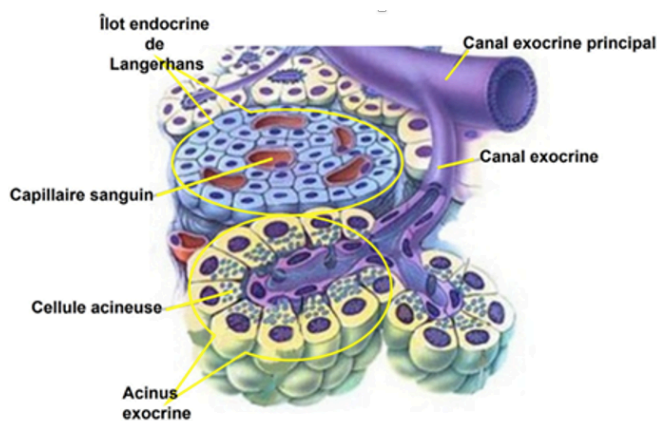


## Claude Bernard, l'explorateur du pancréas et du diabète

*Bernard Portha \**

Glycémie, foie, pancréas, système nerveux, diabète : Claude Bernard a consacré sa vie à une entreprise gigantesque, celle de comprendre les relations de cause à effet entre ces objets. Au passage, aurait-il pu découvrir l'insuline, hormone pancréatique essentielle pour le contrôle de la glycémie et qui fait défaut chez les diabétiques ?



*Schéma du pancréas*

Le pancréas est composé de deux parties qui correspondent à deux fonctions :

- des cellules acineuses. Elles sont regroupées en acini qui représentent au moins 95% du pancréas, et elles produisent le suc pancréatique. Ce dernier contient des enzymes telles que la lipase qui permet la digestion des graisses. Après un repas, le suc pancréatique se déverse dans des canaux qui le transportent jusqu'à l'intestin. C'est la fonction exocrine du pancréas.
- des cellules regroupées en îlots appelés îlots de Langerhans. Ces îlots sont très vascularisés et les cellules qu'ils renferment sont essentiellement des cellules sécrétant de l'insuline (appelées cellules bêta). C'est la fonction endocrine du pancréas.

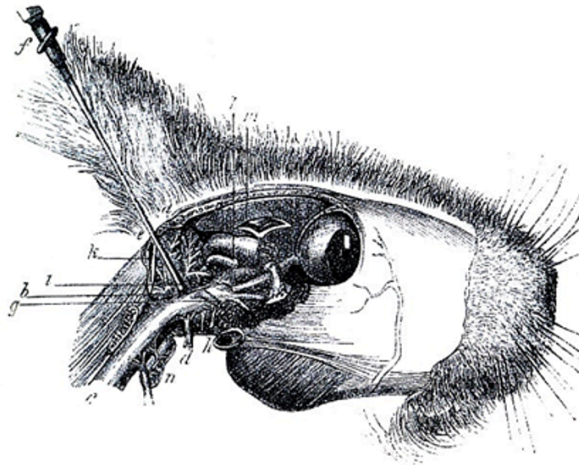
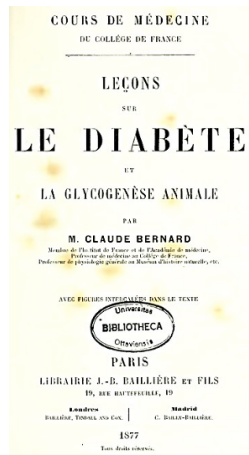
### Claude Bernard, explorateur du diabète

En 1843, lorsque Cl. Bernard commença ses expériences avec le sucre, l'opinion dominante était que le sucre est formé uniquement par les plantes vertes. Il est introduit chez les animaux par l'alimentation, et il est détruit chez eux par un processus de combustion qui se produit dans les poumons. Entre 1843 et 1847, Cl. Bernard découvre que le système nerveux contrôle la dégradation du sucre car, après section des nerfs pneumogastriques chez le lapin, le sucre passe dans ses urines. Il formule alors une première théorie sur l'origine du diabète (dont le seul symptôme rapporté à l'époque était la présence de sucre dans les urines) : le diabète résulte d'une affection nerveuse des poumons.

En mai 1848, Cl. Bernard injecte un gramme de sucre de raisin (glucose) dans la veine jugulaire d'un chien, et il retrouve ce sucre dans le sang de l'artère carotide. Or le sang doit traverser les poumons pour aller depuis la veine jugulaire jusqu'à l'artère carotide via le cœur. La conclusion est évidente : le glucose n'est pas détruit dans les poumons, et Cl. Bernard abandonne donc l'hypothèse pulmonaire du diabète.

De 1855 à 1857, Cl. Bernard conduit des expériences décrites dans le précédent numéro du Journal de l'ACB<sup>1</sup>, qui montrent que le foie du chien est capable d'accumuler une substance amylacée, insoluble dans l'eau, qu'il caractérisera et nommera glycogène. Lorsque la concentration de glucose dans le sang est trop faible, le glycogène peut être converti dans le foie en glucose qui sera sécrété dans le sang.

A cette époque, le seul système de commande connu est le système nerveux. Cl. Bernard pense que la production hépatique du sucre est commandée par des branches du nerfs pneumogastriques qui vont au foie. En 1849, il stimule chez le lapin, par une piqûre, d'abord le haut de la moelle épinière, puis le plancher du 4<sup>ème</sup> ventricule (point de départ des nerfs pneumogastriques) : "On pique un point situé à la base de la moelle allongée ; le foie se met à jeter dans le sang une telle quantité de sucre qu'il y a bientôt excès et que le sucre s'élimine par le rein".



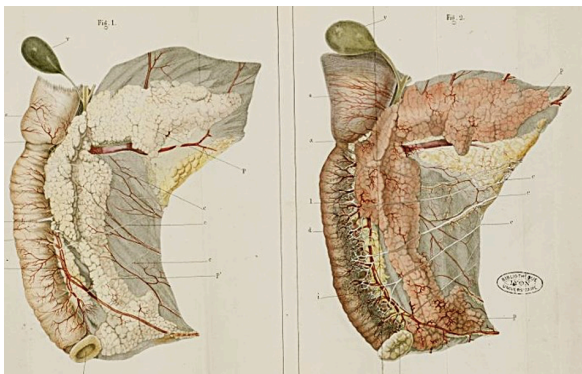
**Figure de gauche :** couverture de l'ouvrage rassemblant les réflexions de Cl. Bernard sur le diabète et la glycogénèse animale (1877).

**Figure de droite : dessin de Cl. Bernard<sup>2</sup> :** coupe d'une tête de lapin montrant le trajet de l'aiguille qui détruit le plancher du 4<sup>ème</sup> ventricule cérébral. Cette procédure permet à Cl. Bernard d'induire la présence de glucose dans les urines du lapin, c'est-à-dire d'un diabète puisqu'on définissait le diabète par la présence de glucose dans les urines à son époque.

Cl. Bernard restera sur cette ligne du "diabète-piqûre" ou "diabète nerveux" jusqu'à sa mort en 1878. Pour lui, l'hyperglycémie fait suite à une dilatation des vaisseaux hépatiques entraînant la mobilisation du glycogène. Il avait même envisagé de traiter le diabète par des substances qui agiraient en augmentant la tonicité vasculaire.

## Claude Bernard, explorateur du pancréas

Cl. Bernard avait établi dans ses premiers travaux (1848) que le pancréas, par sa production du suc pancréatique qui est déversé dans l'intestin après le repas, permet la digestion des graisses alimentaires.



### Dessins de Cl. Bernard d'après nature

Ces dessins représentent le pancréas et une partie du mésentère et de l'intestin, chez un chien vivant soumis à l'abstinence depuis 36 heures et chez lequel la sécrétion de suc pancréatique est nulle (figure de gauche), ou chez un chien en digestion au moment où la sécrétion de suc pancréatique est très active (figure de droite). Planches 5 et 6, pages 197, référence 3.

<sup>1</sup> R. Habert *Le génie de Claude Bernard*. Journal de l'ACB n°8, 2024, p 1-4.

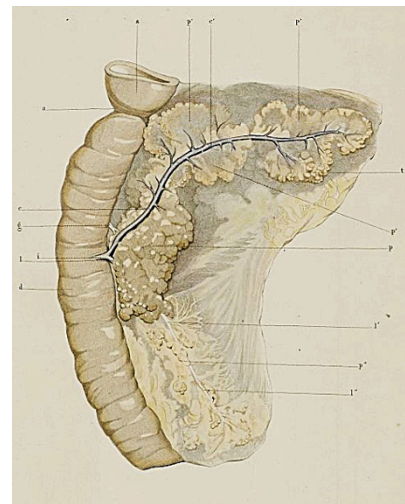
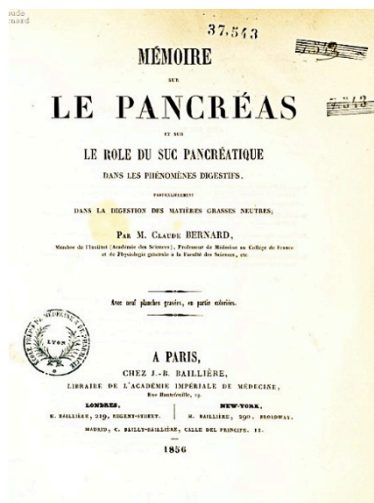
<sup>2</sup> C. Bernard *Leçons de physiologie expérimentale appliquée à la médecine*. Paris, Baillière, 1855, T1, Fig 17, p 301.

<sup>3</sup> C. Bernard *Mémoire sur le pancréas et sur le rôle du suc pancréatique dans les phénomènes digestifs*. Paris, Baillière, 1856.

Lors de ces études, Cl. Bernard pratiqua chez le chien ce qu'il appelait des "pancréatectomies" (par abus de langage), en obstruant mécaniquement les canaux pancréatiques par injection de graisses. Ses notes indiquent qu'il observa systématiquement une atrophie du tissu pancréatique, des troubles de la digestion des graisses et des complications chirurgicales.

Quant à la survenue d'un éventuel diabète (rétrospectivement très peu probable, dans ces conditions expérimentales particulières ...), il ne pouvait le détecter puisque Cl. Bernard ne mesura jamais la concentration de glucose dans les urines des chiens opérés<sup>3</sup>. Cl. Bernard a ainsi conclu que le rôle du pancréas était de digérer les graisses sans découvrir sa fonction endocrine, et que le diabète était dû à un désordre du système nerveux qui provoque une exacerbation de la sécrétion de glucose d'origine hépatique.

La "diabète-piqûre" s'imposa aux cliniciens pour 20 ans.



**Figure de gauche :** couverture de l'ouvrage rassemblant les réflexions de Cl. Bernard sur le pancréas et sur le rôle du suc pancréatique (1856) (référence 3).

**Figure de droite :** dessin de Cl. Bernard d'après nature représentant un "pancréas altéré par suite d'une injection de graisse dans les conduits pancréatiques chez un chien qui fut tué 23 jours après l'opération et après avoir présenté les symptômes propres aux maladies du pancréas. Le pancréas a diminué considérablement de volume ; son tissu est très altéré surtout dans la partie inférieure où la portion glandulaire a à peu près disparu" (texte de Cl. Bernard). (Planche 9, page 199, référence 3).

## Claude Bernard, passe à côté de l'origine pancréatique du diabète et donc de la découverte de l'insuline

En 1877, le clinicien parisien Lancereaux a défendu l'idée que le diabète chez l'homme est la conséquence d'une altération du pancréas. Il est intéressant de signaler à ce propos que Lancereaux avait demandé fin 1877 à Cl. Bernard une expérimentation consistant à supprimer chirurgicalement le pancréas, expérience qui ne sera malheureusement pas effectuée puisque Cl. Bernard est alors gravement malade et décèdera le 10 février 1878. Pour preuve, "pour donner à sa découverte l'appui expérimental, il en a fait part à Cl. Bernard et ce grand physiologiste se proposait de détruire ou d'extirper le pancréas chez les animaux, lorsque la mort vint interrompre ses travaux"<sup>4</sup>.

Il faut attendre les années 1890, pour que l'expérience soit réalisée. En septembre 1889, Minkowski et von Mering à Strasbourg, rapportèrent que la pancréatectomie chirurgicale chez le chien provoquait un diabète sévère. En 1893, Laguesse à Lille affirma que le diabète post-pancréatectomie était dû à la conséquence directe de la disparition des îlots auxquels il donna le nom de Langerhans, en hommage à celui qui les avait décrits en 1869.

<sup>4</sup> E. Lancereaux *Notice sur les travaux scientifiques*. Paris, Paris, Typographie Chamerot et Renouard, 1901, 111 p.

Dès lors, la théorie pancréatique de Lancereaux/Laguesse va balayer l'hypothèse neurogénique du diabète qui sera abandonnée. La démonstration du pouvoir anti-hyperglycémiant du produit de sécrétion des îlots (l'insuline) aboutira à Toronto en 1921, avec le triomphe de Best et Banting [5]. Mais, à ce moment-là, Cl. Bernard est mort depuis 43 ans ...

En réalité, la théorie du diabète nerveux traduit ce que l'on appelle aujourd'hui un biais d'interprétation des résultats : l'hyperglycémie induite par la piqûre du plancher du 4ème ventricule, aussi impressionnante que brève, n'a pas grand-chose de commun avec celle du diabète (qui se définit par son caractère chronique). La piqûre expérimentale induit, en fait, la libération par la médullo-surrénale d'une hormone (l'adrénaline), et c'est cette hormone qui active une glycolyse hépatique aiguë. Cette interprétation était évidemment hors de portée de Cl. Bernard, puisque le concept du contrôle du fonctionnement par les hormones ne sera découvert qu'au début du 20<sup>ème</sup> siècle.

## Ce qu'il reste des propositions de Claude BERNARD dans notre conception contemporaine de la physiopathologie du diabète

La démonstration par Cl. Bernard qu'un animal carnivore comme le chien (avec un régime alimentaire essentiellement protéique), fabrique du sucre dans son foie, est tout à fait révolutionnaire à l'époque. Ce sucre est stocké dans le foie sous la forme du glycogène, et même si le régime alimentaire est totalement dépourvu de sucre, le foie est donc capable de libérer du glucose. De nos jours, ces phénomènes sont désignés sous le nom de néoglucogenèse (fabrication du glucose à partir de nutriments non glucidiques, notamment d'acides aminés), et de néoglycogénogenèse (synthèse de glycogène à partir de ces nutriments). On sait maintenant que lors du diabète, la néoglucogenèse est anormalement forte et qu'elle contribue ainsi à l'hyperglycémie chronique. C'est le travail de Cl. Bernard qui a jeté les bases de cette notion d'hyperproduction hépatique de glucose au cours du diabète <sup>5, 6</sup>.

L'autre message important laissé par Cl. Bernard émane de son idée que l'hyperglycémie du diabétique est due à un dysfonctionnement du système nerveux. Aujourd'hui, on sait que le système nerveux central et en particulier l'hypothalamus, est l'un des éléments clés du maintien de la glycémie et que des perturbations de son fonctionnement contribuent à la pathogenèse du diabète.

**En conclusion**, bien que Cl. Bernard ait créé des paradigmes essentiels pour la physiopathologie du diabète, la découverte de l'insuline était hors de portée pour lui, car elle nécessitait des avancées conceptuelles et des méthodes d'histologie et d'extraction des composés chimiques tissulaires qui n'étaient pas encore disponibles à son époque.

*Remerciements au Dr J Chevallier et au Pr R Habert pour leurs relectures et leurs conseils pertinents.*

\* Bernard Portha est Professeur agrégé de Biologie, Professeur émérite de Physiologie à l'Université Paris-Cité, ancien Directeur d'une Unité de recherche CNRS, ancien Président du Conseil Scientifique du Département Alimentation Humaine de l'INRAE. Il est Secrétaire de l'Association Claude Bernard.

### **Pour adhérer à l'Association Claude Bernard :**

- en ligne sur le site de l'ACB : <https://association-claudebernard.fr/>

- par courrier postal à adresser à l'Association C. Bernard, 414 Route du Musée, 69640 St Julien Précisez : Nom, Prénom, Date de naissance. Adresse mail, Adresse postale, Profession. Adhésion individuelle : 20 € - Adhésion Duo : 30 € - Etudiants, RSA, Non-imposables: 5 €.

<sup>5</sup> B. Portha, B. *Physiopathologie du diabète. Mécanisme d'une pandémie silencieuse*. Elsevier Masson, 2022, 331 p.

<sup>6</sup> D. Lippi, D. Caleri, A. Bucalossi, C. Rotella *The role of liver in glucose homeostasis in type 2 diabetes : The modernity of Claude Bernard's studies*. Diab Metab Rev, 1994, 10: 63-74.