

L'incroyable découverte de l'insuline

UNE HORMONE QUI SAUVE LA VIE DE MILLIONS DE DIABÉTIQUES



Dr William Rostène

Institut de la vision, DRCE émérite Inserm. Ancien président de la CSS Inserm Régulations hormonales et de la CSS Neurosciences ; ancien Président de la Société de biologie

Il y a 100 ans, rien ne prédisposait quatre universitaires de Toronto à obtenir rapidement, à partir d'extraits de pancréas d'animaux, une hormone qui allait sauver la vie de millions de diabétiques.

Résumé

À la fin du XIX^e siècle, plusieurs équipes s'efforçaient de trouver la substance active de la sécrétion interne du pancréas afin de produire des extraits susceptibles de diminuer le glucose dans le sang et les urines chez le chien diabétique. C'est à l'Université de Toronto, au Canada, il y a 100 ans, que Frederick Banting, Charles Best et James Collip, travaillant dans le département de physiologie dirigé par John Macleod, obtiennent des extraits pancréatiques suffisamment purifiés permettant de traiter de jeunes patients diabétiques. Cette découverte de l'insuline est très vite reconnue et saluée par l'attribution du Prix Nobel de Médecine ou Physiologie en 1923 à Frederick Banting et John Macleod.

Abstract

The incredible discovery of insulin

In the end of the 19th century several investigators searched for the active substance of the pancreas and endeavoured to produce extracts that lowered blood and urine glucose and decreased polyuria in pancreatectomized dogs. The breakthrough came 100 years ago when the team of Frederick Banting, Charles Best and James Collip working in the Department of Physiology, headed by John Macleod at the University of Toronto, managed to obtain pancreatic extracts that could be used to treat patients and rescue them from the edge of death by starvation, the only treatment then available. This achievement was quickly recognized by the Nobel Prize in Physiology or Medicine to Banting and Macleod in 1923.

Introduction

Les premières observations

Depuis l'Antiquité, les symptômes du diabète ont été décrits au sein de diverses civilisations :

- une envie de boire,
- une fréquente envie d'uriner
- et une odeur sucrée des urines.

C'est cependant au XIX^e siècle qu'est véritablement initiée la

connaissance scientifique de cette pathologie. Le chimiste français Michel-Eugène Chevreuil **identifie le sucre dans les urines comme étant du glucose**. Claude Bernard, en 1855, montre que **le foie peut fabriquer du glucose** à partir d'un précurseur, le glycogène. En 1869, dans sa thèse de médecine, un jeune Allemand, Paul Langerhans, travaillant à Berlin, caractérise **des**

petites cellules dans le pancréas dont Gustave-Édouard Laguesse à Lille suggéra qu'elles étaient la source de la "sécrétion interne" du pancréas, sécrétion qui pourrait réguler les taux de glucose dans les urines et le sang.

Les premières expérimentations

C'est en 1889, à Strasbourg,

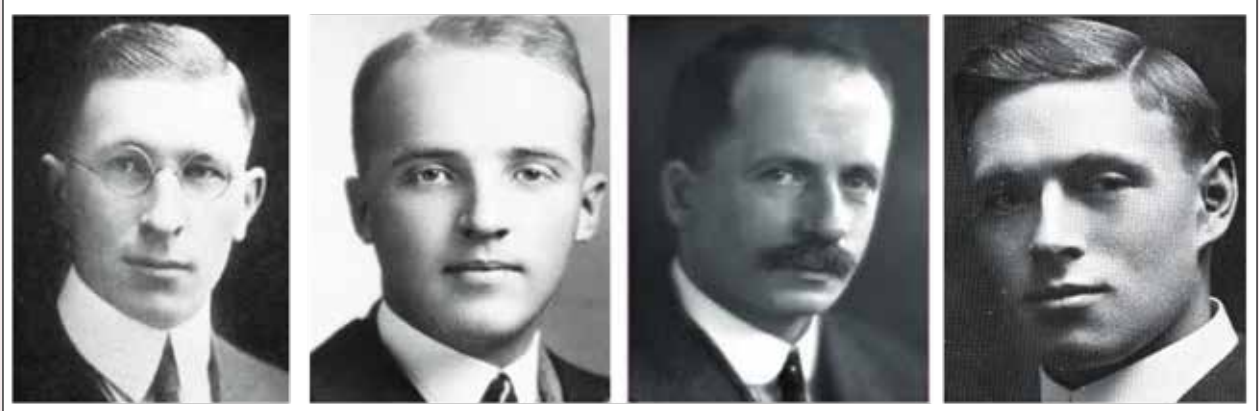


Figure 1

De gauche à droite : Frederick Banting, Charles Best, John Macleod et James Collip
(Courtoisie et permission de Thomas Fisher Rare Book Library, Université de Toronto).

université allemande à cette époque, que deux chercheurs, Oskar Minkowski et Josef von Mering, réalisent l'expérience cruciale. Ils réussissent **l'ablation du pancréas** chez un chien provoquant une augmentation de la glycémie. Ils observent à l'inverse, **en greffant un pancréas** chez un chien sans pancréas, une chute de la glycémie. Ils démontrent ainsi que le pancréas contient une substance qui peut diminuer le taux de glucose élevé observé dans le diabète. Cette substance est nommée "insuline" pour la première fois en 1909.

Au début du XX^e siècle, plusieurs travaux sont ainsi menés en continuité de ceux de Minkowski et von Mering. Parmi ces avancées, citons un Français comme Eugène Gley, un Allemand comme George Zülzer, des Américains comme Ernest Scott, Israël Kleiner ou John Raymond Murlin, le découvreur de l'autre hormone pancréatique, le glucagon, en 1923, et un Roumain, Nicolas Paulesco, qui a travaillé à Paris dans le laboratoire du diabétologue Étienne Lancereaux.

Cependant les effets observés restent faibles, les extraits utilisés n'étant pas suffisamment purifiés, et les premières études chez l'homme ne donnent pas les résultats escomptés (1).

La découverte de Toronto

Qui aurait pu imaginer que la découverte allait venir du Canada, qui ne faisait pas partie à l'époque des pays où la recherche en diabétologie était la plus active ? Plus étonnante encore fut la rapidité avec laquelle cette découverte a été réalisée par quatre hommes qui ne travaillaient pas dans le domaine de la diabétologie et dont les deux plus jeunes n'avaient encore jamais fait de recherche : Frederick Banting, Charles Best, John Macleod et James Collip (Fig. 1) (2).

Les débuts de Frederick Banting

Frederick Banting (1891-1941) est né dans une ferme à environ 100 km au nord-ouest de Toronto. Il fait des études de médecine à l'université de Toronto et, en 1918, est affecté dans

un hôpital à l'arrière des tranchées, à Cambrai, où il exerce **la chirurgie d'urgence**. Il est blessé en septembre 1918 par un éclat d'obus dans le bras (3). De retour au Canada, il ne trouve pas de poste à l'hôpital à Toronto et décide d'aller s'installer à London, en Ontario, où se trouve l'université de Western Ontario. N'ayant pas une clientèle suffisante, il prend à temps partiel un poste d'enseignant dans cette université. Le 1^{er} novembre 1920, Banting doit donner un cours sur le pancréas et les hydrates de carbone. La nuit précédente, il se plonge dans la lecture d'un article de revue dans *Surgery, Gynecology and Obstetrics* de Moses Barron, pathologiste américain de l'université du Minnesota sur **les relations entre les îlots de Langerhans et le diabète**, revue qui fait un rappel des données anatomiques et expérimentales sur le pancréas obtenues chez l'animal et qui montre des lésions du pancréas chez des diabétiques (4). Subjugué par cet article, Frederick Banting prend contact avec le Pr John Macleod (1876-1935), spécialiste des hydrates de carbone à l'université de Toronto.

La collaboration entre Frederick Banting et Charles Best au sein du laboratoire de John Macleod

Malgré son peu d'enthousiasme, John Macleod accepte que ce jeune chirurgien vienne faire un stage dans son laboratoire au cours de l'été 1921. Il lui offre l'aide d'un jeune étudiant, Charles Best (1899-1978), leur proposant un petit espace de travail et douze chiens pour réaliser des ablations du pancréas. John Macleod leur a peut-être dit ces mots que Claude Bernard avait adressés à son jeune étudiant Arsène d'Arsonval: « Vous avez choisi un thème de recherche, jeune homme. Très bien. Ne m'en parlez pas. Faites vos expériences et surtout pas trop de bibliographie préalable. Restez vous-même. Peut-être trouverez-vous des faits inconnus. Cela prouvera que vous êtes un bon observateur. » (3).

C'est ainsi que, le 17 mai 1921, Frederick Banting et Charles Best commencent à travailler ensemble. Il n'y a pas de véritable animalerie avec de bonnes conditions sanitaires pour maintenir des chiens et, pendant l'été 1921, une chaleur torride s'abat sur Toronto. Les premiers résultats sont un échec. Banting et Best font part de leurs travaux à John Macleod, parti pour l'été en Écosse, son pays natal. À son retour en septembre, des discussions animées à la suite de quelques résultats encourageants permettent à Banting et à Best de poursuivre leur travail. Banting est chargé de la chirurgie et Best de la purification d'extraits pancréatiques.

Les premiers résultats probants

Le 14 novembre 1921 a lieu une réunion au sein du laboratoire au

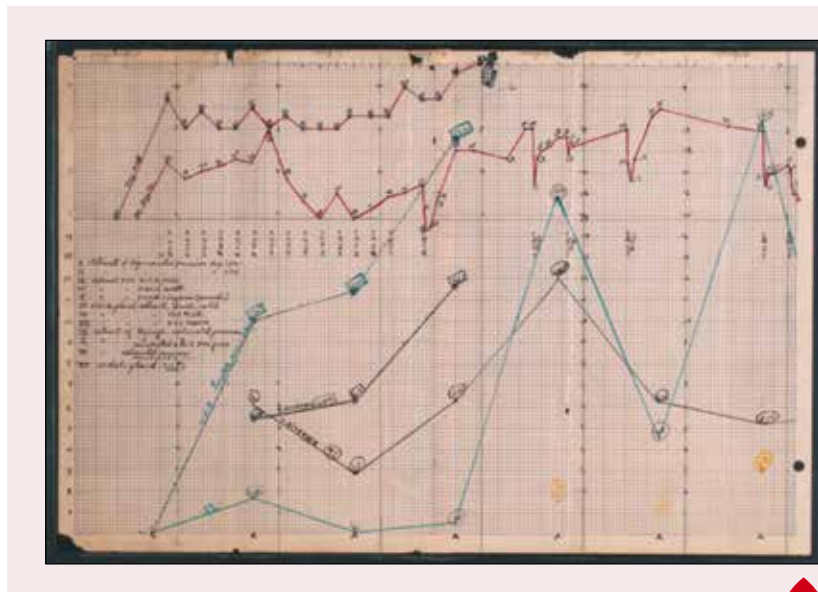


Figure 2

Cahier d'expérience de Frederick Banting et Charles Best - Chiens pancréatectomisés (n°408 en haut et n°92 en bas) ayant reçu des injections d'extraits pancréatiques. Survie de 20 jours (Courtoisie et permission de heritage.utoronto.ca/exhibits/insulin ; domaine public).

cours de laquelle il est décidé de s'intéresser au temps de survie des animaux après l'ablation du pancréas. Frederick Banting a l'idée d'utiliser des pancréas de veau foetal obtenus à l'abattoir, car les enzymes de la sécrétion externe du pancréas telles que la trypsine - qui pourrait détruire la sécrétion interne des îlots de Langerhans régulant la glycémie - ne sont actifs pour la digestion qu'à partir de la naissance. D'autre part, les travaux d'Ernest Scott, en 1912, suggéraient que l'insuline devait être une protéine pouvant être extraite avec de l'alcool (5). En utilisant de l'alcool et de l'acide, Best et Macleod apportent une amélioration et obtiennent des extraits plus actifs, mais pas encore suffisamment purifiés (6). Malgré cela, en 1 mois, des résultats probants sont obtenus, montrant qu'un chien devenu diabétique par ablation du pancréas peut survivre plusieurs semaines lorsque des

extraits pancréatiques purifiés de veau foetal, et puis de bœuf, sont administrés (Fig. 2). Il n'est donc plus nécessaire de bloquer la sécrétion externe du pancréas pour que l'insuline puisse agir. C'est une avancée fondamentale dans les travaux de l'équipe canadienne (7).

L'apport primordial de James Collip

C'est à cette période qu'arrive dans le laboratoire un biochimiste de renommée, James Collip (1892-1965), pour terminer une année sabbatique. Son apport à la découverte de l'insuline va être fondamental. Il met en place des tests chez le lapin pour évaluer l'efficacité des extraits, la mesure du glycogène dans le foie et la combustion des hydrates de carbone, développe de nouvelles méthodes pour mesurer le glucose et, surtout, ses compétences en biochimie permettent une amélioration considérable

dans la purification et l'efficacité des extraits pancréatiques (8).

Les premiers patients

Les premiers résultats sont présentés au congrès de la Société américaine de physiologie le 30 décembre 1921. En janvier 1922, soit 8 mois après le début de leurs travaux, des extraits de pancréas de bœuf préparés par Charles Best sont utilisés chez un enfant de 13 ans, Leonard Thompson, souffrant de diabète de type 1 et qui n'a plus que quelques jours à vivre. Malgré une réduction de la glycémie de 25 %, les résultats sur les autres paramètres, comme la cétonurie ou le métabolisme, sont décevants. Macleod demande donc à Collip de préparer de nouveaux extraits en utilisant **une autre méthode d'extraction**. Des résultats spectaculaires sont obtenus. **Le petit garçon reprend de la vigueur et tous les paramètres retournent à des taux normaux**. Six autres enfants, qui, comme le jeune Thompson, survivaient sous un régime sans hydrates de carbone, sont traités avec succès par injections sous-cutanées avec les extraits purifiés préparés par Collip (9).

Les retombées de la découverte

Vers une production mondiale

Rapidement la nouvelle, relayée par les médias, se propage dans le monde entier. Les diabétologues des plus grands hôpitaux de la planète écrivent au laboratoire de Toronto pour demander des extraits d'insuline. Les laboratoires Connaught, rattachés à l'université de Toronto, mettent en place la production pour répondre à la demande. Hélas, Collip ne peut reproduire dans les mois qui suivent la même qualité de produits

pour une production massive. Ce n'est qu'en mai-juin 1922 que de nouveaux extraits sont disponibles, en premier lieu pour **les États-Unis** (via un brevet avec Eli Lilly) et **le Canada** (1, 2).

À l'automne 1922, le Danois August Krogh, lauréat du Prix Nobel de Médecine en 1920, et l'Anglais Sir Henry Dale, Prix Nobel en 1936, viennent à Toronto et sont impressionnés par les résultats cliniques. Ils obtiennent des extraits pour **le Danemark** et **l'Angleterre**. C'est dans ce cadre, sous l'impulsion de Hans-Christian Hagedorn, que sera créé Nordisk puis Novo avec Thorvald Pedersen, qui deviendra en 1989 Novo Nordisk, la compagnie pharmaceutique la plus connue pour le traitement du diabète (1).

Le Prix Nobel et les désaccords

La visite de Krogh et de Dale aura une conséquence insoupçonnée pour Banting : ils vont participer le 26 octobre 1923 à la nomination de Frederick Banting et de John Macleod pour le Prix Nobel de Médecine ou Physiologie. Banting, à 32 ans, est toujours le plus jeune récipiendaire de ce prix prestigieux. Jamais jusqu'à présent le Prix Nobel n'a été décerné à une découverte aussi récente. **Les relations tendues entre Banting et Macleod** ont bien failli faire capoter l'obtention du prix. Leur animosité a amené Banting à partager financièrement son prix avec Best et Macleod en a fait de même avec Collip (2).

Il y eut aussi **de nombreux désaccords sur le choix de Banting et Macleod** de la part de leurs concurrents, en particulier Zülzer et Paulesco. Il est vrai que la découverte en elle-même est une progression logique de recherches effectuées précédemment, l'équipe de Toronto n'ayant apporté sur cet aspect qu'une amélioration dans

la purification des extraits. Ce qui a surtout marqué les membres du comité Nobel, ce sont les résultats cliniques, que n'avaient pas obtenus par exemple Zülzer et Paulesco.

Le destin des quatre découvreurs

Les quatre découvreurs ont connu des destins divers.

> Frederick Banting

Frederick Banting s'est écarté de la recherche sur l'insuline, a laissé une clinique de diabétologie à l'un de ses amis, s'est intéressé sans succès à des recherches sur le cancer et est devenu **président du comité pour la recherche biomédicale au Centre national de la recherche du Canada**. C'est dans ce cadre que, au cours d'une mission en Angleterre pendant la Seconde Guerre mondiale, le bombardier dans lequel il a pris place s'écrase à Terre-Neuve le 21 février 1941. Banting aura droit à des obsèques nationales.

> John Macleod

John Macleod, malade, retournera en Écosse où il décède en mars 1935 à l'âge de 59 ans.

> James Collip

James Collip, quant à lui, bien qu'ayant abandonné l'insuline, va poursuivre une brillante carrière en endocrinologie. On lui doit principalement l'isolation de **l'hormone parathyroïdienne** en 1925, puis la purification de **la TSH** en 1933 et de **l'ACTH** en 1940. En 1930, il isole deux œstrogènes, **l'Emmenin** et **le Premarin**, qui seront utilisés pendant des années dans le traitement substitutif de la ménopause. Il décède en 1965.

> Charles Best

Charles Best, enfin, le plus jeune, mènera lui aussi une brillante

carrière scientifique. On lui doit la découverte de deux transmetteurs de la transmission nerveuse, **la choline et l'histamine**, et pendant la guerre celle d'un anticoagulant, **l'héparine**. Il décède en 1978 (2).

Conclusion

Rarement, sauf peut-être pour les vaccins contre le VIH ou le Sars-Cov-2 pendant cette pandémie de 2020-2021, un traitement pour une pathologie a été attendu comme celui du diabète qui menait, jusqu'au début du XX^e siècle, à une mort

certaine. L'insuline reste le traitement pharmacologique du diabète, en particulier de type 1. L'insuline a contribué aux progrès de la biologie. Première protéine cristallisée par John Abel en 1926, première protéine séquencée en 1955 par Frederick Sanger, première protéine synthétisée en 1963-1965, première hormone à être mesurée par dosage radio-immunologique dans le sang par Salomon Berson et Rosalyn Yalow et enfin la première à être fabriquée en 1979 par génie génétique à partir d'ADN recombinant (1). Tout comme la radio ou « *la Vache qui*

Rit », l'insuline mérite que l'on commémore son 100^e anniversaire. ■

✱ *L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt en rapport avec cet article.*

Mots-clés :

Diabète, Découverte de l'insuline, Toronto, Retombées scientifiques et industrielles

Keywords:

Diabetes, Discovery of insulin, Toronto, Scientific and industrial developments



Bibliographie

1. Rostène W, De Meyts P. Insulin: a hundred year-old discovery with a fascinating history. *Endocr Rev* 2021 ; 42 : 503-27.
2. Bliss M. The discovery of insulin. 25th anniversary edition. Toronto, London: The University of Toronto Press, 2007 : 1-304. Centenary edition, The University of Toronto Press, 2021.
3. Rostène W. Les caprices du Nobel : à la découverte du diabète et du stress. Paris : L'Harmattan, 2013.
4. Barron M. The relation of the islets of Langerhans to diabetes with special reference to cases of pancreatic lithiasis. *Surg Gyn Obst* 1920 ; 31 : 437-48.
5. Scott EL. On the influence of intravenous injections of an extract of the pancreas on experimental pancreatic diabetes. *Am J Physiol* 1912 ; 29 : 306-10.
6. Best CH, Scott DA. The preparation of insulin. *J Biol Chem* 1923 ; 23 : 709-22.
7. Banting FG, Best CH. The internal secretion of the pancreas. *J Labo Clin Med* 1922 ; 7 : 256-71.
8. Banting FG, Best CH, Collip JB et al. The effects of pancreatic extract (Insulin) on normal rabbits. *Am J Physiol* 1922 ; 62 : 162-76.
9. Banting FG, Best CH, Collip JB et al. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus. *Can Med Assoc J* 1922 ; 12 : 141-46.

« Hommage »

Dr Marianne Kolopp

COMPÉTENCE ET DÉVOUEMENT AU SERVICE DES PATIENTS



Le docteur Marianne Kolopp a commencé sa carrière de diabétologue dans le service du professeur Pierre Drouin au CHU de Nancy. Elle s'est impliquée dès le début dans l'aventure du traitement par pompe à insuline implantable, à laquelle elle a consacré toute son énergie. Par dynamisme, elle a choisi de faire sa carrière professionnelle aux États-Unis, mais a été fidèle à ses amis francophones en accompagnant le développement des centres EVADIAC. Son enthousiasme, sa compétence, sa disponibilité ont été pour beaucoup dans le

rayonnement de cette activité. Sous des dehors pleins de fantaisie, elle cachait sa grande énergie au travail, sa gentillesse et son dévouement aux patients.

Tous ceux qui ont travaillé avec elle ont en mémoire sa joie de vivre, sa gaieté communicative et son engagement.

Marianne nous a quittés le 26 septembre 2021. La communauté diabétologique lui rend hommage et ne l'oubliera pas. ■

Hélène Hanaire, Véronique Lassmann-Vague, Bruno Guerci et Éric Renard, pour EVADIAC