

# LA VÉRITABLE HISTOIRE DE LA DÉCOUVERTE DE L'INSULINE

par **Martin BUYSSCHAERT**<sup>(1)</sup>, **Alejandra DE LEIVA-PÉREZ**<sup>(2)</sup>  
et **Alberto DE LEIVA-HIDALGO**<sup>(2-4)</sup>  
(Bruxelles, Belgique - Barcelone, Espagne)

■ Le but de l'article est de revisiter l'histoire de la découverte de l'insuline, attribuée « officiellement » à F.G. Banting et Ch. Best. La première administration chez l'homme de l'extrait pancréatique appelé « insuline » fut en effet effectuée par ces chercheurs canadiens en janvier 1922 à Toronto. En réalité, l'histoire n'a sacralisé que ces deux noms, alors que d'autres, au Canada et en Europe, ont aussi contribué de manière déterminante à cette découverte fabuleuse. Dans ce contexte, nous souhaitons décrire le rôle essentiel et l'impact majeur des travaux de ces autres chercheurs, au Canada (J.J.R. Macleod- qui a partagé le prix Nobel en 1923 avec F. Banting - et J.B. Collip) et en Europe (en particulier M.E. Gley en France, G. Zuelzer en Allemagne et N. Paulescu en France et en Roumanie). Ce sont cependant ces trois derniers, pionniers européens, qui ont montré en précurseurs, plusieurs années avant l'équipe canadienne, que l'injection à des chiens pancréatectomisés diabétiques ou à des patients diabétiques d'extraits pancréatiques animaux amendait les symptômes du diabète et normalisait la glycosurie, postulant - et validant - ainsi la présence dans leur extrait de l'hormone antidiabétique qui sera appelée acomatol ou pancréine - avant l'islétine et l'insuline. L'existence de cette hormone avait d'ailleurs déjà été évoquée dès 1889 par O. Minkowski et d'autres brillants physiologistes. Cela étant, par-delà les querelles de priorité, cette découverte fondamentale - et nous en décrirons les jalons - a permis de sauver dès le début du 20<sup>e</sup> siècle des millions de vie. C'est in fine l'essentiel.

**Mots-clés :** Diabète sucré, pancréas, découverte de l'insuline, Canada, Europe, prix Nobel, pionniers.

## INTRODUCTION

### *Ces précurseurs qui ont dessiné les contours*

Le diabète sucré ou, mieux, les symptômes du diabète sucré, sont connus depuis l'Antiquité, comme l'illustre un parchemin égyptien (dit papyrus de G.M.Ebers) remontant à 1550 av. J.-C. et retrouvé en 1872 dans un sarcophage à Louxor. D'autres textes très anciens (1000-500 av. J.-C.) d'origine hindoue ou chinoise ou quelques écrits au début de notre ère comme ceux d'Arétée de Cappadoce en Grèce (90-150) ou d'Avicenne en Perse (980-1037) (dans son célèbre Canon) font également état, avec minutie, d'observations cliniques de « diabète » essentiellement à portée séméiologique (1).

Ce n'est qu'au 19<sup>e</sup> siècle que seront publiés les premiers travaux de valeur permettant une réelle avancée physiopathologique dans le champ de nos connaissances. Avec, entre autres,

Paris, 17-18 novembre 2023

les études de Claude Bernard (1813-1878) à Paris sur le « milieu intérieur » ou celles en 1869 de Paul Langerhans (1847-1888) à Berlin et Freiburg qui identifie dans le pancréas des amas cellulaires « distincts du tissu acinaire » dont la fonction exacte reste encore ignorée – ils seront ultérieurement (24 ans plus tard) appelés « îlots de Langerhans » (2, 3). En parallèle, le diabète fait aussi l'objet de recherches cliniques avec en pionniers E. Lancereaux (1829-1910) à Paris qui publie en 1880 un article comparant les diabètes « maigre » et « gras » et A. Bouchardat (1806-1886), un des pères fondateurs de la diabétologie en France, observant dans ce contexte qu'une perte pondérale améliorait le diabète de sujets obèses (4, 5). Il faut cependant attendre la fin de ce 19<sup>e</sup> siècle pour démontrer de manière péremptoire l'origine pancréatique du diabète dit « maigre ». C'est l'opus magistral d'O. Minkowski (1858-1931) à Strasbourg et de Ch. E. Hedon (1863-1933) à Montpellier qui observent dès 1889 que l'ablation totale du pancréas chez le chien provoque rapidement polyurie, polydipsie et glycosurie intense avec perte de poids et, à terme, décès de l'animal. A l'opposé, une autotransplantation d'un fragment de pancréas dans l'abdomen du chien fait « disparaître » aussitôt ces symptômes. Les auteurs de cette remarquable découverte concluent très rationnellement que le pancréas contient une substance « mystérieuse » capable de corriger le diabète (6, 7, 8). E. Laguesse (1861-1927), Professeur à la Faculté de Médecine de Lille suggérera en 1893 que ce sont peut-être les « îlots », décrits par P. Langerhans, qui sont la source de cette sécrétion interne - hélas encore alors non identifiée (9).

Hélas, de fait. Car en ce début de 20<sup>e</sup> siècle, le diabète « maigre » reste une maladie mortelle. En quelques mois... Le seul traitement est la prescription d'un régime de « famine » dit « diète absolue », mis au point aux États-Unis et recommandé à ses malades par le Docteur F.M Allen (1879-1964). Il signifie pour un (jeune) patient une restriction calorique drastique limitant l'apport à 300 kcal/j en phase d'acidocétose et à 1 200 kcal en période de « croisière ». Cette approche thérapeutique permettait, certes, de retarder quelque peu l'évolution (inexorable) de la maladie mais au prix d'une cachexie, d'une dégradation de l'état général et d'une perte de la qualité de vie résiduelle (10, 11). Dans ce contexte mortifère, la découverte de l'insuline en 1921 sera donc saluée, à juste titre, comme l'un des progrès les plus extraordinaires de la médecine. Elle fait passer le diabète maigre d'une pathologie aiguë rapidement fatale à une maladie chronique que l'évolution progressive des traitements insuliniques permettra, avec le temps, de mieux en mieux maîtriser.

L'identité des chercheurs à qui revient le mérite de cette découverte fondamentale a donné lieu à vifs débats et controverses (11-13). L'histoire a surtout sacralisé les noms de deux chercheurs canadiens, Frédéric Banting et Charles Best. La lecture d'une littérature récente sur le sujet suggère néanmoins que la réalité des faits est quelque peu différente (14-17) ... L'objectif de cet article est de revisiter, dans ses nuances, la saga fascinante de cette découverte fabuleuse dont nous venons de célébrer officiellement le centième anniversaire. La première partie de l'article sera consacrée à la version « officielle », c'est-à-dire au parcours scientifique de l'équipe canadienne de F. Banting à Toronto, honoré par le Prix Nobel en 1923. La seconde partie – qui ne se veut en rien hagiographique – ciblera les recherches et avancées dans ce domaine d'autres chercheurs, davantage restés dans l'ombre, dont l'originalité, l'impact physiopathologique et les dividendes thérapeutiques n'ont pas toujours été (et ne sont toujours pas) reconnus par l'ensemble de la communauté médicale à l'aune de leur valeur.

## LA VERSION CANADIENNE

### *Première partie : 1920-1922*

Frédéric Banting, né en 1891 à Alliston (Ontario, Canada), était un chirurgien orthopédique, diplômé en médecine en 1920, après des études à l'Université de Toronto, interrompues en 1915 par son engagement dans l'armée canadienne sur les lignes de front de la Première Guerre mondiale en France. Il sera blessé en 1918 à Cambrai par un éclat d'obus dans le bras. Après avoir terminé ses études, il combine une pratique privée à London (Ontario) avec un poste de conférencier à temps partiel à l'Université Western Ontario où il est chargé d'un cours consacré au métabolisme des hydrates de carbone. C'est la lecture d'un article rédigé par Mason Barron, Professeur à l'Université du Minnesota, dans le *Journal Surgery, Gynecology and Obstetrics* (18) qui l'amène en 1920 à s'intéresser au diabète. M. Barron décrivait dans sa publication qu'une lithiase pancréatique amenait une atrophie des acinis sans lésion des îlots de Langerhans. Banting en conclut, très rationnellement, qu'une ligature expérimentale des canaux excréteurs pancréatiques devrait ainsi permettre d'isoler et d'identifier, au sein du broyat de la glande, ce produit de sécrétion interne inconnu aux vertus antidiabétiques – dont l'existence avait déjà été évoquée en Europe par d'autres chercheurs. Il expose cette idée – et le projet de recherche subséquent – en juillet 1920 au Professeur J.J.R. Macleod (natif d'Aberdeen en Ecosse), Directeur de l'Unité de Physiologie à l'Université de Toronto (UT) et expert renommé du métabolisme des hydrates de carbone. D'abord sceptique, Macleod finit par céder aux exigences du jeune orthopédiste et lui fournit les moyens de mener à bien ses recherches, notamment un espace de travail et des animaux de laboratoire (10 chiens). Il lui offre aussi l'aide d'un jeune étudiant, Charles Best (1899-1978) qui fut d'abord Sergent dans l'armée canadienne avant d'obtenir un Baccalauréat en Physiologie et Biochimie à l'âge de 22 ans. Le binôme F. Banting et C. Best est ainsi constitué avant un voyage programmé de J.J.R. Macleod en Écosse où il séjournera plusieurs mois.

Les premières expériences de Banting et Best sur les chiens diabétiques sont autant d'échecs. Ce n'est guère étonnant sachant que ni l'un ni l'autre n'ont une compétence dans le champ complexe de la recherche expérimentale. Aucun résultat vraiment significatif n'est enregistré malgré de nombreuses tentatives (et de nombreux chiens) ... Il faut attendre le retour d'Europe le 21 septembre 1921 de Macleod pour rediscuter les protocoles et mettre en place une recherche plus structurée et mieux construite. Ceci initiera rapidement tensions et conflits entre les trois protagonistes, en particulier entre Banting et son mentor. La nouvelle approche expérimentale portera cependant rapidement ses fruits. Ce que le travail d'équipe des trois chercheurs met en évidence le 10 novembre 1921, c'est que l'injection à une chienne diabétique (Marjorie, « dog 33 ») d'un extrait pancréatique (EP) de veau foetal est associée à une réduction significative de ses glycémie et glycosurie. Banting et Best postuleront – logiquement – que leur EP contient ce fameux principe antidiabétique qu'ils appelleront islétine (et que Macleod appellera insuline en avril 1922, terme déjà utilisé dès 1909 par le physiologiste belge J. De Meyer (19)!). Banting présente ses résultats au Congrès de la Société Américaine de Physiologie le 30 décembre 1921. Au vu de quelques difficultés à répondre au cours de la discussion aux questions de l'assemblée, Macleod intervient pour lui venir en aide, ce qui sera très mal vécu par l'orateur qui reprochera à son promoteur de s'approprier l'originalité de son travail! Dans ce contexte, la publication finale des résultats sous le titre « *The Internal Secretion of the Pancreas* » dans le *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* le 5 février 1922 ne sera cosignée que par les seuls Banting et Best (20). Même si

l'article contient de nombreuses erreurs (!), il est néanmoins pour le groupe de l'UT un premier pas dans la conquête du saint Graal...

En décembre 1921, pour consolider et optimiser les premiers résultats observés chez l'animal, Macleod invite à Toronto en année sabbatique un biochimiste d'excellence, J.B. Collip (1892-1925), Professeur à l'Université d'Alberta, avec comme mission principale de tenter de « purifier » l'EP mis au point par Banting et Best et d'isoler l'islétine (21).

C'est le 11 janvier 1922 que Léonard Thompson, un jeune diabétique de type 1 âgé de 14 ans, reçoit par voie sous-cutanée des injections d'EP de bœuf mis au point par Banting et Best. C'est le Docteur E. Jeffrey, interne dans le Département de Médecine Interne du Toronto General Hospital dirigé par le Professeur Duncan A. Graham qui effectuera l'injection (7.5 ml de l'EP dans chaque fesse). C'est malheureusement un échec patent : il n'y a guère de bénéfice clinique ou biologique constaté – et un abcès fessier se développe à l'endroit d'un des sites d'injection. La suite sera conditionnée par l'impact déterminant et le génie de J.B. Collip. Il réussit le 19 janvier 1922 à « décontaminer » l'EP de Banting et Best dans une solution d'alcool à 90% et à précipiter et isoler ainsi « l'hormone antidiabétique ». L'avancée est majeure ! C'est cet extrait de « seconde génération » qui sera injecté le 23 janvier 1922, à nouveau à L. Thompson. Cette fois, les résultats sont spectaculaires - et l'histoire les gravera dans le marbre. La glycémie de L. Thompson chute de 520 à 120 mg/dl, la glycosurie de 24 heures de 71 à 5 g - et la cétonurie se négative. Au cours du mois de février 1922, six autres patients seront sauvés par ce nouveau traitement « miracle » (1, 22-24).

Ces données cliniques seront publiées en mai 1922 dans le *Canadian Medical Association Journal* (25). Macleod, le directeur du projet, n'a pas cosigné l'article.

### **Deuxième partie : 1922-1923**

Les résultats spectaculaires des premiers traitements insuliniques suscitent dans le monde une vague d'enthousiasme. La découverte fait la « Une » des journaux. Le consensus est évident : c'est une percée majeure dans l'histoire de la médecine qu'ont permis les travaux du quatuor de chercheurs canadiens et de leurs collègues cliniciens de l'UT.

En parallèle, dans un champ moins médico-médical, plusieurs évènements attisent cependant les dissensions entre les membres de l'équipe. Il y a d'abord la présentation des résultats par Macleod lui-même le 3 Mai 1922 à Washington à l'Association of American Physicians, à laquelle Banting et Best refusent par principe d'assister (26-27). Il y a ensuite – et surtout – l'attribution du Prix Nobel de Physiologie ou Médecine en 1923 à Banting et Macleod (alors que d'autres auraient pu logiquement revendiquer cette distinction... cf supra). Banting fulmine car il ne peut plus « voir » Macleod qui l'exaspère et, dans ce contexte hostile, il partagera ostensiblement son prix avec son partenaire de binôme C. Best. Quant à Macleod - qui fut le véritable coordonnateur du projet canadien - il le partagera plus sereinement avec J.B. Collip, lui rendant ainsi l'hommage qu'il méritait. Ni Banting, ni Macleod ne viendront chercher leur prix à Stockholm, lors de la cérémonie officielle. Ils feront chacun leur conférence Nobel, ultérieurement et séparément.

Heureusement, par-delà les conflits de personnes, « l'insulinothérapie » peut être proposée à de plus en plus de malades. Macleod prend une part prépondérante dans la mise en place et l'organisation pratique du traitement en organisant l'*Insulin Committee* de l'Université de Toronto et en coordonnant la collaboration entre le laboratoire Connaught de l'UT et la société pharmaceutique Eli Lilly à Indianapolis (États-Unis) à partir de juin 1923. Dans ce

cadre, G.B. Walden, chercheur chimiste chez Lilly, a considérablement amélioré la puissance, la stabilité et la purification de l'EP par la méthode de précipitation isoélectrique, ce qui a conduit à la commercialisation à plus grande échelle de l'Iletin® (12, 13). Cela grâce aussi au dynamisme sur le terrain des deux cliniciens « de la première heure », W.R. Campbell et A.A. Fletcher. Fin 1923, plus de mille patients au Canada et aux États-Unis auront bénéficié du « miracle » thérapeutique. C'est aussi en 1923 que l'insuline deviendra disponible au Danemark grâce à A. Krogh, Professeur de Physiologie à Copenhague et lauréat du Prix Nobel en 1920, dont l'épouse diabétique, M. Birthe, était traitée par le docteur H.C. Hagedorn. Ils rencontreront à Toronto Macleod et obtiendront son accord pour une licence de production d'insuline en Scandinavie. Ils développeront une technique d'extraction qui leur sera propre, puis combineront l'insuline à la protamine... L'histoire progresse encore ! Ils seront en 1923 les fondateurs du Nordisk Insulin Laboratorium dont se démarquera en 1925 le Novo Therapeutisk Laboratorium.

## VERSION ALTERNATIVE : DÉCOUVERTE DE L'HORMONE ANTIDIABÉTIQUE AVANT LA DÉCOUVERTE DE L'INSULINE

Oskar Minkowski, à Strasbourg, et Ch.E. Hedon à Montpellier, démontrent respectivement en 1889 et 1893 qu'une pancréatectomie chez l'animal provoque un diabète sucré et que l'autogreffe de pancréas corrige la glycosurie et ses symptômes (6, 8). À partir de ces travaux originaux, comme déjà indiqué, ils postulent qu'au sein du pancréas, peut-être dans ces îlots décrits par P. Langerhans en 1869, il y a production d'une « sécrétion interne » qui régule physiologiquement le métabolisme des glucides. Ils vont ainsi asseoir les fondations de l'édifice... D'autres pionniers, s'inspirant de ces observations fondamentales, vont poursuivre le travail, creuser le sillon et jouer ainsi un rôle essentiel dans la découverte de l'hormone antidiabétique (*Figure 1*).

### 1. En France, Marcel E. Gley (1857-1930)

M.E. Gley, d'abord directeur du laboratoire clinique de l'Hôtel Dieu, est nommé en 1905 Professeur de Physiologie au Collège de France et à l'Université de Paris. Il est le premier à observer le bénéfice d'extraits thyroïdiens chez l'animal thyroïdectomisé... Dans le champ du diabète, il confirme les résultats d'O. Minkowski et de Ch.E. Hedon et constate en 1892 que chez le chien pancréatectomisé l'injection par voie intra-péritonéale d'une solution aqueuse d'un résidu de pancréas fibrosé d'origine animale était associée à une réduction drastique de la glycosurie (12). Cette observation originale et d'autres subséquentes, il les collige en 1905 dans une lettre scellée adressée au Secrétariat de la Société de Biologie à Paris, document qui ne sera rendu public, à sa demande, qu'en décembre 1922 à l'occasion d'une réunion de cette Société savante organisée à l'occasion du centenaire de la naissance de L. Pasteur (1, 7, 12). Il décrivait dans ce courrier ses principaux résultats et concluait qu'il était essentiel d'identifier cette substance inconnue pour en comprendre le mécanisme d'action : *« J'ai cherché si le pancréas sclérosé, mais fonctionnant néanmoins encore, préparé dans les conditions ci-dessus rappelées, ne fournirait pas le principe actif qu'il continue à produire. En effet, l'extrait, injecté à des chiens rendus préalablement diabétiques par l'extirpation totale du pancréas, diminue considérablement la quantité de sucre éliminée par ces animaux. En même temps s'amendent tous les caractères du diabète. Des recherches plus complètes me permettront sans doute de déterminer les conditions d'action de ces extraits. D'autre part, il importera d'essayer d'isoler le principe actif de ces extraits, c'est-à-dire de la sécrétion interne du pancréas et d'en étudier le mode d'action »* (28). Eu égard à ces données, M Gley est donc *a priori* le premier, 20 ans avant Banting et Best, à

démontrer l'efficacité chez l'animal diabétique d'une administration d'un EP ... Macleod mentionnera d'ailleurs ce travail de pionnier dans un ouvrage intitulé *Carbohydrate Metabolism and Insulin*, qu'il publie en 1926 (29).

## 2. En Allemagne, G.L. Zuelzer (1870-1949)

Georg Ludwig Zuelzer est le deuxième scientifique qui jouera un rôle déterminant dans la découverte de l'hormone antidiabétique (12, 13). Médecin à l'Université Friedrich Wilhelm à Berlin, il publie en 1907 ses premiers résultats. Il décrit, lui aussi, que l'administration parentérale d'un EP d'origine animale réduisait la glycosurie de chiens pancréatectomisés mais aussi celle de malades diabétiques. Huit patients, dont un enfant de six ans (qui décédera quelques semaines plus tard par manque d'EP) bénéficient entre 1906 et 1908 de ce « traitement ». Il observe une réduction de la glycosurie et de l'acétonurie chez au moins six patients traités (30, 31). Au prix hélas d'effets secondaires importants (fièvre, myalgies, vomissements). Zuelzer persiste malgré ces écueils. Avec la mise au point d'un nouvel EP qu'il appelle Acomatol (13, 32) (et pour lequel il obtient un premier brevet en 1908), il démontre aussi l'importance de la répétition des injections toutes les trois heures pour maintenir l'effet hypoglycémiant (30, 31). En 1912-1913, Zuelzer, alors responsable du Département en Médecine Interne au Hasenheide Hospital à Berlin, signe un contrat avec la Société Hoffman-La Roche visant d'une part à améliorer les caractéristiques physico-chimiques de l'Acomatol (qui induisait des hypoglycémies sévères chez l'animal) et d'autre part à commercialiser cet EP. Zuelzer, si proche du but, devra malheureusement renoncer à poursuivre ses travaux en raison d'abord de sa mobilisation militaire en 1914 et ensuite de l'annulation de l'accord de collaboration par l'entreprise pharmaceutique. L'avènement du national-socialisme et du nazisme en Allemagne le contraint en tant que citoyen allemand d'origine juive à émigrer en 1934 aux États-Unis où il décède en 1949 sans avoir repris ses recherches.

## 3. En Roumanie, N. Paulescu (1869-1931)

Nicolae Paulescu, né à Bucarest, après une scolarité brillante, étudie la médecine à Paris dès 1888. Étudiant d'excellence, il décroche d'abord un doctorat en Médecine puis d'autres en Sciences fondamentales. Son parcours de médecin et physiologiste l'amène à une recherche visant, entre autres, à isoler le mystérieux « principe » anti-diabétique contenu dans le pancréas, en collaboration avec d'autres dont son mentor Etienne Lancereaux (1829-1910) (qu'il fréquente comme externe à l'Hôtel-Dieu de Paris). De retour à Bucarest en 1900, il est nommé Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine. La première guerre mondiale –et l'occupation de la Roumanie par l'Allemagne– ainsi que son état de santé fragile, perturbent ses activités et empêchent la diffusion internationale de ses travaux, effectués entre 1916 et 1919. Ils ne seront présentés et publiés qu'en 1921. En résumé, l'injection par voie intraveineuse à l'animal rendu diabétique par pancréatectomie d'un extrait aqueux de pancréas qu'il appelle Pancréine (brevetée en Roumanie en 1922), provoque une réduction (temporaire) de l'hyperglycémie, de la glycosurie, de l'urée et des corps cétoniques. Paulescu démontre que cet effet hypoglycémiant est dose-dépendant. Il est observé dès l'injection de l'EP dans une veine jugulaire ou portale; il est maximal après 2h et se maintient pendant environ 12 h. L'administration à ces animaux diabétiques d'une solution physiologique ou d'un concentré splénique (groupe contrôle) n'a aucun effet, comme indiqué dans le Compte-Rendu des Séances de la Société de Biologie (23 juillet 1921) (33) et dans les Archives Internationales de Physiologie (août 1921) (34). La pancréine

ne sera cependant pas utilisée en clinique, eu égard aux effets secondaires. Ces résultats publiés par Paulescu étaient très comparables à ceux qui ne seront obtenus que quelques années plus tard par le groupe de Toronto (13, 15).

En parallèle, l'ouverture intellectuelle de Paulescu et son brio l'amènent à mener des investigations fondamentales en Endocrinologie générale, en particulier la description d'une technique d'hypophysectomie chez l'animal qui sera validée et adaptée par H. Cushing. En collaboration avec Lancereaux, il publiera en 1930 un traité de Médecine en quatre tomes (3870 pages), où il développera dans un chapitre ses données et résultats concernant la sécrétion interne antidiabétique du pancréas (35).

Au-delà de la médecine, il est légitime de ne pas gommer les choix idéologiques de Paulescu. Il ressort entre autres de ses engagements et écrits des prises de position radicales univoques antisémites (36-38). Au moment où il allait être honoré solennellement en 2003 à Paris, à l'occasion d'un Congrès de l'*International Diabetes Fédération* (IDF) furent publiés, « la veille » de la réunion, une mise en garde du Centre Simon Wiesenthal et, dans le « Le Monde » du 26 août 2003, un article signé par N. Weill, intitulé « Paris manque d'honorer l'inventeur antisémite de l'insuline ». Dans ce contexte, comme rapporté et justifié par G. Slama dans une lettre au Lancet, l'inauguration d'une plaque commémorative et d'un buste aux côtés d'E. Lancereaux dans la cour de l'Hôtel-Dieu de Paris a été annulée (37).

#### 4. Aux États-Unis

A côté de ces figures iconiques en Europe, il y eut encore d'autres pionniers outre-Atlantique qui ont retrouvé et confirmé, avant l'ère de Banting et Best, l'efficacité d'un EP pour juguler l'hyperglycémie d'animaux diabétiques, comme aux États-Unis, le biochimiste I.S. Kleiner (1885-1996) par des expériences menées avec succès entre 1915 et 1919 au Rockefeller Institute et le physiologiste J.P. Murlin (1864-1960) à Rochester en 1913 (voir 1, 13 pour références).

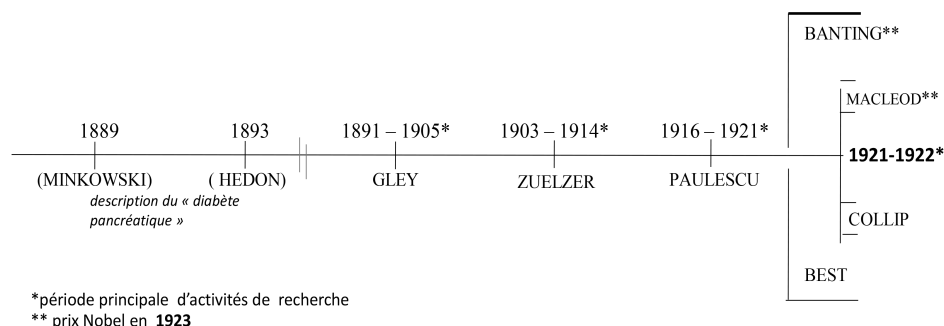


Figure 1. - Les pionniers dans la découverte de l'hormone antidiabétique.

### LA SUITE DES ÉVÈNEMENTS : L'APRÈS 1923

#### Au Canada...

L'attitude de l'équipe canadienne, en particulier celle de Banting et de Best, quant à la découverte de l'insuline, fut très identitaire. Elle est restée leur pré carré... Dans leur publication *princeps* de 1922, Banting et Best citeront, certes, Paulescu mais avec une phrase

contraire à ce que le chercheur roumain avait effectivement écrit. Best, en 1969, dans une lettre au Professeur Pavel à Bucarest regrettera cette erreur qu'il attribuera à sa connaissance médiocre de la langue française et/ou à des erreurs de traduction ! Jamais néanmoins, il ne reconnaîtra en public cette maladresse politico-sémantique. Dans son discours au Prix Nobel, Banting ne citera qu'incidemment le nom des pionniers. Au contraire, Macleod les mentionnera avec plus de véracité, d'honnêteté et de rigueur scientifique.

Au cours des années qui suivent les premiers honneurs et ors, Banting et Best vont progressivement « confisquer » à leur avantage la découverte de l'insuline en occultant les rôles (pourtant essentiels) de Macleod et de Collip. Par ailleurs, dès 1923, les autorités politiques du Canada et certaines institutions académiques vont ancrer ce point de vue en orchestrant des campagnes d'information (ou de désinformation ?), attribuant sans nuance la découverte de l'insuline au binôme Banting et Best. Confronté à cette injustice, Macleod quitte Toronto en 1928 et retourne à l'Université d'Aberdeen, son Alma Mater. Il aura encore démontré avant son départ l'origine « insulaire » de l'hormone en comparant l'effet d'EP constitués exclusivement d'ilôts de poissons (téléostères) vs un tissu pancréatique zymogène sans ilôts d'un élasmobranche (26). Quant à Collip, il poursuit hors les murs de l'UT une carrière brillante dans d'autres champs de recherche en Endocrinologie, d'abord à Edmonton puis, à partir de 1928, à l'Université McGill à Montréal, où son impact scientifique restera majeur dans des domaines divers de l'endocrinologie, comme celui de la parathormone ou de l'ACTH.

Banting, dont la personnalité est décrite comme « difficile » occupera dès 1923 la chaire de Recherche (*Chair of Research, Department of Pharmacology*) à l'UT puis dirigera au Canada l'Unité de Recherche Biomédicale au sein du Conseil National de Recherche (39). Sa carrière scientifique en période « post-insuline » sera néanmoins sans grand éclat. En 1940, il s'engagera à nouveau dans l'armée canadienne pour coordonner si nécessaire un éventuel programme anglo-canadien de guerre biologique contre l'Allemagne au cours du second conflit mondial. Il décédera en 1941 dans un accident d'avion au-dessus de Terre-Neuve. Quant à Best, personnalité très charismatique, il sera promu à l'âge de 29 ans Professeur de Physiologie à Toronto à la place de Macleod. Sa production scientifique sera féconde et brillante dans d'autres domaines que l'insuline. Après le décès de Banting, il restera jusqu'à sa mort en 1978 le héraut infatigable porteur du message univoque à ses yeux de la découverte de l'insuline par Banting et lui-même. Avec, même en 2023, un certain succès...

### **En Europe...**

La décision par son Comité d'attribuer en 1923 le Prix Nobel de Physiologie ou Médecine à Banting et MacLeod a fait l'objet de nombreuses polémiques, non seulement au Canada (en interne) mais aussi en Europe avec, entre autres, des réactions et protestations indignées d'autres candidats potentiels comme Zuelzer et Paulescu ... Malgré plusieurs demandes d'éminentes personnalités de la communauté scientifique en Europe, le nom de ces pionniers et ouvriers de la première heure – et la portée de leurs travaux – n'ont jamais été vraiment « réhabilités ». En septembre 2005, l'EASD organisait à Delphes un symposium international consacré à la découverte de l'insuline « *Who discovered insulin?* ». Il était organisé, à la demande des professeurs G. Alberti et P. Lefévre, après l'annulation en 2003 de la cérémonie à l'IDF de Paris (40). À l'issue de cette réunion, à laquelle participait le coauteur de cet article, A. de Leiva, il n'a pas été possible de parvenir à un consensus en raison de circonstances socio-politiques sans rapport avec le débat scientifique ; le vote de quelque 200 experts sélectionnés sur la base des thèmes scientifiques discutés a été suspendu



sans qu'il puisse y avoir de déclaration officielle comme annoncé dans le programme de la convocation (38).

Il est intéressant avant de conclure de citer M. Bliss qui écrit en 1982 dans son remarquable ouvrage que « les résultats obtenus par Banting et Best en février 1922 n'étaient en rien supérieurs à ceux de Zuelzer et Paulescu ». La cause lui semble entendue... (15).

### REMARQUES FINALES : QUI A DÉCOUVERT L'HORMONE ANTIDIABÉTIQUE ?

En conclusion, la découverte de l'hormone antidiabétique (acomatol, pancréine, insuline) est le résultat d'un long parcours, complexe, qui a connu plusieurs stades d'évolution- et des contributions plurielles de plusieurs acteurs. La réponse au conflit de priorité de la découverte peut varier en fonction des angles de vue.

1. Si la considération première est celle du bénéfice d'une injection d'un extrait pancréatique à un animal rendu diabétique, le crédit en revient au travail pionnier de M.E. Gley (1900).
2. Si sont appliqués formellement les critères du *priority rule* (41), la primauté doit alors être attribuée à G.L. Zuelzer (première publication en 1906 et brevets pour l'acomatol en 1908, 1909 et 1912).
3. Si l'étape principale correspond à la démonstration chez l'homme de l'effet antidiabétique d'un extrait pancréatique (même en présence d'effets secondaires « toxiques » collatéraux), le mérite doit être accordé à G.L. Zuelzer (1908).
4. Si est davantage ciblée la qualité scientifique des travaux analysant les bases physiologiques des effets endocrines du pancréas, avec une description précise d'une méthodologie et des bénéfices d'une injection d'extrait pancréatique dans le diabète expérimental, c'est à la fois à N. Paulescu (1916) et à JJR Macleod (1922) que revient la priorité de la découverte.
5. L'essentiel est l'immense progrès pour l'humanité de cette avancée thérapeutique: les honneurs doivent alors aussi aller à J. Collip et G. Walden pour leur travail de purification de l'extrait pancréatique et à W.R. Campbell et A.A. Fletcher qui ont utilisé les premiers l'hormone antidiabétique en clinique, sous l'impulsion de Macleod qui mit en place un programme thérapeutique ambitieux et efficace (1922).
6. Ainsi, comme rapporté et discuté avec conviction par M. Bliss (15) et confirmé en 2023 par les travaux et enquêtes de de Leiva et al. (42). il n'y a plus guère de place pour le mythe « Banting et Best », seuls « dépositaires » de cette fabuleuse découverte qu'est celle de l'hormone antidiabétique.

Quoi qu'il en soit, par-delà la médiocrité des querelles et des egos, ces années au début du 20<sup>e</sup> siècle ont été une révolution dans l'histoire de la médecine (43-44). L'ensemble des travaux, ceux des précurseurs avec l'acomatol et la pancréine en Europe et ceux du groupe de Toronto avec l'islétine et l'insuline, ont bouleversé la face du diabète grâce à un traitement qui allait rapidement s'affiner et évoluer avec le développement ultérieur des insulines humaines puis aujourd'hui des analogues (45). Nous avons un devoir de mémoire pour tous ces protagonistes, en Europe et au Canada ou aux Etats- Unis, qui doivent donc être considérés chacun, comme « co-découvreurs » d'une hormone qui a sauvé hier et sauve aujourd'hui des millions de vies.

**Lien d'intérêt:** M. Buysschaert, A. de Leiva-Pérez et A. de Leiva ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

1. **Cliniques Universitaires Saint Luc, Université Catholique de Louvain, 1200 Bruxelles, Belgique**
2. **Fundacion DIABEM (Diabetes, Endocrinologia y Metabolismo), Barcelona, Spain**
3. **Universidad Autonoma de Barcelona, Spain**
4. **Instituto de Historia de la Medicina Lopez-Pinero, Universidad de Valencia, Spain**

**Adresse pour la correspondance :** Prof. Martin Buysschaert - Cliniques Universitaires Saint-Luc - Service d'Endocrinologie et Nutrition - Avenue Hippocrate 10 - B-1200 Bruxelles - Belgium

**Email :** martin.buysschaert@uclouvain.be

THE REAL STORY OF INSULIN DISCOVERY

by **Martin BUYSSCHAERT**<sup>(1)</sup>, **Alejandra DE LEIVA-PÉREZ**<sup>(2)</sup>  
and **Alberto DE LEIVA-HIDALGO**<sup>(2-4)</sup>  
(Bruxelles, Belgique - Barcelone, Espagne)

ABSTRACT

The aim of this article is to revisit the history of the discovery of insulin, "officially" attributed to F.G. Banting and Ch. Best. The first successful administration in humans of the pancreatic extract called "insulin" by the Canadian researchers was performed in January 1922 in Toronto. In reality, history has only made these two names sacred, while others, in Canada and in Europe, have also contributed in a decisive way to this discovery. In this context, we wish to untangle the skeins by describing the essential role and the major impact of other researchers in Canada (J.J.R. Macleod - who shared with F. Banting the Nobel prize in 1923 - and J.B. Collip) and in Europe (M.E. Gley in France, G. Zuelzer in Germany and N. Paulescu in France and Romania). These three brilliant European scientists pioneered by showing, several years before the Canadian team, that the administration of pancreatic extracts to depancreatized diabetic animals or diabetic patients was associated with a successful reduction of diabetic symptoms and glycosuria. Thereby, they postulated –and demonstrated – the presence of the antidiabetic hormone called acromatol or pancrein - before isletine and insulin - in their extract, as already suggested in 1889 by O. Minkowski and other colleagues. Discovery of insulin is an essential milestone in history of medicine with millions of lifes saved worldwide.

**Key-words:** Diabetes, pancreas, insulin discovery, Canada, Europe, Nobel prize, pioneers.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Rostène W. and De Meyts P.** a 100-Year –old discovery with a fascinating history. *Endocrine Reviews*, 2021; **42**: 503-527. - **2. Bernard C.** De l'origine du sucre dans l'économie animale. *Arch Gén Méd*, 1848; **18**: 303-319. - **3. Langerhans P.** Beitrage zur mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldrüse.

Mises au point cliniques d'Endocrinologie

Inaugurale Dissertation, Berlin, 1869. - **4. Lancereaux E.** Le diabète maigre: ses symptômes, son évolution, son pronostic et son traitement; ses rapports avec les altérations du pancréas. Étude comparative du diabète maigre et du diabète gras. *L'Union Médicale*, 1880; **29**: 205-211. - **5. Chast F. et Slama G.** Apollinaire Bouchardat et le diabète. *Histoire des Sciences Médicales*. 2007; **3**: 287-301. - **6. Minkowski O, Levine R.** Perspectives in diabetes. Historical development of the theory of pancreatic diabetes. *Diabetes* 1989; **38**: 1-6. - **7. de Leiva –Hidalgo A, de Leiva-Pérez A.** I-European research, the cradle of the discovery of the antidiabetic hormone: the pioneer roles and the relevance of Oskar Minkowski and Eugène Gley. *Acta Diabetologica* 2022; **59**: 1635-1651. - **8. Hedon Ch.E.** Greffe sous-cutanée du pancréas: ses résultats au point de vue de la théorie du diabète pancréatique. *C.R. Soc Biol*, 1892; **44**: 678-680. - **9. Hoet J.P.** Gustave Edouard Laguesse. His demonstration of the significance of the islands of Langerhans. *Diabetes* 1953; **2**: 322-324. - **10. Schlienger JL.** 1922: the first year of insulin therapy. First prescribers and first patients treated. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 2022; **16 (1)**: 98-104. - **11. Lestrade H.** La découverte de l'insuline. *Bull. Acad. Natle. Med.* 1996; **180**: 437-448. - **12. de Leiva-Hidalgo A, Brugués E, De Leiva-Pérez A.** The true Banting and Best Story: The Priority Rule and the Discovery of the Antidiabetic Hormone. In Jorgens V, Porta M: Unveiling Diabetes-Historical Milestones in Diabetology. *Front Diabetes*. Basel Karger, 2020, vol 29, pp. 84-102. - **13. De Leiva-Hidalgo A, de Leiva-Pérez A.** On the occasion of the centennial of insulin therapy (1922-2022), II-Organotherapy of diabetes mellitus (1906-1923): Acomatol, Pancreina, Insulin. *Acta Diabetologica* 2023; **60**: 163-189. - **14. Buyschaert M.** A propos de la découverte de l'insuline il y a 100 ans: «vous avez dit par Banting et Best, vraiment?». *Louvain Med -Ama Contacts* 119. 2021: 414-416. - **15. Bliss M.** The discovery of insulin. McClelland and Stewart Limited, Toronto, Canada, 1982. - **16. de Leiva A, Brugués E, de Leiva-Pérez A.** The discovery of insulin: continued controversies after ninety years. *Endocrinol Nutr.* 2011; **58**: 449-456. - **17. de Leiva A.** Organoterapia de la diabetes mellitus (1889-1923): la controversia de prioridades en torno al describimiento de la hormona antidiabetica. Thèse de Médecine, Université de Valence, 2021. - **18. Barron M.** The relation of the islets of Langerhans to diabetes with special reference to cases of pancreatic lithiasis. *Surg Gynecol Obstet* 1920; **31**: 437-448. - **19. Mayer R.** Un physiologiste oublié: Jean De Meyer. *Rev Med Brux.* 2017: 57-58. - **20. Banting FG, Best CH.** The internal secretion of the pancreas. *J Lab Clin Med.* 1922; **7**: 256-271. - **21. Collip JB.** Some recent advances in endocrinology. *Can Med Assoc J* 1924; **14**: 812-820. - **22. Schlienger JL.** 1922: l'an 1 de l'insulinothérapie. Premiers prescripteurs et premiers patients traités. *Médecine Maladies Métaboliques* 2022; **16**: 98-104. - **23. Hegele R. Maltman G.** Insulin's centenary: the birth of an idea. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; **8**: 971-977. - **24. Rostène W et De Meyts P.** La fabuleuse découverte de l'insuline. *Pour la Science*, 2021; **525**: 72-79. - **25. Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA.** Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus. *Can Med Ass J.* 1922; **2**: 141-146. - **26. Macleod JJR.** The source of insulin. *J. Metab Res.* 1922; **2**: 149-172. - **27. Macleod JJR.** A lecture on insulin. *Br Med J.* 1923; **2**: 165-172. - **28. Gley E.** Diabète pancréatique expérimental. Essais de traitement. *Ann Soc Méd Gand*, 1900; **70**: 247-257. - **29. Macleod JJR** Carbohydrate metabolism and insulin. Longman, Green and Co Ltd, New York, 1926, p68. - **30. Zuelzer G, Dohrn, M. Marxer A.** Neuere Untersuchungen über den experimentellen diabetes. *Dtsch Med Wschr* 1908; **32**: 1380-1385. - **31. Zuelzer G.** Ueber Versuche einer spezifischen fermenttherapie des diabetes. *Z Exp Path Ther* 1908; **23**: 307-318. - **32. de Leiva-Hidalgo A., de Leiva-Pérez A.** Pancreatic extracts for the treatment of diabetes (1889-1914): Acomatol. *Am J Therapeutics*, 2020; **27**: e1-e12. - **33. Paulescu NC.** Action de l'extrait pancréatique injecté dans le sang chez un animal diabétique. *CR Soc Biol.* 1921; **85**: 555-557. - **34. Paulescu NC.** Recherches sur le rôle du pancréas dans l'assimilation nutritive. *Arch Int Physiol* 1921; **17**: 85-103. - **35. Lancereaux E, Paulescu NC.** Traité de Médecine. Paris. J.B. Baillière et Fils, 1930. - **36. Schlienger JL.** Découverte de l'insuline: quelle fut la contribution de Nicolae Constantin Paulescu (1869-1931)? *Médecine des maladies Métaboliques* 2017; **11**: 664-669. - **37. Slama G., Nicolae Paulescu.** An international polemic. *Lancet* 2003; **362**: 1422. - **38. de Leiva-Hidalgo A, de Leiva-Pérez A.** On the occasion of the centennial of the Nobel Prize in Physiology or Medicine, 1923: Nicolae C. Paulescu- between scientific creativity and political fanaticism. *Acta Diabetologica*, 2023, DOI 10.1007/s 00592-023-02136-6 , published on line 05 July 2023. - **39. Schlienger JL.** Frederick Banting (1891-1941), un héros insatisfait. *Médecine des maladies Métaboliques* 2017; **11**: 200-206. - **40. Alberti G. and Lefebvre P.** Paulesco: science and political views. *Lancet* 2003; **362**: 2120. - **41. Merton RK.** Priorities in scientific discoveries: a chapter in the sociology of science. *Am Sociol Rev*, 1957; **22**: 635-659. - **42. de Leiva-Hidalgo A, de Leiva-Pérez A.** The Nobel Prize of Physiology or Medicine, 1923. Controversies on the Discovery of the Antidiabetic Hormone. *Acta Diabetologica* 2023, DOI: 10.1007/s00592-023-02098-9 - **43. Porta M.** One hundred years ago: the dawning of the insulin era. *Acta Diabetologica* 2021; **58**: 1-4. - **44. Buyschaert M, de Leiva-Hidalgo A.** F. Banting et Ch. Best sont-ils vraiment les «découvreurs» de l'insuline il y a 100 ans? Synthèse d'une relecture de l'histoire. *Louvain Med* 2022; **141**: 369-374. - **45. Buyschaert M, Preumont V, Maiter D.** L'insulinothérapie en 2021. *Louvain Med* 2021; **140**: 2-7.

NOTES