

Paul Bastenie et la recherche en diabétologie à l'ULB

W. J. Malaisse

Département de Biochimie, Faculté de Médecine, ULB

RESUME

Le présent article concerne la contribution du Professeur Paul A. Bastenie, en tant que Chef du Département de Médecine à l'Hôpital Saint-Pierre et de Directeur du Laboratoire de Médecine expérimentale à l'Université libre de Bruxelles, dans le domaine de la diabétologie, en particulier le rôle de l'insuline dans l'homéostasie glucidique. Le travail expérimental pris en considération couvre la période de 1955 à 1974. Il comporte non seulement trois traités contribués par Bastenie, mais également des investigations fondamentales et cliniques telles que celles présentées à l'Université libre de Bruxelles dans huit thèses d'agrégation de l'enseignement supérieur. Celles-ci concernent la mesure de l'assimilation de glucose (V. Conard), la mesure de l'activité de l'insuline chez l'homme (J.R.M. Franckson), les mécanismes d'action des drogues hypoglycémiantes (R. Bellens), le métabolisme énergétique de l'enfant (H. Loeb), la sécrétion insulinaire in vitro (W. Malaisse), le passage capillaire de l'insuline (E. Rasio), le métabolisme extra-hépatique des corps cétoniques in vivo (E.O. Balasse) et l'emploi des insulines radioiodées comme traceurs en biologie (H.A. Ooms).

Rev Med Brux 2018 ; 39 : 116-25

ABSTRACT

The present chapter deals with the contribution of Professor Paul A. Bastenie, as Chief of the Department of Medicine of the Saint-Pierre Hospital and Director of the Laboratory of Experimental Medicine at Brussels Free University, in the field of diabetes with emphasis on the role of insulin in glucose homeostasis. The knowledge and experimental work under consideration is covering the period from 1955 to 1974. They entail not only three treatises contributed by Bastenie but also fundamental and clinical investigations, such as those presented in eight doctoral dissertations submitted for aggregation examination at Brussels Free University. These theses are dealing with the measurement of glucose assimilation (V. Conard), the measurement of insulin activity in men (J.R.M. Franckson), the mechanisms of action of hypoglycemic drugs (R. Bellens), the study of energy metabolism in children (H. Loeb), the study of insulin secretion in vitro (W. Malaisse), the distribution of insulin in body fluids as influenced by the permeability and structure of blood capillaries (E. Rasio), the regulation of the extra-hepatic metabolism of ketone bodies in anesthetized dogs (E.O. Balasse) and the use of radioiodinated insulin as tracers in biology (H.A. Ooms).

Rev Med Brux 2018 ; 39 : 116-25

Key words : P.A. Bastenie, Université libre de Bruxelles (ULB), diabetology

INTRODUCTION

Paul Bastenie est né à Anvers en 1906. Diplômé Docteur en Médecine avec grande distinction à l'Université libre de Bruxelles en 1931, il occupa successivement les fonctions d'assistant universitaire à la Clinique médicale de l'Hôpital Saint-Pierre en 1933, d'adjoind à la même clinique en 1939, de titulaire de la Clinique médicale de l'Hôpital Brugmann en 1946 et

enfin de Chef du Service de Médecine de l'Hôpital Saint-Pierre et Directeur du Laboratoire de Médecine expérimentale rattaché au même service de 1955 à 1972.

Dans le remarquable éloge académique du Professeur Bastenie, membre titulaire et ancien président de l'Académie royale de Médecine de Belgique, prononcé à cette même académie par le

Professeur Jean Lequime le 27 septembre 1986, l'évocation de l'œuvre scientifique de Paul Bastenie porta essentiellement, mais non pas exclusivement, sur la pathologie thyroïdienne. Dans le même éloge cependant, la richesse des travaux de Bastenie dans d'autres domaines tels que l'hypertension, le syndrome adrénogénital, le diabète et la malnutrition est dûment soulignée¹. A cet égard, le présent article représente en quelque sorte le prolongement du propos présenté par le Professeur Lequime, l'accent étant placé sur les travaux de Bastenie concernant principalement l'insuline. Le présent article n'a nullement la prétention de couvrir de manière exhaustive l'œuvre de Bastenie dans le domaine du métabolisme glucidique et de la régulation de la sécrétion d'insuline. Bien au contraire, c'est dans une perspective illustrative que l'accent est placé sur certaines de ces contributions scientifiques.

QUELQUES LIVRES DE PAUL A. BASTENIE CONCERNANT LE DIABETE ET LES MALADIES ENDOCRINIENNES

En 1956, Paul Bastenie publie une monographie intitulée " Cortico-surrénale et diabète humain ". Dédié au Professeur Govaerts en tant que l'un des promoteurs de l'investigation expérimentale dans le domaine de la clinique, cet ouvrage comporte à sa page de garde une citation de Peters parue en 1954 et que l'on peut résumer comme suit : " *To no other field than human physiology or pathology is Pope's line 'The proper study of mankind is man' more appropriate* ". Cette monographie comporte 18 chapitres allant des " Considérations générales sur la physiologie pathologique du diabète " aux " Conclusions générales, faits et hypothèses "2. En 1969, Bastenie, Copinschi et Malaisse publient un ouvrage intitulé " Les hypoglycémies. Diagnostic et traitement dans la pratique médicale ". Cet ouvrage couvre tant les notions fondamentales que les aspects cliniques relatifs aux hypoglycémies³. Enfin, en 1974, Bastenie et 16 de ses collaborateurs contribuent au Traité de Biologie Appliquée, un ouvrage concernant l'exploration fonctionnelle de la thyroïde, des parathyroïdes et de l'appareil ultimobranche, des cortico-surrénales, des médullo-surrénales, des ovaires, des testicules, des états intersexués, du pancréas endocrine, du système hypothalamo-hypophysaire, des syndromes pluriglandulaires et des états de croissance anormale⁴.

ASSIMILATION DU GLUCOSE

En 1955, Victor Conard présentait son mémoire d'agrégation de l'enseignement supérieur basé sur un travail mené à la Clinique médicale de l'Hôpital Brugmann sous la direction du Professeur Bastenie et au Laboratoire de Pharmacodynamie de l'Université libre de Bruxelles dirigé par le Professeur La Barre. Intitulé " Mesure de l'assimilation du glucose. Bases théoriques et applications cliniques "5, ce travail avait pour but de définir et de mesurer l'assimilation glucidique chez l'homme, dans les conditions normales et pathologiques.

Après avoir considéré les conceptions alors actuelles sur le métabolisme glucidique, cet ouvrage portait d'abord sur les procédés cliniques de mesure de la tolérance glucidique, telles que l'épreuve d'hyperglycémie *per os* et l'épreuve d'hyperglycémie par voie veineuse. L'étude de la courbe d'hyperglycémie après surcharge glucidique intraveineuse rapide conduisait à proposer un coefficient d'assimilation du glucose (K) au départ des glycémies enregistrées pendant 120 minutes après une administration de glucose chez des sujets à jeun depuis quinze heures environ, l'injection de glucose étant proportionnée au poids corporel, à savoir 0,66 ml d'une solution de glucose à 50 % (50 g/100 ml) par kg de poids corporel. Les valeurs de la glycémie (C) au cours du temps (t) suivait une décroissance exponentielle selon l'équation $C = A \cdot e^{-kt}$. L'extrapolation de la droite semi-logarithmique au temps zéro de l'épreuve (A) fournissait, compte tenu de la glycémie avant l'administration de glucose (Co) et de la quantité de glucose injectée (Q), un volume de diffusion (V) estimé selon l'équation $V = Q/(A - Co)$. Ce volume de diffusion du glucose était virtuellement identique au volume extracellulaire mesuré par la méthode au thiocyanate de sodium.

L'analyse de divers facteurs susceptibles d'affecter l'assimilation glucidique peut se résumer comme suit. D'abord, des expériences menées chez l'homme ou le chien indiquaient que le coefficient d'assimilation du glucose, de même que le volume de distribution de l'hexose, restaient invariables quelle que soit la dose de glucose administrée. De même, l'assimilation du glucose n'est pas influencée par des modifications de l'hydratation des sujets examinés. Par contre, l'administration simultanée de glucose et d'insuline accélérât considérablement l'assimilation de l'hexose. Enfin, en effectuant deux épreuves d'hyperglycémie chez le même sujet à quelques jours ou quelques mois d'intervalle, l'on observa que le coefficient d'assimilation du glucose représente une valeur stable ne se modifiant pas au cours du temps chez un individu donné.

Le dernier chapitre de l'ouvrage de Conard portait sur les applications cliniques de la mesure de l'assimilation glucidique. La répartition des coefficients K fut d'abord établie chez 75 sujets normaux âgés de 14 à 66 ans, Les résultats obtenus chez les sujets normaux furent alors comparés à ceux récoltés chez 24 sujets âgés de 63 à 88 ans (72 ± 5 ans). Considérant l'ensemble des résultats individuels, une diminution progressive de l'assimilation glucidique en fonction de l'âge fut dûment documentée.

Chez 90 patients âgés de 15 à 79 ans dont le diabète avait été reconnu de façon formelle, le coefficient d'assimilation moyen ne dépassait pas 0,54 avec un écart quadratique de 0,20. Des observations complémentaires furent menées notamment chez 21 patients présentant une affection hépatique, 55 sujets atteints d'une affection chronique cachectisante, 20 femmes enceintes comparées à 11 femmes normales du même âge, 30 sujets obèses et 10 patients

présentant une hypertension artérielle.

A titre d'exemple, l'on soulignera que, dans un travail ultérieur, effectué en collaboration avec Conard, Franckson, Bellens et Malaisse et présenté par Bastenie en 1963 à l'Académie royale de Médecine de Belgique, l'influence de l'obésité sur l'épreuve d'hyperglycémie par voie intraveineuse fut examinée par comparaison des résultats obtenus chez 175 sujets normaux âgés de 15 à 88 ans et chez 91 patients obèses dont l'âge moyen ($40,6 \pm 15,4$ années) ne diffère pas significativement de celui des sujets normaux ($42,7 \pm 17,4$ années). Dans les deux groupes, l'on observait une régression statistiquement significative du coefficient d'assimilation en fonction de l'âge. L'analyse par covariance selon Snedecor documentait que les deux droites de régression obtenues chez les sujets normaux et obèses pouvaient être considérées comme parallèles, mais que leur écart était hautement significatif ($p < 0.001$). Ces résultats démontrent donc que l'âge a la même influence sur l'assimilation glucidique chez l'obèse et chez le sujet normal, mais que celle-ci est systématiquement plus faible chez l'obèse que chez un sujet normal du même âge⁶.

L'épreuve d'hyperglycémie par injection intraveineuse de glucose a permis d'appréhender les modifications de l'assimilation tissulaire du glucose, par exemple en fonction de l'âge et en cas d'excès pondéral.

ACTIVITE DE L'INSULINE CHEZ L'HOMME

La deuxième contribution majeure en diabétologie menée à la Clinique médicale et au Laboratoire de Médecine expérimentale de l'Hôpital Saint-Pierre sous la direction de Bastenie concernant le métabolisme glucidique fit l'objet du mémoire d'agrégation de l'enseignement supérieur présenté par Franckson en 1958 sous le titre " Mesure de l'activité de l'insuline chez l'homme. Analyse de l'épreuve d'hypoglycémie "7. Cet ouvrage comporte quatre parties.

La première partie concerne la description des techniques utilisées, l'étude mathématique et statistique de la courbe d'hypoglycémie et la validité d'un coefficient i comme critère de l'activité de l'insuline exogène. L'épreuve d'hypoglycémie comporte, après un premier prélèvement pour mesure de la glycémie initiale, l'injection rapide intraveineuse de 0,1 unité d'insuline par kg de poids corporel suivie de prélèvements sanguins effectués de 5 en 5 minutes, pendant une période de 30 à 60 minutes. Une épreuve combinée glucose-insuline comporte l'injection intraveineuse rapide de glucose (0,33 g par kg de poids corporel) suivie immédiatement de celle d'insuline (0,1 unité par kg). L'évolution de la glycémie consécutive à l'injection intraveineuse rapide d'insuline présente trois segments. Le premier segment s'étend sur environ 5 minutes, pendant lesquelles la concentration glucidique ne varie pratiquement pas. Le

deuxième segment consiste en une descente brutale de la glycémie pendant 20 à 30 minutes. Enfin, le troisième segment comporte une réascension de la glycémie. L'analyse mathématique des mesures de glycémie au cours du second segment mentionné ci-dessus a révélé chez 20 sujets deux types de formule. Chez 8 des 20 sujets, l'évolution de la glycémie (C) en fonction du temps (t) se traduit par une exponentielle simple répondant à l'équation $C = be^{-it}$, équation dans laquelle b est l'ordonnée à l'origine, e la base des logarithmes népériens et i la tangente à l'origine. Chez les 12 autres sujets, l'équation $C = at + be^{-it}$ prévaut, le terme at se référant à la superposition d'un phénomène croissant linéaire. L'interprétation de cette analyse mathématique indique que la chute de la glycémie provoquée par l'injection intraveineuse rapide d'insuline est la résultante de deux phénomènes agissant en sens inverse. Le phénomène exponentiel se réfère à l'assimilation du glucose induite par l'insuline exogène. Le deuxième phénomène observé chez plus de la moitié des sujets normaux étudiés correspond à une libération de glucose dans le sang, le facteur a pouvant être qualifié de débit glucosé résiduel. La validité de l'indice i comme critère de l'activité de l'insuline exogène fut documenté d'une part par l'indépendance chez 40 sujets normaux du coefficient K trouvé au cours d'une épreuve d'hyperglycémie par voie veineuse et le coefficient i établi par l'épreuve d'hypoglycémie insulinique et, d'autre part, par l'absence de corrélation significative chez les mêmes 40 sujets entre l'indice i et la mesure de glucose métabolisable, celle-ci étant estimée en multipliant l'espace de diffusion du glucose (épreuve d'hyperglycémie) par la glycémie au début de l'épreuve d'hypoglycémie.

La deuxième partie du travail concernait essentiellement la relation entre la vitesse d'assimilation du glucose et la masse de l'hexose métabolisable, d'une part, et la quantité d'insuline injectée, d'autre part.

La troisième partie s'adressait à la validité du facteur a en tant que mesure du débit glucosé résiduel.

Enfin, la quatrième partie portait sur les études menées chez les sujets diabétiques tant à l'égard de la relation entre le coefficient d'assimilation K et l'indice i qu'à propos de l'étude du débit glucosé résiduel chez ces sujets diabétiques. Ces considérations permettaient l'application des résultats des épreuves d'hyper- et d'hypoglycémie à l'étude de la physiopathologie du diabète.

Les mesures de la glycémie après injection intraveineuse permettent de dégager deux paramètres distincts illustrant les effets de l'insuline sur la captation tissulaire du glucose, d'un part, et sur le débit hépatique résiduel de l'hexose, d'autre part.

DEBIT GLUCOSE HEPATIQUE

Dans les travaux ultérieurs à sa thèse

d'agrégation, Franckson et ses collaborateurs se sont orientés vers la mesure du débit glucosé hépatique chez des chiens anesthésiés. Des cathéters sont introduits dans la veine portale, dans l'artère et la veine fémorales, dans la veine saphène contralatérale pour administration de la bromosulphthaléine en vue de l'estimation du flux hépatique et, enfin, via la veine jugulaire droite dans les veines hépatiques gauche et droite. La vitesse de disparition du glucose était jugée par administration de [$1\text{-}^{14}\text{C}$]glucose. Par exemple, dans une étude, les chiens recevaient après une période contrôle basale de 30 minutes du sérum anti-insulinique de cobaye par voie intraveineuse. Deux heures après cette injection, de l'insuline était administrée également par voie intraveineuse. Dans la majorité des chiens, le sérum anti-insulinique provoquait une hyperglycémie accompagnée d'une augmentation du débit glucosé hépatique et une réduction de l'utilisation tissulaire du glucose. L'administration ultérieure d'une dose suffisante d'insuline restaurait une glycémie normale, provoquait une diminution de la production hépatique de glucose et un accroissement de l'utilisation du glucose, ces paramètres se rapprochant alors des valeurs basales^{8,9}.

L'administration intraveineuse de sérum anti-insulinique et/ou d'insuline à des chiens anesthésiés a permis de préciser l'effet de cette hormone sur le débit hépatique de glucose.

MESURE DE L'ACTIVITE INSULINIQUE DU SERUM ET DOSAGE DE L'INSULINE PLASMATIQUE

Dans les travaux ultérieurs considérés ci-dessous, l'activité insulinique du sérum fut mesurée par diverses méthodes *in vitro*, à savoir (1) la captation du glucose par des fragments de tissu adipeux de rat¹⁰, (2) une méthode manométrique de mesure de l'activité insulinique en l'absence ou présence de sérum anti-insulinique¹¹ et (3) les effets des échantillons plasmatiques sous considération sur différents paramètres du métabolisme glucidique d'hémidiaphragmes de rat.

Il fut d'abord documenté que la captation de glucose par les hémidiaphragmes n'était pas proportionnelle à leur poids, que ce soit en l'absence ou présence d'insuline. La captation de glucose exprimée relativement au poids des échantillons musculaires diminuait progressivement en fonction de ce poids. Une telle réduction était encore présente, mais de manière beaucoup moins marquée, si la captation de glucose était exprimée en fonction de la surface des hémidiaphragmes. Enfin, la captation de glucose ne subissait plus de variation systématique lorsqu'elle était exprimée relativement au logarithme du poids des hémidiaphragmes. Ce nouveau mode d'expression réduisait de plus que moitié la dispersion des résultats individuels.

Dans l'étape suivante, il fut documenté que la chute de la concentration glucidique (G) du milieu d'incubation en fonction du temps d'incubation (t)

répondait à l'équation suivante: $G = G_0 \cdot e^{-Kt}$, équation dans laquelle G_0 représente l'extrapolation de la droite semi-logarithmique au temps zéro, e la base des logarithmes népériens et K une constante. Sauf chez des rats âgés, la captation de glucose ne se modifiait pas au cours de 3 incubations successives d'une durée de 45 minutes chacune. A des concentrations croissantes de glucose (50, 100, 200, 300, 500 et 1.000 mg/100 ml), la quantité de glucose captée après 90 minutes d'incubation (C) augmentait en fonction de la concentration en glucose du milieu (G), selon l'équation $C = C_{\max} (1 - e^{-aG})$. Enfin, à une concentration donnée d'insuline, l'augmentation de la captation du glucose par rapport à la valeur basale correspondante était virtuellement identique aux concentrations initiales de glucose allant de 50 à 300, 500 et 1.000 mg/100 ml.

Une troisième étape de cette étude portait sur une comparaison entre différents effets métaboliques de l'insuline. L'effet insulinique maximal, exprimé par rapport à la valeur basale correspondante était le plus marqué dans le cas de la synthèse de glycogène radioactif au départ de [$U\text{-}^{14}\text{C}$]glucose et le moins marqué dans le cas de la captation du [$U\text{-}^{12}\text{C}$]glucose, avec une valeur intermédiaire dans le cas de l'incorporation globale de [$U\text{-}^{14}\text{C}$]glucose. Dans les 3 cas, cependant, et quelle que soit la concentration initiale en glucose (50, 300 ou 500 mg/100 ml), le coefficient angulaire (K) de la droite semi-logarithmique représentative de l'effet insulinique (D) de concentrations croissantes d'insuline (H), estimé selon l'équation $D = D_{\max} (1 - e^{-KH})$, fournissait des valeurs très voisines l'une de l'autre, quel que soit le paramètre métabolique considéré ou la concentration initiale de glucose du milieu d'incubation. Cette observation est compatible avec l'hypothèse que le site d'action fondamentale de l'insuline est localisé à la membrane cellulaire.

Une série complémentaire d'expériences faisant appel à de la radioinsuline marquée à l'iode 131 montrait que la fixation de l'hormone était proportionnelle tant à la surface des hémidiaphragmes qu'à la concentration de radioinsuline (10 à 16^6 mU/ml). Il y avait une dissociation complète entre la fixation tissulaire de la radioinsuline et son effet métabolique, ce dernier atteignant sa valeur maximale à une concentration d'insuline proche de 10^3 mU/ml. Néanmoins, le sérum anti-insulinique de cobaye causait à concentrations croissantes une chute progressive de la fixation tissulaire de l'insuline et de son effet biologique sur la captation de glucose par les hémidiaphragmes.

Enfin, l'étude de la cinétique des échanges de l'iodoinsuline entre le milieu d'incubation et le tissu musculaire mettait en évidence, tant dans la fixation tissulaire de l'hormone en fonction du temps d'exposition à la radioinsuline que lors du détachement de la radioinsuline en fonction du temps de lavage, l'existence de deux phénomènes distincts. Un phénomène précoce régissait la fixation de l'insuline ou son détachement pendant les 10 premières minutes des expériences. Il répondait à des équations

exponentielles tant lors de l'exposition des hémidiaphragmes à la radioinsuline que lors du lavage. Un second phénomène tardif et lent devenait apparent dans les expériences de fixation à partir de la dixième minute d'incubation. Ces constatations et d'autres données expérimentales amenaient à proposer que le phénomène rapide correspondait à un mécanisme physique d'adsorption ou désorption, tandis que l'hypothèse d'un processus de diffusion endocellulaire était avancée pour le phénomène lent. Bref, un modèle biophysique simple était proposé : une membrane, siège des mécanismes d'adsorption et de désorption, séparerait le milieu d'incubation d'un autre compartiment endocellulaire¹².

Il convient de souligner que ces méthodes mesurant l'activité insulinaire ou le contenu en insuline des échantillons pris en considération n'informent pas nécessairement sur le débit sécrétoire d'insuline *in vivo*. Par exemple, dans un travail effectué par Rasio, Malaisse, Franckson et Conard, les mesures de l'activité insulinaire du sérum par la graisse épидидymaire ou l'hémidiaphragme de rat, ainsi que le dosage radioimmunologique de l'insuline, ne décelaient aucune modification évidente de la concentration d'insuline circulante chez des sujets humains normaux au cours d'un exercice musculaire de 16 minutes effectué sur une bicyclette ergométrique¹³. Un travail ultérieur effectué chez des rats injectés de sérum anti-insulinaire démontrait cependant que les chocs électriques, la nage forcée ou l'administration d'adrénaline diminuait considérablement le débit sécrétoire d'insuline, l'effet de la nage forcée étant aboli par une administration préalable de phentolamine.

Sur base d'expériences menées *in vitro* sur des diaphragmes de rat et destinées à mesurer l'activité insulinaire d'échantillons biologiques, il s'est avéré que le site d'action de l'insuline se situe au niveau de la membrane cellulaire, sans ignorer l'accès de l'hormone au compartiment endocellulaire.

LE COMA HYPEROSMOLAIRE

Dans le cadre des investigations concernant la réponse glycémique à l'injection intraveineuse rapide de glucose, une étude fut entreprise en 1961 par Franckson *et al.* afin de suivre les modifications hydrodynamiques secondaires à une telle injection. Dans un travail réalisé en 1959-1962, une autre recherche visait à étudier les variations des mêmes facteurs, à savoir les modifications des volumes plasmatiques et extracellulaires et du débit cardiaque au cours de perfusions glucosées de longue durée tendant à reproduire les conditions glycémiques rencontrées dans le coma hyperosmolaire. A cette époque, De Graeff venait de rapporter ses premières observations de " déshydratation hypertonique dans le diabète sucré " ¹⁴.

Ce travail comportait l'administration intra-veineuse pendant 4 à 8 heures d'une solution

hypertonique de glucose (50 g par 100 ml) à des chiens anesthésiés au pentobarbital sodique, à la dose de 3 g par kg de poids corporel par heure. Les paramètres mesurés concernaient les données hydrodynamiques, tenant compte essentiellement (1) des variations pondérales, (2) du volume urinaire, (3) de la mesure du volume extracellulaire par l'espace de diffusion du thiocyanate, (4) de l'estimation du bilan hydrique global, (5) des mesures de l'hématocrite témoignant des variations de la volémie, (6) de la déshydratation cellulaire estimée indirectement par la différence entre le bilan hydrique global et la variation de l'espace thiocyanate, (7) la perte hydrique insensible (PHI), (8) du débit cardiaque et temps circulatoire d'apparition mesurées par la méthode au radiophosphore, (9) de la saturation relative en oxygène des sangs artériel et veineux, (10) de la pression artérielle et (11) des enregistrements électrocardiographiques.

Outre les modifications de la glycémie et du taux sanguin d'acide lactique, l'effet de l'hyperglycémie prolongée sur le métabolisme glucidique des chiens perfusés était jugé par la mesure de paramètres tels que (1) la différence artério-veineuse en glucose sanguin, (2) le calcul de la quantité (M) de glucose capté par les tissus en 60 minutes, et enfin (3) le rendement de l'assimilation glucidique (R), c'est à dire le rapport entre la quantité de glucose capté par les tissus (M) et la quantité présente dans l'organisme. Un fait saillant fut la corrélation négative entre un tel rendement (R) et la glycémie pendant la période allant de la deuxième heure à la fin des perfusions glucosées.

Par ailleurs, les mesures du volume urinaire (V) et de la concentration urinaire de glucose (U) permettant de calculer la quantité de glucose excrété (U.V), celle-ci put être liée heure par heure à la clairance de l'inuline (Cin), à la concentration plasmatique moyenne de glucose (P) et à la quantité maximale du glucose réabsorbée par les tubes rénaux (Tmg) selon la formule $U.V = (Cin.P) - Tmg$. Considérant la valeur moyenne du Tmg chez le chien (à savoir 12,61 mg/ml par kg de poids corporel), la clairance de l'inuline (Cin) qui représente la filtration glomérulaire peut être estimée comme suit $Cin = [(U.V) + Tmg]/P$. La confrontation de ces flux glomérulaires et des débits cardiaques montrait l'existence d'un parallélisme entre ces deux séries de valeurs. En fait, lorsque les mesures de ces deux dernières variables effectuées au cours des perfusions glucosées étaient examinées relativement à la valeur initiale trouvée chez le même chien, une analyse effectuée lors de la rédaction du présent article indiquait une corrélation significative ($r = + 0,4801$; $n = 19$; $p < 0,05$) entre flux glomérulaire et débit cardiaque. En d'autres mots, l'ascension progressive de la glycémie sous apport constant de l'hexose semble donc due, en partie du moins, à la réduction du débit cardiaque entraînant une diminution de la fuite rénale de glucose. Celle-ci, en entretenant et en accroissant l'hyperglycémie est responsable de l'apparition d'un cercle vicieux.

Une troisième série de données expérimentales

concernait les troubles électrolytiques secondaires à la perfusion glucosée de longue durée. La glycosurie s'accompagnait d'une importante déperdition hydrique, avec une valeur extrême s'élevant à 600 millilitres d'urine en une heure. Il existait une relative inverse entre l'osmolarité urinaire et le volume urinaire horaire. Les mesures de l'excrétion horaire de sodium (mEq par heure) permettaient d'isoler deux périodes dans l'évolution de l'élimination urinaire du sodium au cours des perfusions glucosées. En effet, la pente de la droite de régression du flux sodique par rapport au flux hydrique était environ 5 à 6 fois plus élevée pendant les trois premières heures de perfusion que pendant la période tardive, à savoir à partir de la quatrième heure jusqu'à la fin des expériences. De même, la concentration plasmatique de sodium qui s'abaissait d'environ 10 mEq par litre pendant les deux premières heures de perfusion présentait ensuite une réascension vers les valeurs contrôle, du moins chez les chiens présentant un bilan hydrique cumulatif franchement négatif. L'excrétion urinaire du potassium diminuait progressivement pendant la perfusion glucosée. Une corrélation positive hautement significative prévalait entre le flux urinaire de potassium et la concentration plasmatique du même cation. Néanmoins, un appauvrissement progressif en potassium était observé au cours des perfusions que ce soit pour l'organisme entier ou le pool extracellulaire.

Enfin, la déshydratation cellulaire progressive, estimée par la différence entre le bilan hydrique horaire et la variation correspondante de l'espace thiocyanate, coïncidait avec une augmentation également progressive tant de l'osmolarité globulaire (jugée par le contenu érythrocytaire en Na^+ et K^+) que de l'osmolarité extracellulaire (jugée par les concentrations plasmatiques de glucose, sodium et potassium), de la température rectale et de la fréquence respiratoire. De plus, la perte hydrique insensible passait d'une valeur horaire moyenne de $0,9 \pm 0,5$ g par kg de poids corporel pendant les quatre premières heures de perfusion à une valeur moyenne de $3,8 \pm 0,5$ g par kg de poids au-delà de cette quatrième heure.

Incidentement, les quatre publications considérées ci-dessus et publiées en 1962-1963 firent ultérieurement, en 1975, et sur invitation, l'objet d'une présentation aux Journées annuelles de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu à Paris¹⁵. Dans cette présentation, l'accent fut mis notamment sur la séquence d'évènements causés par l'hyperglycémie soutenue et comportant une hyperhydratation extracellulaire et une diurèse osmotique conduisant conjointement à la déshydratation cellulaire, l'hyperthermie avec polypnée thermique réactionnelle et, dès lors, l'aggravation de la déshydratation globale par augmentation de la perte hydrique insensible.

Un modèle expérimental mené chez des chiens anesthésiés a fourni des renseignements essentiels à la compréhension de la physiopathologie du coma hyperosmolaire, en particulier les troubles ioniques, la déshydra-

tation cellulaire et l'adaptation du débit cardiaque.

MECANISMES D'ACTION DES SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS

Le troisième mémoire présenté en vue de l'obtention du titre d'agrégé de l'enseignement supérieur est intitulé " Contribution à l'étude du mécanisme d'action des drogues hypoglycémiantes "10. Cet ouvrage comporte essentiellement (1) l'analyse de l'hypoglycémie induite par l'administration intraveineuse de carbutamide chez le chien anesthésié au nembutal et la comparaison avec l'évolution de la glycémie après injection intraveineuse d'insuline, (2) l'effet des doses croissantes de carbutamide, de tolbutamide ou d'insuline sur l'assimilation glucidique, (3) l'influence de deux doses successives de drogues hypoglycémiantes sur la glycémie et sur l'assimilation glucidique, (4) les variations du pouvoir insulinique du sérum et du contenu pancréatique en insuline après une et deux doses de carbutamide, (5) la démonstration des propriétés insulino-libératoires des drogues hypoglycémiantes, (6) la comparaison entre l'effet insulino-sécréteur d'une perfusion glucosée et l'effet insulino-libérateur des drogues hypoglycémiantes, (7) l'influence du carbutamide sur le décours des acides gras non estérifiés du plasma, (8) l'influence directe des drogues hypoglycémiantes sur la consommation tissulaire de glucose, (9) l'influence du carbutamide sur le débit glucosé du foie, (10) l'influence du carbutamide sur la riposte hyperglycémique induite par l'adrénaline et le glucagon, (11) la comparaison entre les effets d'une perfusion portale d'insuline et d'une injection intraveineuse de carbutamide, et enfin (12) l'étude de l'action hypoglycémiante du tolbutamide chez l'homme après administration aiguë.

Ce dernier chapitre concerne la seule étude menée chez l'homme. Il documente, comme déjà observé chez le chien, que l'hypoglycémie induite par injection intraveineuse de tolbutamide est conditionnée par deux mécanismes simultanés et antagonistes, à savoir la disparition du glucose du sang estimé par le coefficient i_s qui traduit la vitesse de pénétration cellulaire du glucose après injection de tolbutamide et un apport linéaire de glucose estimé par le facteur a_s qui reflète le débit glucosé hépatique résiduel. Ce dernier chapitre confirme également que des injections uniques ou successives de tolbutamide augmentent le coefficient d'assimilation glucidique (K) mesuré après surcharge intraveineuse de glucose. Enfin, il illustre que cette dernière augmentation du coefficient d'assimilation glucidique coïncide avec une augmentation du pouvoir insulinique du sérum mesuré à la huitième minute des épreuves d'hyperglycémie.

Les sulfamides hypoglycémiantes restent une pierre angulaire du traitement du diabète non-insulinodépendant. Les mécanismes d'action de ces molécules et leur relation avec la sécrétion d'insuline ont fait l'objet de plusieurs travaux chez l'animal avec étude confirmatoire chez l'homme.

METABOLISME ENERGETIQUE DE L'ENFANT

Dans l'ordre chronologique, la quatrième thèse présentée en vue de l'obtention du grade d'agrégé de l'enseignement supérieur, concernant le métabolisme énergétique, était le mémoire de Loeb intitulé " Contribution à l'étude du métabolisme énergétique de l'enfant. Données physiologiques et applications cliniques ", publié en 1962¹⁶. Après un premier chapitre consacré aux conceptions alors actuelles sur les métabolismes glucidique et lipidique et un deuxième chapitre définissant le matériel et les techniques, les chapitres suivants concernaient l'étude du métabolisme glucidique et lipidique de l'enfant bien-portant. Le dernier chapitre portait sur les applications cliniques, telles que celles menées chez des enfants présentant soit des vomissements périodiques incoercibles, soit des hypoglycémies spontanées par trouble congénital du métabolisme glucidique causées par glycogénose, hypersensibilité à l'insuline, intolérance congénitale à la leucine ou galactosémie et fructosémie congénitales.

Le chapitre III présentait notamment les résultats d'études concernant l'influence d'un jeûne d'une durée variable (six et douze heures) et de la croissance (112 enfants âgés de quinze mois à quinze ans) sur le coefficient d'assimilation glucidique établi au cours d'une épreuve d'hyperglycémie par administration intraveineuse de glucose. La stabilité de ce coefficient d'assimilation glucidique au cours d'épreuves successives et l'accroissement de ce coefficient après administration d'insuline (40 et 200 mU/kg de poids corporel) ou après une épreuve d'hyperglycémie par voie orale étaient également documentés.

L'étude du métabolisme lipidique (chapitre IV) portait essentiellement sur l'influence de l'âge et celle d'un jeûne de durée variable sur le taux plasmatique des acides gras non estérifiés et celui d'acides acétoniques tels que l'acide pyruvique, l'acide acétoisocaproïque et l'acide α -cétoglutarique.

Les applications cliniques documentaient entre autres une diminution du coefficient d'assimilation glucidique et une élévation des taux plasmatiques des acides gras non estérifiés chez les enfants présentant des vomissements périodiques incoercibles, une réduction ou suppression de la vague d'hyperglycémie normalement provoquée par injection intraveineuse de glucose chez 4 enfants atteints de glycogénose avec hépatomégalie considérable, une reprise insuffisante du débit glucosé hépatique après injection d'insuline chez un enfant souffrant d'hypersensibilité à l'insuline et présentant fréquemment des épisodes de coma hypoglycémique, l'existence d'un mécanisme d'hypersecretion d'insuline chez un enfant atteint d'intolérance congénitale à l'insuline et une diminution du débit glucosé hépatique avec chute de la glycémie après administration de galactose ou fructose chez deux enfants présentant soit une galactosémie congénitale soit une intolérance congénitale au fructose.

Ce travail illustre non seulement les modalités d'exploration du métabolisme énergétique, mais encore les particularités et perturbations de ce métabolisme chez l'enfant.

LA SECRETION INSULINIQUE *IN VITRO*

En 1969, le Professeur Bastenie signait la préface d'un ouvrage intitulé " Etude de la sécrétion insulinaire *in vitro* " ¹⁷.

Le premier chapitre de cet ouvrage présentait une nouvelle méthode de mesure de la sécrétion pancréatique d'insuline *in vitro*. L'incubation de fragments pancréatiques en présence de sérum anti-insulinaire permettait d'échapper à la destruction de l'insuline par le tissu pancréatique et la neutralisation partielle des anticorps du sérum anti-insulinaire permettait d'estimer la quantité d'insuline libérée dans le milieu d'incubation. La sécrétion d'insuline pouvait également être mesurée par incubation d'îlots pancréatiques isolés.

Le deuxième chapitre concernait le contrôle métabolique de la sécrétion d'insuline par le glucose et d'autres sucres, les effets des inhibiteurs du métabolisme glucidique, des métabolites glucidiques et non glucidiques et l'effet des ions sur la sécrétion d'insuline provoquée par le glucose.

Le troisième chapitre portait sur le contrôle hormonal de la sécrétion d'insuline, à savoir les effets des agents adrénérgiques, du glucagon, des hormones gastro-intestinales, des agents cholinérgiques et de l'insuline. La fonction insulaire au cours du diabète était ensuite examinée chez le hamster chinois, le rat des sables, la souris db et au cours du diabète expérimental induit chez le rats par l'administration de sérum anti-insulinaire.

Le cinquième chapitre s'adressait aux effets des facteurs diabétiques sur la fonction insulaire. Il concernait notamment les effets de la croissance, de l'hormone de croissance, de la grossesse, des hormones glucocorticoïdes, l'infection, l'obésité, le régime gras, le jeûne, l'hyperinsulinisme, les hormones thyroïdiennes, l'hyperglucagonisme et les mécanismes de la diabétogénèse. Enfin, le sixième et dernier chapitre concernait la pharmacologie de la sécrétion d'insuline, à savoir les effets des sulfamidés hypoglycémisants, des biguanides, du diazoxide et du chlorothiazide.

Cette étude menée *in vitro* par incubation de pièces de pancréas ou d'îlots pancréatiques isolés permet de mieux comprendre la régulation multifactorielle de la sécrétion d'insuline.

PASSAGE CAPILLAIRE DE L'INSULINE

En 1971, Rasio présentait un mémoire intitulé " Passage capillaire de l'insuline " ¹⁸. Dans un premier

chapitre, l'accent était d'abord mis sur les modalités de prélèvements de liquides biologiques, tels que l'humeur aqueuse ponctionnée de la chambre antérieure de l'œil de lapin, le liquide céphalo-rachidien prélevé par ponction sous-occipitale du rat, les liquides d'ascite et pleurésie expérimentales produites chez le rat, la bile drainée du canal cholédoque chez le rat, l'urine obtenue par miction spontanée du rat, le liquide d'œdème provoqué chez le rat par compression de la racine de la cuisse au moyen d'un garrot et la lymphe intestinale recueillie chez le rat, la lymphe du canal thoracique prélevé chez des patients néphrectomisés et hospitalisés en vue d'une transplantation rénale, la lymphe hépatique obtenue par laparotomie médiane haute chez le chien, la lymphe de la patte et la lymphe cervicale collectées chez le chien. Les principales autres méthodes concernaient d'une part les dosages biologiques de l'insuline soit *in vitro* employant le diaphragme de rat ou la graisse épидидymaire de rat, soit *in vivo* par dosage intrapéritonéal et, d'autre part le dosage radio-immunologique de l'insuline.

Les chapitres suivants concernaient la distribution de l'insuline dans les divers liquides de l'organisme, la diffusion de l'insuline dans la lymphe du canal thoracique au cours d'épreuves dynamiques chez l'homme, l'influence des barrières hémolympatiques à perméabilité diverse sur la distribution de l'insuline au cours d'épreuves dynamiques chez le chien, l'adsorption et déplacement de l'insuline au niveau capillaire et le rapport entre structure de l'endothélium capillaire et effets métaboliques de l'insuline au niveau des tissus périphériques. Le dernier chapitre s'adressait aux rapports entre insuline plasmatique, insuline interstitielle, vitesse d'utilisation globale du glucose et captation périphérique du glucose. L'accent était d'abord mis sur les mesures des concentrations plasmatiques de glucose et d'insuline (IRI mesurée par procédé radioimmunologique) après surcharge intraveineuse rapide de glucose, et les relations entre vitesse d'utilisation globale de glucose et les taux d'insuline (IRI) et de NSILA (activité biologique résiduelle des échantillons mesurée sur des fragments de tissu épидидymaire de rat incubés en présence de sérum anti-insulinique) dans la lymphe thoracique également après surcharge intraveineuse rapide de glucose. Enfin, l'action de la tolbutamide injectée par voie intraveineuse chez le chien et l'effet de contractions musculaires isométriques induites par stimulation électrique de la partie distale du nerf sciatique chez le chien sur les concentrations de glucose, l'IRI et de NSILA dans le sang artériel et la lymphe thoracique et hépatique (action de la tolbutamide) ou la lymphe de patte (effets des contractions musculaires) amenaient à proposer qu'un accroissement de la NSILA interstitielle, quelle que soit son identité et origine, participait dans ces conditions expérimentales à l'augmentation de l'assimilation ou utilisation tissulaire du glucose.

Ce travail révèle, d'une part, des différences éventuelles entre la concentration d'insuline dans le plasma et le liquide extravasculaire et,

d'autre part, la présence dans le plasma d'une activité insulinique non suppressible par le sérum anti-insulinique.

REGULATION DU METABOLISME EXTRA-HEPATIQUE DES CORPS CETONIQUES *IN VIVO*

Egalement en 1971, Balasse présentait sa thèse en vue de l'obtention du grade d'agrégé de l'enseignement supérieur. Ce travail était intitulé " Régulation du métabolisme extra-hépatique des corps cétoniques *in vivo* "19. Cet ouvrage comportait deux parties principales concernant les facteurs influençant l'utilisation périphérique des corps cétoniques et l'effet des corps cétoniques sur la sécrétion d'insuline et sur le métabolisme du glucose et des acides gras libres (FFA).

La régulation par l'insuline de l'utilisation périphérique des corps cétoniques et les effets des acides gras libres sur cette utilisation apportaient essentiellement les renseignements suivants. Chez des chiens normaux rendus artificiellement cétoniques par des infusions d'acétoacétate et chez des chiens en cétose diabétique, la relation entre la concentration des corps cétoniques et leur vitesse de turnover a l'aspect d'une courbe à saturation. La capacité maximale d'utilisation est deux fois moindre chez les chiens diabétiques que chez les chiens normaux. Il existe donc chez l'animal diabétique un défaut d'utilisation des corps cétoniques, et ce facteur est indispensable au développement d'une cétose grave. L'acidose n'est pas responsable de ce défaut de captation des corps cétoniques chez le chien diabétique. La relation de proportionnalité entre la fuite urinaire des corps cétoniques et leur concentration artérielle ne diffère pas significativement à l'état normal et dans le diabète. Il en va de même pour la fraction des corps cétoniques captés par les tissus et transformée en CO₂. Par contre, l'administration d'insuline et de glucose à des chiens recevant une perfusion constante d'acétoacétate augmente la captation et l'oxydation des corps cétoniques infusés. Il semble donc qu'en plus de son action sur la céto-genèse, l'insuline exerce un contrôle important sur le métabolisme périphérique des corps cétoniques. Le défaut d'utilisation des corps cétoniques observés chez les chiens diabétiques n'est pas dû à leur taux élevé en acides gras libres, le taux de ces acides gras libres étant sans effet sur la vitesse de captation et d'oxydation de l'acétoacétate chez les chiens normaux recevant une perfusion de ce dernier métabolite

La perfusion de corps cétoniques au chien normal provoque une stimulation transitoire de la sécrétion d'insuline et une chute soutenue de la concentration artérielle en glucose, acides gras libres et glycémie. Cette hypoglycémie est due à une réduction du débit glucosé hépatique, tandis que la chute des acides gras libres est liée à une inhibition de la lipolyse du tissu adipeux. Les corps cétoniques sont sans effet sur la vitesse de captation tissulaire des acides gras libres ou du glucose, mais inhibent leur

oxydation. La perfusion des corps cétoniques à des chiens normaux ne modifie pas non plus la sensibilité à l'insuline jugée par les effets de cette hormone sur la vitesse d'utilisation d'une surcharge glucidique intraveineuse. L'utilisation tissulaire des corps cétoniques est donc prioritaire par rapport à celle du glucose et des acides gras libres.

La production des corps cétoniques est fréquemment observée dans les situations de diabète décompensé. Le présent travail permet une meilleure compréhension des phénomènes régulateurs de l'utilisation extrahépatique des corps cétoniques notamment par l'insuline.

EMPLOI DES INSULINES RADIOIODEES COMME TRACEURS EN BIOLOGIE

La dernière thèse de diabétologie intitulée " Emploi des insulines radioiodées comme traceurs en biologie ", avait pour objet principal l'étude de l'identité des propriétés immunologiques et du comportement métabolique entre insulines cristalline et radioiodées²⁰.

Une analyse détaillée de la littérature portait d'abord sur des thèmes tels que la structure primaire de l'insuline et la synthèse de l'hormone au départ des acides aminés constitutifs, la structure tridimensionnelle de l'insuline, sa polymérisation et la formation de " fibrilles " d'insuline, la proinsuline, la préparation des insulines radioactives impliquant l'extraction et la purification de l'hormone avant son marquage ainsi que le choix de l'isotope et une méthode adéquate de marquage, l'analyse de la substitution iodée au niveau de la molécule d'insuline, les modifications physico-chimiques provoquées par l'iodation de l'insuline et les modifications de l'activité biologique des préparations d'insuline.

L'ouvrage comportait ensuite deux parties principales, l'une concernant l'emploi des insulines radioactives en immunologie et l'autre considérant l'emploi des insulines radioiodées en tant que traceurs métaboliques. Dans la première de ces deux parties, l'accent est mis sur les modifications des propriétés immunologiques de l'insuline radioactive et l'utilisation de ces insulines radioactives en immunologie. Dans la deuxième partie, ce sont l'évaluation des insulines radioactives en tant que traceurs métaboliques, l'étude du catabolisme global de l'insuline et le rôle de divers organes, en particulier le rein et le foie, à ce catabolisme qui étaient pris en considération.

En conclusion, ce travail a permis de montrer les dangers d'utiliser des hormones protéiques radioiodées comme traceurs métaboliques. Néanmoins, il démontrait également qu'il était possible de tirer de ces préparations radioactives des informations concernant le métabolisme hormonal qui n'auraient pu être obtenues par l'étude de l'hormone froide seule.

CONCLUSION

Bien que restreint à une seule facette des nombreuses contributions scientifiques du Professeur Bastenie, à savoir celles relevant de la diabétologie, le présent article illustre la diversité, l'ampleur et la sophistication des travaux expérimentaux et des observations cliniques effectuées sous la conduite de ce maître. A cet égard, il convient de souligner que la majorité des publications mentionnées dans ce chapitre peuvent être considérées comme l'extension de thèmes de recherche directement inspirés par les observations initiales et les idées conductrices du Chef du Service clinique et Directeur du Laboratoire dans lesquels ces investigations prirent place. De surcroît, la période couverte par le présent article ne s'étend que de 1955 à 1974. La paternité conceptuelle du Professeur Bastenie en diabétologie va loin en deçà et au-delà de ces limites temporelles. Par exemple, une revue encore plus nourrie de 66 mémoires et thèses supervisées par l'auteur du présent chapitre pourrait illustrer les travaux de diabétologie effectués par des collaborateurs scientifiques au cours des quelques 30 dernières années dans le prolongement du courant de pensées du Professeur Bastenie. Le présent article ne représente pas seulement un hommage au Professeur Bastenie. Il est également conçu dans la perspective de donner accès au lecteur éventuellement intéressé à quelque 24 références sur des sujets aussi variés que le rôle des hormones cortico-surréaliennes dans le diabète humain, le diagnostic et traitement des hypoglycémies dans la pratique médicale, l'exploration fonctionnelle des glandes endocrines, les bases théoriques et applications cliniques de la mesure de l'assimilation du glucose, la mesure de l'activité de l'insuline chez l'homme par analyse de l'épreuve d'hypoglycémie, les modalités de mesure expérimentale du débit glucosé hépatique, les techniques de mesure de l'activité insulinique du sérum et du dosage de l'insuline plasmatique, l'étude expérimentale du coma hyperosmolaire, le mécanisme d'action des sulfamidés hypoglycémisants, la physiologie et pathologie du métabolisme glucidique et lipidique chez l'enfant, la régulation multifactorielle de la sécrétion d'insuline, la distribution de l'insuline dans les différents compartiments extracellulaires chez l'homme, le chien et le rat, la régulation du métabolisme extra-hépatique des acides gras et corps cétoniques *in vivo* et, enfin, la préparation et l'utilisation de l'insuline marquée à l'iode radioactif.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lequime J. Eloge académique du Professeur Paul Bastenie (1906-1985) Membre titulaire et ancien Président. Bull Mem Acad R Med Belg. 1986;141(8-10):426-39.
2. Bastenie P. Cortico-surrénale et diabète humain. Bruxelles:Office International de Librairie;1956

3. Bastenie PA, Copinschi G, Malaisse WJ. Les hypoglycémies. Diagnostic et traitement dans la pratique médicale. Bruxelles:Presses Académiques Européennes et Paris:Maloine;1969.
4. Bastenie PA. Exploration fonctionnelle des glandes endocrines. Paris:Maloine;1974.
5. Conard V. Mesure de l'assimilation du glucose. Bases théoriques et applications cliniques. Bruxelles:Acta Medica Belgica;1955.
6. Bastenie PA, Conard V, Franckson JRM, Bellens R, Malaisse W. Exploration des états prédiabétiques. Bull Acad R Med Belg. 1963;3:185-219.
7. Franckson JR. Mesure de l'activité de l'insuline chez l'homme. Analyse de l'épreuve d'hypoglycémie. Ann Soc R Sci Med Nat Brux. 1958;11(1):5-176.
8. Conard V, Arnould Y, Malaisse W, Franckson JRM. Influence d'une carence aiguë en insuline sur le débit glucosé hépatique du chien normal. Arch Int Pharmacodyn Ther. 1963;144:585-7.
9. Franckson JRM, Arnould Y, Malaisse W, Conard V. Glucose metabolism in the normal anesthetized dog injected successively with anti-insulin serum and insulin. Diabetes. 1964;13:532-41.
10. Bellens R. Contribution à l'étude des mécanismes d'action des drogues hypoglycémiantes. Acta Endocrinol (Copenhagen).1961; suppl. 61.
11. Rasio E, Malaisse W, Franckson JRM, Conard V. Influence of chlorpropamide on differing fractions of the insulin-like activity in portal and peripheral serum of the normal dog. Arch Int Pharmacodyn Ther. 1965;155(2):471-6.
12. Malaisse W, Franckson JRM. Application des radioisotopes à l'étude de la consommation de glucose par le diaphragme de rat normal. Arch Int Pharmacodyn Ther. 1965;153:464-74,475-84 et 485-95/1965;155:484-94/1966;163:235-48.
13. Rasio E, Malaisse W, Franckson JRM, Conard V. Serum insulin during acute muscular exercise in normal man. Arch Int Pharmacodyn Ther.1966;160:485-91.
14. De Graeff J. Les troubles électrolytiques dans le coma diabétique. Brux Med. 1959;39:1153-62/1179-87.
15. Malaisse WJ. Etude expérimentale des troubles hydro-ioniques secondaires à l'hyperglycémie. In: Journées de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu. Paris:Flammarion;1975:111-27.
16. Loeb H. Contribution à l'étude du métabolisme énergétique de l'enfant. Données physiologiques et applications cliniques. Bruxelles:Editions ARSCIA;1962.
17. Malaisse W. Etude de la sécrétion insulinaire *in vitro*. Bruxelles:Editions ARSCIA et Paris:Librairie Maloine;1969.
18. Rasio E. Passage capillaire de l'insuline. Bruxelles:Editions ARSCIA et Paris:Librairie Maloine;1971.
19. Balasse EO. Régulation du métabolisme extra-hépatique des corps cétoniques *in vivo*. Bruxelles:Presses Universitaires;1971.
20. Ooms HA. Emploi des insulines radioiodées comme traceurs en biologie. Bruxelles:Editions ARSCIA et Paris:Librairie Maloine; 1973.

Correspondance et tirés à part :

W. J. MALAISSE
 Faculté de Médecine - Département de Biochimie (ULB)
 Bâtiment GE – CP 611
 Route de Lennik, 808
 1070 Bruxelles
 E-mail : malaisse@ulb.ac.be

Travail reçu le 2 août 2017 ; accepté dans sa version définitive le 8 février 2018.