-sécrétion assure le maintien de la normoglycémie (SUTTER, 1982). De nombreuses hormones participent à la régulation de ces phénomènes. Les principales corrélations endocriniennes concourant à la régulation glycémique sont représentées sur le schéma 7, emprunté à SILBERNAGL et DESPOPOULOS (1986).

Le glucose sanguin tombe au
dessous de la normale

Le glucose sanguin passe
au-dessus de la normale

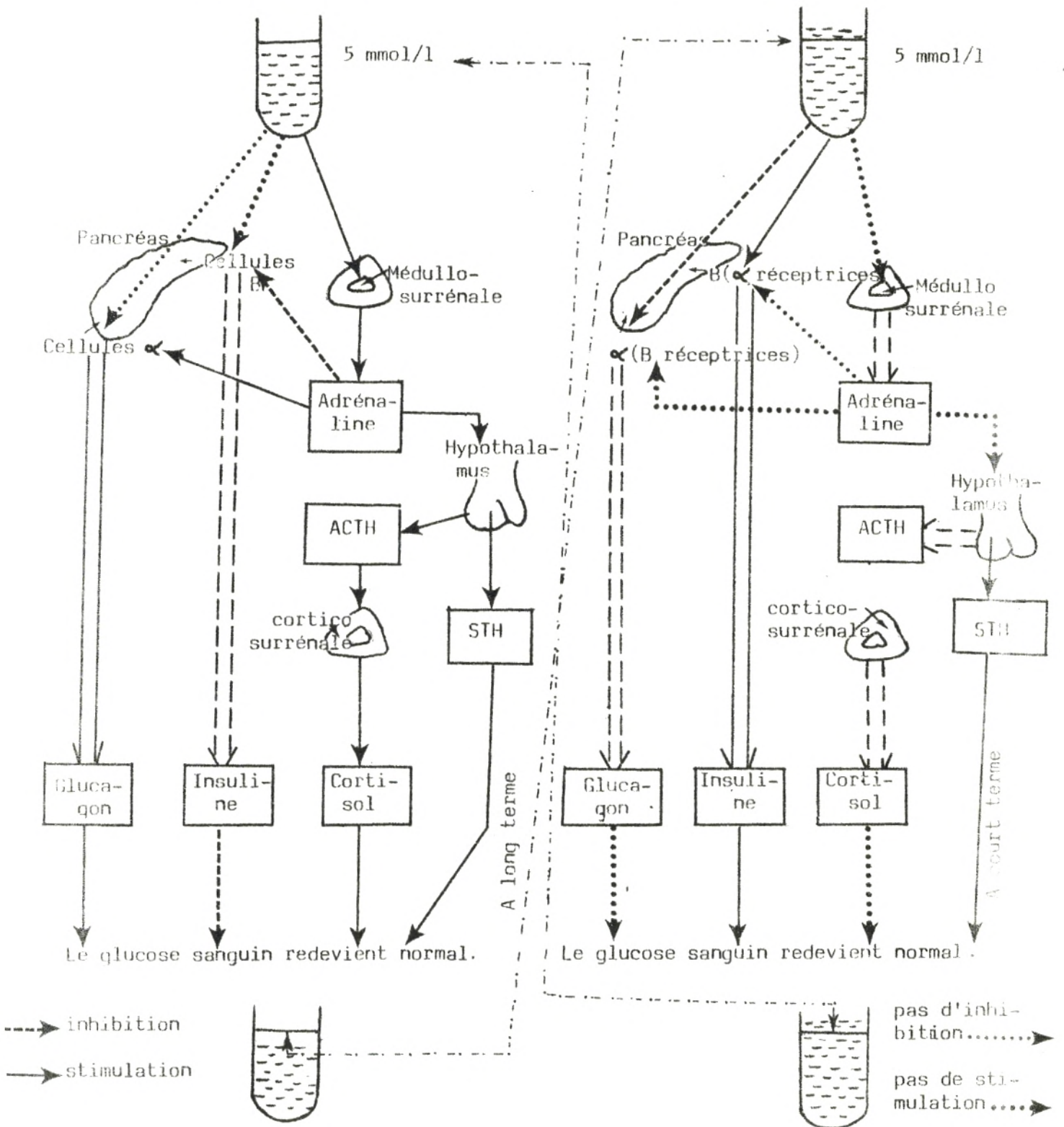


Figure 7 : Régulation hormonale de la glycémie

(d'après SILBERNAGL et DESPOPOULOS, 1986).

L'insuline a une action hypoglycémiant. Elle agit surtout à la périphérie et stimule la pénétration du glucose dans les tissus et sa mise en réserve dans le muscle, comme aussi la formation de glycogène et l'oxydation. Elle inhibe le départ du glucose dans le foie (par blocage de la glycogénolyse et probablement aussi de la gluconéogénèse) et stimule la synthèse lipidique à partir des glucides dans le foie et dans le tissu adipeux. Elle y inhibe alors la libération des acides gras dans le sang.

L'hyperglycémie peut subvenir simplement par la mobilisation de dépôt de glycogène qui est phosphorylé. Deux hormones interviennent à ce stade :

L'adrénaline stimule la glycogénolyse hépatique et musculaire en catalysant l'activation de la phosphorylase, entre en jeu sous le contrôle direct du système nerveux. Son action est brutale et brève.

Le glucagon provoque dans le foie une stimulation de la gluconéogénèse à partir du lactate, ainsi qu'une glycogénolyse accrue (par activation de la phosphorylase).

Le cortisol stimule la gluconéogénèse à partir des protéines par stimulation des enzymes hépatiques.

Le taux de sucre sanguin augmente. Le cortisol a une action diabétogène, antagoniste de l'insuline. Il inhibe aussi l'oxydation des glucides.

L'action de la SH sur les tissus périphériques est complexe, schématiquement diphasique. Elle a un effet "insulinique" qui prédomine à court terme. Cet effet pourrait être médié par la somatomédine. A long terme, elle est hyperglycémiant en favorisant la glycogénolyse.

Remarque : Les mécanismes hyperglycémiant sont déclenchés par l'hypoglycémie. Celle-ci est un danger vital immédiat : la multiplicité des circuits hyperglycémiant constitue une sécurité et a probablement représenté un facteur positif de sélection.

MATERIEL ET TECHNIQUES

I - ANIMAUX

1 - Provenance

Cette étude a porté sur des rats wistar adultes des deux sexes, provenant de l'Institut Pasteur d'Alger.

2 - Stabulation

Dès réception, les rats sont répartis dans des cages en plastique (32 cm × 20 cm × 13 cm) par groupe de cinq. Ces cages sont déposées dans une pièce du laboratoire exposée aux variations climatiques du milieu extérieur à Bab Ezzouar (altitude : 25 m; latitude : 36°72' nord; longitude : 3°25' est). Avant toute expérimentation, les animaux passent une période d'adaptation d'au moins une semaine. La veille des prélèvements sanguins, les animaux sont mis dans des cages individuelles.

3 - Alimentation

Les animaux reçoivent une nourriture solide (aliment pour rats O.N.A.B.) dont la composition centésimale est la suivante :

- protides	23,3 g
- lipides	9 g
- glucides	48 g
- Complexe minéral vitaminé	3 g
- valeur calorique	370 cal.

Les 16,7 g manquants sont attribués au degré d'humidité à la sortie de cet aliment de l'usine. L'évaluation de ce degré est de 10 %. L'eau et la nourriture sont fournies *ad libitum*. Cependant, pour les prélèvements, les rats sont utilisés après un jeûne de 16 heures.

4 - Poids des animaux

Le poids des rats varie entre 156 ± 8 g et 278 ± 10 g pour les mâles et entre 141 ± 5 g à 205 ± 14 g pour les femelles (Figure 9).

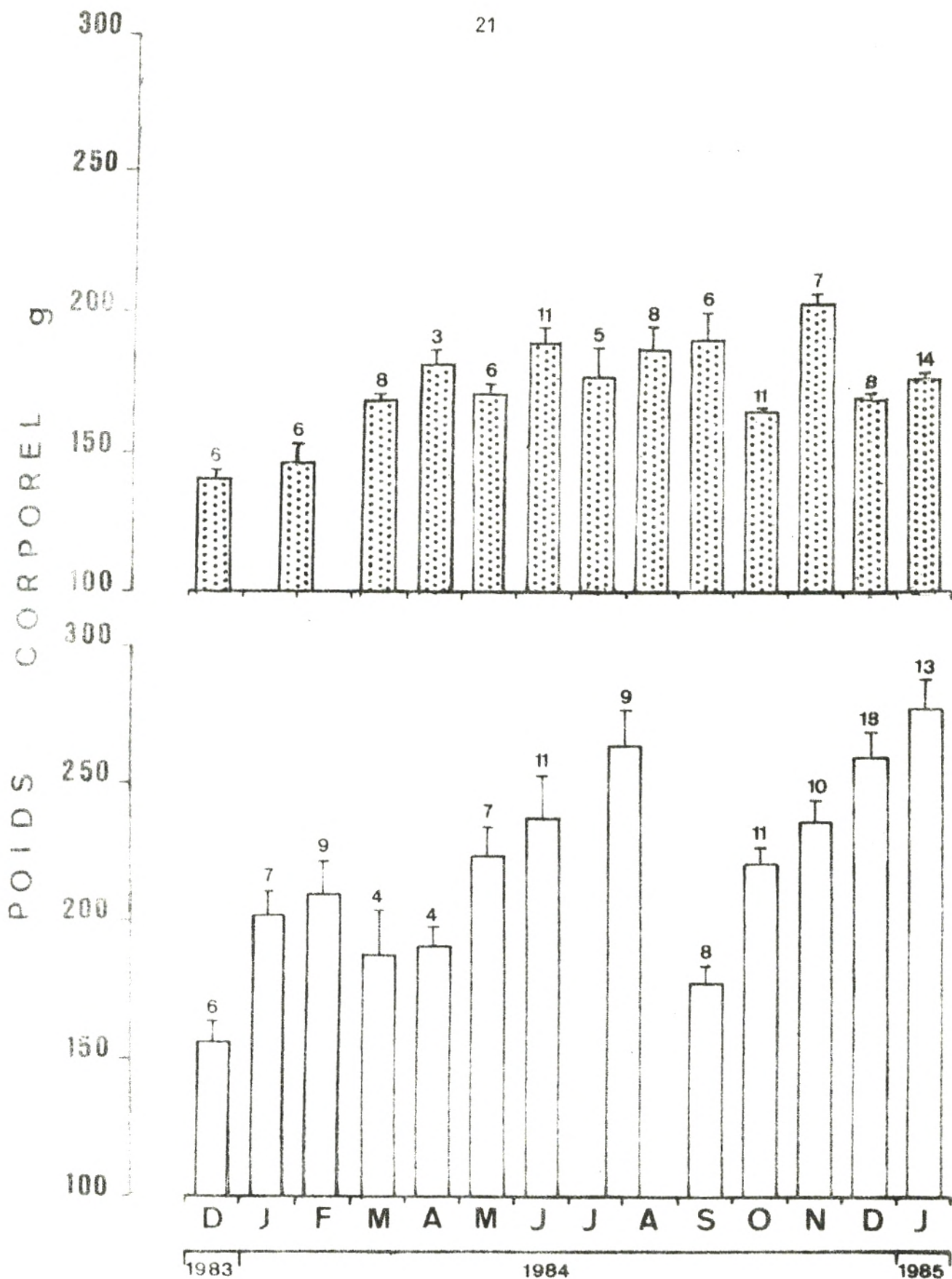




Figure 8 : Moyennes des poids corporels mensuels des rates  et des rats  utilisés de décembre 1983 à janvier 1985.

II - TECHNIQUES OPERATOIRES

1 - Anesthésie

Plusieurs auteurs affirment que l'anesthésie influencerait la glycémie. Ainsi VAILLES *et al.* (1971) remarquent une nette augmentation de la glycémie chez des rats à jeun anesthésiés à l'éthyluréthane; la glycémie pouvant atteindre 1,65 mg/ml une heure après l'injection. Cet effet hyperglycémiant ne relève pas uniquement d'une libération d'adrénaline et de noradrénaline, car elle persiste après surrénalectomie (BOURGEOIS *et al.*, 1971). L'uréthane, aux concentrations de 1 à 2 mg/ml n'a pas d'action sur la sécrétion basale d'insuline chez le rat. Par contre, aux concentrations de 10 mg/ml, l'uréthane entraîne une augmentation de la libération d'insuline, attribuée par BOURGEOIS *et al.* (1971) à l'effet tensio-actif de l'éthyluréthane; celui-ci agirait indirectement sur la libération d'insuline par l'hyperglycémie qu'il provoque. Après injection de pentobarbital, KIMURA et DEBOER (1951) observent une hyperglycémie chez des lapins à jeun. Travaillant sur des singes, RODRIGUEZ-TORRES et BERKOVITCH (1969) décrivent la même observation. Quinze minutes après une injection intrapéritonéale de 2,5 mg/100 g, FURNER *et al.* (1972) notent chez le rat nourri une glycémie de 1,60 mg/ml; celle-ci passe à 1,96 mg/ml après une injection de pentobarbital de 5 mg/100 g de poids corporel.

C'est pourquoi, nous avons recherché l'influence de 5 mg d'éthyl-méthylbutyl-barbiturate de Na, commercialisé sous le nom de Nembutal (Abbott Laboratoires, France) par 100 g de poids corporel, sur l'évolution de la glycémie.

Cinq rats mâles nourris ont été utilisés. L'expérimentation se déroule en trois étapes successives :

Première étape : nous avons suivi l'évolution de la glycémie des rats au cours du temps : 0, 2, 5, 10, 20, 30 et 40 minutes.

Deuxième étape : la glycémie des mêmes rats aux mêmes temps a été suivie après une injection intraveineuse de sérum physiologique (NaCl 9%)

Troisième étape : toujours sur les mêmes animaux, nous avons effectué une surcharge glucosée à raison de 300 mg/kg de poids corporel, puis suivi la glycémie au cours du temps : 2, 5, 10, 20, 30 et 40 minutes.

Un prélèvement est réalisé avant l'injection intraveineuse, aussi bien de sérum physiologique que glucosé : c'est le temps 0.

Nous constatons sur les deux courbes obtenues a et b (Figure 9) que les glycémies n'évoluent pas au cours du temps. Par contre, la courbe c montre une évolution en fonction du temps. Après un maximum à 2 minutes, la glycémie atteint sa valeur basale au bout de 40 minutes. Ces conditions expérimentales sont donc bonnes. Aussi avons-nous anesthésié nos animaux avec 5 mg/100 g de poids corporel. Cette dose de Nembutal injectée par voie intrapéritonéale provoque une anesthésie d'environ une heure, après un temps de latence de 6 à 8 minutes. Cette condition est également correcte pour nos études.

Nos résultats concordent avec ceux de BAILEY *et al.* (1973). Ces auteurs constatent que dans le cas d'une anesthésie au pentobarbital sodique (4,5 mg/100 g de poids corporel) chez le Rat, les valeurs de base de la glycémie ne paraissent pas être affectées, même au cours d'une anesthésie prolongée de cinq heures.

Enfin, comme la température interne des rats anesthésiés au pentobarbital baisse rapidement (LOMAX, 1966), celle-ci a été maintenue artificiellement voisine de la température normale à 37-38°C à l'aide de lampes pendant toute la durée des expérimentations.

2 - Injection

L'injection des solutions glucosées se fait dans la veine saphène. Celle-ci est très rapidement dégagée et une aiguille TERUMO stérile 23 G1 0,60 x 25 mm y est insérée pour l'injection. Pour éviter toute infection, la plaie est saupoudrée d'un sulfamide en poudre (Madécassol, Laboratoires Laroche Navarron, France).

3 - Prise de sang

Le sang est prélevé à la queue, dans des microtubes Eppendorf (1,5 ml), préalablement héparinés par 50 µl d'héparine (Héparine Fournier 5 000 UI/ml, Paris, France). Cette technique permet des prélèvements de sang relativement réduits; de 0,5 à 0,7 ml (JADOT, 1981), et répétitifs.

Les animaux sont manipulés avec douceur pour éviter tout stress. La queue, nettoyée à l'alcool, est coupée à la pointe et le sang est recueilli dans le microtube hépariné plongé dans un bain de glace pilée.

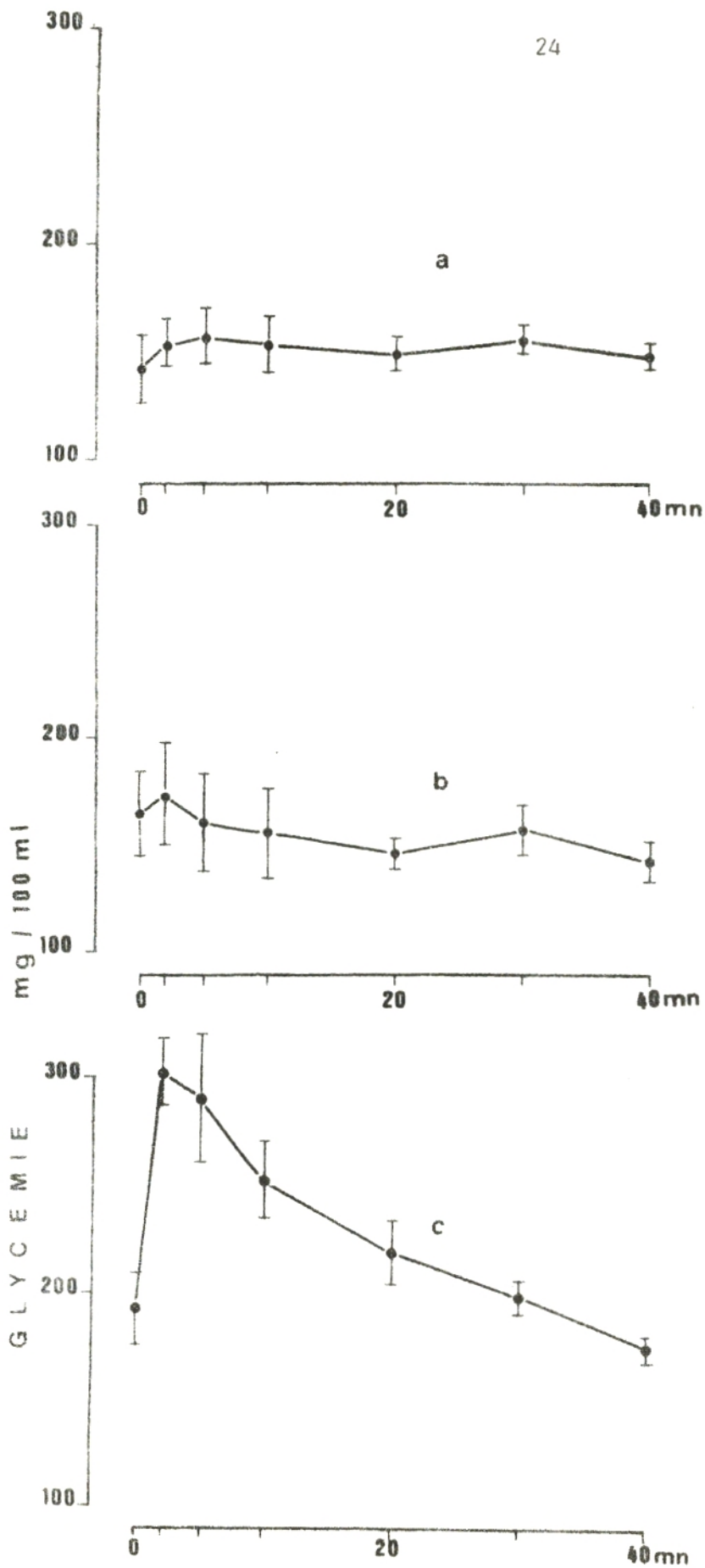


Figure 9 : Evolution de la glycémie aux temps : 0, 2, 5, 10, 20, 30 et 40 minutes : a - sans autre traitement que l'anesthésie au Nembutal à la dose 5 mg/100 g de poids corporel; b - après injection intraveineuse de NaCl à 9 %; c - après surcharge en glucose à 300 mg/kg de poids corporel; (n = 5)

A 10 μ l de plasma est ajouté 1 ml de solution de travail; après agitation et 20 minutes d'incubation, la densité optique (D.O) est lue à 505 nm au spectrophotomètre Beckman Model 26 (USA).

Les échantillons plasmatiques sont dosés en triple; parallèlement sont traités 2 blancs et 3 étalons (à 2 g de glucose/litre).

La solution de travail est obtenue en versant la poudre de réactif 2 dans le flacon de réactif 1. La composition du réactif 1 et celle du réactif 2 sont les suivantes :

Réactif 1]	tampon phosphate	150 mmol/l
tampon		phénol	10 mmol/l
Réactif 2]	amino-4-antipyrine	0,4 mmol/l
enzymes		péroxydase	\geq 300 UI/l
		glucose oxydase	\geq 10 000 UI/l

La stabilité de la solution de travail dans la flacon brun d'origine est de 15 jours à 20-25°C et de 1 mois à 2-8°C.

L'intensité de la coloration développée est proportionnelle à la quantité de glucose présent (BARHAM et TRINDER, 1972).

1 - 3 - Calcul

$$\frac{\text{D.O. dosage}}{\text{D.O. étalon}} \times n \quad n = \text{taux de l'étalon glucose en g/l.}$$

Les résultats sont exprimés en mg de glucose pour 100 ml de plasma.

3 - Spécificité de la méthode

Cette méthode de dosage est très spécifique (POLONOVSKI, 1971; METAIS, 1979; LOUISOT, 1983); elle permet donc la détermination de la glycémie vraie. Aussi aucune interférence ne peut être due aux différentes substances contenues dans l'échantillon, en particulier les anticoagulants. Les autres méthodes sont basées sur le pouvoir réducteur du glucose. Elles sont donc parasitées par la présence d'autres substances réductrices du plasma (glutathion, cystéine, galactose, fructose...).

Cette méthode est également rapide, simple et sensible.

B - DOSAGE RADIOIMMUNOLOGIQUE DE L'INSULINE

La méthode utilisée est celle au simple anticorps de HERBERT *et al.* (1965) légèrement modifiée.

1 - Principe

La méthode est basée sur le principe de la dilution isotopique proposé par YALOW et BERSON en 1960.

L'insuline à doser et l'insuline marquée par l'isotope ^{125}I entrent en compétition vis-à-vis de l'anticorps anti-insuline. Pour une même concentration en insuline ^{125}I , le taux de fixation de celle-ci sur l'anticorps anti-insuline est inversement proportionnel au taux d'insuline froide (non marquée) présente dans le milieu (Figure 10). Un mélange de charbon-dextran qui absorbe les insulines libres (froide et marquée) du milieu, permet de les séparer des insulines liées aux anticorps (HERBERT *et al.*, 1965). Pour notre part, nous mesurons la fraction libre.

2. - Matériel

Tampons de dilution

Tampon concentré I

- . 14,714 g de barbital sodique
- . 9,714 g d'acétate de sodium
- . eau bidistillée q.s.p. 500 ml

Tampon II

- . 15,3 g de NaCl
- . 100 ml de HCl N/10
- . 100 ml de tampon I
- . eau bidistillée q.s.p. 2 000 ml

Le barbital sodique, l'acétate de sodium, le chlorure de sodium et l'acide chlorhydrique sont des produits Merck (Darmstadt, RFA).

Suspension de charbon-dextran

- . 50 g de charbon végétal (Norit A, Merck) sont mis dans un litre de tampon II et agités magnétiquement pendant une heure.
- . 5 g de dextran T.70 (Pharmacia, Uppsala, Suède) sont ajoutés à un litre de tampon II.

Les deux solutions sont mélangées volume à volume et agitées pendant une heure.

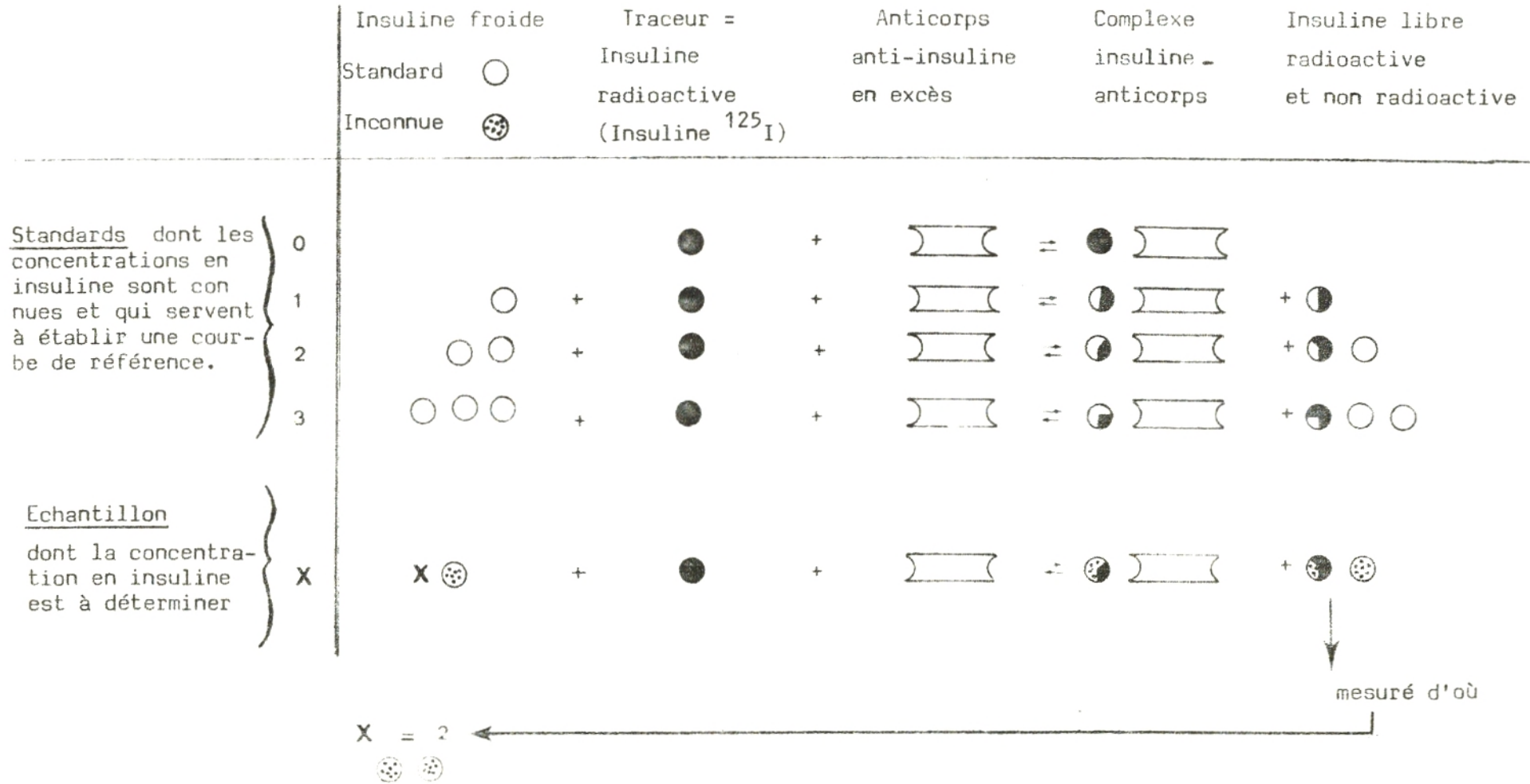


Figure 10 : Principe du radioimmunos dosage de l'insuline (d'après GIROIX, 1980).

Diluant

Il est utilisé pour diluer les extraits à doser, l'insuline marquée, l'insuline froide pour les standards de la gamme, et l'anticorps anti-insuline. Il est préparé le jour du dosage par dilution de 350 mg d'albumine bovine (Sigma, fraction V, USA) dans 100 ml de tampon II à pH 7,4. Toutes les incubations doivent être réalisées en milieu protéique pour éviter l'adsorption des réactifs aux parois des tubes plastiques, et pour diminuer en particulier celle, responsable de la radiolyse, de l'insuline radioactive (YALOW et BERSON, 1960).

Insuline radioactive (CEA-SORIN)

C'est de l'insuline monoiodée marquée à l'iode 125 comme traceur radioactif. Chaque flacon d'insuline dont la radioactivité est égale à 1,25 μ Ci est dilué dans 60 ml de diluant.

Anticorps

L'anticorps anti-insuline de boeuf, obtenu chez le Cobaye a une capacité de liaison de 3,5 U/ml. Une étude avec différentes dilutions a été réalisée au laboratoire. La dilution au 1/320 000 a été retenue (Figure 11).

Insuline standard

Les gammes étalons sont réalisées par dilution d'insuline de rat cristallisée hautement purifiée par les laboratoires Novo (Copenhague), isolée à partir de pancréas de rats que le Laboratoire d'Endocrinologie de l'Université de Bordeaux I leur a fourni. La gamme standard est préparée extemporanément et conservée à - 20°C.

3 - Mode opératoire

Toutes les opérations de dilution et de mélange de réactifs sont effectuées à la température ambiante.

Les dosages sont effectués sur 50 μ l et 100 μ l de plasma, sans extraction préalable.

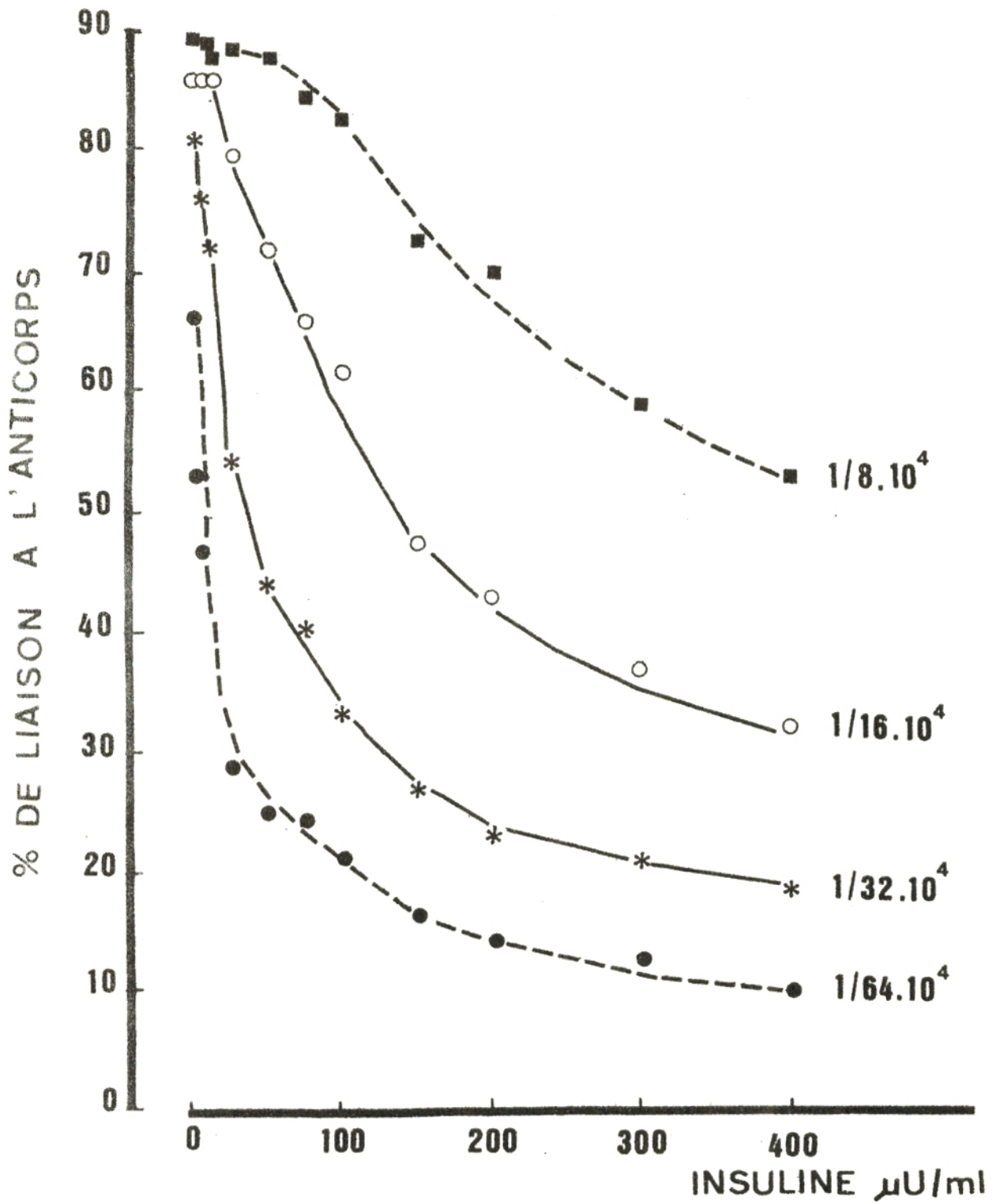


Figure 11 : Test de dilution de l'anticorps.

Courbes étalons obtenues avec les différentes dilutions de l'anticorps.

Les étapes successives du radioimmunos dosage de l'insuline sont rapportées dans le tableau 3.

Le dosage nécessite une série de tubes :

- . des tubes de la gamme étalon, auxquels sont ajoutés des quantités connues et croissantes d'insuline froide,
- . des tubes "traceurs" ne contenant pas d'hormone froide; ainsi, le pourcentage de liaison avec l'hormone marquée est maximum, ils représentent le point zéro (0) de la courbe étalon,
- . des tubes "Rt" contenant uniquement de l'insuline marquée, représentant la radioactivité totale introduite au départ,
- . des tubes "contrôles" ou "plasmas témoins" contenant un plasma quelconque de référence..

300 µl d'insuline radioactive sont introduits dans tous les tubes, puis 200 µl d'anticorps à l'exception des tubes "Rt". L'anticorps est toujours ajouté en dernier. Après agitation au vortex, les tubes sont mis à incuber, en chambre froide (+ 4°C) pendant 3 jours, temps nécessaire pour atteindre l'équilibre entre l'insuline libre et l'insuline liée (YALOW et BERSON, 1960). Par suite des concentrations extrêmement basses des réactifs avec lesquelles le radioimmunos dosage est généralement effectué, les complexes insuline-anticorps ne précipitent pas spontanément et restent donc solubles dans le milieu d'incubation (ROSSELIN *et al.*, 1966). Il devient par conséquent indispensable de séparer les complexes solubles de l'hormone libre afin d'évaluer les fractions d'hormone marquée libre. Dans ce but, 1 ml de la préparation charbon-dextran et sérum de boeuf est ajouté dans tous les tubes. Le sérum de boeuf ($1/10^e$ du mélange charbon-dextran) empêche les protéines de l'anticorps de se fixer au charbon-dextran. Ces tubes sont ensuite agités rapidement au vortex afin d'homogénéiser le mélange. Puis leur centrifugation pendant 15 minutes, à + 4°C et à 35 000 tours/minute permet d'isoler le précipité. Le surnageant de chaque tube étant ensuite éliminé par aspiration à la trompe à vide. Le comptage de la radioactivité du culot est alors réalisé à l'aide d'un spectromètre (Packard Multi Prias) relié à un microordinateur. Celui-ci nous fournit directement le tracé de la courbe étalon ainsi que les concentrations plasmatiques en insuline.

Tubes Solutions ajoutées	Standards	Traceurs Ins ¹²⁵ I liée aux anti- corps	Rt (radio- activité totale)	Plasmas de référence	Plasmas à doser
Insuline radio active (¹²⁵ I) (μ l)	300	300	300	300	300
Insuline standard (μ l)	100	-	-	-	-
Plasmas à do- ser (μ l)	-	-	-	-	50 ou 100
Plasmas de ré- férence (μ l)	-	-	-	100	-
Anti-corps anti-insuline (au 1/320 000) (μ l)	200	200	-	200	200
Diluant pH 7,4 (μ l)	300	400	600	300	350 ou 300
Volume réactionnel	900 μ l				
Agitation au vortex puis incubation 3 jours à + 4°C					
Mélange charbon dextran + sérum de boeuf (ml)	1	1	1	1	1
Agitation rapide au vortex, puis centrifugation 15 minutes à + 4°C et à 35 000 tours/mn. Elimination du surnageant Comptage de la radioactivité du culot.					

Tableau 3 : Résumé des différentes étapes du radioimmunosage de l'insuline.

5 - Calcul du pourcentage de liaison

Le comptage de la radioactivité du culot permet donc de déterminer la fraction de l'insuline radioactive libre. Le rapport de la radioactivité de la fraction libre (Ins*libre) sur la radioactivité totale (Ins*T : donnée par le comptage des tubes contenant le traceur radioactif et le tampon en l'absence d'anticorps) est alors calculé pour chaque tube. Une courbe de référence est établie en portant en abscisse les concentrations d'insuline froide présentes dans les tubes de la gamme standard, et en ordonnée les valeurs $\frac{\text{Ins*libre}}{\text{Ins*T}}$. Les concentrations initiales en uU d'insuline froide par ml de milieu étant rapportées à 100 μl d'échantillon de tampon ou de plasma. Pour chaque échantillon à doser, le rapport $\frac{\text{Ins*libre}}{\text{Ins*T}}$ est calculé, puis rapporté à la courbe d'étalonnage. Les concentrations plasmatiques en insuline sont enfin exprimées en $\mu\text{U/ml}$ après correction éventuelle du facteur de dilution des plasmas.

6 - Reproductibilité, sensibilité et précision de la technique du dosage de l'insuline

La figure 13 représente la moyenne de douze courbes d'étalonnage effectuées en utilisant des lots différents d'insuline marquée à l'iode 125 provenant du CEA (Saclay, France).

Il apparaît que la reproductibilité des courbes est satisfaisante. La sensibilité du dosage peut être estimée à 3 $\mu\text{U/ml}$; en effet, cette valeur est la première significative par rapport au 0 de la gamme ($p < 0,01$). Afin d'apprécier et d'augmenter la précision du dosage, chaque tube (standard ou essai) est réalisé en double.

7 - Spécificité de la réaction immunologique du dosage de l'insuline

En 1967, SUTTER et MIALHE ont soulevé le problème de la spécificité du radioimmunodosage de l'insuline. Des travaux ont mis l'accent sur la présence, dans le sang et les extraits pancréatiques, de substances susceptibles de fausser dans des proportions importantes la mesure de l'insulinémie réelle (ANTONIADES et SIMON, 1970; SHERMAN *et al.*, 1972; YALOW et BERSON, 1973; FELIX *et al.*, 1975 a, b, c). Tous ces auteurs utilisaient en fait, la méthode du

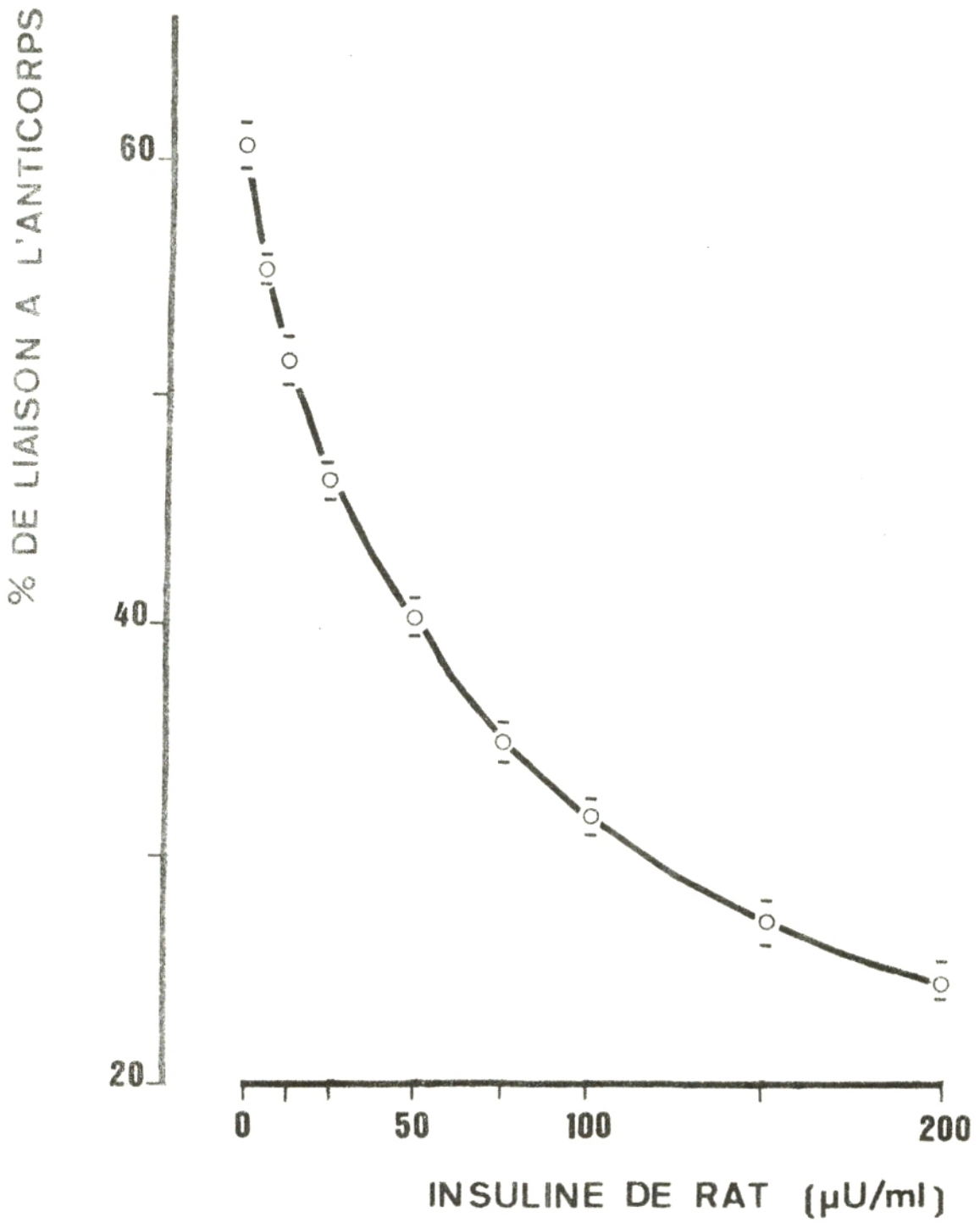


Figure 13 : Moyenne de douze courbes d'étalonnage d'insuline de rat effectuées en utilisant des lots différents d'insuline marquée à l'iode 125.

double anticorps (HALES et RANDLE, 1963). L'utilisation de la technique du simple anticorps permet de diminuer fortement la réactivité du matériel de haut poids moléculaire; ce matériel est inexistant quand le dosage est fait par cette méthode chez les animaux streptozotocinés ne présentant plus d'insuline monomère (FELIX *et al.*, 1975, a,b,c).

Nos résultats obtenus par la technique au simple anticorps confirment ceux de FELIX *et al.*, (1975, a,b,c), puisque nous ne retrouvons que très peu de matériel radioimmunologique dans le plasma 24 heures après pancréatectomie chez le Rat.

Temps	0mn	30 mn	3 h	16 h	24 h
Glycémie (mg/100ml)	90 ± 0,04	175 ± 0,12	216 ± 0,32	457 ± 0,40	571 ± 0,66
IRI (μU/ml)	35 ± 11	28 ± 5	14 ± 3	7 ± 3	3 ± 1
Nombre d'animaux	10	6	3	3	3

Tableau 4 : Evolution de la glycémie et de l'insuline immunoréactive (IRI) du Rat avant et après pancréatectomie.

IV - TECHNIQUES EXPERIMENTALES

A - EPREUVE D'HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE

Nous avons utilisé le test classique d'hyperglycémie provoquée (CONARD, 1955) par voie intraveineuse. Cette épreuve supprime la traversée digestive du glucose et la sécrétion d'hormones pariétales insulino-sécrétrices que provoque la présence de glucose dans le tube digestif.

Le glucose étant le principal agent stimulant de la sécrétion insulini- que, une surcharge glucosée administrée par voie sanguine permet d'apprécier la capacité sécrétoire de la cellule B et les effets de l'insuline endogène sur la régulation du glucose sanguin.

Ce test permet également l'étude de la vitesse de disparition du glucose injecté, qui dépend du coefficient d'assimilation glucidique des tissus. Ce coefficient est lui-même lié à la sécrétion d'insuline provoquée par l'injection rapide intraveineuse de glucose, et à l'imprégnation insulinique des tissus (COURTOIS, 1981).

La surcharge en glucose est réalisée par l'injection de 300 mg/kg de poids corporel, dose couramment utilisée en clinique (DEVAUX, 1966). L'injection se fait au niveau de la veine saphène à raison de 0,1 ml de solution glucosée par 100 g de poids corporel de rat.

B - CALCUL DU COEFFICIENT D'ASSIMILATION GLUCIDIQUE

La glycémie décroît dans le temps suivant une courbe exponentielle qui, en représentation semi-logarithmique, correspond à une droite. La formule de cette droite est :

$$G_t = G_0 \cdot e^{-Kt}$$

en logarithmes népériens :

$$\text{Ln } G_t = \text{Ln } G_0 - Kt$$

$$K = \frac{\text{Ln } G_0 - \text{Ln } G_t}{t}$$

G_t représente la glycémie au temps t ;

G_0 la glycémie au temps 0, déterminée par extrapolation jusqu'à l'axe des ordonnées de la droite expérimentale,

K la pente de la droite (angle qu'elle fait avec l'axe des abscisses). Ce coefficient K (coefficient d'assimilation glucidique) représente ainsi le pourcentage de glucose présent dans les liquides extracellulaires consommé par minute. Ce pourcentage reste constant tout au long de l'épreuve.

t étant le temps nécessaire pour que la glycémie G_t atteigne la valeur $\frac{G_0}{2}$, la formule devient alors :

$$K = \frac{\text{Ln } G_0 - \text{Ln } \frac{G_0}{2}}{t} = \frac{\text{Ln } 2}{t} = \frac{0,693}{t}$$

V - EXPRESSION DES RESULTATS - CALCULS STATISTIQUES

Les résultats sont généralement présentés à l'aide de figures dans le texte; les tableaux donnant les valeurs correspondantes sont regroupés à la fin du mémoire.

La moyenne des valeurs est accompagnée de l'erreur standard à la moyenne (ESM) qui est symbolisée sur les figures par des barres de part et d'autre du point moyen.

$$\text{Moyenne} = m = \frac{x_1 + x_2 + \dots + x_n}{n} = \frac{\sum x_i}{n}$$

x_i = valeurs individuelles

n = nombre de valeurs

$$\text{ESM} = \frac{\sigma}{\sqrt{n}} \quad \text{avec} \quad \sigma = \sqrt{\frac{(x_i - m)^2}{n - 1}}$$

Le nombre de valeurs individuelles (n) est précisé pour chaque cas.

La signification statistique des différences entre deux moyennes est évaluée par le test "t" de STUDENT et la valeur des probabilités "p".

$$t = \frac{|m_1 - m_2|}{S \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}}$$

avec

$$S = \sqrt{\frac{\sum (x_1 - m_1)^2 + \sum (x_2 - m_2)^2}{(n_1 + n_2) - 2}}$$

m_1 et m_2 = moyennes à comparer

n_1 et n_2 = effectifs pour chaque moyenne

x_1 et x_2 = valeurs individuelles

Nous avons considéré comme significatives les différences à un seuil inférieur ou égal à 0,05.

Sur les graphiques et dans les tableaux, la signification statistique est symbolisée par des astérisques (*) $p < 0,05$; (**) $p < 0,01$; (***) $p < 0,001$.

R E S U L T A T S

Nous avons sur 13 tranches, pendant 14 mois entre décembre 1983 et janvier 1985, évalué la glycémie et l'insulinémie basales chez le rat à jeun des deux sexes, ainsi que les variations de la glycémie et de l'insulinémie en réponse à une surcharge intraveineuse en glucose. Notre investigation a porté sur 112 mâles et 99 femelles.

Nous exposerons nos résultats en deux chapitres : le premier relatif au mâle et le second à la femelle. Chaque chapitre sera suivi d'une discussion et d'une conclusion.

CHAPITRE I - VARIATIONS SAISONNIERES DE LA GLYCÉMIE ET DE L'INSULINÉMIE
DES RATS MALES SOUMIS AUX CONDITIONS CLIMATIQUES NATURELLES

A - RESULTATS

1 - Glycémie et insulinémie des rats à jeun au cours du cycle annuel
(Tableau 6, figure 14)

Chez le rat adulte à jeun, les valeurs de la glycémie restent sensiblement constantes de décembre 1983 à mars 1984. Puis elles diminuent très nettement, atteignant une valeur minimum de 72 ± 12 mg/100 ml en mai 1984 ($n = 7$, $p < 0,001$). A partir de juin 1984, ce taux subit une augmentation très significative et se situe au niveau de 119 ± 9 mg/100 m ($n = 11$, $p < 0,001$). Celui-ci se stabilise jusqu'en octobre. En novembre, il s'ame- nuise et atteint une valeur de 79 ± 4 mg/100 ml ($n = 10$, $p < 0,001$) seule- ment.

Nous distinguons pour les insulinémies deux périodes bien distinctes au cours du cycle annuel avec des valeurs maximales de décembre 1983 à mai 1984 (valeurs variant de 46 ± 12 μ U/ml à 44 ± 7 μ U/ml) et des valeurs basses de juin à décembre 1984 (valeurs variant de 21 ± 2 μ U/ml à 28 ± 3 μ U/ml). En ef- fet, la différence entre mai et juin 1984 est hautement significative ($p < 0,001$).

Les insulinémies mesurées en décembre 1984 et janvier 1985 ne sont pas statistiquement différentes de celles mesurées en décembre 1983 et janvier 1984.

2 - Détermination de l'indice insulinogénique

Diverses méthodes d'étude des corrélations insuline-glycémie ont été proposées :

- rapport insulinémie/glycémie ou indice insulinogénique (I/G) (PINGET *et al.*, 1980);
- rapport de l'aire d'insulinémie au-dessus de l'insulinémie de base à l'aire de glycémie au-dessus de la glycémie de base (DUPREY *et al.*, 1979);

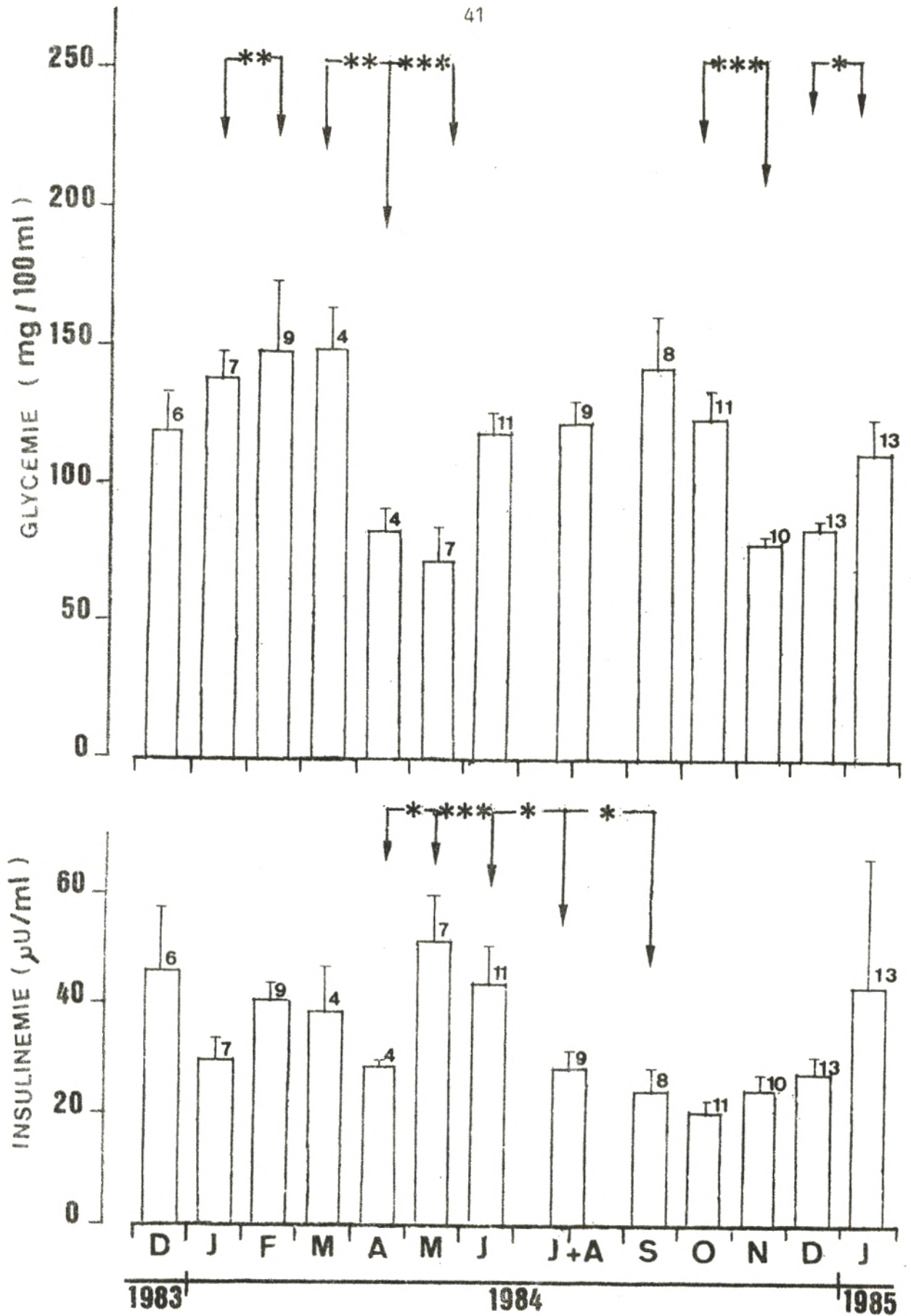


Figure 14 : Evolution de la glycémie et de l'insulinémie du rat à jeun mesurées de décembre 1983 à janvier 1985. (Les chiffres au dessus de chaque colonne indiquent le nombre d'animaux par lot).

- coefficient d'insulino-sécrétion (DUPREY et LUBETZKI, 1970); basé sur le calcul du rapport de l'insulinémie de chaque dosage à l'insulinémie du sujet normal pour la glycémie correspondante.

Pour notre part, nous avons eu recours à la méthode de l'indice insulino-génique I/G exprimé en $\mu\text{U}/\text{mg}$ de glucose circulant. Ce rapport n'est justement appréciable qu'à l'étude des prélèvements de base et des épreuves de jeûne (LINHART *et al.*, 1974).

L'analyse de la figure 15 montre un pic en mai avec une valeur de $0,75 \pm 0,11 \mu\text{U}/\text{mg}$ et un plateau ($0,18 \pm 0,04$ et $0,18 \pm 0,03 \mu\text{U}/\text{mg}$) en septembre - octobre 1984.

3 - Variations saisonnières de la glycémie et de l'insulinémie chez le rat adulte à jeun (Figure 16)

La glycémie présente un cycle saisonnier annuel. Elle est à son taux le plus bas au printemps : $77 \pm 8 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ ($n = 11$; $p < 0,001$). Par contre, le maximum se situe en hiver avec une valeur de $140 \pm 9 \text{ mg}/100 \text{ ml}$.

On observe une augmentation significative du glucose plasmatique ($127 \pm 7 \text{ mg}/100 \text{ ml}$; $n = 28$, $p < 0,001$) en été, suivie d'une légère baisse en automne ($103 \pm 8 \text{ mg}/100 \text{ ml}$; $n = 21$, $p < 0,02$). Cette baisse se maintient jusqu'à l'hiver de l'année suivante pour atteindre un niveau égal à $99 \pm 7 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ ($n = 26$; $p < 0,001$).

En revanche, les taux d'insuline plasmatique ne présentent pas de variations saisonnières hautement significatives. On note cependant une sensible augmentation de l'insulinémie en hiver et au printemps ($43 \pm 6 \mu\text{U}/\text{ml}$; $n = 11$, $p < 0,01$) et une baisse en été, qui s'accroît en automne ($23 \pm 2 \mu\text{U}/\text{ml}$; $n = 21$, $p < 0,02$).

4 - Variations de la glycémie et de l'insulinémie en réponse à l'hyperglycémie provoquée chez le rat mâle au cours du cycle annuel

Sur la figure 17 (cf. Tableaux 8 et 9) nous avons représenté mois par mois, les valeurs absolues des variations de la glycémie et de l'insulinémie en réponse à l'hyperglycémie provoquée.

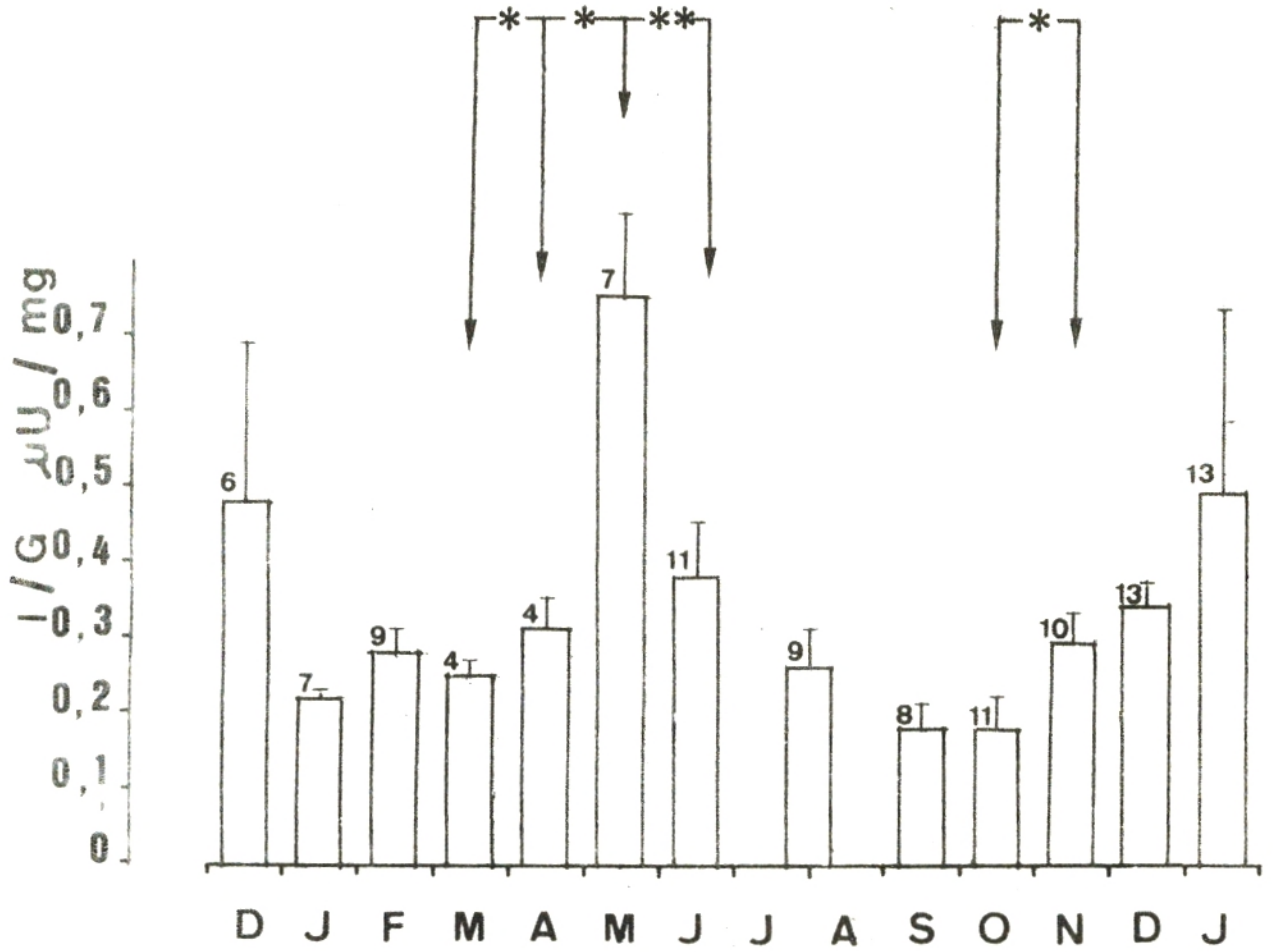


Figure 15 : Evolution de l'indice insulino-génique au cours du cycle annuel du rat mâle

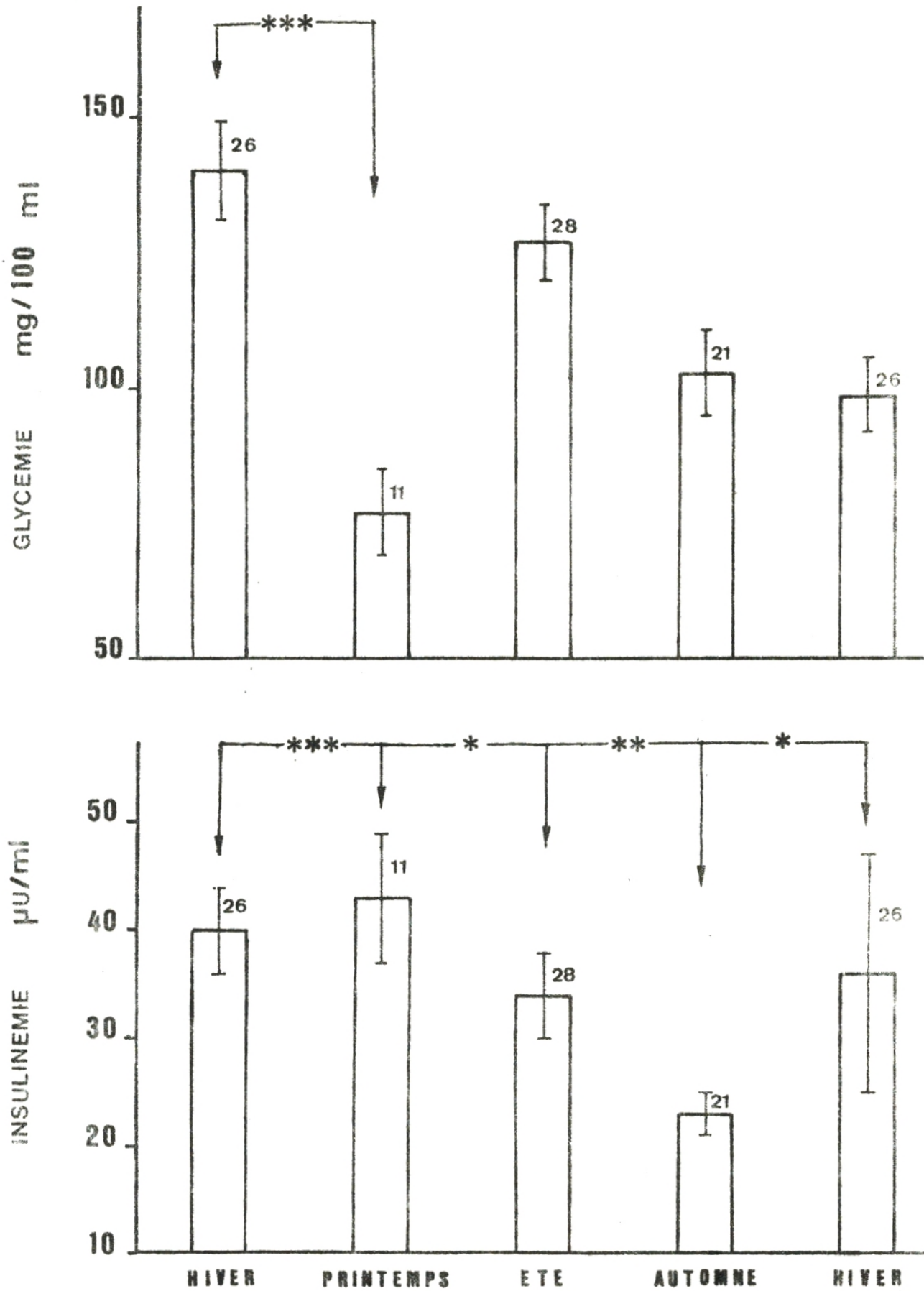


Figure 16 : Variations saisonnières de la glycémie et de l'insulinémie du rat à jeun, au cours du cycle annuel

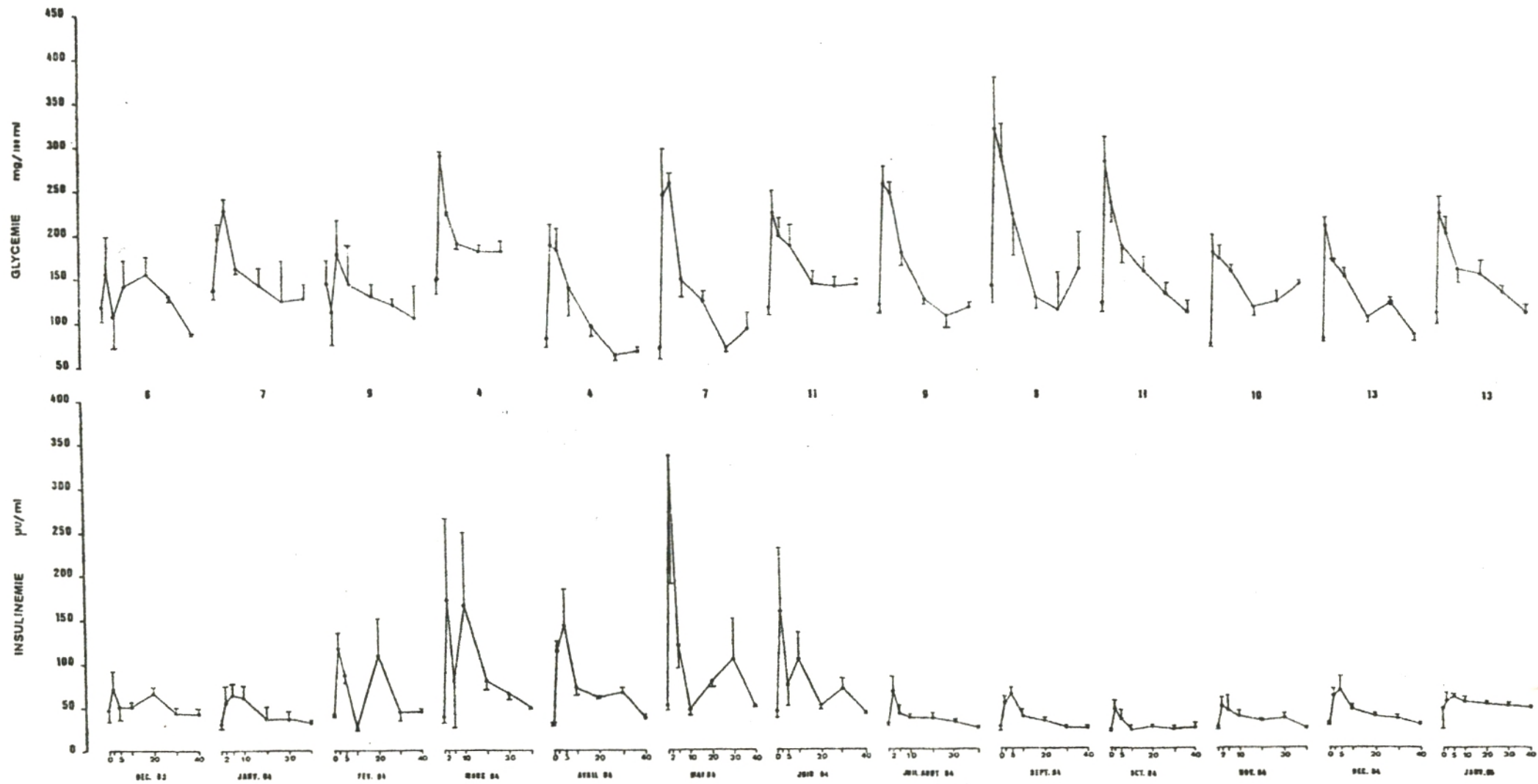


Figure 17 : Evolution de la glycémie et de l'insulinémie avant et 2, 5, 10, 20, 30 et 40 minutes après injection intraveineuse de glucose (300 mg/kg) au cours du cycle annuel du rat. Les différences significatives sont indiquées dans les tableaux 8 et 9.

Après surcharge glucosée, la glycémie atteint, en général, un pic à 2 minutes, puis s'installe une diminution dont l'importance n'est pas régulière. L'augmentation de l'insuline circulante semble parfois induire une chute réactionnelle brusque et passagère (décembre 1983, février 1984).

Les courbes d'insulinémies présentent des allures biphasiques à certaines périodes du cycle annuel, mais sans rapport net avec les chutes brusques des glycémies. Les augmentations des insulinémies sont faibles de juillet-août à janvier sur les 14 mois étudiés. Les valeurs maximales observées se situent en mai (1984) ($52 \pm 8 \mu\text{U/ml}$).

Durant les mois de mars, juin et novembre 1984, la glucose plasmatique décroît moins rapidement malgré l'accroissement des insulinémies, d'ailleurs plus importantes en mars et juin qu'en novembre.

5 - Tolérance au glucose au cours des épreuves d'hyperglycémie provoquée (Figure 18)

L'hyperglycémie provoquée est destinée à fournir un indice de la vitesse d'utilisation du glucose par l'ensemble des tissus de l'organisme. Cette épreuve dynamique permet de déterminer le coefficient d'assimilation K_g , définissant l'avidité tissulaire pour le glucose. Ce coefficient serait en principe stable dans le temps s'il n'était influencé par les hormones et les autres facteurs qui affectent la captation et l'utilisation du glucose par le tissu.

Calculé à partir des courbes de décroissance de la glycémie entre 10 et 40 mn, le coefficient d'assimilation glucidique présente des variations des amplitudes au cours du cycle annuel. Il culmine en février, mai et septembre et présente des valeurs plus faibles pendant les mois intermédiaires (mars-avril; juin-juillet-août; octobre-novembre-décembre-janvier).

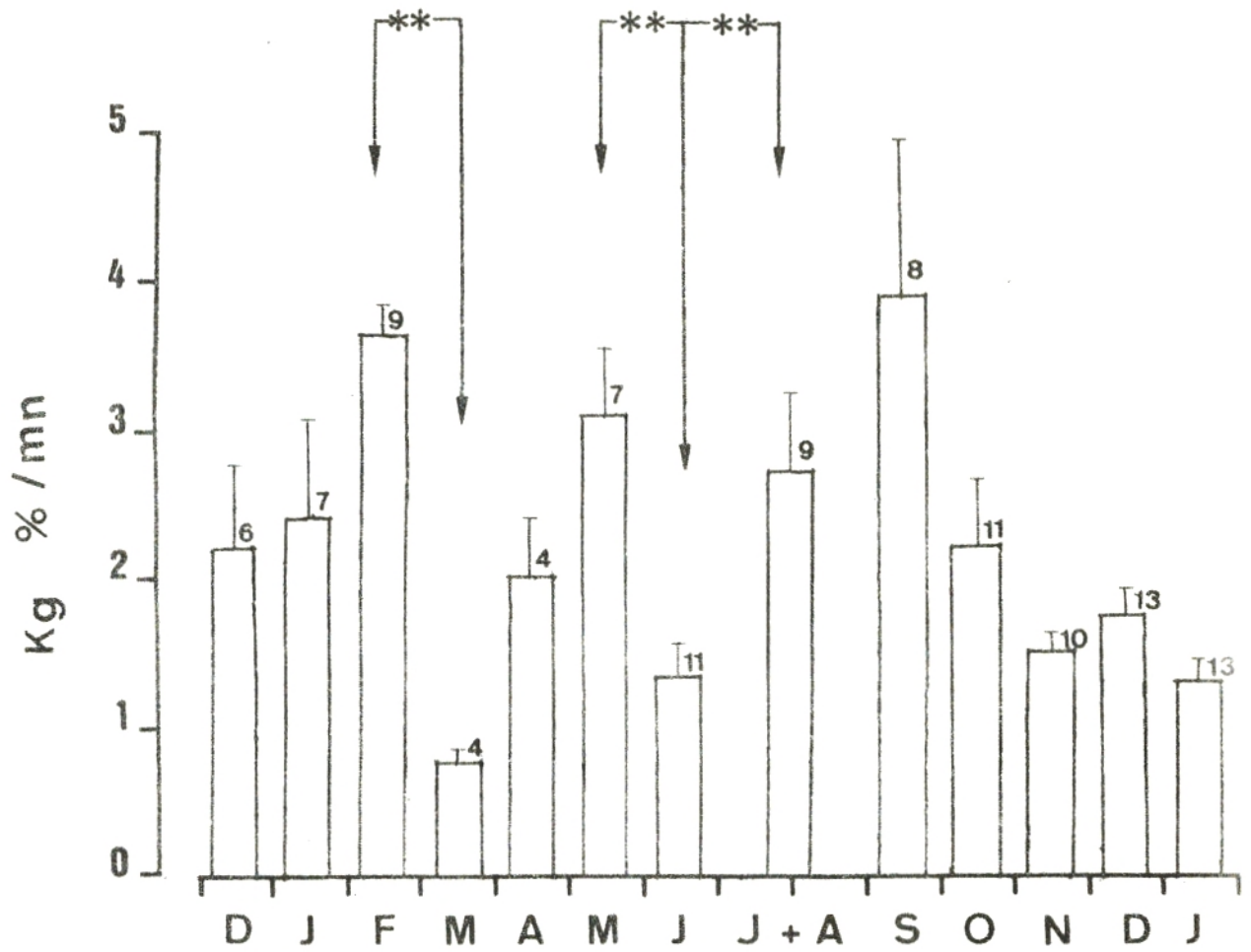


Figure 18 : Evolution du coefficient d'assimilation du glucose au cours du cycle annuel du rat mâle .

B - DISCUSSION1 - Valeurs de base de la glycémie du rat mâle et d'autres espèces animales

Les valeurs de la glycémie chez le rat mâle adulte à jeun, oscillent entre 72 et 149 mg/100 ml, avec une moyenne annuelle de 113 ± 4 mg/100 ml.

Chez le lapin à jeun, les glycémies varient entre 113 ± 4 mg/100 ml et 140 ± 14 mg/100 ml soit une moyenne annuelle de 126 ± 2 mg/100 ml. Ces valeurs sont comparables.

Des études faites chez l'Homme dans différentes contrées, en association avec les facteurs climatiques, on peut retenir les faits suivants.

Au sud de la Californie, à San Diégo, où le climat est modéré, la glycémie à jeun présente des valeurs élevées en hiver (décembre-février) et des valeurs basses au printemps (mars-mai) (SUAREZ et BARRET-CONNOR, 1982). Ces auteurs constatent que l'évolution de la glycémie présente une corrélation directe et significative avec le pourcentage d'éclairement ($p = 0,03$) et inversement avec les températures ($p = 0,04$) et semble ne pas être fonction de l'âge.

Au nord du Japon, à Asahikawa, KUROSHIMA *et al.* (1979) n'observent pas de variations saisonnières de la glycémie chez l'homme et la femme. Il existe cependant des variations mensuelles, chez l'homme ($p < 0,05$) et la femme ($p < 0,01$). Il est à noter que les prises de sang ont été effectuées entre les repas et que le glucose plasmatique a été dosé par la méthode de ROE (1955). FAHLEN *et al.* (1971) mettent en évidence des variations saisonnières significatives du glucose plasmatique à jeun en Suède; les valeurs basses se situent aux mois chauds et lumineux du printemps et de l'été. En Antarctique, où la température varie de -40°C (hiver) à 0°C (été), CAMPBELL *et al.* (1975, a,b) rapportent des valeurs de glycémie basses en été.

Ainsi, chez l'homme, le glucose plasmatique subit des variations au cours de l'année et atteint son niveau le plus bas pendant les mois les plus chauds et les plus lumineux, ce qui diffère du rat mâle.

2 - Valeurs de base de l'insuline plasmatique du rat mâle et d'autres espèces animales

Dans nos conditions expérimentales, l'insulinémie chez le rat mâle adulte évolue de 21 à 52 $\mu\text{U/ml}$, soit une moyenne annuelle de $37 \pm 3 \mu\text{U/ml}$; les valeurs minimales sont loin d'atteindre le seuil de sensibilité de notre méthode de dosage qui est de 3 $\mu\text{U/ml}$. Par la même méthode de dosage, CASTEX *et al.* (1979) ont obtenu chez le rat mâle à jeun une insulinémie moyenne de $35 \mu\text{U/ml} \pm 11 \mu\text{U/ml}$ à Bordeaux. Par contre, HOWLAND et NOWELL (1969), avec la méthode de HALES et RANDLE (1963), au double anticorps, obtiennent chez le rat des valeurs allant de 4,83 à 20,56 ng/ml; si on accepte que 1 mg d'insuline correspond à 25 U.I., cela représente environ 120,75 à 514,0 $\mu\text{U/ml}$. La méthode au double anticorps est connue pour surestimer les valeurs (FELIX *et al.* 1975c), le standard utilisé était de l'insuline de boeuf et les expériences ont été faites à l'Université de Hull (Angleterre) et n'ont duré que 5 mois (janvier, mars, juin, juillet et novembre).

CATANZANO (1984) a mesuré chez le lapin à jeun des insulinémies variant de 6 à 18 $\mu\text{U/ml}$ avec une moyenne annuelle de $10 \pm 1 \mu\text{U/ml}$; résultats confirmant ceux de LAFONTAN (1979). Chez le lapin nourri *ad libitum*, CATANZANO (1984) trouve des valeurs situées entre 11 et 43 $\mu\text{U/ml}$, avec une moyenne annuelle de $34 \pm 4 \mu\text{U/ml}$.

Chez les mammifères hibernants, en utilisant le même sérum anti-insuline et la même technique de dosage que nous, HOO-PARIS *et al.* (1978) chez le Hérisson et CASTEX *et al.* (1978, 1979) chez le Loir, ont mesuré des taux d'insuline plasmatique variant respectivement de 12 à 30 $\mu\text{U/ml}$ et entre 23 et 93 $\mu\text{U/ml}$.

AMBID trouve les valeurs entre 13 et 26 $\mu\text{U/ml}$ chez le Lérot (1976) et entre 13 et 39 $\mu\text{U/ml}$ chez le Spermophile (1977). Chez le Hérisson, LAURILA et SUOMALAINEN (1974) notent des insulinémies de 15 et 30 $\mu\text{U/ml}$.

Toutes ces valeurs sont comparables malgré des variations dans les techniques de mesure, surtout en ce qui concerne les antisérums et les insulines utilisées pour obtenir la courbe dose-réponse de la gamme.

Si on analyse les résultats décrits ci-dessus en fonction du cycle de l'année, on constate des variations d'une espèce à l'autre. Aussi au cours du cycle annuel, l'insulinémie du rat mâle est plutôt stable de décembre à juin, puis baisse de juillet-août à décembre de l'année suivante (Figure 14). Dans des conditions standardisées, l'insulinémie du Rat présente des variations saisonnières avec un minimum en automne et au début de l'hiver et un maximum en été (HOWLAND et NOWELL, 1969). Chez le Hamster doré, ces auteurs notent un minimum en mars ($3,79 \text{ ng/ml} = 94,75 \mu\text{U/ml}$) et un maximum en juin ($9,50 \text{ ng/ml} = 237,5 \mu\text{U/ml}$) (HOWLAND et NOWELL, 1969). Chez le lapin (CATANZANO, 1984), les taux d'insuline plasmatique accusent une chute relative en septembre-octobre-novembre en coïncidence avec celle de la glycémie. Les mammifères non-hibernant présentent donc des variations d'une espèce à l'autre : chez le Rat nos résultats ne concordent pas avec ceux de HOWLAND et NOWELL (1969), sauf pour le minimum en automne, qui se retrouve d'ailleurs, chez le Hamster doré.

Chez le Loir actif et normothermique, l'insulinémie se maintient à un niveau élevé en automne et en hiver; elle diminue au printemps et atteint son niveau le plus bas en juillet (CASTEX, 1981). Chez le Lérot, l'insuline plasmatique est basse en juin et en septembre, alors que chez le Spermophile, on note une phase d'hypoinsulinémie au début de la période d'hibernation et en juillet (AMBID, 1976, 1977). Chez le Hérisson, l'insulinémie est stable de mars à octobre, elle baisse significativement en novembre-décembre et en février (LAURILA et SUOMALAINEN, 1974). Les mammifères hibernant présentent donc des variations saisonnières caractéristiques à chaque espèce (HOO-PARIS *et al.* 1978; CASTEX *et al.*, 1978 et 1979). Ces variations sont probablement le reflet d'un métabolisme énergétique propre à chaque espèce (CASTEX, 1981).

3 - Effets de l'insuline endogène sur l'utilisation périphérique du glucose injecté

De février à juin, la sécrétion de l'insuline en réponse au glucose est plus importante que pendant le reste de l'année; cependant le décours des courbes d'hyperglycémie provoquée reste, en gros, le même pendant toute l'année. Ainsi, pour maintenir une tolérance au glucose stable, il faut plus

d'insuline de février à juin que pendant les autres mois de l'année. On peut donc supposer que de février à juin, les tissus cibles de l'insuline connaissent une certaine insulino-résistance, puisque selon OLEFSKY (1980), l'insulino-résistance existe quand une quantité connue et déterminée d'insuline produit un effet moindre que celui normalement attendu. On constate effectivement que les quantités d'insuline plasmatique nécessaires pour le coefficient d'assimilation glucidique sont plus élevées au printemps (Tableau 11). On peut émettre l'hypothèse de l'intervention éventuelle de facteur(s) ou hormone(s) exerçant un effet contraire à celui de l'insuline endogène sur la captation et l'utilisation du glucose par les tissus du printemps à juin. Le problème des facteurs supposés responsables sera discuté dans la discussion générale.

C - CONCLUSION

De l'ensemble de nos résultats il ressort que les rats mâles séjournant toute l'année dans une pièce soumise aux conditions climatiques naturelles de la région d'Alger, présentent au printemps des altérations de la pénétration et de l'utilisation périphérique du glucose par les tissus, c'est-à-dire une insulino-résistance.

CHAPITRE II - VARIATIONS SAISONNIERES DE LA GLYCEMIE ET DE L'INSULINEMIE
DES RATES SOUMISES AUX CONDITIONS CLIMATIQUES NATURELLES

A - RESULTATS

1 - Glycémie et insulïnémie des rates adultes à jeun au cours du cycle annuel (Figure 19)

Chez la rate à jeun, on note des taux de glucose plasmatique peu variables de décembre 1983 à avril 1984 (de 77 ± 4 mg (n = 3) à 112 ± 6 mg/100 ml n = 8). Ensuite, la glycémie s'accroît progressivement jusqu'à atteindre une valeur maximale en août (224 ± 39 mg/100 ml; n = 8); puis elle diminue à nouveau significativement jusqu'en octobre (88 ± 6 mg/100 ml; n = 11). Le mois de janvier 1985 présente une élévation exceptionnelle (148 ± 10 mg/100 ml; n = 14). La différence entre les glycémies évaluées en décembre 1983 et celle de décembre 1984 n'est pas significative.

Pour les insulïnémies, les variations mensuelles sont moins marquées. En effet, les différences statistiques entre les mois de décembre 1983 à mai 1984 ne sont pas significatives. Cependant on décèle une baisse statistiquement significative à partir du mois de juin; la moyenne des insulïnémies de décembre 1983 à mai 1984 est ^{de} 46 ± 5 μ U/ml, et pour celle de juin à décembre 1984 elle est de 33 ± 2 μ U/ml.

Il n'existe pas de différence statistique entre les insulïnémies basales de décembre 1983 et de décembre 1984.

2 - Détermination du rapport insulïnémie/glycémie

Sur la courbe de la figure 20 nous constatons des fluctuations mensuelles avec deux maxima, l'un en avril et l'autre en décembre.

3 - Variations saisonnières de la glycémie et de l'insulïnémie chez la rate à jeun (Figure 21)

La glycémie présente de légères variations avec cependant une augmentation en été (164 ± 12 mg/100 ml, n = 30, p < 0,01) puis une chute brutale en automne avec une valeur de 90 ± 4 mg/100 ml (n = 18, p < 0,001). Le glucose plasmatique augmente à nouveau en hiver. Par contre, les insulïnémies de base ne présentent pas de variations saisonnières. En effet, toutes les différences calculées sont statistiquement non significatives.

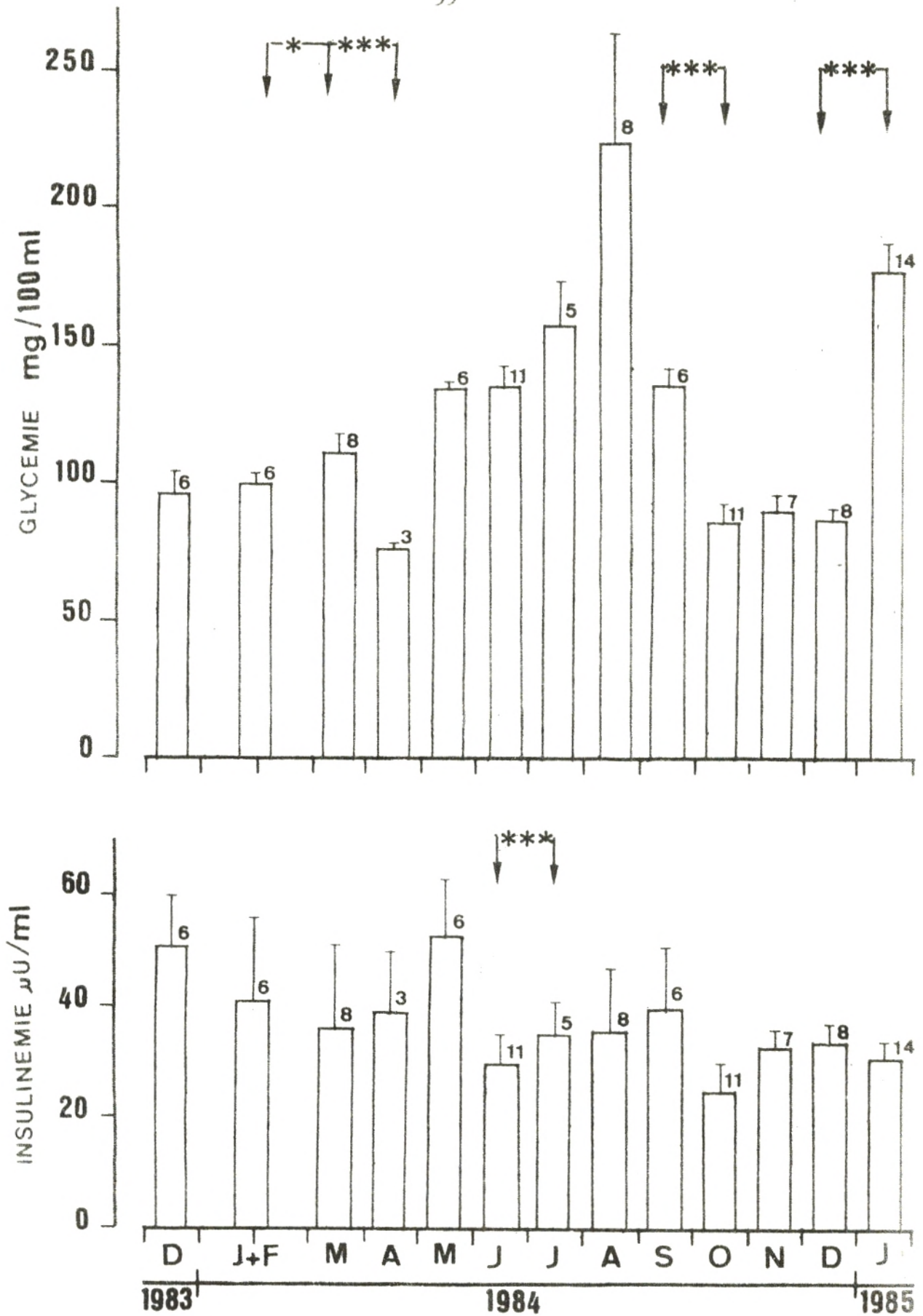


Figure 19 : Evolution de la glycémie et de l'insulinémie de la rate à jeun mesurées de décembre 1983 à janvier 1985. Les chiffres au-dessus de chaque colonne indiquent le nombre d'animaux par lot.

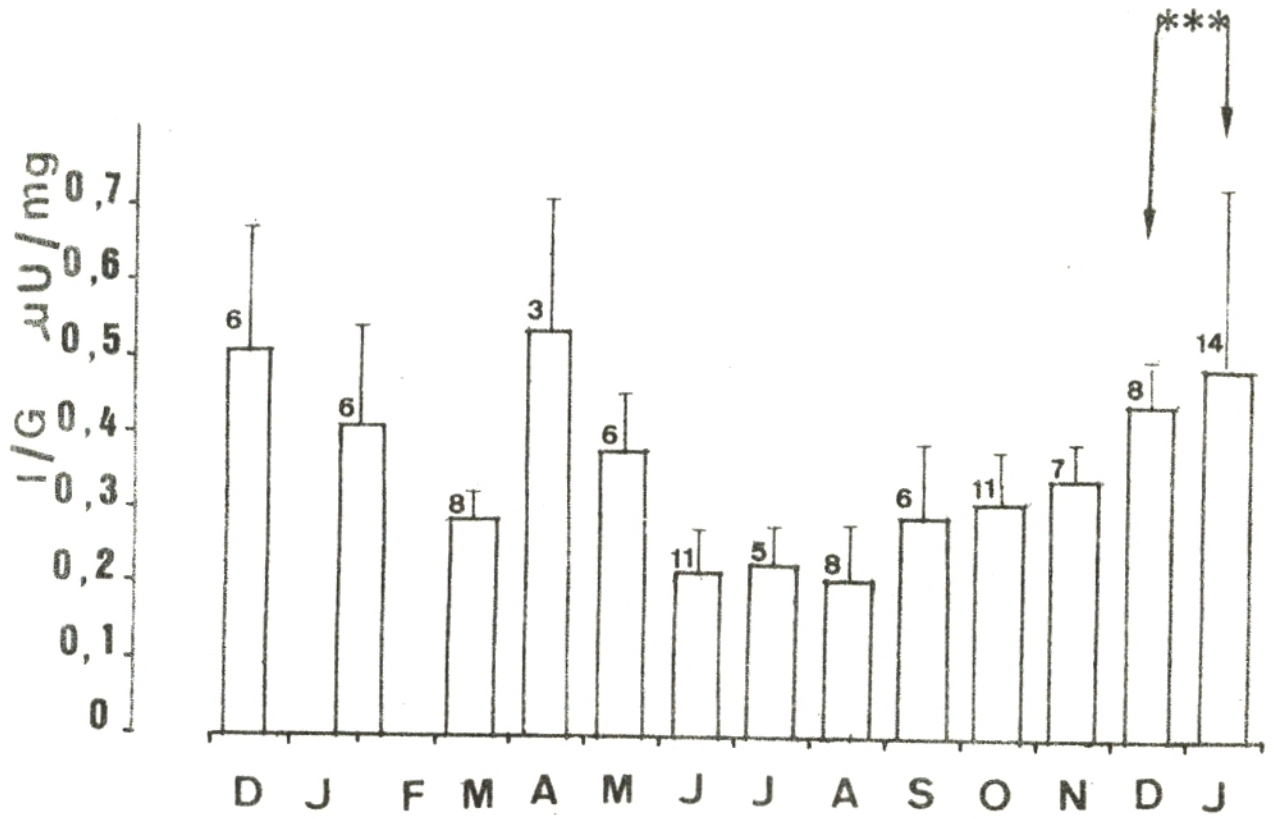


Figure 20 : Evolution de l'indice insulino-génique au cours du cycle annuel de la rate.

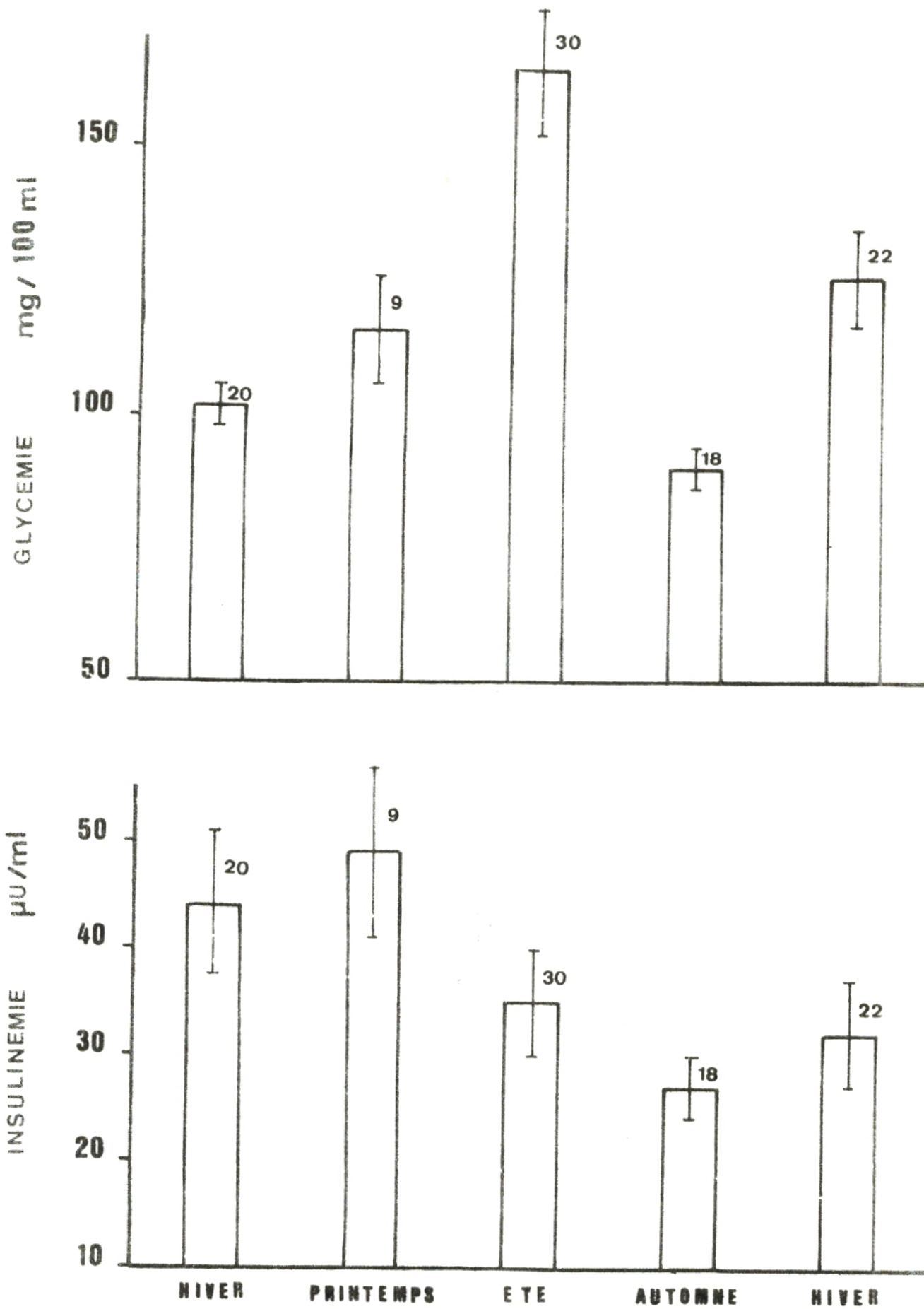


Figure 21 : Variations saisonnières de la glycémie et de l'insulinémie chez la rate à jeun.

4 - Variations de la glycémie et de l'insulinémie en réponse à l'hyperglycémie provoquée chez la rate au cours du cycle annuel (Tableaux 14, 15; Figure 22)

Le taux maximum du glucose sanguin est obtenu en 2 ou 5 minutes. La glycémie décroît ensuite régulièrement et de manière semblable au cours de toute l'année. Les variations d'insulinémies sont peu importantes en général, si l'on excepte les valeurs à 2 minutes en juin et en août.

5 - Tolérance au glucose au cours des épreuves d'hyperglycémies provoquées (Figure 23)

Le coefficient d'assimilation du glucose ne présente pas de variation statistiquement différente d'un mois à l'autre. Sa valeur correspond en moyenne à $1,69 \pm 0,09$ %/mn. Cependant, il est le plus élevé en été et le moins élevé en mai et en octobre.

B - DISCUSSION

1 - Valeurs de base de l'insulinémie chez la rate à jeun

L'insuline plasmatique chez la rate varie de 25 à 53 μ U/ml avec une moyenne annuelle de 35 ± 1 μ U/ml. Ces valeurs sont tout à fait comparables à celles obtenues chez des rates en Europe : 27 ± 3 μ U/ml ($n = 48$) pour une glycémie de $1,06 \pm 0,03$ mg/ml ($n = 18$) (SUTTER-DUB *et al.*, 1972); elles sont également comparables aux valeurs obtenues chez nos rats mâles.

2 - Evolution de la glycémie et de l'insulinémie après surcharge en glucose

Contrairement au mâle, la captation et l'utilisation périphérique du glucose par les cellules est meilleure. Ceci est confirmé, d'une part par le coefficient d'assimilation glucidique, plus stable au cours du cycle annuel traduisant une tolérance au glucose meilleure, d'autre part, une relative faible variation des insulinémies au cours de l'année; il n'est donc pas exclu que la rate nécessite moins d'insuline que le mâle pour réguler la glycémie à la suite d'une surcharge de glucose.

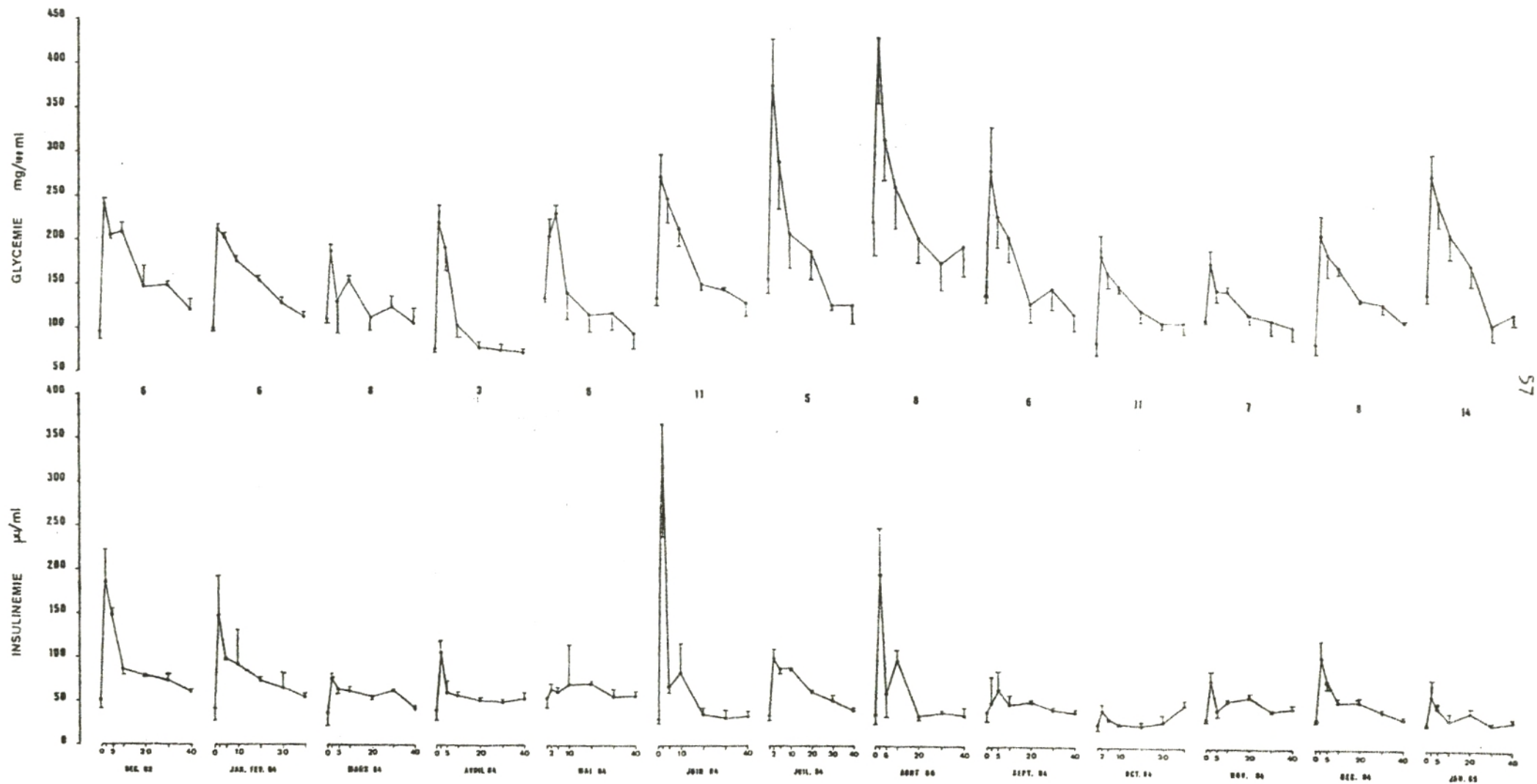


Figure 22 : Evolution de la glycémie et de l'insulinémie avant et 2, 5, 10, 20, 30 et 40 minutes après injection intraveineuse de glucose (300 mg/kg) au cours du cycle annuel de la rate. Les différences significatives sont indiquées dans les tableaux 14 et 15.

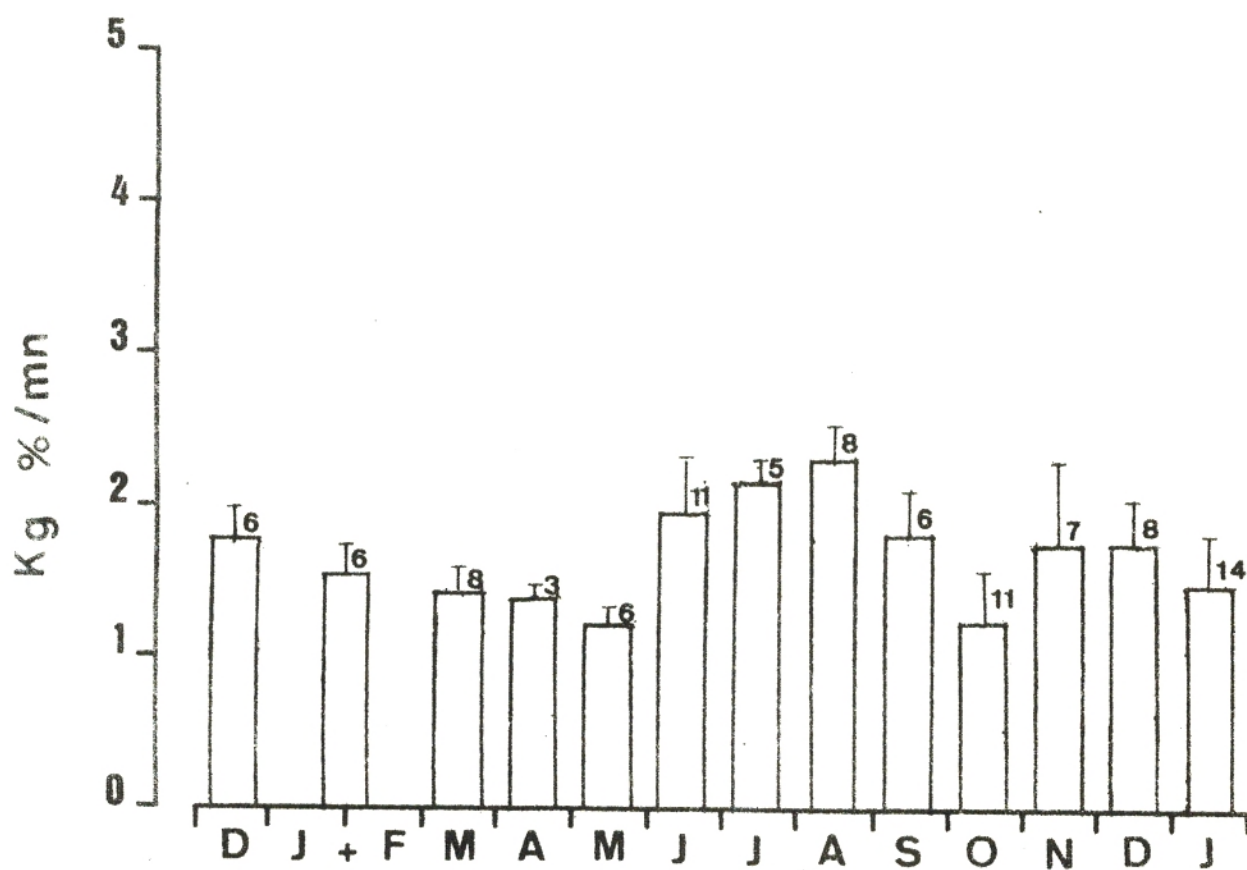


Figure 23 : Evolution du coefficient d'assimilation du glucose au cours du cycle annuel de la rate

C - CONCLUSION

Il semble qu'il existe une différence dans la régulation du fonctionnement de la cellule B entre le rat mâle et le rat femelle. Néanmoins, celle-ci semble plus visible lors de la surcharge en glucose.

DISCUSSION GENERALE

I - MECANISME DE L'INSULINO-SECRETION SOUS L'INFLUENCE DU GLUCOSE

L'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse nous a permis de souligner les variations expérimentales du taux d'insuline plasmatique chez le rat, correspondant au pouvoir sécréteur des cellules B du pancréas endocrine. L'étude des variations plasmatiques en insuline et en glucose en réponse à la surcharge glucosée montre un retour relativement rapide de l'insulinémie aux valeurs basales; les courbes des glycémies sont souvent parallèles à celles des insulinémies, il y a cependant quelques exceptions chez les mammifères, l'insulino-sécrétion s'adapte principalement à la valeur de la glycémie (GLINSMANN *et al.*, 1969); elle augmente, lorsque le taux en glucose s'élève, le trouble à corriger étant le facteur déclenchant la riposte correctrice.

Ainsi, le glucose est le principal facteur insulino-trope de la cellule B des mammifères (SENER et MALAISSE, 1978). Aussi de nombreuses études au niveau cellulaire et moléculaire tentent d'expliquer l'effet du glucose sur l'insulino-sécrétion. Les acquisitions récentes concernant la séquence insulino-sécrétoire se résume ainsi (Figure 24) :

Dès l'augmentation de la concentration extracellulaire en glucose, il s'établit un nouvel équilibre de part et d'autre de la membrane plasmique, conduisant à une augmentation de la concentration intracellulaire en glucose. Ceci a pour conséquence directe un métabolisme glucidique accru (cycle des pentoses) aboutissant à l'augmentation du rapport $\frac{\text{NADPH}}{\text{NADPH} + \text{H}^+}$, de la concentration des ions H^+ et de l'ATP intracellulaires. Ces métabolites influencent des canaux du calcium en produisant une fuite du calcium intracellulaire; celle-ci et les métabolites du glucose ferment un canal au potassium; la rétention intracellulaire du K^+ engendre une dépolarisation d'environ 10 mV. Cette dernière est responsable de l'ouverture d'un canal calcique voltage dépendant et de l'entrée massive du calcium dans la cellule B.

Les "spikes" en plateau sont dues à cette augmentation de la conductance au calcium (DEAN et MATTEWS, 1970; MATTEWS et SAKAMOTO, 1975; ATWATER *et al.*, 1978, 1980) et, secondairement, à la perméabilité au potassium (ATWATER *et al.*, 1979; HENQUIN, 1979, 1980). Ainsi, la concentration du calcium cytosolique augmente et les ions calcium se répartissent, entre autres, au niveau

des granules de sécrétion. Les ions calcium favorisent le cheminement des vésicules contenant les granules sécrétoires, grâce à l'intervention du système microtubulo-microfilamenteux, et l'exocytose de granules libérant l'insuline. L'efficacité de l'ion calcium est accrue par la calmoduline. Celle-ci est une calci-protéine régulatrice, présente dans les cellules insulaires (SUGDEN *et al.*, 1979; VALVERDE *et al.*, 1979).

En outre, l'augmentation du métabolisme glucidique, activant l'adénylate-cyclase, conduit à l'augmentation du taux d'AMPc intracellulaire. Ceci a pour conséquence la stimulation de la synthèse des protéines et leur phosphorylation (VERSPÖHL *et al.*, 1979; MEANS et DEDMAN, 1980; MALAISSE *et al.*, 1981; WOLLHEIM et SHARP, 1981). Le métabolisme du glucose est donc bien impliqué dans la réponse de la cellule B du mammifère normothermique (JARRET et KEEN, 1966; ASHCROFT et RANDLE, 1968; MONTAGUE et TAYLOR, 1969; ASHCROFT *et al.*, 1970; HELLESTROM et GUNNARSSON, 1970; MATSCHINSKY et ELLERMAN, 1973; HEDESKOV et CAPITO, 1974; MALAISSE *et al.*, 1976; ZAWALICH et MATSCHINSKY, 1977).

A partir de ce schéma fonctionnel proposé actuellement pour l'induction de l'insulino-sécrétion par le glucose, on pourrait tenter d'expliquer les réponses observées chez le rat de la façon suivante : la stimulation par l'hyperglycémie provoquée produirait dans un premier temps une exocytose rapide des granules de sécrétion proches de la périphérie de la cellule, se traduisant au niveau plasmatique par un accroissement du taux à 2 minutes; puis en un deuxième temps, la stimulation atteindrait des granules de stockage à situation plus profonde, ce qui conduirait à une seconde excrétion plus tardive. Cette interprétation s'applique bien aux observations de certaines périodes de l'année et répond bien au modèle à deux compartiments proposé par CERASI (1967) et GRODSKY *et al.* (1969, 1970). Ces compartiments peuvent être considérés comme deux unités fonctionnelles distinctes correspondant à une réalité anatomique (CERASI, 1975). Un petit compartiment d'insuline particulièrement labile serait responsable de la première phase; les granules d'insuline seraient situés près de la membrane plasmique, attachés aux microtubules (LACY *et al.*, 1970) ou localisés dans le système des microfilaments membranaires, ce qui rendrait facile l'exocytose de ces granules. Par contre, le deuxième compartiment renfermerait la majorité de l'insuline stockée, il

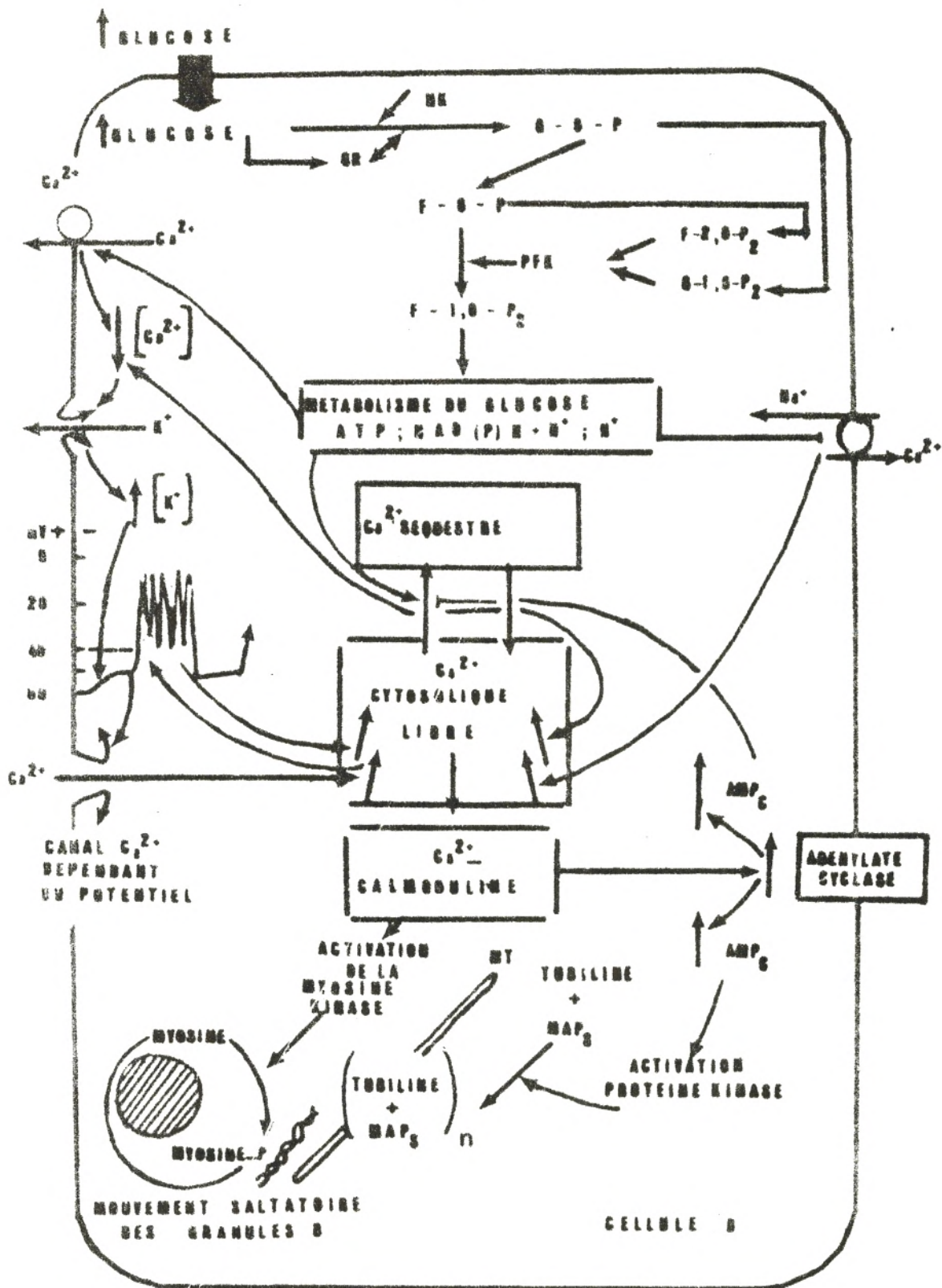


Figure 24 : Schéma de la séquence cytophysologique de l'insulino-sécrétion induite par le glucose (d'après SUTTER, 1982) Les flèches incurvées représentent l'ouverture des canaux ioniques.

serait relativement stable et libèrerait l'hormone que lorsque l'agent stimulant est long^{ement} appliqué et/ou lorsque la synthèse hormonale augmente sensiblement (CURRY *et al.*, 1966 a,b). CERASI (1975) et LAMBERT (1976) suggèrent que ces granules d'insuline seraient initialement libres dans le cytoplasme et devraient s'attacher et migrer le long des microtubules pour libérer l'insuline au cours de la deuxième phase de sécrétion, ce qui nécessiterait un certain temps.

On peut proposer que lors du décours de l'insulino-sécrétion en une seule phase, le stock d'insuline intracellulaire est réparti de manière assez homogène pour ne pas provoquer une baisse momentanée de la libération; c'est le phénomène qui s'observe le plus souvent.

II - RAT A JEUN

1 - Variations des glycémies à jeun

Chez le mâle, les glycémies à jeun augmentent à partir de novembre jusqu'en mars : elles chutent brusquement en avril et remontent progressivement jusqu'en septembre-octobre. Il y a donc deux minima (avril-mai et novembre-décembre) et deux maxima (février-mars et septembre-octobre). Chez la femelle, les variations sont différentes. En effet, d'octobre à avril, les glycémies sont relativement faibles, si on excepte celles de janvier 1985, qui pourraient être effectivement exceptionnelles. A partir de mai, les glycémies s'élèvent et culminent en août pour redescendre de septembre à octobre.

Cependant, si on groupe les glycémies par saison, on constate que les femelles et les mâles présentent les valeurs faibles au printemps et en automne avec une pointe en été. Les valeurs d'hiver sont variables entre les deux saisons comparées; il y a des variations certaines d'un hiver à l'autre pour chaque sexe; la plus grande variabilité se présente chez le mâle chez lequel les glycémies d'hiver sont relativement élevées.

On peut proposer que les animaux des deux sexes sont le moins agressés au printemps et en automne quand les températures saisonnières sont moyennes. Les rats seraient beaucoup plus sensibles quand les températures sont extrêmes, élevées ou faibles, et présentent alors les plus hautes glycémies.

2 - Variations des insulinémies à jeun

Chez le mâle, on note une certaine stabilité de décembre-janvier jusqu'à juin. Ensuite, les insulinémies baissent jusqu'en octobre puis remontent jusqu'en décembre-janvier; elles sont globalement plus basses pendant cette période que pendant la première période. Chez la femelle, il y a des variations comparables, dans la mesure où de décembre à mai, les insulinémies sont plus élevées que de juin à décembre-janvier.

On peut donc proposer que le taux de l'insuline circulante est, chez le Rat, plus élevé en hiver et au printemps qu'en été et en automne, aussi bien chez le mâle que chez la femelle.

3 - Relations entre les glycémies et les insulinémies du rat à jeun

Il faut d'abord remarquer la parfaite superposition des insulinémies du mâle et de la femelle pendant les différentes saisons, qui contraste avec les variations des glycémies (Figures 16 et 21). Dans les deux sexes, les glycémies sont relativement importantes en été et plus basses au printemps et en automne; pendant ces trois stades, les insulinémies diminuent du printemps à l'automne. Enfin, en hiver, les insulinémies sont assez élevées et relativement stables d'un sexe à l'autre, alors que les glycémies sont variables.

Si l'on se réfère à l'indice insulinogénique, on constate qu'il est élevé au printemps et chute en été et en automne. Si on calcule la moyenne des deux hivers étudiés, l'indice est relativement stable en hiver et se situe entre le maximum et les minima du point de vue de la valeur et constitue, en outre, un pic.

En se référant à la courbe des températures (Figure 25), on peut proposer que la production d'insuline, en réponse aux variations de la glycémie à jeun, est la plus élevée en avril-mai, c'est-à-dire quand les températures externes augmentent sensiblement après avoir été les plus basses. Cependant, le pic de l'indice insulinogénique est en retard d'un mois sur l'augmentation de la température. Par contre, la production d'insuline est faible de juin à novembre et en février-mars, c'est-à-dire quand les températures externes sont

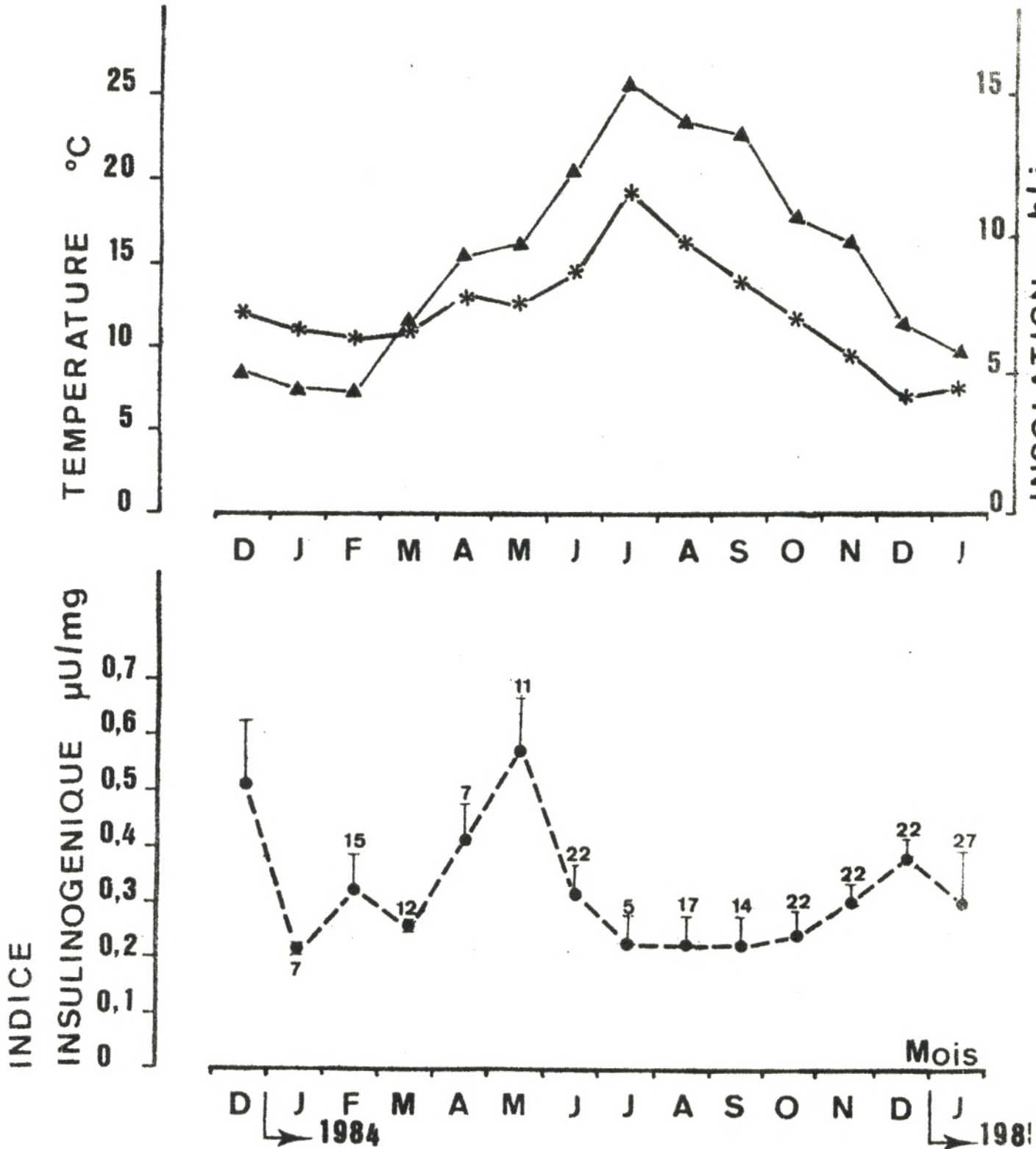


Figure 25 : Variations saisonnières (de décembre 1983 à janvier 1985) des moyennes mensuelles des températures moyennes en °C (▲—▲) et de l'insolation (*—*) en h/j, enregistrées à Bab-Ezzouar (36°72'Nord, 3°25' Est) et de l'indice insulino-génique chez le rat des deux sexes (●—●)

élevées (juin à septembre), l'ont été (octobre-novembre) ou encore, quand les températures recommencent à remonter (mars) après avoir été les plus basses. Enfin, il y a également une relative bonne insulïnémie en hiver (décembre-janvier) quand les températures sont basses; elle fait suite à une période pendant laquelle les températures se situent entre 15 et 20 degrés (octobre-novembre) et pendant laquelle l'indice recommence à monter, mais avec un retard d'un mois sur la température.

Il y a donc une certaine relation entre les variations de la température externe et celles de l'indice insulïnogénique. Cependant celui-ci est toujours en retard d'un mois environ sur les changements de la température. De plus, quand les températures sont extrêmes, inférieures à 10° et supérieures à 20°C, l'indice insulïnogénique est bas.

Enfin, quand les températures sont entre 10° et environ 18°C, l'indice est le meilleur.

En avril-mai, les animaux recommencent une vie plus active après avoir été agressés par le froid relatif de l'hiver. Il est possible que les facteurs de modulation trophique de l'insulïnosecrétion, acétylcholine et noradrénaline (adrénaline) soient en faveur d'une stimulation des cellules B; la modulation due au stress, fortes concentrations de catécholamines, serait absente et celle due à l'acétylcholine pourrait jouer à fond.

Aux températures extrêmes, élevées ou basses, peut correspondre un stress, d'intensité variable mais réel, ce qui peut augmenter l'activité du système orthosympathique et de la médullosurrénale et, ainsi, conduire à des concentrations des catécholamines suffisantes pour déprimer la réponse des cellules B au glucose.

De nombreuses études seraient nécessaires pour clarifier ce problème, c'est-à-dire pour mettre en évidence les facteurs endogènes de modulation de la réponse de la cellule B au glucose sous l'influence des facteurs climatiques qui déterminent les saisons. Néanmoins, notre proposition de modulations trophiques dues au système nerveux autonome, sympathique et parasympathique, semble adéquat. En effet, c'est bien par l'intermédiaire de ce système que les influences externes peuvent agir.

Les îlots de Langerhans reçoivent les innervations des systèmes sympathique et parasympathique (VAN CAMPENHOUT, 1927; HONJIN, 1956; KOBAYASHI et FUJITA, 1969).

Chez le Rat, MARRE *et al.* (1982) ont mesuré les concentrations plasmatiques de l'insuline, du glucagon et de la somatostatine après stimulation électrique des nerfs vague et splanchnique. Ils notent pour l'insuline, une augmentation de la sécrétion, lors de la stimulation du vague. Par contre, l'insulinémie diminue avec un taux des catécholamines élevées lors de l'excitation du nerf splanchnique. Leurs résultats sont en faveur d'une influence profonde des nerfs pancréatiques sur les sécrétions langerhansiennes. Ceci a été largement confirmé par d'autres auteurs (MALAISSE *et al.*, 1967 b, c; GERICH et LORENZI, 1976; HELMAN *et al.*, 1982).

Les cellules B sont dotées de deux types de récepteurs adrénergiques. Les récepteurs α -adrénergiques (semblant prédominer) sont les médiateurs de l'inhibition de la sécrétion de l'insuline par les catécholamines (LOUBATIERES *et al.*, 1970) tandis que les récepteurs β sont les médiateurs de la stimulation de cette sécrétion (PORTE, 1967; MALAISSE *et al.*, 1967 b, c; BURR *et al.*, 1971).

III - HYPERGLYCEMIES PROVOQUEES

Des expériences de surcharge en glucose nous pouvons surtout retenir que les retours aux glycémies normales se font, le plus souvent, régulièrement. Cette régularité est plus grande chez la femelle que chez le mâle.

De la même manière, les variations des insulinémies induites par l'injection de glucose sont plus régulières chez la rate que chez le rat, à l'exception des valeurs à 2 mn en juin et août. Chez le mâle les insulinémies sont plus importantes de février à juin que pour le reste de l'année; il n'y a, cependant pas de relation avec l'évolution de la glycémie, qui n'est pas spécialement perturbée pendant toute cette période.

L'analyse du coefficient d'assimilation du glucose confirme ce qui précède. Ce coefficient est, en effet, stable tout au long de l'année pour la rate, mais est très variable chez le mâle.

Il n'y a d'ailleurs pas de relation entre les variations observées chez les rats et les rates à jeun, ce qui permet de penser que ce ne sont pas les mêmes facteurs qui moduleraient la réponse à l'hyperglycémie provoquée et celle à la glycémie basale à jeun.

Le seul fait notable reste donc les insulinémies augmentées entre février et juin chez le mâle. Comme les glycémies ne changent guère, on peut penser que des facteurs antagonistes ou inhibiteurs de l'effet de l'insuline, forcent la cellule B à sécréter plus d'insuline qu'autrement pour réguler convenablement la glycémie.

Les principaux facteurs actuellement connus sont essentiellement des hormones, la corticostérone et l'hormone de croissance et chez le mâle la testostérone.

Outre son action inhibitrice sur l'insulinosécrétion initiée par le glucose (BILLAUDEL, 1981; BILLAUDEL *et al.*, 1982), la corticostérone agit rapidement sur le métabolisme du glucose dans les tissus périphériques (DE BODO et SINKIFF, 1953; DE BODO et ALTSZULER, 1958; MARCO *et al.*, 1968; RENAULD *et al.*, 1970; ACKERBLOOM *et al.*, 1973) par son effet anti-insulinique.

L'hormone de croissance est diabétogène par son action inhibitrice sur la captation du glucose par les tissus périphériques sous l'effet de l'insuline (cf. Bibliographie in BURT *et al.*, 1970). Beaucoup d'auteurs décrivent chez le Rat, après hypophysectomie, une insensibilité du pancréas endocrine au glucose. Ils attribuent celle-ci au déficit en hormone de croissance. En effet, à la suite d'un traitement à l'hormone de croissance, ils obtiennent une restauration partielle, voire totale, de cette réponse pancréatique au glucose (PENHOS *et al.*, 1971; SCHARTZ *et al.*, 1973; PARMAN, 1975; HEINZE *et al.*, 1981; PIERLUISSI *et al.*, 1982).

ALTSZULER (1974) montre l'important rôle de l'hormone de croissance à la naissance, comme antagoniste à l'action de l'insuline. Une hyperinsulinémie et une hyperglycémie ont été observées chez beaucoup d'espèces après injection de l'hormone de croissance (WALLACE et BASSETT, 1966; ALTSZULER, 1974). PARKES et BASSETT (1985) confirment l'action antagoniste de l'hormone de croissance à l'insuline, chez le fœtus de brebis.

La résorption du glucose sanguin, en excès, chez le rat mâle est ralentie au printemps. Or, les androgènes diminuent la tolérance au glucose (LEGRELE et SUTTER, 1972). Bien qu'il n'existe pas chez le Rat de laboratoire de période de reproduction définie, des auteurs ont observé des variations annuelles de la testostéronémie chez le Rat Sprague-Dawley (MOCK *et al.*, 1975; MOCK et FRANKEL, 1978; CASTELBOU, 1981).

A l'Université de Montpellier (France), CASTELBOU (1981) trouve chez des rats soumis aux conditions naturelles d'éclairement et de température, des valeurs de testostéronémie, basses en hiver et élevées au printemps et en été. Dans des conditions standardisées, à New-York (USA) MOCK *et al.*, (1975, 1978) trouvent également des variations de la testostéronémie dont le maximum se situe en février-mars.

Chez l'espèce humaine, au cours d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée, la femme tolère mieux une surcharge glucosée que l'homme (SOELDNER *et al.*, 1971).

Cependant, nous ne pouvons passer sous silence les effets des hormones thyroïdiennes sur la régulation du métabolisme glucidique. Se rappelant les propos de INGBAR et WOEBER (1981) : *"Aucun tissu, aucun organe n'échappe aux effets néfastes d'un excès ou d'une insuffisance d'hormones thyroïdiennes"*. Il a été établi depuis longtemps que, chez les animaux thyroïdectomisés, il y a un ralentissement des processus d'absorption intestinale du glucose. D'après leur intensité, ils pourraient entraîner des degrés divers d'intolérance glucidique. Par ailleurs, le pancréas d'animaux thyroïdectomisés sécrète notablement moins d'insuline que celui des animaux normaux. L'adrénaline inhibe la libération d'insuline, normalement induite par le glucose (LOUBATIERES *et al.*, 1967; PORTE *et al.*, 1966). MALAISSE (1968) a démontré que dans cet effet, l'adrénaline agit en synergie avec les hormones thyroïdiennes. Sur le chien, ORSETTI et ses collaborateurs (ORSETTI et MACABIES, 1968; ORSETTI *et al.*, 1969) selon la durée et le mode d'administration des hormones thyroïdiennes, observent les effets suivants :

- un effet d'inhibition relative de la sécrétion d'insuline, à court terme (expériences aiguës),

R E S U M E

Les variations au cours de l'année de la glycémie et de l'insulinémie ont été étudiées chez le rat adulte de souche Wistar des deux sexes, soumis aux conditions climatiques naturelles (Bab-Ezzouar; altitude 25 m, latitude 36°72'N, longitude 3°25'E) de décembre 1983 à janvier 1985.

Nous avons évalué les valeurs basales chez l'animal à jeun, et les variations de la glycémie et de l'insulinémie pendant l'hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse.

Cette étude a montré que :

- 1 - Le mâle présente un cycle annuel de la glycémie et de l'insulinémie. Les minima de la glycémie se situent en avril-mai et en novembre, les maxima en février-mars et en septembre. L'insulinémie est basse au printemps et en été et le plus élevée en mai et décembre-janvier.
- 2 - La femelle a une glycémie élevée de mai à septembre avec un maximum en août et un minimum en avril. L'insulinémie présente un maximum en mai et un minimum en octobre.
- 3 - Néanmoins l'analyse de l'indice insulino-génique montre une ressemblance certaine entre les deux sexes et une relation entre les variations de la température externe et de l'indice insulino-génique.
- 4 - La surcharge en glucose provoque des réactions de la glycémie et de l'insulinémie identiques au cours de l'année chez la femelle; chez le mâle, il faut plus d'insuline de février à juin pour arriver à juguler l'hyperglycémie que pendant le reste de l'année.

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

- 1 - ACKERBLOOM H.K., MARTIN J.M. and GARY G.L., 1973.- Relative role of cortisone and growth hormone on glucose intolerance and insulin secretion in rat. *Horm. Metab. Res.*, 5, 34-37.
- 2 - AGID R. et POPOVIC V., 1957.- Variations de la glycémie et du glucogène hépatique chez le Spermophile hibernant. Effet de l'administration du glucagon. *J. Physiol., Paris*, 49, 7.
- 3 - AGID R. and MIALHE P., 1958.- Les glucides du foie, chez le rat pancréa-tectomisé totalement. *J. Physiol.*, 50, 102-150.
- 4 - ALTSZULER N., 1974.- Actions of growth hormone on carbohydrate metabolism. In *Handbook of physiology, Section 7, Endocrinology, vol. IV, The pituitary gland and its neuroendocrine control, part 2.* Eds. E. Knobil & W.H. Sawyer, 233-252.
- 5 - AMBID L., 1976.- Aspects endocriniens de l'hibernation. *Bull. Soc. Ecophysiol.*, 1, 30-39.
- 6 - AMBID L., 1977.- Troubles métaboliques entraînés par l'hibernation chez le Spermophile (*Citellus tridecemlineatus*) et le Lérot (*Eliomys quercinus* L.) *Bull. Soc. Ecophysiol.*, 2, 59-60.
- 7 - ANTONIADES H.N. and SIMON J.D., 1970.- Current advances in the state of insulin like activity in blood. *Proceeding of the seventh Congress of the International Diabetes Federation. Buenos-Aires, Diabetes*, 19, 63-68.
- 8 - ASSAN R. HEUCLIN Ch. and GIRARD J.R., 1976.- Métabolisme des glucides. *Encyclopédie médico-chirurgicale*, 10507 A₁₀, 1-20.
- 9 - ASSAN R., 1978.- L'insuline et ses effets physiologiques. Dans les 60 questions de biologie de l'internat. Tome II, Chap. 41, Flammarion et Cie., éd.
- 10 - ASSAN R., ROSSELIN G., TCHOBROUTSKY G. and DEROT M., 1967.- Antigénicité de l'insuline, *Rev. Franç. Etudes Clin.biol.*, 12, 20-36.
- 11 - ASHCROFT S.J.H., HEDESKOV C.J. and RANDLE P.J., 1970.- Glucose metabolism in mouse pancreatic islets. *Biochem. J.*, 118, 143-154.
- 12 - ASHCROFT S.J.H. and RANDLE P.J.- 1968.- Glucose metabolism and insulin release by pancreatic islets. *Lancet*, 1, 278-279.

- 13 - ATWATER I., RIBALET B. and ROJAS E., 1978.- Cyclic changes in potential and resistance of the B-cell membrane induced by glucose in islets of Langerhans from mouse. *J. Physiol. Londres*, 278, 117-139.
- 14 - ATWATER I., DAWSON C.M., RIBALET R. and ROJAS E., 1979.- Potassium permeability activated by intracellular calcium ion concentration in the pancreatic B-cell. *J. Physiol., Londres*, 288, 575-288.
- 15 - ATWATER I., DAWSON C.M., SCOTT A., EDDLESTONE G.T. and ROJAS E., 1980.- The nature of the oscillatory behaviour in electrical activity from pancreatic B-cell. *J. Horm. Metab. Res.*, supp. 10, 100-107.
- 16 - BAILEY C.I., ATKINS T.W. and MATTY A.J., 1975.- Blood glucose and plasma insulin levels during prolonged pentobarbitone anaesthesia in the Rat. *Endocrinol. Experiment.*, 9, 177-185.
- 17 - BALDWIN D., TERRIS S. and STEINER D.F., 1980.- Characterization of insulin like actions of anti-insulin receptor antibodies : effects on insulin binding, insulin degradation and glycogen synthesis in isolated rat hepatocytes. *J. Biol. Chem.*, 225, 4028-4034.
- 18 - BARHAM D. and TRINDER P., 1972.- An improved colour reagent for the determination of blood glucose by the oxidase system. *Analyst*. 97, 142-145.
- 19 - BERTHEZENE F., GHARIB C. et ORGIAZZI J., 1979.- Pancréas endocrine. Dans *Physiologie humaine. Le système endocrine*. Ed. Simep., 185-232.
- 20 - BILLAUDEL B., 1981.- Action de la corticostérone sur la sécrétion de l'insuline chez le Rat. Thèse d'Etat, Université de Bordeaux I, n° d'ordre 710.
- 21 - BILLAUDEL B. and SUTTER B.Ch.J., 1982.- Immediate in vivo effect of corticosterone on glucose-induced insulin secretion. *J. Endocr.* 75, 315-320.
- 22 - BOURGEOIS J.M., PASSEBOIS F. and MACABIES J., 1971.- Effet du carbamate d'éthyle sur l'insulinosécrétion in vitro. *C.R. Sc. Soc. Biol.*, 169, 1401-1406.
- 23 - BOREL J.P., RANDOUX A., MAQUART F.X; LE PEUCH C. et VALEYRE J., 1987.- *Biochimie dynamique*. Ed. Maloine décarie.
- 24 - BURR I.M., BALANT L., STAUFFACHER W. and RENOLD A.E., 1971.- Adrenergic modification of glucose : induced biphasic insulin release from perfused rat pancreas., *Europ. J. Clin. Invest.*, 1, 216-224.
- 25 - BURT R.L., LEAKE N.H. and RHYNE A.J., 1970.- Human placental lactogen and insulin blood glucose homeostasis. *Obstet. Gynec.*, 36, 233-237.

- 26 - CAMPBELL I.T., JARRET R.J. and KEEN H., 1975(a).- Diurnal and seasonal variation in oral glucose tolerance : studies in the Antarctic. *Diabetologia*, 11, 139-145.
- 27 - CAMPBELL I.T., JARRETT R.J., RUTLAND P. and STIMMLER L., 1975 (b).- The plasma insulin and growth hormone to oral glucose : diurnal and seasonal observations in the Antarctic. *Diabetologia*, 11, 147-150.
- 28 - CASTELBOU S.S., 1981.- Cycles annuels endocriniens du Rat albinos. Thèse 3ème Cycle, Endocrinologie. Montpellier, 64 p.
- 29 - CASTEX Ch., HOO-PARIS R., DONNIO R., MORE J. and SUTTER B.Ch. J., 1978.- Determination of insulin levels of the Common dormouse (*Glis glis*) and Hedgehog (*Erinaceus europaeus*) with reference to the Rat.- *Comp. Biochem. Physiol.*, 59A, 285-289.
- 30 - CASTEX Ch. DONNIO R. and SUTTER B.Ch.J., 1979.- Seasonal variations in plasma glucose and insulin concentration after glucose loading in the edible dormouse (*Glis glis l.*). *J. Physiol., Paris*, 75, 283-288.
- 31 - CASTEX C., 1981.- Variations saisonnières de l'activité de la cellule B pancréatique d'un mammifère hibernant, le loir (*Glis glis*). Thèse d'Etat, Université de Bordeaux I, 174 p. n° d'ordre 711.
- 32 - CATANZANO D., 1984.- Insulinémie et lipogénèse de l'adipocyte isolé chez le Lapin. Variations saisonnières, influence du jeûne et de l'hypophysectomie. Doctorat 3ème Cycle, Université de Limoges, 82 p. n° d'ordre 15.
- 33 - CATANZANO D., DESBALS B. et ELCHINGER B., 1986.- Cycles saisonniers de la lipogénèse de l'adipocyte et de l'insulinémie chez le lapin. *Diabète et Métabolisme*, 12, 130-136.
- 34 - CERASI E., 1967.- An analogue computer modele for the insulin response to glucose infusion.- *Acta Endocr. Copenh.*, 55, 163-182.
- 35 - CERASI E., 1975.- Insulin secretion : mechanism of the stimulation by glucose. *Quartely Reviews of Biophysics*, 8, 1-41.
- 36 - CERASI E. and LUFT R., 1969.- Disappearance rate of exogenous insulin, insulin sensitivity responses of plasma growth hormone and cortisol and urinary epinephrine to hypoglycemia in prediabetic subjects. *Horm. Metab. Res.*, 1, 221-223.
- 37 - CHAN S.J., KEIM P. and STEINER D.F., 1976.- Cell free synthesis of rat preproinsulin : characterization and partial amino-acid sequence determination. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 73, 1964-1968.

- 38 - CHANCE R.E., ELLIS M. and BROMER W.W., 1968.- Porcine proinsuline : characterization and aminoacid sequence. *Science*, 161, 165-167.
- 39 - COHEN P., 1982.- The role of phosphorylation in neural and hormonal control of cellular activity. *Nature*, 296, 613-619.
- 40 - CONARD V., 1955.- Mesure de l'assimilation du glucose. Bases théoriques et application clinique. Editions "Acta Medica Belgica", 139 p.
- 41 - CURRY D.L., BENNETT L.L. and GRODSKY G.M., 1968a.- Dynamic of insulin secretion by the perfused rat pancreas. *Endocrinology*, 83, 572-584.
- 42 - CURRY D.L., BENNETT L.L. and GRODSKY G.M., 1968b.- Dynamic of insulin secretion by the perfused rat pancreas incubated in vitro. *Biochem. J.*, 93, 66-78.
- 43 - CRINE P., SEIDAH N.G., GOSSARD F., LIS M. and CHRETIEN M., 1980.- Biosynthese des hormones polypeptidiques. *Rev. Can. Biol.*, vol. 39, n° 1, 35-53.
- 44 - COURTOIS H., 1981.- Pancréas endocrine. Dans KAMOUN P. et FREJAVILLE J.P.- Guide des examens de laboratoire. Ed. Flammarion Paris, 936-948.
- 45 - CUATRECASAS P., 1969.- Interaction of insulin with the cell membrane : the primary action of insulin. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 63, 450-457.
- 46 - CUATRECASAS P., 1971.- Insulin-receptor interactions in adipose tissue cells. : direct measurement and properties. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 68, 1264-1268.
- 47 - DEAN P.M. and MATTEWS E.K., 1970.- Glucose-induced electrical activity in pancreas islets cells. *J. Physiol.*, 210, 255-264.
- 48 - DE BODO R.C. and SINKOFF M.W., 1953.- Anterior pituitary and adrenal hormones in the regulation of carbohydrate metabolism. *Recent Prog. Horm. Res.*, 8, 511-570.
- 49 - DE BODO R.C. and ALTSZULER N., 1958.- Insulin hypersensitivity and physiological insulin antagonists. *Physiol. Rev.*, 38, 389-445.
- 50 - DE SOUZA C.I. and MEIER A.H., 1987.- Circadian and seasonal variations of plasma insulin and cortisol concentrations in the Syrian hamster, *Mesocricetus auratus*. *Chronobiology International*, vol. 4, n° 2, 141-151.
- 51 - DEVAUX G., 1962.- Choix de techniques de biochimie clinique. Gauthiers - Villars Cie, éditeur, Paris.

- 52 - DIMAGGIO A. and DESSAUER H.C., 1963.- Seasonal changes in glucose tolerance and glycogen disposition in a lizard. *Am. J. Physiol.*, 204, 677-680.
- 53 - DOCHERTY K., CAROLL R.J. and STEINER D.F., 1982.- cité par ORCI L., RAVAZZOLA M., LOUVARD D. and PERRELET A., 1984.- Distribution asymétrique de la clathrine au niveau de l'appareil de Golgi de cellules sécrétoires à polypeptides. *C.R. Acad. Sci. Paris*, t.299, Série III, 697-702.
- 54 - DUPREY J. and LUBETZKI J., 1970.- Vers une meilleure approche de la fonction bêta-langerhansienne dans le diabète sucré. Le coefficient d'insulino-sécrétion. *Presse Méd.*, 78, 205.
- 55 - DUPREY J., COLLIARD M., BOUIGE D. et GIRAUDET P., 1979.- La capacité d'insulino-sécrétion des sujets non diabétiques possède-t-elle une valeur pronostique ? *Ann. Méd. Interne.*, 130, 507-512.
- 56 - FAHLEN M., ODEN A., BJÖRNTORP P. and TIBBLIN P., 1971.- Seasonal influence on insulin secretion in man. *Clin. Sci.* 41, 453-458.
- 57 - FELIX J.M., SUTTER-DUB M.Th., LEGRELE CE., BILLAUDEL B., SUTTER B.Ch.J. et JACQUOT R., 1975 a.- Substances à réaction immunologique insulino-semblable chez le Rat. *Path. Biol.*, 23, 841-848.
- 58 - FELIX J.M., SUTTER-DUB M.Th., LEGRELE C. and BILLAUDEL B., 1975 b.- Existence in fetal and adult rat of several forms of material reacting with anti-insulin antibody (IRI). *Horm. Metab. Res.*, 7, 309-314.
- 59 - FELIX J.M., SUTTER-DUB M.Th. and LEGRELE C., 1975 c.- Studies on the different forms of material reacting with anti-insulin antibodies in fetal and adult rat. *Horm. Metab. Res.*, 7, 393-399.
- 60 - FREYCHET P., ROTH J. and NEVILLE D.M., 1971.- Monoiodo insulin : demonstration of its biological activity and binding to fat cells and liver membranes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 43, 400-408.
- 61 - FREYCHET P., ROTH J. and NEVILLE D.M., 1971.- Insulin receptors in the liver : specific binding of ^{125}I insulin to the plasma membrane and its relation to insulin bioactivity. *Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.)* 68, 1833-1837.
- 62 - FREYCHET P., LAUDAT M.H., LAUDAT P., ROSSELIN G., KAHN C.R., GORDEN P. and ROTH J., 1972.- Impairment of insulin binding to the fat cell plasma membrane in the obese hyperglycemic mouse. *Febs. Lett.*, 25, 339-342.
- 63 - FREYCHET P., 1978.- Les hormones pancréatiques. Dans BAULIEU E.E. : Hormones - Aspects fondamentaux et physiopathologiques. Ed. Hermann, Paris, 359-413.

- 64 - FREYCHET P., 1984.- Récepteurs de l'insuline : aspects biochimiques et physiopathologiques. C.R. Soc. Biol., 178, 5-17.
- 65 - FURNER R.L., NEVILLE B.D., TALARICO K.S. and FELLER D.D., 1972.- Effects of Pentobarbital on plasma glucose and free fatty acids in the Rat. Proc. Soc. Exp. Biol. Méd., 139, 231-234.
- 66 - GABE M., AGID R., MARTOJA M., SAINT GIRONS M.C. et SAINT GIRONS H., 1964. Données histologiques et biochimiques sur l'hibernation et le cycle annuel chez *Eliomys quercinus* L. Arch. Biol. Liège, 75, 1-87.
- 67 - GAMMELTOFT S. and GLIEMANN J., 1973.- Binding and degradation of ¹²⁵I insulin by isolated rat fat cells. Biochem. Biophys. Acta, 320, 16-32.
- 68 - GERICH J.E. and LORENZI M., 1976.- The role of the autonomic nervous system and somatostatin in the control of insulin and glucagon secretion. Neuroendocrinol., 5, 265-288.
- 69 - GIROIX M.H., 1980.- Effet diabétogène des nitrozamines chez le rat. DEA, Paris VII.
- 70 - GLINSMANN W.H., HERN E.P. and LYNCH A., 1969.- Intrinsic regulation of glucose output by rat liver. Am. J. Physiol., 216, 678-703.
- 71 - GRIZARD J., BALAGE M. et MANIN M., 1986.- Contrôle hormonal du métabolisme hépatique chez les ruminants. Reprod. Nutr. Dévelop., 26 (1B) 245-257.
- 72 - GRODSKY G.M., 1970.- Insuline and the pancreas. Vitam. Horm., 28, 37-101.
- 73 - GRODSKY G.M., CURRY D., LANDAHL H. and BENNETT L.L., 1969.- Further studies on the dynamic aspects of insulin release in vitro with evidence for a two compartmental storage system. Acta Diabet. Lat., 5, 544-579.
- 74 - HALES C.N. and RANDLE P.J., 1963.- Immunoassay of insulin with insulin-antibody precipitate. Biochem. J., 88, 137-146.
- 75 - HEDESKOV C.J. and CAPITO K., 1974.- The effect of starvation on insulin secretion and glucose metabolism in mouse pancreatic islets. Biochem. J., 140, 423-434.
- 76 - HEINZE E., KLEINERT W. and VOIGT K.H., 1981.- Insulin release in rats 1 and 5 days after hypophysectomy. Hormone Research, 14, 243-249.
- 77 - HELLERSTROM C. and GUNNARSSON R., 1970.- Bioenergetics of islets function oxygen utilisation and oxidative metabolism in the B cells. Acta Diabet. Lat., 7, 127-151.

- 78 - HELMAN A., MARRE M., BOBBIONI E., POUSSIER Ph., REACH G. and ASSAN R., 1982.- Brain islet-axis : the nervous control of the endocrine pancreas. *Diab. Metab.*, 8, 53-64.
- 79 - HENQUIN J.C., 1979.- Opposite effects of intracellular calcium and glucose on potassium permeability of pancreatic islets. *Nature*, 280, 66-68.
- 80 - HENQUIN J.C., 1980.- The potassium permeability of pancreatic islet cells : mechanism of control and influence on insulin release. *J. Horm. Metab. Res.* , suppl. 10, 66-73.
- 81 - HERBERT V., LAU K.S., GOTTLIEB C.W. and BLEICHER S.J., 1965.- Coated charcoal immuno-assay of insulin. *J. Clin. Endocr.*, 25, 1375-1384.
- 82 - HERMANSEN B. and JØRGENSEN C.B., 1969.- Blood glucose in male toads (*Bufo bufo*). Annual variation and hormonal regulation. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 12, 313-321.
- 83 - HONJIN R., 1956.- The innervation of the pancreas of mouse, with special reference to the structure of the peripheral extension of the vegetative nervous system. *J. Comp. Neurol.*, USA, 104, 333-362.
- 84 - HOO-PARIS R., CASTEX Ch. and SUTTER B.Ch.J., 1978.- Plasma glucose and insulin in the hibernating hedgehog. *Diabète et Métabolisme*, 4, 13-18.
- 85 - HOWLAND R.J. and NOWELL N.W., 1968.- Seasonal changes of plasma insulin concentration in the rat. *Proc. Soc. Endo.*, 40, vi-vii.
- 86 - HOWLAND R.J. and NOWELL N.W., 1969.- The control of blood sugar in the laboratory rat and golden hamster. II. Investigations of plasma insulin concentrations. *Acta Endocr.*, 62, 283-288.
- 87 - INGBAR S.H. and WOEBER K.A., 1981.- Effects of thyroid hormones on metabolic processes. *The thyroid gland in : Text book of endocrinology* R.H. Williams M.D Ed., 117-243.
- 88 - JADOT G., 1981.- *Le rat de laboratoire, 1 - le réactif biologique. Techniques de laboratoire*, 7, 115 p. Ed. Masson, Paris.
- 89 - JARRET R.J. and KEEN H., 1966.- Glucose metabolism of isolated mammalian islets of Langerhans. *Lancet*, 7438, 633-635.
- 90 - KAHN C.R., BAIRD K.L., FLIER J.S., and JARETT D.B., 1977.- Effects of auto-antibodies to the insulin receptor on isolated adipocytes. *Studies of insulin binding and insulin action. J. Clin. Invest.*, 60, 1094-1106.

- 91 - KAHN C.R., BAIRD K.L., JARETT D.B. and FLIER J.S., 1978.- Direct demonstration that receptor cross-linking or aggregation is important in insulin action. *Proc. nat. Acad. Sci. USA*, 75, 4209-4213.
- 92 - KIECHLE F.L., JARETT L., KOTOGAL N. and POPP D.A., 1981.- Partial purification from rat adipocyte plasma membranes of a chemical mediator which stimulates the action of insulin on pyruvate dehydrogenase. *J. Biochem.* 256, 2945-2951.
- 93 - KIMURA K.K. and DEBOER B., 1951.- *Fed. Proc. Fed. Amer. Soc. Exp. Biol.*, 10, 314.
- 94 - KOBAYASHI S. and FUJITA T., 1969.- Fine structure of mammalian and avian pancreatic islets with special reference to D cells and nervous elements. *Z. Zellforsch. Mikrosch. Anat.*, 100, 340-363.
- 95 - KONO T. and BARHAM F.W., 1971.- The relationships between the insulin-binding capacity of fat cells and the cellular response to insulin: studies with intact and trypsin-treated fat cells. *J. Biol. Chem.* 246, 6210-6216.
- 96 - KUROSHIMA A., DOI K. and OHNO T., 1979.- Seasonal variation of plasma glucagon concentrations in men. *Jpn. J. Physiol.*, 29, 661-668.
- 97 - LACY P.E., 1967.- The pancreatic beta-cell structure and function. *New England J. of Med.*, 276, 187-194.
- 98 - LACY P.E., HOWELL S.L., YOUNG D.A. and FINK C.J., 1968.- New hypothesis of insulin secretion. *Nature*, 219, 1177-1178.
- 99 - LACY P.E., 1970.- Beta-cell secretion from the stand point of a pathobiologist. *Diabetes*, 19, 895-905.
- 100 - LAFONTAN M., 1979.- Mise en évidence d'une réceptivité alpha-adrénergique inhibitrice de la lipolyse. Intervention de l'ACTH dans la mobilisation lipidique chez le lapin. Thèse Doct. Sc. Nat. Université de Toulouse.
- 101 - LAMBERT A.E., 1976.- The regulation of insulin secretion. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*, 75, 97-159.
- 102 - LARNER J., GALASKO G., CHENG K., ROACH A.A., HUANG L., DAGGY P. and KELLOG J., 1979.- Generation by insulin of a chemical mediator that controls protein phosphorylation and dephosphorylation. *Science*, 206, 1408-1410.
- 103 - LAURILA M. and SUOMALAINEN P., 1974.- Studies in physiology of the hibernating hedgehog. The changes in the insulin level induced by seasons and hibernation cycle. *Ann. Acad. Sci. Fenn.*, A, 201, 1-38.

- 104 - LEGRELE C. et SUTTER B. Ch. J., 1972.- Glycémie et insuliniémie du rat mâle castré, à jeun et sous surcharge glucidique. *J. Physiol.*, Paris, 65, 257-258A.
- 105 - LINHART N., STRAUCH G., MOULLE P. et LEGER L., 1974.- Le rapport insuliniémie/glycémie. Son intérêt diagnostique dans les tumeurs langerhansiennes hypoglycémiantes. *Nouv. Presse méd.*, 3, n°20, 1283-1286.
- 106 - LOMAX P., 1966.- Hypothermic effect of pentobarbital in the rat; sites and mechanisms of action. *Brain Res.*, 1, 296-302.
- 107 - LOUBATIERES A., MARIANI M.M. et CHAPAL J., 1970.- Insulino-sécrétion étudiée sur le pancréas isolé et perfusé du rat.II. Action des catécholamines et des substances bloquant les récepteurs adrénergiques. *Diabetologia*, 6, 553-541.
- 108 - LOUISOT P., 1983.- Biochimie générale et médicale structurale, métabolique, séméiologique. Ed. Simep.
- 109 - MALAISSE W.J., MALAISSE-LAGAE F. and CRAW E., 1967 a.- Effects of thyroid function upon insulin secretion. *Diabetes*, 16, 643-646.
- 110 - MALAISSE W.J., MALAISSE -LAGAE F. and WRIGHT P.H., 1967 b.- A new method for the measurement in vitro of pancreatic insulin secretion. *Endocrinology*, 80, 99-108.
- 111 - MALAISSE W.J., MALAISSE-LAGAE F., WRIGHT P.H., and ASHMORE S., 1967 c.- Effects of adrenergic and cholinergic agents upon insulin secretion in vitro. *Endocrinology*, 80, 975.
- 112 - MALAISSE W.J., 1978.- Séquence cytophysiologique de l'insulino-sécrétion. *Bull. Acad. Méd. Bel.*, 133, 271-278.
- 113 - MALAISSE-LAGAE F. and MALAISSE W.J., 1971.- Stimulus secretion coupling of glucose induced insulin release.III Uptake of ⁴⁵calcium by isolated islets of Langerhans. *Endocrinology*, 88, 72-80.
- 114 - MALAISSE-LAGAE F., GREIDER M.H., MALAISSE W.J. and LACY P.E., 1971.- The stimulus secretion coupling of glucose-induced insulin release. IV. The effect of vincristine and denterium oxide on the microtubular system of the pancreatic beta-cell. *J. Cell. Biol.*, 49, 530-535.
- 115 - MALAISSE W.J., HAGER D.L. and ORCI L., 1972.- The stimulus secretion coupling of glucose induced insulin release. IX The participation of the beta-cellweb. *Diabetes*, 21 (Suppl. 2), 594-604.
- 116 - MALAISSE W.J., SENER A., LEW J. and HERCHUELZ A., 1976.- The stimulus secretion coupling of glucose-induced insulin release. XXII. Qualitative and quantitative aspects of glycolysis in isolated islets. *Acta Diabetol. Lat.*, 13, 202-215.

- 117 - MALAISSE W.J., SENER A. and MALAISSE-LAGAE F., 1981.- Insulin release : reconciliation of the receptor and metabolic hypothesis. Nutrient receptors in islet cells. *Mol. Cell. Biochem.*, 37, 157-165.
- 118 - MARCO J.C., MELANI F., GOBERNA R., ROTT W.H. and PFEIFFER E.F., 1968.- Einfluss der Prednisolonbehandlung auf die Insulisekretion der Ratte. *Diabetologia*, 4, 365-369.
- 119 - MARRE M., BOBBIONI E., SHEPPARD M., KRONHEIM S., MILLER J. and ASSAN R., 1982.- The nervous control of rat somatostatin, glucagon and insulin secretions. *Diabete & Metabolisme*, 8, 179-186.
- 120 - MARTIN D.B., RENOLD A.E. and DAGENAIS Y.M., 1958.- An assay for insulin-like activity using rat adipose tissue. *Lancet*, 2, 76-77.
- 121 - MATTHEWS E.K. and SAKAMOTO Y., 1975.- Electrical characteristics of pancreatic islet cells. *J. Physiol.*, 246, 421-437.
- 122 - MATSCHINSKY F.M. and ELLERMAN J., 1973.- Dissociation of the insulin releasing and the metabolic functions of hexoses in islets of Langerhans. *Biochem. Biophys., Res., Com.*, 50, 193-199.
- 123 - MAYHEW D.A., WRIGHT P.H. and ASHMORE J., 1969.- Regulation of insulin secretion. *Pharmacol. Rev.*, 21, 3, 183-213.
- 124 - MEANS A.R. and DEDMAN J.R., 1980.- Calmodulin in endocrine cells and its multiple roles in hormone action. *Mol. Cell. Endocrinol*, 19, 215-227.
- 125 - MERIMEE Th.J. and FINEBERG S.E., 1973.- Pancreatic compartmentalization of insulin. Evidence of pituitary control. *Diabetes*, 22, 25-29.
- 126 - METAIS P., 1979.- *Biochimie clinique*. Ed. Simep.
- 127 - MOCK E.J., KAMEL F., WRIGHT W.W. and FRANKEL A.I., 1975.- Seasonal rhythm in plasma testosterone and luteinizing hormone of the male laboratory rat. *Nature*, 256, 61-62.
- 128 - MOCK E.J. and FRANKEL A.I., 1978.- A shifting circannual rhythm in serum testosterone concentration in male laboratory rat. *Biol. Reprod.*, 19, 927-930.
- 129 - MONTAGUE W. and TAYLOR K.W., 1969.- Islet cell metabolism during insulin release. Effects of glucose, citrate octanoate, tolbutamide, glucagon and theophylline. *Biochem. J.*, 115, 257-262.
- 130 - NOWELL N.W. and HOWLAND R.J., 1966.- The control of blood sugar in the laboratory rat and golden hamster. I. Intravenous glucose tolerance and insulin sensitivity tests. *Acta Endocr.*, 52, 149-153.

- 131 - OLEFSKY J.M., 1980.- Insulin resistance and insulin action. An in vitro and in vivo perspective. *Diabetes*, 30, 148-162.
- 132 - ORCI L., 1974.- A portrait of the pancreatic B cell. *Diabetologia*, 10, 163-187.
- 133 - ORCI L., STAUFFACHER W., BEAVEN D., LAMBERT A.E., RENOLD A.E. and ROUILLER Ch., 1969.- Ultrastructural events associated with the action of tolbutamide and glybenclamide on pancreatic B-cells in vivo and in vitro. *Acta Diabetologica Lat.*, 6 (suppl.1) 271.
- 134 - ORCI L., LAMBERT A.E., KANAZAWA Y., AMHERDT M., ROUILLER Ch. and RENOLD A.E., 1971.- Morphological and biochemical studies of B-Cells of fetal rat endocrine pancreas in organ culture. Evidence for (pro)insulin biosynthesis. *J. Cell. Biol.*, 50, 565-582.
- 135 - ORCI L., GABBAY K.H. and MALAISSE W.J., 1972.- Pancreatic beta-cell web: its possible role in insulin secretion. *Science*, 175, 1128-1130.
- 136 - ORCI L., AMHEROT M., KANAZAWA Y., LAMBERT A.E. and STAUFFACHER W., 1972.- Morphologic events in insulin secreting cell. *Hormones pancréatiques, hormones de l'eau et des électrolytes. Colloque Inserm*, 15.
- 137 - ORCI L., MALAISSE-LAGAE F., RAVAZZOLA M., AMHERDT M. and RENOLD A.E., 1973.- Exocytosis-endocytosis coupling in the pancreatic beta-cells. *Science*, 181, 561-562.
- 138 - ORCI L., BAETENS D., DUBOIS M.P. and RUFENER C., 1975.- Evidence for the D-cell of the pancreas secreting somatostatin. *Horm. Metab. Res.*, 7, 400-402.
- 139 - ORCI L., PERRELET A. and FRIEND D.S., 1977.- Freeze-fracture of membrane fusions during exocytosis in pancreatic B-cells. *J. Cell. Biol.*, 75, 1, 23-30.
- 140 - ORCI L., RAVAZZOLA M., LOUWARD D. et PERRELET A., 1984.- Distribution asymétrique de la clathrine au niveau de l'appareil de Golgi de cellules sécrétoires à polypeptides. *C.R. Acad. Sc. Paris*, t.299, série III n° 17, 697-702.
- 141 - ORSETTI A. et MACABIES J., 1968.- Les effets de la thyroïdectomie sur l'insulinosécrétion chez le chien. *J. Physiol., Paris*, 60, I bis, 282-283.
- 142 - ORSETTI A., BASSERES J. et MACABIES J., 1969.- Etude des variations insulinoglycémiques chez le chien thyroïdectomisé traité par des extraits thyroïdiens. *J. Physiol., Paris*, 61, suppl. 2, 362-363.
- 143 - PARKES M.J. and BASSETT J.M., 1985.- Antagonism by growth hormone of insulin action in fetal sheep. *J. Endocr.*, 105, 379-382.

- 144 - PARMAN A.U., 1975.- Effects of hypophysectomy and short-term growth hormone replacement on insulin release and glucose metabolism in isolated rat islets of Langerhans. *J. Endocr.*, 67, 1-17.
- 145 - PENHOS J.C., CASTILLO L., VOYLES N., GUTMAN R., LAZARUS N. and RECANT L., 1971.- Decreased glucose tolerance in the rat following hypophysectomy. *Endocrinology*, 88, 1141-1149.
- 146 - PIERLUISSI J., PIERLUISSI R. and ASHCROFT S.S.H., 1982.- Effects of hypophysectomy and growth hormone on cultured islets of Langerhans of the rat. *Diabetologia*, 22, 134-137.
- 147 - POLONOVSKI M., 1971.- *Biochimie médicale. Fascicule III*, Masson et Cie. Editeurs.
- 148 - PORTE D.Jr., GRABER A.L., KUZUYA T. and WILLIAMS R.H., 1966.- The effect of epinephrine on immunoreactive insulin levels in man. *J. Clin. Invest.* 45, 228-236.
- 149 - PORTE D., 1967.- β -adrenergic stimulation of insulin release in man. *Diabetes*, 16, 150.
- 150 - PILKIS S.J. and PARK D.R., 1974.- Mechanism of action of insulin. *Ann. Rev. Pharmacol.*, 14, 365-388.
- 151 - PINGET M., DEMANGAT C., COMTE F., BROGARD J.M., JACQUES C., SAPIN R., et DORNER M., 1980.- Intérêt de la détermination simultanée des taux d'insuline et C-peptide plasmatique pour l'appréciation de la tolérance glucidique, notamment chez l'obèse. *Ann. Endo., Paris*, 41, 399-414.
- 152 - RANDLE P.J., 1954.- Assay of plasma insulin activity by rat diaphragm method. *Brit. Med. J.*, I, 1237-1240.
- 153 - RAOUL Y. et GAIRARD A., 1983.- *Abrégé d'anatomie et physiologie humaines. Tome 2*, Ed. Masson.
- 154 - RENAULD A., PINTO J.E.B., CHRISTENSEN A.F., SVERDLIK R.C. and FOGLIA V.A., 1970.- Serum immunoreactive insulin in the hypophysectomized dog. *Horm. Metab. Res.*, 2, 157-160.
- 155 - RENOLD A.E., MARTIN D.B., DAGENAIS Y.M., STEINKE J., NICKERSON R.J. and SHEPS M.C., 1960.- Measurement of insulin-like activity using rat adipose tissue. A proposed procedure. *J. Clin. Invest.*, 39, 1487-1498.
- 156 - RODRIGUEZ-TORRES et BERKOVITCH, 1969, cité par BILLAUDEL B., 1975.- Perfusion du pancréas endocrine in vitro. Substances à réaction immunologique insulino-semblable. Influence du glucose et de l'insulino-sécrétion. Thèse de 3ème cycle, Reims.

- 157 - ROE J.H., 1955.- The determination of sugar in blood and spinal fluid with anthrone reagent. *J. Biol. Chem.*, 212, 335-343.
- 158 - ROSSELIN G., ASSAN R., YALOW R.S. and BERSON S.A., 1966.- Separation of antibody-bound and unbound peptide hormones labelled with iodine ¹³¹ by talcum powder and precipitated silica. *Nature*, 212, 355-357.
- 159 - SANGER F., 1960.- Chemistry of insulin. *Brit. Med. Bull.*, 16, 183-188.
- 160 - SCHATZ H., ABDELRAHMAN Y., HINZ M., FEHM H.L., NIERLE C. and PFEIFFER E.F., 1973 a.- Hypophysectomy and function of pancreatic islets. I. The influence of hypophysectomy on insulin secretion and biosynthesis of proinsulin and insulin in isolated pancreatic islets of rats. *Diabetologia*, 9, 135-139.
- 161 - SCHATZ H., KATSILAMBROS N., HINZ M., VOIGT K.H., NIERLE C. and PFEIFFER E.F., 1973 b.- Hypophysectomy and function of pancreatic islets. II. The effects of substitution with growth hormone and corticotrophin on insulin secretion and biosynthesis of proinsulin and insulin in isolated pancreatic islets of hypophysectomized rats. *Diabetologia*, 9, 140-144.
- 162 - SCHLAGHECKE R. and BLÜM V., 1981.- Seasonal variation in insulin and glucagon concentrations of *Rana esculenta* (L.). *Gen. Comp. Endocrinol.*, 43 n° 4, 479-483.
- 163 - SCOW R.O., 1957.- Total pancreatectomy in the Rat : operation effect and post operative care. *Endocrinology*, 60, 359-367.
- 164 - SEALS J.A. and JARETT L., 1980.- Activation of pyruvate dehydrogenase by direct addition of insulin to an isolated plasma membrane/mitochondria mixture. Evidence for generation of insulin's second messenger in a subcellular system. *Proc. nat. Acad. Sci. USA*, 77, 77-81.
- 165 - SENER A. and MALAISSE W.J., 1978.- The metabolism of glucose in pancreatic islets. *Diab. Metab.* 4, 127-133.
- 166 - SHERMAN B.M., GRODEN J.R. and FREYCHET P., 1972.- Circulating insulin : the proinsulin like properties of "big insulin" in patients without islet cell tumors. *J. Clin. Invest.*, 50, 849-853.
- 167 - SILBERNAGL S. et DESPOPOULOS A., 1986. Atlas de poche de physiologie. Flammarion, Médecine-Sciences (359 p).
- 168 - SMITH C.L., 1950.- Seasonal changes in blood sugar, fat body, liver glycogen and gonads in the common frog, *Rana temporaria*, *J. Expl. Biol.*, 26, 412-429.
- 169 - SOELDNER J.S., CONNOR J.J. and GLEASON R.E., 1971.- Sex differences between oral and intravenous glucose stimulated insulin release in normal and prediabetic subjects. *Diabetes*, 20, suppl. 1, 378-379.

- 170 - STEINER D.F., 1977.- Insulin today. *Diabetes*, 26, 322-340.
- 171 - STEINER D.F., 1967.- Evidence for a precursor in the biosynthesis of insulin. *Trans. N.Y. Acad. Sci. Ser.II*, 30, 60-68.
- 172 - STEINER D.F., CUNNINGHAM D., SPIEGELMAN L. and ATEN B. 1967.- Insulin biosynthesis : evidence for a precursor. *Science*, 157, 696-700.
- 173 - STEINER D.F., KEMMLER W., TAGER H.S. and PETERSON J.D., 1974.- Proteolytic processing in the biosynthesis of insulin and other proteins. *Fed. Proc.* 33, 2105-2115.
- 174 - SUAREZ L. and BARRETT-CONNOR E., 1982.- Seasonal variation in fasting plasma glucose levels in Man. *Diabetologia*, 22, 250-253.
- 175 - SUGDEN M.C., CHRISTIE M.R. and ASHCROFT S.J.H., 1979.- Presence and possible role of calcium-dependent regulator (calmodulin) in rat islets of Langerhans. *Febs lett.*, 105, 95-100.
- 176 - SUTTER B.Ch.J., 1982.- Régulation hormonale de la sécrétion de l'insuline. *J. Physiol., Paris*, 78, 119-130.
- 177 - SUTTER B. Ch.J. et MIALHE P., 1967.- Comparaison des méthodes de dosage biologique et immunologique de l'insuline sérique chez le Rat. *J. Physiol.*, 59, 507-508.
- 178 - SUTTER-DUB M^rTh., FELIX J.M., JACQUOT R. et SUTTER B.Ch.J., 1972.- Insuline immunoréactive, activité insulinique et glucose sériques de la rate gestante. *C.R. Acad. Sc. Paris*, 274, 1538-1541.
- 179 - TRANSBERG K.G. and THORELL J., 1979.- Variation in the disappearance of unlabeled insulin from plasma : studies with portal and peripheral infusion. *Diabetes*, 28, 846-851.
- 180 - TRINDER P., 1969.- Determination of glucose in blood using glucose oxydase with an alternative oxygen acceptor. *Ann. Clin. Biochem.*, 6, 24-27.
- 181 - TURNER R.C., GRAYBURN S.A., NEWMAN G.B. and NABARRO J.D.N., 1971.- Measurement of the insulin delivery rate in man. *J. Clin. Endo. Metab.*, 33, 279-286.
- 182 - VAILLES C., DEBRAY C., ROZE C. et SOUCHARD M., 1971.- L'hyperglycémie produite par l'éthyluréthane chez le Rat. *Ann. Pharm. Franç.* 29, n°9-10, 477-484.
- 183 - VALLANCE-OWEN J. and WRIGHT P.H., 1960.- Assay of insulin in blood. *Physiol. Rev.* 40, 219-244.
- 184 - VALVERDE I., VANDERMEERS A., ANJANEYULU R. and MALAISSE W.J., 1979.- Calmodulin activation of adenylate cyclase in pancreatic islets. *Science*, 206, 225-227.

- 185 - VAN CAMPENHOUT E., 1927.- Contribution à l'étude de l'histogénèse du pancréas chez quelques mammifères. Les complexes sympathico-insulaires. Arch. Biol. (Liège) 35, 121-171.
- 186 - VERSPOHL E.J., HANDEL M. and AMMON H.P.T., 1979.- Pentose phosphate shunt activity of rat pancreatic islets : its dependence on glucose concentration. Endocrinology, 105, 1269-1274.
- 187 - WALLACE A.L.C. and BASSETT J.M., 1966.- Effect of sheep growth hormone on plasma insulin concentration in sheep. Metabolism, 15, 95-97.
- 188 - WOLLHEIM C.B. and SHARP G.W.G., 1981. Regulation of insulin release by calcium. Physiol. Rev. 61, 914-973.
- 189 - YALOW R.S. and BERSON S.A., 1960. Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. J. Clin. Invest. 39, 1157-1175.
- 190 - YIP C.C., HEW C.L., and HSU H. 1975.- Translation of messenger ribonucleic acid from isolated pancreatic islets and human insulinomas. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 72, 4777-4779.
- 191 - ZAWALICH W.S. and MATCHINSKY F.M., 1977.- Sequential analysis of the releasing and fuel function of glucose in isolated perfused pancreatic islets. Endocrinology, 100, 1-8.

Liste des abréviations utilisées

aa	: acide aminé
ACTH	: hormone cortico-stimulante (adréno-corticotrophic hormone)
Ala	: alanine
AMP _c	: adénine monophosphate cyclique
Asp	: asparagine
ATP	: adénosine triphosphate
Ca	: calcium
Cal	: calorie
CEA	: Commission à l'énergie atomique
CoA	: coenzyme A
cm	: centimètre
Gly	: glycine
GMP _c	: guanine monophosphate cyclique
g	: gramme
H	: heure
HCl	: acide chlorhydrique
I	: iode
Ileu	: isoleucine
Ins	: insuline
j	: jour
K	: potassium
Kd	: kilodalton
Kg	: kilogramme
l	: litre
mg	: milligramme
ml	: millimole
mn	: minute
N	: normalité
Na	: sodium
NaCl	: chlorure de sodium
ng	: nanogramme
nm	: nanomètre

ONAB : Office National de l'Alimentation du Bétail
PM : poids moléculaire
q.s.p. : quantité suffisante pour
Ser : sérine
STH : somatotrophine hormone
Thr : Thréonine
UI : unité internationale
Val : valine
°C : degré Celsius
 μ : micron
 μ Ci : microcurie
 μ U : microunité (internationale)

INDEX DES FIGURES

- Figure 1 : Mise en réserve des substrats après un repas et mobilisation des réserves au cours du jeûne.
- Figure 2 : Structure schématique plane de l'insuline
- Figure 3 : Diagramme représentant les processus biosynthétique et sécrétoire d'insuline au niveau de la cellule B
- Figure 4 : Schéma des principales actions métaboliques de l'insuline sur les tissus cibles
- Figure 5 : Disposition des sous-unités du récepteur de l'insuline
- Figure 6 : Evénements cellulaires déclenchés par l'interaction de l'insuline avec ses récepteurs
- Figure 7 : Régulation hormonale de la glycémie
- Figure 8 : Moyennes des poids mensuels des rates et des rats utilisés de décembre 1983 à janvier 1985.
- Figure 9 : Evolution de la glycémie aux temps : 0, 2, 5, 10, 20, 30 et 40 minutes : a - sans autre traitement que l'anesthésie au Nembutal à la dose 5 mg/100 g de poids corporel; b - après injection intraveineuse de NaCl à 9‰; c - après surcharge en glucose à 300 mg/kg de poids corporel.
- Figure 10 : Principe du radioimmunos dosage de l'insuline
- Figure 11 : Test de dilution de l'anticorps. Courbes étalons obtenues avec les différentes dilutions de l'anticorps
- Figure 12 : Principe de la scintillation solide
- Figure 13 : Moyenne de douze courbes d'étalonnage d'insuline de rat effectuées en utilisant des lots différents d'insuline marquée à l'iode 125.
- Figure 14 : Evolution de la glycémie et de l'insulinémie du rat à jeun mesurées de décembre 1983 à janvier 1985.
- Figure 15 : Evolution de l'indice insulino génique au cours du cycle annuel du rat mâle.
- Figure 16 : Variations saisonnières de la glycémie et de l'insulinémie du rat à jeun, au cours du cycle annuel.
- Figure 17 : Evolution de la glycémie et de l'insulinémie avant et 2, 5, 10, 20, 30 et 40 minutes après l'injection intraveineuse de glucose (300 mg/kg) au cours du cycle annuel du rat

- Figure 18 : Evolution du coefficient d'assimilation du glucose au cours du cycle annuel du rat mâle.
- Figure 19 : Evolution de la glycémie et de l'insulinémie de la rate à jeun mesurées de décembre 1983 à janvier 1985.
- Figure 20 : Evolution de l'indice insulino-génique au cours du cycle annuel de la rate
- Figure 21 : Variations saisonnières de la glycémie et de l'insulinémie chez la rate à jeun.
- Figure 22 : Evolution de la glycémie et de l'insulinémie avant et 2, 5, 20, 20, 30 et 40 minutes après l'injection intraveineuse de glucose (300 mg/kg) au cours du cycle annuel de la rate
- Figure 23 : Evolution du coefficient d'assimilation du glucose au cours du cycle annuel de la rate.
- Figure 24 : Schéma de la séquence cytophysiologique de l'insulinosécrétion induite par le glucose.
- Figure 25 : Variations saisonnières (de décembre 1983 à janvier 1985) des moyennes mensuelles des températures moyennes en °C et de l'insolation en h/j, enregistrées à Bab Ezzouar et de l'indice insulino-génique chez le rat des deux sexes.

Temps (mn)	0	2	5	10	20	30	40
Glycémie							
Glycémie normale	165 ± 22	174 ± 24	161 ± 25	156 ± 21	146 ± 7	157 ± 14	142 ± 9
Glycémie après injection de sérum physiologique (NaCl 9%)	143 ± 17	155 ± 13	158 ± 13	154 ± 13	150 ± 8	157 ± 9	149 ± 8
Glycémie après injection intraveineuse de glucose à raison de 300 mg/kg de poids corporel	154 ± 17	304 ± 16	292 ± 30	254 ± 18	220 ± 11	201 ± 8	177 ± 6

Tableau 5 (cf. Figure 9) : Effet de l'anesthésique : le pentobarbital sodique (Nembutal) sur l'évolution de la glycémie (en mg/100 ml) chez le Rat (n = 5).

Mois	Déc. 1983	Janvier 1984	Février 1984	Mars 1984	Avril 1984	Mai 1984	Juin 1984	Juillet août 1984	Sept. 1984	Octobre 1984	Novem. 1984	Décemb. 1984	Janvier 1985
Nombre d'animaux	6	7	9	4	4	7	11	9	8	11	10	13	13
Poids corporel (g)	156 ± 8	202 ± 9	210 ± 12	188 ± 16	191 ± 9	224 ± 10	238 ± 15	264 ± 13	178 ± 6	221 ± 8	237 ± 9	260 ± 9	278 ± 10
Glycémie mg/100 ml	119 ± 16 NS	138 ± 10 **	148 ± 25 NS	149 ± 17 **	83 ± 10 ***	72 ± 12 **	119 ± 9 NS	122 ± 8 ***	143 ± 20 NS	124 ± 10 ***	79 ± 4 NS	84 ± 3 NS	112 ± 12 *
Insulinémie µU/ml	46 ± 12 NS	30 ± 4 NS	41 ± 3 NS	39 ± 8 NS	29 ± 1 *	52 ± 8 ***	44 ± 7 *	29 ± 3 *	25 ± 4 NS	21 ± 2 NS	25 ± 3 NS	28 ± 3 ***	44 ± 23 NS
I/G µU/ml	0,48 ± 0,21	0,22 ± 0,01	0,28 ± 0,03	0,25 ± 0,02	0,36 ± 0,04	0,75 ± 0,11	0,38 ± 0,07	0,26 ± 0,05	0,18 ± 0,03	0,18 ± 0,04	0,29 ± 0,04	0,34 ± 0,03	0,49 ± 0,24

Tableau 6 : Poids corporel, glycémie, insulinémie et indice insulino-génique du rat mâle à jeun mesurés de décembre 1983 à janvier 1985.

93

Saisons	Hiver (Décembre-Janvier Février-Mars)		Printemps (Avril-Mai)		Eté (Juin-Juillet Août-Septembre)		Automne (Octobre-Novembre)		Hiver (Décembre- Janvier)	
Nombre d'animaux	26		11		28		21		26	
Glycémie mg/100 ml	140 ± 9	***	77 ± 8	***	127 ± 7	**	103 ± 8	***	99 ± 7	
Insulinémie μU/ml	40 ± 4	***	43 ± 6	*	34 ± 4	**	23 ± 2	*	36 ± 11	
I/G μU/ml	0,31 ± 0,05	**	0,59 ± 0,09	***	0,28 ± 0,04		0,23 ± 0,03		0,41 ± 0,11	

Tableau 7 (cf. Figure 16) : Variations saisonnières de la glycémie, de l'insulinémie et de l'indice insulino-génique chez le rat mâle à jeun

Mois	Temps (mn)												
	0	2		5		10		20		30		40	
Décembre 1983 n = 4	119 ± 16	157 ± 42	NS	108 ± 35	NS	143 ± 28	NS	157 ± 13	NS	131 ± 4	NS	89 ± 1	NS
Janvier 1984 n = 7	138 ± 10	196 ± 19	**	216 ± 12	***	167 ± 7	NS	144 ± 19	NS	125 ± 46	NS	129 ± 16	NS
Février 1984 n = 9	148 ± 25	114 ± 37	NS	179 ± 37	NS	144 ± 42	NS	130 ± 14	NS	121 ± 6	NS	106 ± 36	NS
Mars 1984 n = 4	149 ± 17	288 ± 4	***	225 ± 3	**	192 ± 7	NS	182 ± 6	NS	181 ± 12	NS		
Avril 1984 n = 4	83 ± 10	188 ± 25	***	183 ± 25	***	141 ± 32	NS	97 ± 10	NS	63 ± 3	NS	69 ± 4	NS
Mai 1984 n = 7	72 ± 12	247 ± 51	***	260 ± 12	***	150 ± 19	**	126 ± 11	NS	74 ± 7		95 ± 18	NS
Juin 1984 n = 11	119 ± 9	226 ± 26	***	200 ± 22	***	188 ± 25	***	145 ± 15	NS	143 ± 9	NS	145 ± 6	NS
Juillet-août 1984 n = 9	122 ± 8	259 ± 19	***	248 ± 14	***	181 ± 15	***	128 ± 6	NS	108 ± 13	NS	118 ± 6	NS
Septembre 1984 n = 8	143 ± 20	321 ± 57	**	288 ± 38	***	225 ± 48	NS	130 ± 23	***	115 ± 42	***	173 ± 42	NS
Octobre 1984 n = 11	124 ± 10	284 ± 28	NS	236 ± 23	***	188 ± 15	***	159 ± 16	***	135 ± 12	NS	123 ± 14	NS
Novembre 1984 n = 10	79 ± 4	183 ± 19	***	176 ± 14	***	162 ± 6	***	120 ± 9	***	127 ± 11	***	96 ± 3	**
Décembre 1984 n = 13	84 ± 3	212 ± 9	***	171 ± 1	***	154 ± 10	***	108 ± 2	***	124 ± 5	***	88 ± 5	NS
Janvier 1985 n = 13	112 ± 12	224 ± 20	***	201 ± 19	***	161 ± 15	**	157 ± 13	**	134 ± 8	NS	112 ± 8	NS

Tableau 8 (cf. Figure 17) Evolution de la glycémie avant et 2, 5, 10, 20, 30 et 40 minutes après injection intraveineuse de glucose (300 mg/kg) au cours du cycle annuel du rat. Les comparaisons statistiques sont établies par rapport aux valeurs mesurées avant l'injection. Les résultats sont exprimés en mg/100 ml.

Mois	Déc. 1983	Janvier 1984	Février 1984	Mars 1984	Avril 1984	Mai 1984	Juin 1984	Juillet août 84	Sept. 1984	Oct. 1984	Nov. 1984	Déc. 1984	Janvier 1985
Nombre d'animaux	6	7	9	4	4	7	11	9	8	11	10	13	13
Kg %/mn	2,24 +0,54	2,44 +0,71	3,65 +0,19	0,77 + 0	2,02 +0,39	3,11 +0,34	1,35 +0,23	2,75 +0,50	3,91 +1,03	2,24 +0,16	1,57 +0,11	1,76 +0,20	1,32 +0,12
		NS	NS	**	NS	NS	**	**	NS	NS	NS	NS	NS

Tableau 10 (cf. Figure 18) : Evolution du coefficient d'assimilation glucidique au cours du cycle annuel du rat mâle

Mois	Déc. 1983	Janvier 1984	Février 1984	Mars 1984	Avril 1984	Mai 1984	Juin-juillet 1984	Août 1984	Sept. 1985	Oct. 1984	Nov. 1984	Déc. 1984	Janvier 1985
Insulinémie μ U/ml	53,8	46,75	65,92	100,8	76,70	98,56	77,51	35,02	35,09	25,56	35,90	42,31	51,14

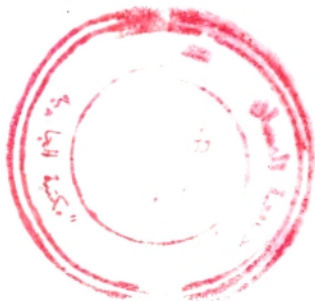
Tableau 11 : Insulinémie moyenne nécessaire pour l'assimilation glucidique chez le rat mâle

Mois	Décem. 1983	Janv.- févr. 1984	Mars 1984	Avril 1984	Mai 1984	Juin 1984	Juillet 1984	Août 1984	Sept. 1984	Octob. 1984	Novem. 1984	Décem. 1984	Janvier 1985
Nombre d'animaux	6	6	8	3	6	11	5	8	6	11	7	8	14
Poids corporel(g)	141 ± 5	146 ± 7	169 ± 4	182 ± 5	171 ± 6	190 ± 5	178 ± 10	188 ± 8	192 ± 9	165 ± 2	205 ± 14	170 ± 2	177 ± 5
Glycémie mg/100 ml	96 ± 8 NS	100 ± 3 *	112 ± 6 ***	77 ± 4 ***	135 ± 4 NS	136 ± 7 NS	158 ± 16 NS	224 ± 39 *	139 ± 8 ***	88 ± 6 ***	92 ± 5 NS	89 ± 6 NS	148 ± 10 ***
Insulinémie μU/ml	51 ± 9 NS	41 ± 15 NS	36 ± 15 NS	39 ± 11 NS	53 ± 10 NS	30 ± 5 NS	35 ± 6 ***	36 ± 11 NS	40 ± 11 NS	25 ± 5 NS	33 ± 3 NS	34 ± 3 NS	31 ± 3 NS
I/G μU/ml	0,56 ± 0,13	0,41 ± 0,03	0,29 ± 0,17	0,54 ± 0,07	0,38 ± 0,05	0,22 ± 0,05	0,23 ± 0,05	0,21 ± 0,07	0,29 ± 0,10	0,31 ± 0,07	0,34 ± 0,05	0,44 ± 0,06	0,21 ± 0,01

Tableau 12 : Poids corporel, glycémie, insulinémie et indice insulino-génique de la rate à jeun, mesurés de décembre 1983 à Janvier 1985.

Saisons	Hiver (Décembre-Janvier Février-Mars)		Printemps (Avril-Mai)		Eté (Juin-Juillet Août-Septembre)		Automne (Octobre-Novembre)		Hiver (Décembre-Janvier)	
Nombre d'animaux	20		9		30		18		22	
Glycémie mg/100 ml	102 ± 4	NS	116 ± 10	**	164 ± 12	***	90 ± 4	***	126 ± 9	
Insulinémie μU/ml	44 ± 7	NS	49 ± 8	NS	35 ± 5	NS	27 ± 3	NS	32 ± 5	
I/G μU/ml	0,44 ± 0,07		0,43 ± 0,07		0,24 ± 0,03		0,32 ± 0,05		0,30 ± 0,03	

Tableau 13 (cf. Figure 21) : Variations saisonnières de la glycémie, de l'insulinémie et de l'indice insulino-génique chez la rate à jeun.



Mois	Temps (mn)												
	0		2		5		10		20		30		40
Décembre 1983 n = 6	96 ± 8	***	241 ± 3	***	206 ± 2	***	210 ± 8	NS	147 ± 24	**	149 ± 3	NS	121 ± 10
Janv.-Février 84 n = 6	100 ± 3	***	213 ± 4	***	202 ± 5	***	177 ± 4	***	154 ± 4	**	129 ± 4	*	114 ± 3
Mars 1984 n = 8	112 ± 6	***	188 ± 6	NS	130 ± 33	***	155 ± 3	NS	113 ± 16	NS	125 ± 11	**	106 ± 14
Avril 1984 n=3	77 ± 4	**	220 ± 19	*	193 ± 28	NS	105 ± 15	NS	78 ± 5	NS	76 ± 6	NS	73 ± 4
Mai 1984 n = 6	135 ± 4	*	204 ± 20	***	230 ± 10	NS	141 ± 29	NS	116 ± 18	NS	119 ± 18	NS	95 ± 17
Juin 1984 n=11	136 ± 7	***	272 ± 27	**	248 ± 29	**	215 ± 21	NS	152 ± 7	NS	146 ± 6	NS	130 ± 15
Juil.1984 n=5	158 ± 16	*	376 ± 53	*	291 ± 53	NS	210 ± 40	NS	188 ± 34	NS	128 ± 5	NS	129 ± 21
Août 1984 n = 8	224 ± 39	*	431 ± 72	NS	317 ± 47	NS	263 ± 53	NS	205 ± 29	NS	176 ± 30	NS	195 ± 34
Sept.1984 n= 6	139 ± 8	*	269 ± 50	*	231 ± 35	*	207 ± 26	NS	132 ± 22	NS	149 ± 25	NS	120 ± 19
Octob.1984 n=11	88 ± 6	**	187 ± 23	**	168 ± 19	***	153 ± 7	*	125 ± 13	*	112 ± 8	NS	113 ± 13
Nov. 1984 n=12	92 ± 5	***	180 ± 14	***	149 ± 16	***	149 ± 5	NS	122 ± 12	NS	117 ± 17	NS	108 ± 15
Déc. 1984 n= 8	89 ± 6	***	213 ± 21	**	191 ± 25	***	178 ± 10	***	140 ± 1	**	136 ± 11	**	115 ± 1
Janvier 1985 n = 14	148 ± 10	***	282 ± 25	**	253 ± 30	*	217 ± 28	NS	169 ± 23	NS	114 ± 18	NS	126 ± 10

Tableau 14 (cf. Figure 22) : Evolution de la glycémie avant et à 2, 5, 10, 20, 30 et 40 minutes après injection intraveineuse de glucose (300 mg/kg) au cours du cycle annuel de la rate. Les comparaisons statistiques sont établies par rapport aux valeurs mesurées avant l'injection. Les résultats sont exprimés en mg/100 ml.

Mois	Déc. 1983	Janv.- Février 1984	Mars 1984	Avril 1984	Mai 1984	Juin 1984	Juillet 1984	Août 1984	Sept. 1984	Octob. 1984	Nov. 1984	Déc. 1984	Janvier 1985
Nombre d'animaux	6	6	6	3	6	11	5	8	6	11	7	8	14
Kg %/mn	1,76 ±0,29	1,58 ±0,16	1,43 ±0,21	1,40 ±0,06	1,23 ±0,13	1,96 ±0,37	2,19 ±0,14	2,32 ±0,23	1,83 ±0,28	1,25 ±0,33	1,77 ±0,55	1,77 ±0,30	1,50 ±0,32

Tableau 16 (cf. Figure 23) : Evolution du coefficient d'assimilation glucidique au cours du cycle annuel de la rate.

Mois	Déc. 1983	Janvier 1984	Mars 1984	Avril 1984	Mai 1984	Juin 1984	Juillet 1984	Août 1984	Sept. 1984	Oct. 1984	Nov. 1984	Déc. 1984	Janv. 1985
Insulinémie µU/ml	93,65	82,3	59,43	56,00	63,34	73,92	70,14	65,97	49,43	28,73	51,80	56,92	39,87

Tableau 17 : Insulinémie moyenne nécessaire pour l'assimilation glucidique chez la rate.

Mois	Facteurs	Température moyenne (°C)	Insolation (heures/jour)
Décembre 1983		12,20	5,28
Janvier 1984		11,20	4,52
Février 1984		10,60	4,45
Mars 1984		11,15	6,69
Avril 1984		15,45	7,95
Mai 1984		16,20	7,50
Juin 1984		20,40	8,65
Juillet 1984		25,40	11,33
Août 1984		23,45	9,79
Septembre 1984		22,65	8,36
Octobre 1984		17,75	7,09
Novembre 1984		16,30	5,75
Décembre 1984		11,75	4,14
Janvier 1985		9,85	4,65

Tableau 19 : Variations saisonnières des moyennes mensuelles des températures (°C) et de l'insolation, enregistrées à Bab-Ezzouar (36°72'Nord, 3°25' Est) en Algérie.