

PREMIER MINISTRE

COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE

2.4

EVOLUTION DE LA GLYCEMIE SANGUINE
CHEZ LA SOURIS
PROTEGEE OU NON PAR L'IMIDAZOLE

par

Michel POLVERELLI, Robert TEOULE

Centre d'Etudes Nucléaires de Grenoble

Rapport CEA - R - 3809

1969

Ba

SERVICE CENTRAL DE DOCUMENTATION DU C.E.A

C.E.N. - SACLAY B.P. n°2, 91 - GIF-sur-YVETTE - France

CEA-R-3809 - POLVERELLI Michel, TEOULE Robert

EVOLUTION DE LA GLYCEMIE SANGUINE CHEZ LA
SOURIS PROTEGEE OU NON PAR L'IMIDAZOLE

Sommaire. - Dans le cadre de l'étude des propriétés radio-protectrices de l'imidazole, nous nous sommes attachés à suivre l'action de ce produit sur le taux de glucose sanguin de souris irradiées à dose létale.

Les principaux résultats de ce travail sont les suivants :

- 1 - l'action probablement hypoglycémiante de l'imidazole ;
- 2 - en tant que radioprotecteur, cet hétérocycle azoté supprime l'hyperglycémie consécutive à l'irradiation ;
- 3 - une différence assez sensible entre mâles et femelles vis-à-vis de l'irradiation.

1969

22 p.

Commissariat à l'Energie Atomique - France

CEA-R-3809 - POLVERELLI Michel, TEOULE Robert

EVOLUTION OF GLYCEMIA IN THE BLOOD OF MICE IN
THE PRESENCE OR ABSENCE OF IMIDAZOLE

Summary. - With respect to the radioprotective properties of the heterocyclic compound, imidazole, the authors followed the action of this product on blood sugar levels of mice X irradiated with a lethal dose.

The main results of this work are :

- 1 - probably, a hypoglycemic action of the imidazole ;
- 2 - an abolishment of the post-irradiation hyperglycemia by imidazole ;
- 3 - an appreciably difference between male and female towards irradiation.

1969

22 p.

Commissariat à l'Energie Atomique - France

- Rapport CEA-R-3809 -

Centre d'Etudes Nucléaires de Grenoble
Laboratoire de Radiobiologie

EVOLUTION DE LA GLYCEMIE SANGUINE
CHEZ LA SOURIS PROTEGEE OU NON PAR L'IMIDAZOLE

par

Michel POLVERELLI, Robert TEOULE

- Août 1969 -

EVOLUTION DE LA GLYCEMIE SANGUINE CHEZ LA SOURIS PROTEGEE OU NON PAR L'IMIDAZOLE

1 - INTRODUCTION

Les radiations ionisantes agissent de façon peu sélective sur les organismes vivants. Cependant, chez les animaux supérieurs le fonctionnement de nombreux organes est perturbé et les cycles métaboliques modifiés à des degrés différents.

Après une irradiation à dose létale, ce sont les systèmes hématopoiétique et gastro-intestinal qui réagissent les premiers de façon significative, démontrant ainsi leur radiosensibilité / DUPLAN (9) /. Le foie, considéré comme un organe particulièrement radiorésistant, / BACQ et ALEXANDER (3) /, réagit lui aussi aux effets de l'irradiation ainsi qu'en témoignent les modifications du profil des protéines sériques sur un électrophorégramme.

L'étude du métabolisme du glucose est importante vu le rôle qu'il exerce comme principale source d'énergie du métabolisme cellulaire.

Dans le cadre de l'étude des propriétés radioprotectrices de l'imidazole / RINALDI et BERNARD (22) /, nous nous sommes proposés de suivre l'évolution de la glycémie sanguine chez des souris mâles et femelles, protégées ou non par ce composé.

La radioprotection chimique peut être envisagée sous un double aspect : on peut étudier systématiquement tous les composés chimiques existants, afin de trouver le produit possédant la plus grande efficacité (on imagine aisément l'ampleur de cette recherche quand on consulte les catalogues de produits déjà utilisés) / cf. TIUNOV (26) /. Mais, on peut aussi concentrer ses efforts sur un seul produit.

Nous avons utilisé l'imidazole afin de dresser un tableau, le plus complet possible, des actions de cette substance sur différents métabolismes afin de comprendre comment elle agit.

Nous avons choisi le second aspect des études de radioprotection chimique en nous proposant de suivre l'évolution de la glycémie sanguine chez la souris protégée par l'imidazole, sans négliger pour autant les incidences pharmacodynamiques que ce composé pourrait avoir.

2 - EFFET DES RADIATIONS SUR LA GLYCEMIE SANGUINE

D'une manière générale, une forte hyperglycémie sanguine suit une irradiation. Les maxima de cette hyperglycémie se situent dans les premières heures qui suivent l'irradiation / BACQ et ALEXANDER (3) /, mais elle se prolonge pendant au moins soixante douze heures / KAY et ENTENMAN (22) - Mc KEE (16) - Mc KEE et BRIN (17) - SHERMANN et DWYER (24) - STREFFER (25), etc... /.

A cette hyperglycémie sanguine correspond une augmentation du glycogène hépatique selon / HANSEN (11) /. D'autres auteurs ont trouvé, au contraire, que l'irradiation provoque une diminution très importante du glycogène chez le rat / GRAEVSKAYA (10) /.

Comme le souligne MARBLE (15), il importe d'être précis en ce qui concerne le temps et la dose d'exposition, car la réponse de la glycémie sanguine dépend beaucoup de ces deux paramètres. L'irradiation entraînant une inappétence générale, à laquelle s'ajoutent les réactions individuelles, il est difficile de déterminer les quantités précises d'aliments ingérés.

La plupart des auteurs, pour supprimer le facteur individuel ont souvent utilisé un jeûne pré-experimental afin de régulariser la glycémie sanguine vingt quatre heures avant l'irradiation. Souvent, le jeûne débute au moment de l'irradiation. Parfois, les animaux reçoivent une alimentation standard contrôlée. Enfin, si on pratique un jeûne pendant toute la durée de l'expérience la gluconéogénèse devient importante / KREBS (14) /. Le terme de "gluconéogénèse" recouvre tous les processus métaboliques favorisant la production de glucose, et celle de sa forme de réserve, le glycogène : à partir des lipides, des acides aminés, etc... / NADKARNI et DESHPANDE (18) /.

Sur le plan biochimique, la mesure de l'activité enzymatique, ainsi que celle des différents métabolites ont été particulièrement étudiés afin de définir les points d'impact de l'effet des radiations. C'est ainsi que BERNDT (5) et GAUMERT (6) ont associé l'augmentation du glycogène hépatique à celle des trois métabolites suivants : l' α -glycérophosphate - le dihydroxyacétone phosphate et le fructose - 1.6.6 - diphosphate. RICHA et coll. (28), ont abouti à des conclusions similaires, puisqu'ils ont mesuré une augmentation du glucose hépatique, du glucose-6-phosphate, et du fructose-6-phosphate. Ils ont noté une diminution diphasée des taux de l'adénosine-5'-triphosphate (ATP), de l'adénosine-5'-diphosphate (ADP), tandis que le taux de l'adénosine-5'-monophosphate (AMP) augmentait.

Toujours selon les mêmes auteurs, on peut noter une réduction de la valeur du couple oxydo-réducteur $NAD^+/NADH$, mais le rapport ne varie que douze heures après l'irradiation.

Dans les travaux de WALDSCHMIDT (27) on peut voir l'importance du jeûne, puisque la variation du glucose -6-phosphate est différente selon les conditions alimentaires auxquelles sont soumis les animaux.

En agissant sur les mécanismes hormonaux on peut supprimer l'hyperglycémie consécutive à l'irradiation. Ainsi, par une injection d'insuline ou par une hypophysectomie on inhibe l'augmentation des taux de glucose et de glycogène / Mc KEE et BRIN (17) /. On obtient l'effet contraire par un traitement à la cortisone / KOLOMITSEVA et coll. (13) /.

Enfin dans un large tour d'horizon RAISONNIER (21) insiste sur le fait qu'il serait intéressant d'étudier le métabolisme du glucose en relation évidemment avec celui du glycogène du foie mais aussi en suivant l'évolution du catabolisme des triglycérides.

3 - L'IMIDAZOLE

Utilisé comme radioprotecteur chimique, l'imidazole assure la survie des souris irradiées à dose létale / RINALDI et BENABID (22) / (85 % de survie). Il n'agit pas par hypoxie / BENABID et RINALDI (5) / mais permet la restauration des constantes hématologiques / BENABID et RINALDI (4) /.

Sur le plan pharmacologique toujours utilisé en tant que radioprotecteur, il semble assez actif si l'on tient compte de l'intense activité psychomotrice qu'il déclenche immédiatement après son administration par voie intrapéritonéale.

Dans le travail qui va suivre, nous considérerons parallèlement à l'effet des radiations, celui de l'imidazole, et enfin le résultat des deux actions combinées sur le taux de glucose sanguin de la souris. Tout cela afin de mettre en évidence à la fois l'action des radiations, le rôle de l'imidazole et ses incidences pharmacologiques sur la glycémie sanguine. Nous avons tenu également à faire nos expériences chez les mâles, mais aussi chez les femelles car leur comportement est souvent différent.

4 - MATERIEL ET METHODES

1/ Animaux

Des souris C₃ H/Jax âgées de 5 mois et pesant environ 40 grammes ont été utilisées. Pour chaque sexe, les animaux en cours d'expérimentation étaient répartis en quatre groupes :

- Groupe 1 : Animaux témoins .
- Groupe 2 : Animaux recevant le radioprotecteur par voie intrapéritonéale / RINALDI et BERNARD (22) /.

- Groupe 3 : Animaux irradiés à la dose létale de 750 roentgens.
- Groupe 4 : Animaux irradiés et protégés.

Afin d'éliminer, ou tout au moins minimiser les fluctuations dues aux réactions individuelles consécutives à l'irradiation, les animaux ont été mis à jeûn dans les vingt quatre heures précédant l'irradiation et ce, jusqu'à la fin de l'expérience. Cette disposition stabilise la glycémie sanguine avant l'irradiation et par la suite réduit notablement les réactions individuelles que nous avons pu noter au cours d'essais préliminaires. Dans ces conditions draconiennes, les animaux ne survivent pas au-delà de cinq jours, aussi les mesures de glycémie sanguine sont limitées aux quatre jours qui suivent le début du jeûne. Pendant toute la durée de l'expérience, les animaux reçoivent de l'eau ad libitum. Ils sont maintenus constamment à la température de 21°C.

2/ Le radioprotecteur

L'imidazole (Eastman Kodak) est administré par voie intrapéritonéale dans une solution de 15 mg/ml de sérum physiologique (NaCl à 9/1 000) selon les conditions prescrites par RINALDI et BERNARD (22).

3/ L'irradiation

Le rayonnement utilisé (X-durs) provient d'un générateur MASSIOT PHILIPS ISODYNE fonctionnant sous une différence de potentiel de 180 kV avec une intensité de 18 mA. Avec un débit de dose de 80 R/mn, et après filtration par une plaque de cuivre de 0,5 mm, les rayons X atteignent les animaux placés à 50 cm de l'anode.

Employant le dispositif de RINALDI et BERNARD (22) on a réparti les animaux par groupe de dix dans une boîte en plexiglas tournant autour de son axe. Les animaux enfermés dans des petits compartiments reçoivent ainsi une dose homogène. La dosimétrie du rayonnement est réalisée à l'aide d'une sonde MASSIOT PHILIPS.

4/ Prélèvement du sang et dosage du glucose

A l'aide de seringues préalablement siliconées et héparinées, on prélève le sang par ponction intracardiaque. Pour réaliser cette opération, une légère anesthésie à l'éther éthylique est nécessaire.

Le sang prélevé ainsi (0,8 ml) est aussi utilisé pour le dosage du glucose selon la méthode de NELSON SOMOGYI / d'après OSER (20) /.

En ce qui concerne les souris mâles, les résultats figurant sur les graphiques représentant la moyenne d'au moins huit mesures effectuées sur des animaux différents, et seulement cinq mesures pour les souris femelles.

Pour les deux sexes, on détermine les taux de glucose sanguin aux temps suivants : six, dix-huit, vingt-quatre, trente, quarante, quarante-huit et soixante douze heures. Le taux de glucose sanguin n'a pas été mesuré trente et quarante heures après l'irradiation pour les femelles. On a recours aux méthodes statistiques pour exploiter les résultats obtenus. Dans l'analyse de variance, la probabilité $P = 95 \%$ (ou $p = 0,05$) a été retenue.

Les résultats de chaque groupe, pour les deux sexes, ont été comparés deux à deux pour chaque temps à l'aide d'un "test t".

Nous indiquerons dans les tableaux pages 6 et 7, les conclusions de cette analyse par les symboles suivants : $>$ ou $<$ pour une différence significative (ces symboles ayant en outre leur signification classique en mathématique) et par $=$ chaque fois que la différence n'a pas pu être considérée comme significative dans les conditions expérimentales choisies.

5 - RESULTATS

Nous allons examiner les résultats d'abord chez les souris mâles puis chez les souris femelles, puis nous essaierons de voir si l'évolution du taux de glucose sanguin en fonction du temps est la même pour les deux sexes.

Souris Mâles

1 - Effets des radiations

Nous allons comparer les résultats du groupe 1 (souris témoins) et ceux du groupe 3 (souris irradiées)(figure 1).

Tandis que le taux de glucose sanguin chute nettement dans les vingt-quatre heures consécutives à l'irradiation et se maintient à peu près constant ensuite chez les souris témoins, il en est différemment chez les souris irradiées. En effet, six heures après l'irradiation, l'hyperglycémie se manifeste avec intensité, elle persiste au moins pendant vingt-quatre heures (tableau 1, page 6).

Entre vingt-quatre et quarante heures après l'irradiation, le taux de glucose semble se rapprocher des valeurs observées chez les souris témoins. En réalité, une deuxième phase hyperglycémique apparaît car on note un second maximum aux alentours de quarante-huit heures après l'irradiation. Cette hyperglycémie disparaît assez lentement puisque soixante-douze heures après l'irradiation les taux de glucose restent encore anormalement élevés par rapport à ceux des souris témoins.

TABLEAU 1

Glycémie sanguine des souris mâles

Comparaison des résultats deux à deux (p = 0,05)

Temps en heures après l'irradiation	Protégées		Irradiées		Protégées		Imidazole		Protégés		Témoins		Irradiées		Imidazole		Irradiées		Témoins		Imidazole		Témoins		
	4	3	4	3	4	2	4	2	4	1	3	2	3	2	3	1	2	1	2	1	2	1	2	1	
0	102,7	<	121,1	102,7	<	117,6	102,7	<	121,3	121,1	=	117,6	121,1	=	121,3	117,6	=	121,3	117,6	=	121,3				
6	103,3	<	144,6	103,3	=	86,0	103,3	=	122,0	144,6	>	86,0	144,6	>	122,0	86,0	<	122,0	86,0	<	122,0				
18	100,2	<	122,0	100,2	>	84,4	100,2	=	102,8	122,0	>	84,4	122,0	>	102,8	84,4	<	102,8	84,4	<	102,8				
24	101,0	<	127,4	101,0	=	89,4	101,0	=	94,5	127,4	>	89,4	127,4	>	94,5	89,4	=	94,5	89,4	=	94,5				
30	100,0	=	104,5	100,0	=	99,3	100,0	=	87,3	104,5	=	99,3	104,5	=	87,3	99,3	=	87,3	99,3	=	87,3				
40	111,6	=	94,8	111,6	>	83,6	111,6	=	88,7	94,8	=	83,6	94,8	=	88,7	83,6	=	88,7	83,6	=	88,7				
48	98,3	<	124,5	98,3	=	85,3	98,3	=	92,0	124,5	>	85,3	124,5	>	92,0	85,3	=	92,0	85,3	=	92,0				
72	101,9	=	109,1	101,9	=	96,3	101,9	>	90,7	109,1	>	96,3	109,1	>	90,7	96,3	=	90,7	96,3	=	90,7				

N.B. - Les symboles > ou < outre leur signification mathématique, indiquent une différence statistiquement significative, le symbole = indique le contraire.

TABLEAU 2

Glycémie sanguine des souris femelles
 Comparaison des résultats deux à deux (p = 0,05)

Temps en heures après l'irradiation	Protégées		Irradiées		Protégées		Imidazole		Protégées		Témoins		Irradiées		Imidazole		Irradiées		Témoins		Imidazole		Témoins	
	4	3	4	3	4	2	4	1	3	2	3	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1		
0	121,3	117,0	121,3	75,0	121,3	104,3	117,0	75,0	117,0	104,3	75,0	104,3	75,0	104,3	75,0	104,3	75,0	104,3	75,0	104,3	75,0	104,3	75,0	104,3
6	86,0	137,1	86,0	84,2	86,0	/	137,1	84,2	137,1	/	84,2	/	84,2	/	84,2	/	84,2	/	84,2	/	84,2	/	84,2	/
18	92,3	86,7	92,3	69,0	92,3	65,1	86,7	69,0	86,7	65,1	69,0	65,1	69,0	65,1	69,0	65,1	69,0	65,1	69,0	65,1	69,0	65,1	69,0	65,1
24	81,4	107,1	81,4	63,5	81,4	63,0	107,1	63,5	107,1	63,0	63,5	63,0	63,5	63,0	63,5	63,0	63,5	63,0	63,5	63,0	63,5	63,0	63,5	63,0
30	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
40	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
48	80,8	94,0	80,8	72,7	80,8	57,5	94,0	72,7	94,0	57,5	72,7	57,5	72,7	57,5	72,7	57,5	72,7	57,5	72,7	57,5	72,7	57,5	72,7	57,5
72	82,0	72,3	82,0	68,8	82,0	69,0	72,3	68,8	72,3	69,0	68,8	69,0	68,8	69,0	68,8	69,0	68,8	69,0	68,8	69,0	68,8	69,0	68,8	69,0

N.B. - Les symboles > ou <, outre leur signification mathématique, indiquent une différence statistiquement significative, le symbole = indique le contraire.

2 - Effets de l'imidazole en absence de rayonnement

Si l'on compare la glycémie sanguine des souris témoins (groupe 1) et des souris ayant reçu une injection d'imidazole par voie intrapéritonéale (groupe 2), on constate dans les premières heures que cette substance agit comme hypoglycémiant. Cet effet semble assez marquant puisqu'il se maintient pendant dix-huit heures. Ensuite, les différences relevées entre souris témoins et souris traitées à l'imidazole ne sont plus significatives (tableau 1).

3 - Evolution de la glycémie sanguine chez les souris protégées (tableau 1)

Les résultats expérimentaux peuvent être considérés sous un double aspect :

- a) Comparaison des souris protégées et des souris irradiées sans radioprotecteur (groupes 4 et 3 - figure 3). La présence du radioprotecteur supprime les effets de l'hyperglycémie causée par l'irradiation. On notera la stabilité relative de la glycémie chez les souris protégées, alors que pour les souris irradiées, elle passe dans la même période par deux maxima.
- b) Comparaison des souris protégées et des souris témoins (groupes 4 et 1 - figure 4). L'effet "stabilisateur" du radioprotecteur est manifeste puisqu'on ne remarque aucune différence significative entre la glycémie des souris témoins et celle des souris protégées dans la période allant de dix-huit à quarante-huit heures après l'irradiation. Dès les premières heures, l'effet hypoglycémiant, suffisamment intense, contrebalance l'hyperglycémie provoquée par le rayonnement.

Souris Femelles

Possédant moins de mesures pour les souris femelles, le schéma de la glycémie que nous allons tracer sera assez imprécis, mais il nous permettra quand même de comparer la glycémie des femelles à celles des mâles. Nous suivrons le même plan que celui adopté pour les souris mâles.

1 - Effets des radiations (tableau 2 - figure 5)

En comparant les taux de glucose sanguin chez les souris témoins (groupe 1) avec ceux des souris irradiées (groupe 3), on discerne encore une hyperglycémie diphasée, dont les deux phases sont séparées par un retour à la glycémie normale aux alentours des dix-huit heures après l'irradiation.

L'hyperglycémie disparaît plus rapidement chez les mâles puisqu'en fin d'expérience, on ne peut pas la mettre en évidence.

2 - Effets de l'imidazole en l'absence de rayonnement

Bien que l'écart des moyennes ne soit pas significatif, il semble que l'imidazole produise comme chez les mâles un effet hypoglycémiant. On note cependant une légère hyperglycémie quarante-huit heures après l'injection (tableau 2 - figure 6).

3 - Glycémie sanguine chez les souris protégées (tableau 2 - figures 7 et 8)

Nous diviserons l'étude du phénomène en deux parties :

a) Comparaison de la glycémie chez les souris irradiées (groupe 3) et celles qui sont protégées par l'imidazole (groupe 4).

L'effet hypoglycémiant est très net six heures après l'irradiation, mais ne semble pas immédiat puisqu'au "temps zéro", il n'apparaît aucune différence entre les souris protégées et celles qui ne le sont pas. L'hyperglycémie apparaît vingt quatre heures après l'irradiation; elle n'est plus perceptible ensuite.

Comme chez les mâles, nous remarquerons la constance de la glycémie sanguine chez les souris protégées, une nouvelle fois l'imidazole joue un rôle "stabilisateur".

b) Comparaison de la glycémie chez les souris protégées et chez les souris témoins (groupe 4 et groupe 1). Les taux de glucose sanguins sont différents dix-huit et quarante-huit heures après l'irradiation, indiquant une hyperglycémie chez les souris protégées.

Différence entre Mâles et Femelles

Afin d'apporter plus de certé dans la discussion et pour distinguer, le cas échéant, les réactions des mâles et des femelles aux différents traitements auxquels ils sont soumis, nous avons calculé les pourcentages d'augmentation ou de diminution du taux de glucose sanguin pour certains groupes expérimentaux au cours du temps (tableau 3, page 10).

Six heures après l'irradiation, l'effet hypoglycémiant de l'imidazole est net. Malgré l'irradiation (effet hyperglycémiant), le taux de glucose sanguin diminue de 29 % chez les mâles et de 38 % chez les femelles (tableau 3).

Vis-à-vis de l'effet hyperglycémiant des radiations, les femelles ont encore une réaction plus intense que celle des mâles (augmentation de 41 % pour les femelles et seulement de 26 % pour les mâles). Au contraire, le radioprotecteur semble plus efficace chez les mâles que chez les femelles vingt-quatre heures après l'irradiation (tableau 3).

TABLEAU 3

Variation de la glycémie à différents temps de mesures
chez les mâles et les femelles

Heures après irradiation	Effet produit entre	Sexe	Intensité et sens de la glycémie
6 h	Souris protégées par rapport aux Souris irradiées	Mâle	- 29 %
		Femelle	- 38 %
24 h	Souris irradiées par rapport aux Souris témoins	Mâle	+ 28 %
		Femelle	+ 41 %
24 h	Souris protégées par rapport aux Souris témoins	Mâle	+ 7 %
		Femelle	+ 23 %

6 - DISCUSSION

Afin de bien situer le problème de l'évolution de la glycémie sanguine chez les souris protégées par l'imidazole, nous rappellerons brièvement les conditions expérimentales, car dans toutes les expériences, et surtout celles concernant l'étude de la glycémie sanguine ou hépatique, elles revêtent une importance particulière.

Dans notre cas, le jeûne prolongé, dans lequel se trouvent les animaux pendant toute la durée de l'expérience, implique une gluconéogenèse intense car les animaux épuisent rapidement leurs réserves glucidiques.

L'hyperglycémie constatée chez les animaux irradiés à dose létale se fera donc avec du glucose "néoformé" à partir de précurseurs autres que le glycogène. KREBS (14) a bien défini les voies de la gluconéogenèse qui est une sorte de glycolyse à l'envers, avec certains "shunts" pour éviter les barrières d'énergie. On sait depuis longtemps, que l'irradiation provoque une destruction des cellules et une dégradation des protéines / ALMAN et coll. (2) /. / ORD et STOCKEN (19) / ont vérifié cette hypothèse, bien que l'incorporation de glycine -¹⁴C diminue dans le foie en raison de la dilution provoquée par l'intense activité protéolytique consécutive à l'irradiation.

La période comprise entre zéro et six heures après l'irradiation reste à explorer d'une manière plus précise car elle conditionne l'évolution de la glycémie. En effet, le radio-protecteur est présent dans l'organisme au moins pendant deux heures ; six heures après son injection, il est totalement éliminé ainsi que le démontre TYORTYALIAN (27) dans le cas du benzimidazole. En ce qui concerne l'activité enzymatique, DESHPANDE et NADKARNI (8), ZICHA et coll. (29) ont des points de vue similaires : l'activité enzymatique répondrait à l'augmentation des concentrations des substrats présents.

Ces mêmes auteurs insistent sur l'importance des régulations hormonales. Ainsi, les principaux enzymes de la gluconéogenèse sont "activés" par les glucocorticoïdes mais inhibés par l'insuline, tandis que ceux de la glycolyse seraient activés par l'insuline / ZICHA et coll. (29) /.

La réalité est en fait plus complexe. D'après HOHORST / cité par ZICHA et coll. (29) /, on peut classer les enzymes en trois catégories :

1 - Enzymes régulateurs de la glycolyse

Hexokinase, phosphofruktokinase, pyruvate kinase .

Activité induite par l'insuline.

2 - Enzymes régulateurs de la gluconéogenèse

Pyruvatecarboxylase, phosphoénolpyruvate carboxykinase,
Fructose - 1,6 - diphosphatase, glucose - 6 - phosphatase.
Activité induite par les glucocorticoïdes et inhibée par l'insuline.

3 - Enzymes bifonctionnels

Phosphohéxoisomérase, aldolase, triosephosphate isomérase
Phosphoglycérade déshydrogénase, phosphoglycérate kinase, émolase,
lactate déshydrogénase
Activité induite par les glucocorticoïdes.

Ces interférences hormonales avec les enzymes régulateurs de la glycémie seraient intéressantes à étudier avec l'imidazole.

ALIVISATOS (1) et RACKER (23) ont étudié les propriétés inhibitrices de l'imidazole vis-à-vis de la phosphorylation oxydative (ce produit agissant comme un agent découplant).

Cependant l'action de l'imidazole est mal connue, et ses effets sur la phosphorylation ne peuvent expliquer la stimulation de la glycolyse, notamment en présence de dinitrophénol (l'imidazole agit en inhibant l'effet Pasteur) / RACKER (23) /.

- CONCLUSION

L'imidazole en dehors de son interférence avec la régulation hormonale, joue par conséquent un rôle important dans le métabolisme cellulaire sur le plan énergétique.

En tant que radioprotecteur chimique, il efface complètement l'hyperglycémie causée par l'irradiation.

Son mode d'action, notamment en relation avec l'action des radiations ionisantes mérite d'être complètement élucidé dans le but de mieux connaître l'action du rayonnement sur les mécanismes de régulation de la glycolyse et de la gluconéogenèse.

- REMERCIEMENTS

Nous remercions Monsieur RINALDI, Professeur Conseiller du Laboratoire pour la bienveillance avec laquelle il a toujours considéré cette étude.

Nos remerciements s'adressent aussi à Messieurs MAZZA, BERTOLA et WANKO, techniciens du Laboratoire, qui ont grandement contribué à la réalisation de ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ALIVISATOS S.G.A., UNGAR F., CALLAGHAN O.
Effect of indoles and imidazoles, including serotonin and histamine, on the morphology and oxidative phosphorylation of guinea pig liver mitochondria.
Nature - Vol. 201, 1964, p. 47-49.
- 2 - ALMAN K.I., HABERLAND G.L., SCHREIDER K., HEMPELMANN L.M.
University of Rochester - Rochester - New York.
Radiat. Res. vol. 5, 1956, p. 466.
- 3 - BACQ Z.M., ALEXANDER P.
Fundamentals of Radiobiology - 2nd Edition.
New York - Pergamon Press, 1963.
- 4 - BERNARD Y., RINALDI R.
Action de l'imidazole sur les modifications hématologiques de la souris irradiée.
D'après une communication à la réunion annuelle de la Société Européenne de Radiobiologie - UTRECH - Septembre 1965.
- 5 - BENABID Y., RINALDI R.
Influence de certains composés hétérocycliques, radioprotecteurs ou non, sur la consommation d'oxygène dans différents tissus.
C.R. Acad. Sc. Paris, Vol. 263, 1966, pp. 683-686.
- 6 - BERNDT J., GAUMERT R.
On disorders of carbohydrate metabolism following irradiation : influence of whole body irradiation on content of intermediate products of glycolysis in mouse liver.
Int. J. Rad. Biol., Vol. 11, 1966, pp. 593-604
- 7 - BERNDT J.
The content of α - glycerophosphate in mouse liver after whole-body X-irradiation.
Int. J. Rad. Biol., Vol. 13, 1967, pp. 187-188.

- 8 - DESHPANDE L. D. , NADKARNI G. B.
Enzymes of glucose formation and turnover in X-irradiated rats.
Int. J. Rad. Biol. , Vol. 14, 1968, pp. 39-47.
- 9 - DUPLAN J. F.
Radiobiologie Appliquée - Tome II - Ed. Gauthier-Villars Paris, 1966.
- 10 - GRAEVSKAYA B. M.
The role of hormones of the medulla of the suprarenal gland in disorders of carbohydrates metabolism due to influence of ionizing radiations.
MOSCOW Publish house of the Acad. of Sc.
Deystvie Ionizimyshchikh Izluchemi na Organizm, 1962, pp. 157-161.
- 11 - HANSEN L.
The increase in liver glycogen in non-fasted rats after irradiation - A comparison with pair-fed animals.
Int. J. Rad. Biol. , Vol. 12, 1967, pp. 367-372.
- 12 - KAY R. E. , ENTENMAN C.
Hyperglycemia and increased liver glycogen in rats after X-irradiation.
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., Vol. 91, 1956, pp. 143-146.
- 13 - KOLOMITSEVA I. K. , KAYUSHIN L. P. , KUZIN A. M.
Post-irradiation glycogen level in rat liver.
Radiobiologiya, Vol. 7, 1967, pp. 243-246.
- 14 - KREBS H. A.
La gluconéogenèse dans "Exposés Annuels de Biochimie Médicale" - BOULANGER P. , JAYLES M. F. , ROCHE J. - Ed. Masson Paris, 1965.
et Proc. Roy. Soc. (B), vol. 159, 1964, pp. 545.
- 15 - MARBLE G.
Aspects quantitatifs des effets biochimiques de l'irradiation.
Radioprotection Vol. 2, 1967, pp. 55-72.
- 16 - Mc KEE R. W.
Effets of X-irradiation on liver glycogen and blood sugar.
Fed. Proc., vol. 11, 1952, p. 256.
- 17 - Mc KEE R. W. , BRIN M.
Effects of X-irradiation on glycogenolysis, glycogenesis, and gluconeogenesis in the rat.
Arch. Biochem. Biophys., vol. 61, 1956, pp. 390-396.

- 18 - NADKARNI G. B. , DESHPANDE L. D.
Gluconeogenesis in vivo from glycine in X-irradiated rats.
Int. J. Rad. Biol. , Vol. 14, 1968, pp. 29-38.
- 19 - ORD M. G. , STOCKEN L. A. dans
Mechanisms in Radiobiology - Ed. by ERRERA M. , FORSSBERG A.
Vol. 1, London and New York, Academic Press, 1961.
- 20 - NELSON, SOMOGYI dans
HAWK'S Physiological Chemistry pp. 1054 - 5
Ed. by OSER B. L. , 14 th Ed. Mc GRAW HILL, New York, 1965.
- 21 - RAISONNIER A.
Evolution de la glycémie au cours du syndrome d'irradiation.
Rapport français C. E. A. R 3396, 1968.
- 22 - RINALDI R. , BERNARD Y.
Etude de l'activité radioprotectrice du noyau imidazole et de quelques uns de ses dérivés.
Rapport français C. E. A. n° 2207
et C. R. Acad. Sc. Paris, vol. 254, 1962, pp. 4217-4219
- 23 - RACKER E.
Mechanisms in Bioenergetics, pp. 242-244.
Academic Press - New York and London, 1965.
- 24 - SHERMAN F. G. , DWYER F. M.
Blood sugar and liver glycogen levels in irradiated and non irradiated mice.
Fed. Proc. , Vol. 15, 1956, pp. 169-170.
- 25 - STREFFER C.
Untersuchungen über den Energiestoffwechsel im Lebergewebe der maus nach
Ganzkörperbestrahlung.
Int. J. Rad. Biol. , Vol. 11, 1966, pp. 179-191.
- 26 - TIUNOV L. A.
Drugs for radiation protection - Foreign technology - Wright Patterson -
Air Force Base OHIO
17 February 1966 - AD 633.268.
- 27 - TYORTYALIAN C.
Etude de la répartition du benzimidazole-¹⁴C chez la souris après injection
intrapéritonéale.
Rapport français C. E. A. R 2899, 1965.

28 - WALSCHMIDT M.

Changes in the content of high - energy phosphates in mouse liver after irradiation in vivo.

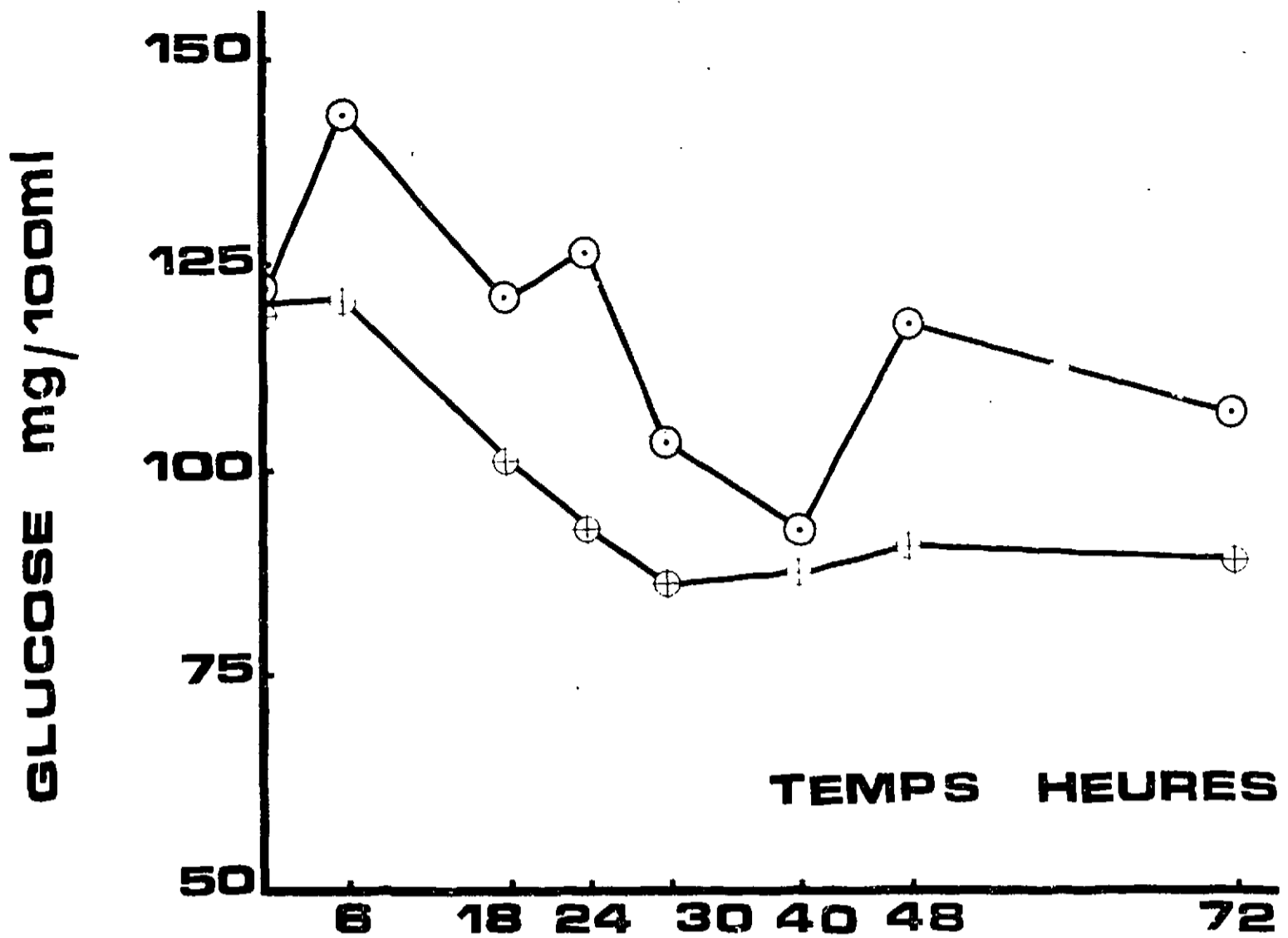
Strahlentherapie, vol. 135, 1968, pp. 695-701.

29 - ZICHA B., BENES J., DIENSTBIER Z.

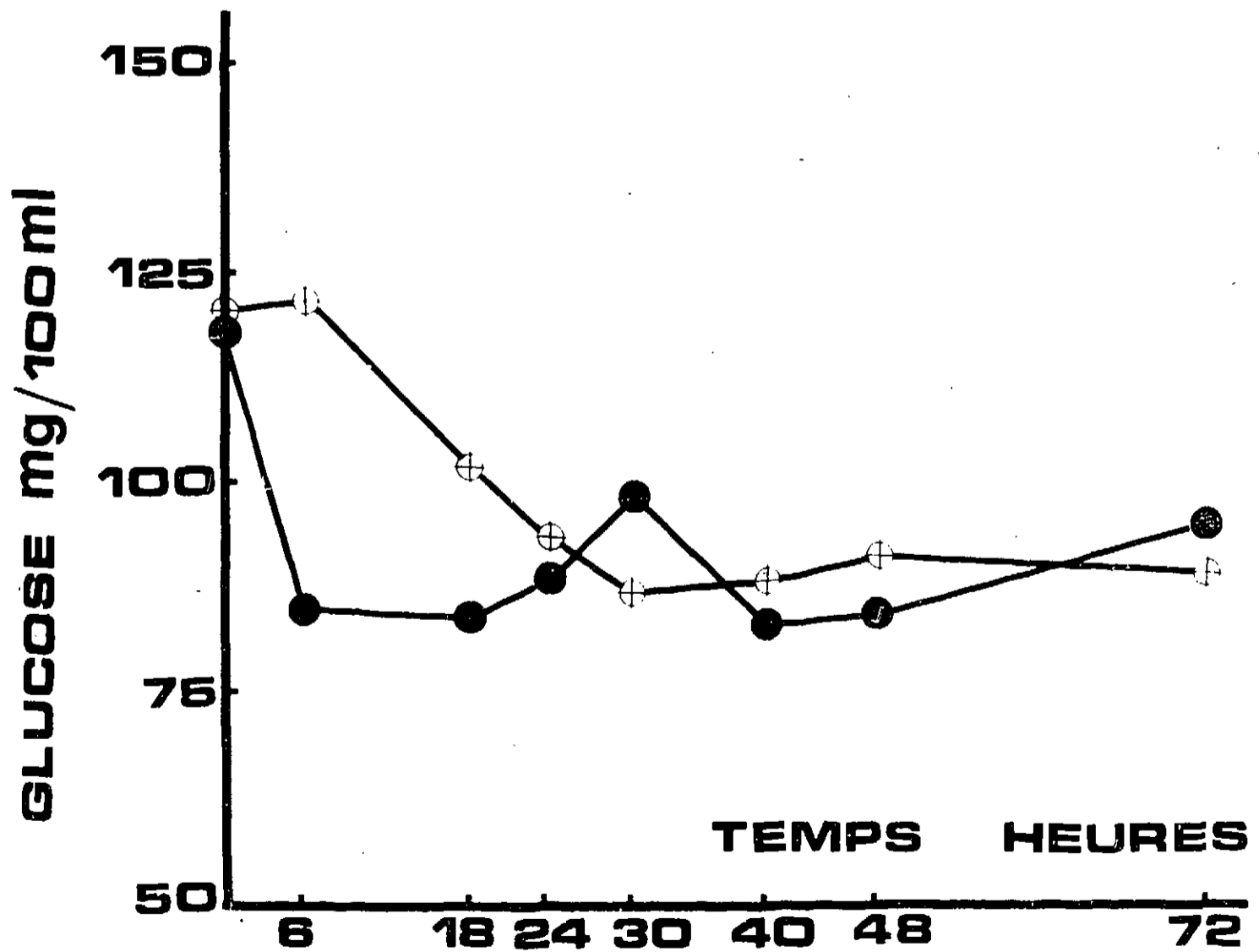
The effect of ionizing radiation on stationary concentration of the metabolites of anaerobic glycolysis in the liver of rats whole-body irradiated by the dose of 1400 R.

Strahlentherapie, vol. 135, 1968, pp. 467-468.

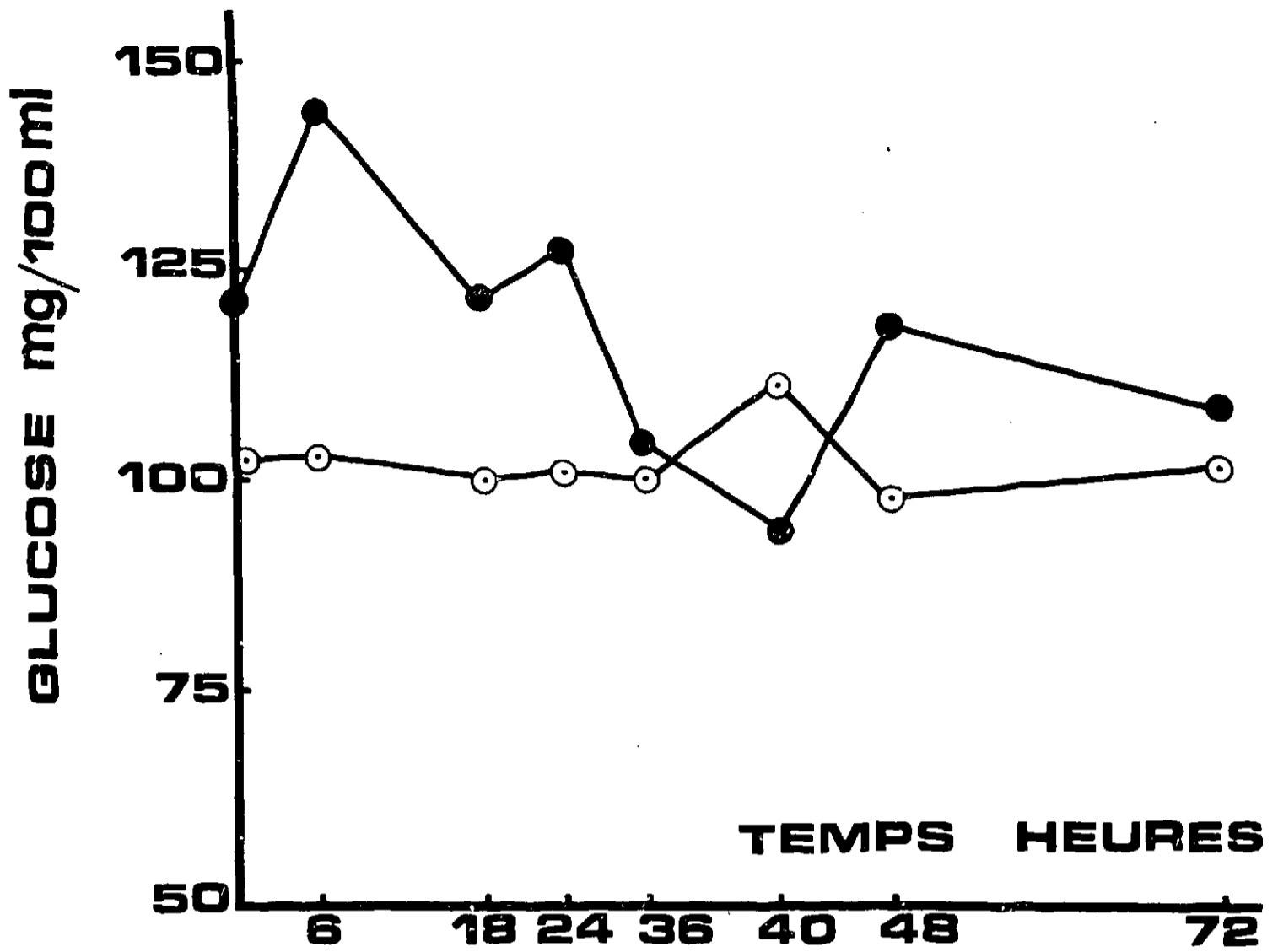
Manuscrit reçu le 3 avril 1969



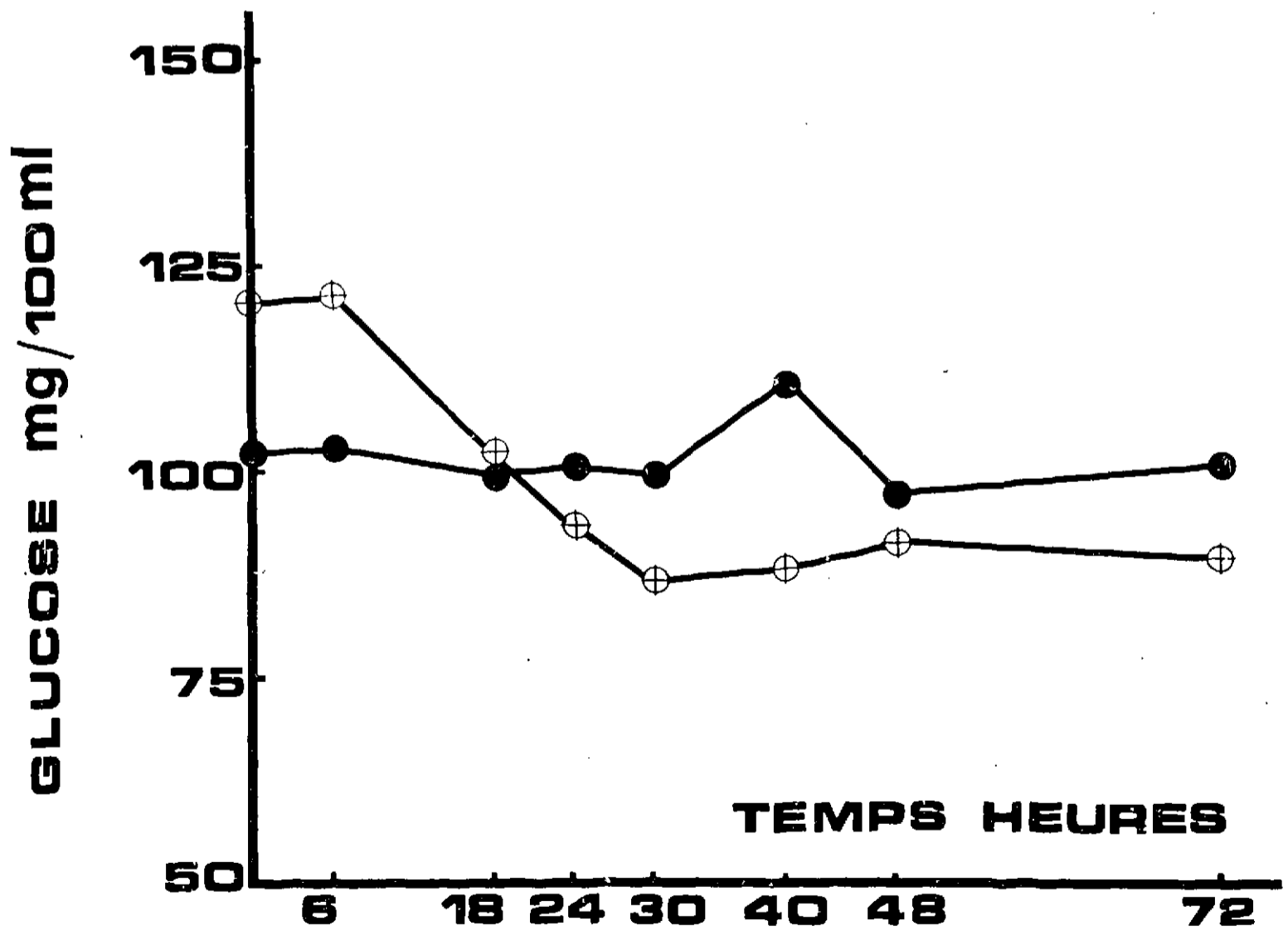
- Figure 1 - Souris mâles - Glycémie sanguine chez la souris irradiée ⊙ et chez la souris témoin ⊕



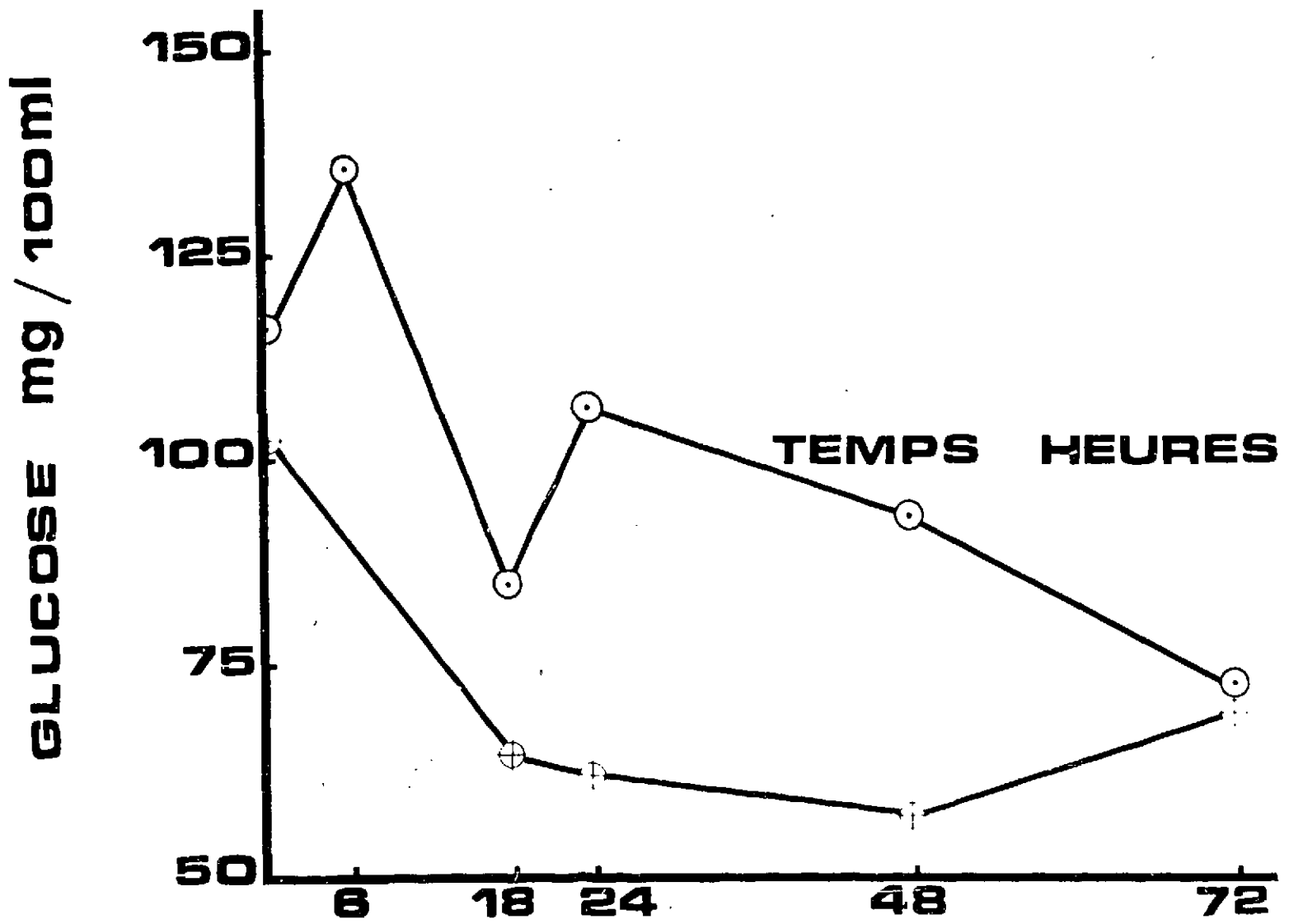
- Figure 2 - Souris mâles - Glycémie sanguine chez la souris après injection d'imidazole ● et chez la souris témoin ⊕



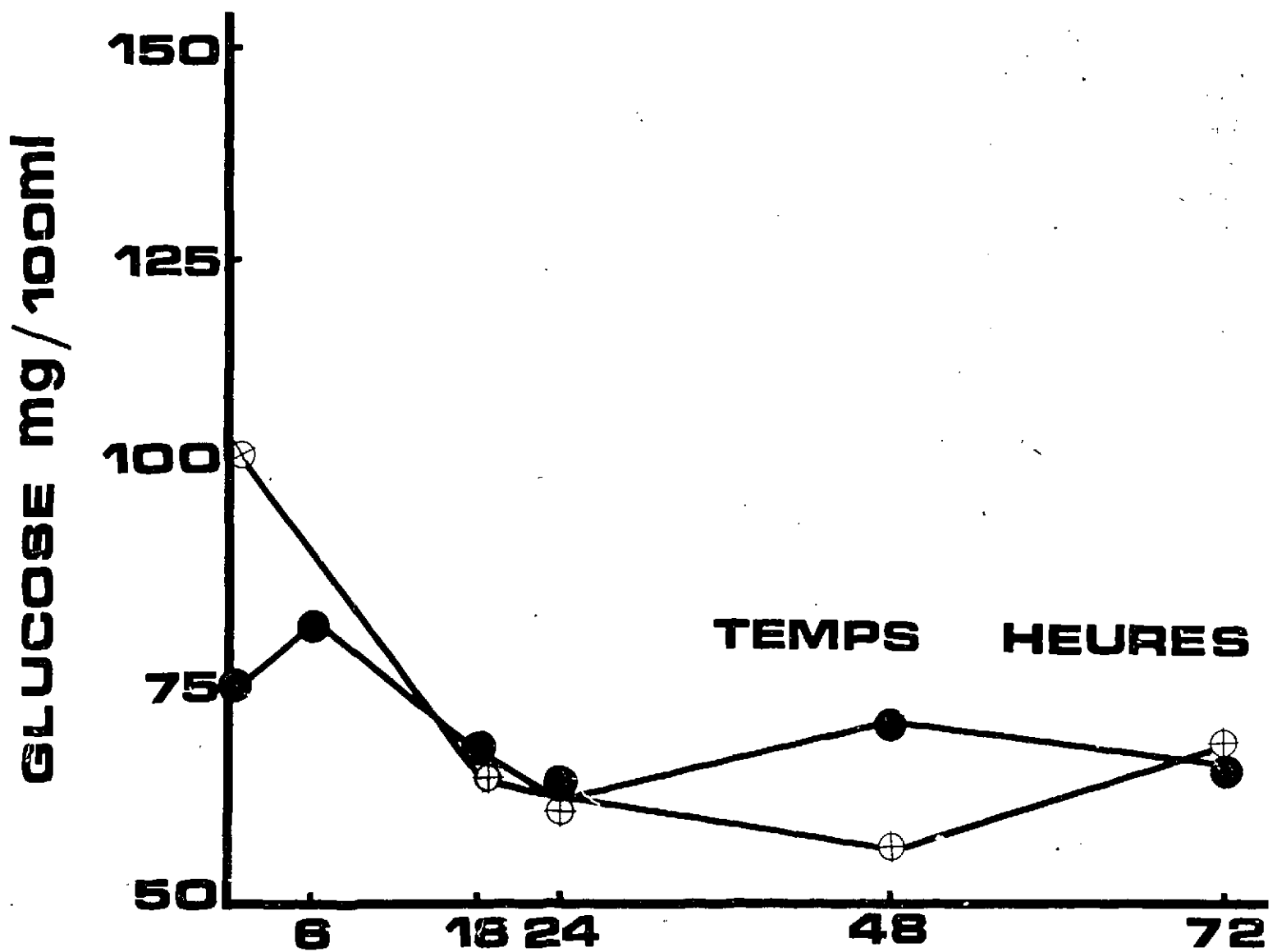
- Figure 3 - Souris mâles - Glycémie sanguine chez la souris protégée par l'imidazole ● et chez la souris irradiée ○



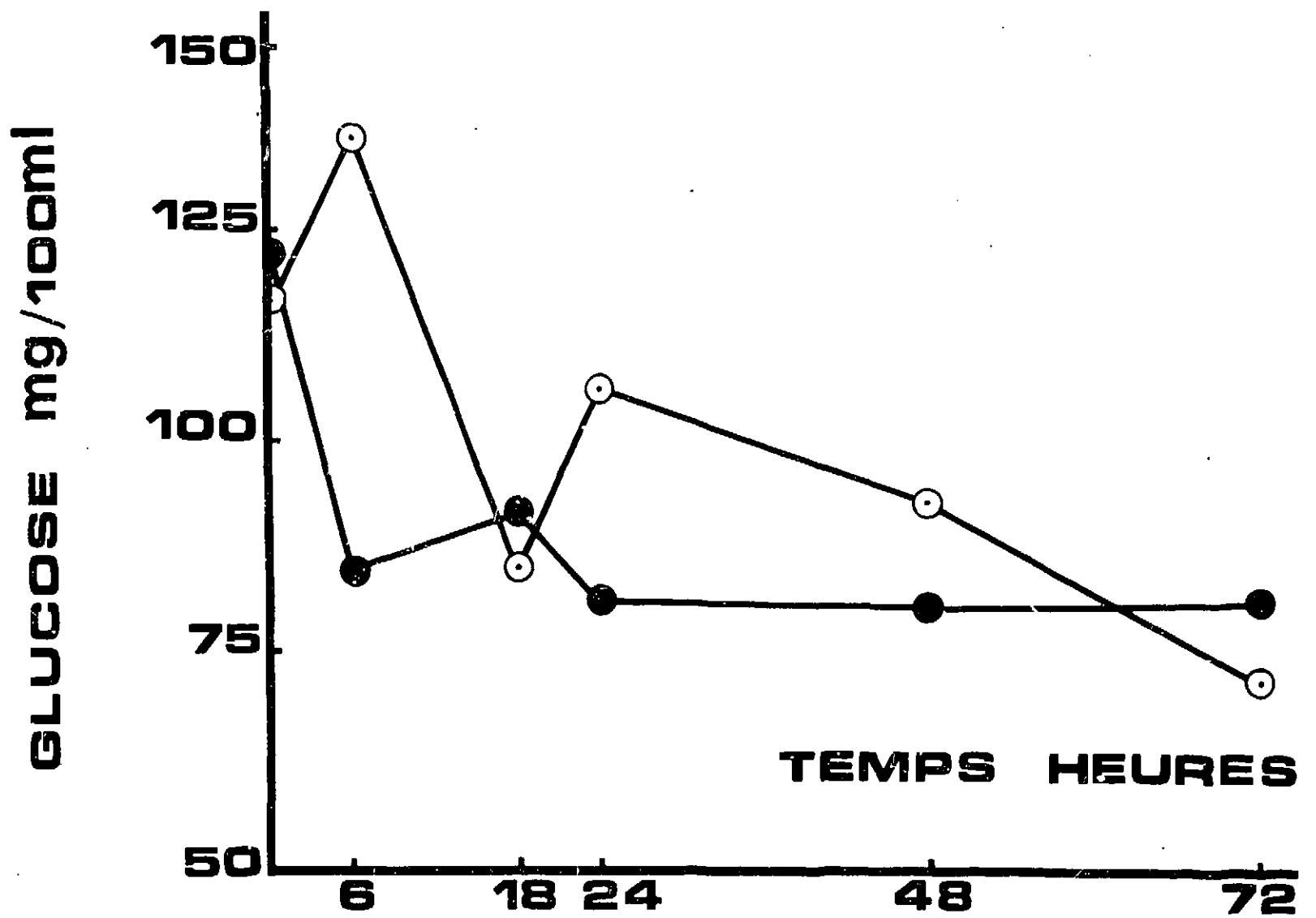
- Figure 4 - Souris mâles - Glycémie sanguine chez la souris protégée ● et chez la souris témoin ⊕



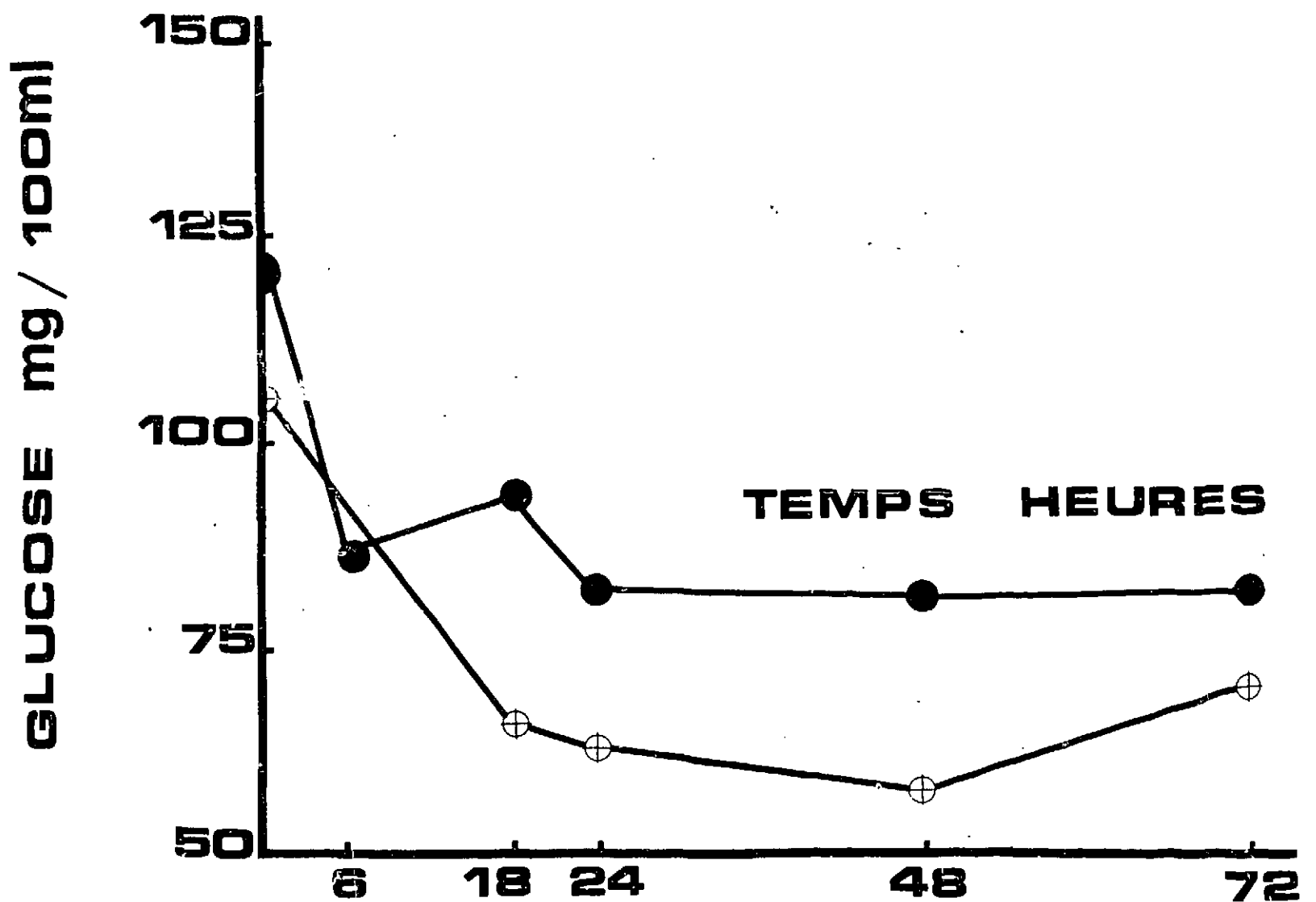
- Figure 5 - Souris femelles - Glycémie sanguine chez la souris irradiée \odot et chez la souris témoin \oplus



- Figure 6 - Souris femelles - Glycémie sanguine chez la souris après injection d'imidazole \bullet et chez la souris témoin \oplus



- Figure 7 - Souris femelles - Glycémie sanguine chez la souris protégée par l'imidazole ● et chez la souris irradiée ○



- Figure 8 - Souris femelles - Glycémie sanguine chez la souris protégée ● et chez la souris témoin ⊕

FIN