

Note Historique

LE 75^e ANNIVERSAIRE DE LA DÉCOUVERTE DE L'INSULINE

H. LESTRADET*

SUMMARY - The 75th anniversary of the discovery of insulin. When a medical problem is studied intensively by several investigators in the world, a solution may sometimes be found simultaneously in different countries. Seventy-five years after the discovery of insulin, the chronology of this event can be reconsidered objectively and the role of each of the protagonists evaluated. The stubbornness of Banting and Best, the technical abilities of Collip and the active support of Macleod were determinant in the use of insulin for the treatment of diabetic patients. Moreover, in the long line of experimentalists and physicians, Lancereaux and Paulesco also deserve special mention. *Diabetes & Metabolism* 1997, 23, 112-117.

Key-words : insulin, discovery, Paulesco, Banting, Best.

RÉSUMÉ - Quand un problème médical est étudié intensément par plusieurs équipes dans le monde, il est relativement fréquent que la solution soit trouvée simultanément dans plusieurs pays. Maintenant que 75 ans ont passé après la découverte de l'insuline, alors que les passions sont retombées, il apparaît nécessaire de reconstituer la chronologie des faits et de mettre enfin chacun à sa vraie place. L'obstination de Banting et de Best, les qualités techniques de Collip, le soutien actif de Macleod ont été déterminants dans l'utilisation de l'insuline chez les sujets diabétiques. Dans la longue chaîne d'expérimentateurs, il est aussi indispensable de mettre Lancereaux et Paulesco à la place éminente qui leur est due. *Diabetes & Metabolism* 1997, 23, 112-117.

Mots-clés : insuline, découverte, Paulesco, Banting, Best.

Depuis 75 ans, des millions d'enfants, d'hommes et de femmes ont été sauvés d'une mort inéluctable grâce à l'injection quotidienne d'insuline. Il s'agit là, d'une des plus grandes conquêtes de la médecine. Il n'est donc que justice de rendre l'hommage qui leur est dû à ceux à qui on le doit.

Or par une étonnante successions de malentendus, de maladresses, de silences et d'omissions, tout cela compliqué par un prix Nobel attribué d'une manière un peu trop précipitée, une légende s'est progressivement créée (et a été entretenue) autour de cette découverte [1].

Il est possible aujourd'hui, alors que tous les protagonistes ont disparu mais que la mémoire est encore très vivante, de situer sereinement chacun à sa vraie place [2, 3].

Le diabète est connu depuis l'antiquité. Thomas Willis (1673) fit faire un pas important en séparant nettement le diabète sucré du diabète insipide. Depuis Claude Bernard (1855), on en connaît le signe biologique majeur qui est l'hyperglycémie ainsi que le rôle essentiel du foie. Mais en ce qui concerne l'insuline et son utilisation chez l'homme, tout remonte en fait à Lancereaux [4]. Celui-ci dès 1887 montre clairement dans une étude anatomoclinique remarquable que le diabète maigre est lié à l'atrophie pancréatique alors que les diabétiques pléthoriques ont toujours des pancréas « normaux ».

En 1889, Minkowski et Von Mehring [5] effectuant l'ablation totale du pancréas selon la technique de Martinotti [6] pour étudier la participation de cet organe à la digestion des graisses, créant ainsi par inadvertance un diabète consomptif expérimental, confirment le rôle essentiel du pancréas dans le diabète maigre. Lépine [7] suggère que le pancréas sécrète dans le sang un ferment glycolytique. A partir de cette date les recherches s'intensifient pour tenter d'isoler une substance active à partir des îlots décrits par Langherans en 1869 où Laguesse [8] pensait que se trouvait le siège de la sécrétion de la substance responsable. Hedon la même année, montre que la greffe du pancréas corrige le trouble de la glycémie. Opie en 1910 [10] rassemble plus de 400 travaux sur ces essais de mise en évidence de la sécrétion interne du pancréas que Jean de Meyer en 1909 [11] propose d'appeler insuline. Mais en fait un nom va dominer cette histoire avant 1914, celui de Zuelzer [12] qui travaille à Berlin. Il est sur le point en 1908 de prouver qu'un extrait pancréatique permet de tirer certains individus de leur coma diabétique. Malheureusement l'extrait est mal toléré ; son injection s'accompagne de fièvre élevée et de convulsions, si bien que Minkowski – celui qui à Strasbourg quelques années auparavant avait montré l'origine pancréatique du diabète, alors professeur à Breslau et à ce moment-là le grand homme de la diabétologie – bloque toutes ces expé-

mentations car il pense que l'extrait utilisé par Zuelzer est dangereux. Toutefois celui-ci ne se décourage pas. Il fait des démarches, obtient des laboratoires Hoffman-Laroche quelques crédits. Malheureusement la guerre de 1914 survient. L'hôpital où travaille Zuelzer est réquisitionné. Zuelzer mourra en 1952 aux Etats-Unis où il s'était réfugié en 1934, sans jamais avoir repris ce travail.

En France à la même époque Gley, Achard, Binet sont préoccupés par cette question [13, 14]. Gardin reçoit la médaille d'Or de l'Internat pour un travail [15] qui démontre une certaine efficacité des extraits non seulement chez le chien mais chez l'homme. Les difficultés rencontrées par ces premiers chercheurs tenaient à la nature peptidique de l'hormone et à son hydrolyse par l'action protéolytique de la trypsine qui n'était pas ou mal éliminée. Deux autres noms également méritent d'être mentionnés, ceux de Scott [16] et de Kleiner [17] travaillant au Rockefeller Institute de New York qui mettent au point des extraits efficaces. Mais malheureusement pour eux, le grand gourou du diabète de l'époque – le docteur Allen [18] qui ne jurait que par le régime de famine comme traitement du diabète s'efforça par tous les moyens de décourager des recherches qui allaient à l'encontre de sa conception.

En fait la découverte, fruit d'une longue patience et d'une technique expérimentale impeccable, va venir d'un physiologiste roumain, Nicolas Paulesco. Celui-ci est né à Bucarest en 1869. Les Paulesco étaient des gens fort cultivés, très mélomanes. Nicolas Paulesco vient faire sa médecine à Paris en 1888. Il est externe des Hôpitaux en 1892 puis interne à l'Hôpital du Perpétuel Secours et devient élève et ami de Lancereaux. Paulesco fait en même temps que ses études de médecine un doctorat es Sciences. Au moment où il prépare sa thèse au laboratoire de la Sorbonne, le Professeur Dastre lui confie l'étude de certains problèmes obscurs de physiologie et parmi ceux-ci des recherches ayant pour but d'isoler le principe antidiabétique du pancréas. Pendant trois ans Paulesco oriente ses travaux en ce sens. En 1900, Paulesco est nommé Professeur Agrégé de Physiologie à la Faculté de Bucarest. C'est là que désormais pendant 30 ans, il va poursuivre sa carrière. Mais jamais il ne reviendra en France bien que ses amis l'y appellent fréquemment. C'est qu'en effet il est atteint d'une insuffisance rénale chronique qui provoque chez lui de graves hématuries et une anémie. Entre ses crises il continue son travail mais il est contraint d'éviter les voyages. Cet isolement lui vaudra d'être progressivement oublié. Toutefois Paulesco se spécialise de plus en plus dans le domaine des glandes à sécrétion interne : l'hypophyse, la thyroïde, les surrénales. On doit rappeler ici que Paulesco était un remarquable expérimentateur et signaler que ses travaux, à l'origine des interventions sur l'hypophyse [19] seront poursuivis ultérieurement par Cushing.

Après de longues années de travail, Paulesco effectue en 1916 ses premières expérimentations décisives sur le pancréas. Il a en effet injecté un extrait aqueux de pancréas préparé par lui à un chien devenu diabétique par pancréatectomie. Les symptômes du diabète ont été temporairement supprimés. La première guerre mondiale empêche Paulesco de faire connaître ses travaux, la Roumanie étant occupée alors par l'armée allemande commandée par le Maréchal von Makenzen, une petite fraction du territoire restant libre où combat une armée roumaine et française commandée par le Général Berthelot.

Dès 1920, paraît chez Doin le second tome du traité de physiologie que Paulesco écrit avec Lancereaux [20]. Les auteurs y insèrent les résultats des observations sur l'extrait pancréatique et les effets sur les chiens diabétiques. En 1921, Paulesco présente sur le même sujet 4 notes à la Société de Biologie de Paris. La première traite de l'effet de l'extrait pancréatique chez un animal diabétique sur la glycémie, la glycosurie, la cétonurie et l'urée sanguine et urinaire. La seconde indique les effets de cet extrait chez l'animal non diabétique. La troisième montre l'influence de la quantité du pancréas employé chez l'animal diabétique. La quatrième traite de l'intervalle de temps entre cette injection et le début de ses effets chez l'animal diabétique [21]. Il rassemble ces résultats dans un article fondamental intitulé « Recherche sur le rôle du pancréas dans l'assimilation nutritive », article reçu le 22 juin 1921 et publié le 31 août 1921 aux Archives Internationales de Physiologie [22] qui sont éditées simultanément à Liège et à Paris et que lisent tous les physiologistes. Ajoutons que le 10 avril 1922, il obtient du Ministère de l'Industrie et du Commerce de Roumanie un brevet d'invention, le brevet 6254 intitulé « La pancréine et le procédé de sa fabrication ». Paulesco montrait que l'ébullition détruisait l'activité et qu'un extrait auquel la plus grande quantité des protéines a été précipitée par l'alcool ou par la neutralisation par la soude de l'extrait acidifié, contenait la substance active. Il précisait également que l'extrait n'avait aucune efficacité par voie buccale. A partir de ce moment tout pouvait démarrer. L'extraction du produit et son utilisation chez l'homme une fois toutes les précautions prises pour que le produit injecté soit parfaitement toléré. Pour un motif mal défini, peut-être en raison de son état de santé précaire, Paulesco s'est contenté, pendant des mois, de cette démonstration expérimentale brillante qui satisfaisait certainement le physiologiste solitaire qu'il était. Il n'a pas eu la chance d'avoir un environnement médical suffisamment stimulant ni la collaboration de quelques jeunes gens un peu ambitieux qui l'aurait poussé à préparer plus rapidement des extraits parfaitement purifiés, applicables au traitement des malades diabétiques. Ce qu'il ne fit, timidement, qu'à partir de février 1922.

Or, pendant ce temps, de l'autre côté de l'Atlantique se mettait en place une histoire parallèle qu'il convient maintenant de raconter avec quelques détails [2].

Frédéric G. Banting né le 14 novembre 1891 dans une ferme canadienne, cinquième enfant de William et Margareth Banting, est un grand gaillard, pas très brillant et faisant des études difficiles. Engagé dans l'armée canadienne, il va combattre comme médecin sur le front ; il est blessé à Cambrai. En 1920, à l'âge de 29 ans, il se prépare à devenir chirurgien orthopédiste. Sur les conseils du Docteur Starr qui habite à London – une petite ville de l'Ontario – il s'installe le 1^{er} juillet 1920 comme chirurgien. Mais pendant le mois de juillet il ne voit aucun malade à l'exception toutefois d'un alcoolique qui vient lui demander une ordonnance pour obtenir un peu d'alcool que l'on ne pouvait se procurer que par prescription médicale. Il gagne ce mois-là 4 dollars. Il est seul, ses parents ne peuvent l'aider. Pour s'occuper il essaie de retaper un garage et une vieille Ford achetée de 5^e main. C'est la misère.

En octobre 1920, pour survivre il trouve un poste d'aide-anatomiste à temps partiel où il est payé 2 dollars de l'heure. Courant octobre, il doit préparer pour les étudiants de cette petite école de Médecine de London un exposé sur le métabolisme des sucres. Il n'a absolument aucune idée ni aucune notion sur cette question. Il est donc obligé de rafraîchir ses connaissances. Le soir du 30 octobre il lit un article d'un nommé Barron sur la lithiase pancréatique qui donnerait une atrophie du pancréas. Il a tout d'un coup son idée. Il écrit sur un petit carnet la phrase suivante : « lier les canaux excréteurs du pancréas, garder le chien vivant jusqu'à ce qu'on observe une dégénérescence des acini, laisser les îlots de Langerhans intacts et essayer d'isoler la sécrétion interne permettant de traiter la glycosurie ». Il en parle à Starr le lendemain. Celui-ci connaissant Macleod qui était Professeur de Physiologie à Toronto, lui envoie son protégé pour que celui-ci lui explique son idée qui est peut-être, lui semble-t-il, intéressante. Banting voit Macleod le 2 novembre 1920. L'entrevue est assez fraîche. Macleod est un grand monsieur, Professeur de Physiologie très connu qui voit dans cette proposition un projet mal ficelé. Toutefois comme cette idée était dans l'air, après réflexion Macleod se dit qu'au fond puisque tout le monde est sur ce sujet, peut-être n'est-il pas sans intérêt de faire lui aussi un essai dans ce sens. Finalement Macleod propose à ce jeune chômeur médical qu'est Banting un projet qu'il pense pouvoir lui faire réaliser pendant l'été 1921 où lui-même, Macleod doit aller passer trois mois en Europe. En principe ces essais devaient pouvoir commencer six mois plus tard une fois les examens de Médecine terminés, c'est-à-dire à partir de mai 1921. Dans l'intervalle, Banting survit grâce à son poste d'Aide d'Anatomie. A Pâques 1921 Banting rompt ses fiançailles avec Eddy Roach.

Il semble avoir oublié momentanément son projet puisque, toujours à cours d'argent, il répond à l'annonce d'une compagnie pétrolière (l'Arctic Company) qui demande un médecin. Il se rend alors dans une petite ville, à St Thomas à quelques miles de Toronto, où il passe les examens probatoires. On l'engage, mais quelques jours plus tard une lettre de la compagnie lui annonce que le poste de médecin est retiré. Il en revient alors immédiatement à son projet de recherche, prend aussitôt le train pour Toronto où Macleod qui n'a pas oublié ses promesses lui confie un local situé sous les combles de la Faculté, où il pourra faire quelques essais d'ablation du pancréas chez dix chiens. Macleod lui fournit aussi, après que l'on eut tiré à pile ou face entre deux candidats, l'aide d'un jeune étudiant en physiologie et biochimie, Charles Best qui sait doser le sucre dans le sang et les urines. Tout cela dans l'esprit de Macleod préparait une expérimentation plus élaborée qu'il compte reprendre en octobre à son retour d'Europe avec l'aide de Collip, Professeur à l'Université d'Alberta qui lui avait demandé de venir faire chez lui son année sabbatique. Tout ceci prend donc dans l'esprit de Macleod une certaine cohésion.

Le local prévu va se libérer en mai 1921. Le 14 mai on visite la salle qui est plus un débarras qu'une pièce d'expérimentation. Il va falloir nettoyer tout cela. Le 16 mai Best passe ses derniers examens et se trouve libre le 17 mai. Dès le matin, il se met courageusement avec Banting au nettoyage du local. On balaye, on gratte les murs, on lave. On lave tellement à grande eau que celle-ci passe dans la pièce en dessous. Le professeur en charge de ces locaux vient immédiatement protester si bien qu'on se contentera de nettoyer et de brosser le plancher. Banting a apporté ses propres instruments de chirurgien. Les linges pour les préparations ont été empruntés et le 17 mai après-midi on entreprend la première pancréatectomie en présence de Macleod sur une épagneule brune (n° 385).

L'intervention est prévue en deux temps selon la technique de Hédon dite de la « marcotte », consistant dans une première étape à disséquer le pancréas en conservant un pédicule placé hors de l'abdomen, sous la peau, puis dans une deuxième étape, huit jours plus tard, l'animal ayant récupéré de son intervention, d'enlever ce pédicule pancréatique rendant ainsi l'animal diabétique. En théorie cela est très simple, mais en fait il s'agit d'une intervention très difficile. Pour le chien n° 385 la première étape se passe assez bien ; elle a duré 80 minutes mais l'animal va mourir le troisième jour.

Le 18 mai, Banting et Best vont agir seuls. Le premier chien ce jour-là meurt d'une dose excessive d'anesthésique et le second immédiatement d'hémorragie. Le 19 mai le chien n° 386 survit à l'opération mais meurt le 21.

Quatre nouveaux chiens meurent successivement d'hémorragie ou d'infection.

Le dimanche 22 mai le chien n° 387 subit le premier temps de l'intervention qui cette fois semble réussir. Le chien survit, mais alors il n'y a plus d'animaux disponibles et il faut aller en chercher plus ou moins clandestinement dans les rues de Toronto.

Le 28 mai, Banting enlève le pédicule pancréatique du chien n° 387. Cette fois la glycémie monte et du sucre apparaît dans l'urine, mais malheureusement le chien meurt d'infection 1^{er} juin.

Sans se décourager Banting continue ses essais sur 10 autres chiens. A la fin de la semaine 7 sont morts.

Le 14 juin, Macleod se préparant à quitter le Canada pour l'Europe donne à Banting quelques instructions : 1. Tenter d'obtenir quelques chiens diabétiques. 2. Essayer sur eux soit une greffe sous cutanée ou intra-péritonéale d'un morceau de pancréas soit l'injection d'extrait de pancréas par voie intraveineuse ou en injection sous cutanée.

Pendant les semaines d'un été brûlant, seul ou avec Best (celui-ci passe quelques jours à l'Armée), les tentatives vont se poursuivre sans protocole bien défini, sans notes bien tenues [2]. Un nombre important de chiens sont sacrifiés. Toutefois, peu à peu, la technique s'améliore si bien que le 30 juin, Banting et Best décident de passer à l'étape n° 2, c'est-à-dire essayer de maintenir en vie un animal rendu diabétique.

Quelques résultats positifs sur la glycémie sont obtenus (chiens n° 406, 410, 406, 409, 492), mais finalement tous meurent en quelques jours soit d'infection, soit de cachexie soit rapidement après administration par voie intraveineuse de liquides de broyats grossièrement filtrés. Le 6 septembre arrive une longue lettre de Macleod [2]. Le 21 septembre Macleod revient d'Ecosse.

Il reprend les choses en main, discute des techniques. Si bien que quelques expérimentations mieux conduites permettent malgré les chocs importants et les hyperthermies d'avoir un certain nombre de résultats positifs, résultats qui semblent suffisants pour être présentés à un petit groupe de médecins à Toronto. Après quelques disputes entre Banting, qui avait très mauvais caractère, et Macleod, la présentation a lieu le 10 novembre à la suite de laquelle après une discussion on décide de mieux cerner le problème, d'essayer de maintenir en vie un chien plus longtemps et surtout de s'adjoindre l'aide de Collip qui va arriver à Toronto pour son année sabbatique et commencer son travail le 12 décembre.

On a affaire avec Collip à un excellent technicien qui prépare des extraits pancréatiques de plus en plus actifs. La collaboration de Banting et de Collip ne va pas être facile. D'un côté un homme brouillon, désireux de pousser son idée et de l'autre, Collip un homme méticuleux qui saisit l'intérêt de ce travail en dépit d'un début peu prometteur. Macleod a compris lui aussi qu'on était là sur un sujet très intéressant. Il connaît le travail de Paulesco puisqu'il en sera fait mention dans la première publication de février 1922

[23]. Il s'agit maintenant d'essayer de faire très rapidement des essais chez l'homme. Une communication préalable est envisagée pour le 30 décembre 1921 à New Haven où a lieu une réunion de physiologistes.

Macleod demande à Banting de présenter ce projet. Banting malheureusement a beaucoup de difficultés à s'exprimer si bien que Macleod reprend les différents éléments, répond aux questions et aux critiques, ce qui lui a valu de la part de Banting des reproches amers car Banting s'est persuadé à ce moment-là que Macleod voulait s'approprier la paternité d'un travail qu'il estime exclusivement le sien. Or à New Haven le Docteur Clows, qui travaille chez Eli Lilly à Indianapolis, est intéressé par cette communication et propose son aide pour l'extraction du produit qui semble en effet se montrer de plus en plus efficace.

En janvier 1922, les essais se poursuivent chez le chien et le lapin avec l'extrait préparé par Collip. On observe même des hypoglycémies. Banting de plus en plus excité pousse Macleod et Collip à faire des essais chez l'homme. On trouve un volontaire en la personne du jeune Léonard Thompson âgé de 14 ans. Mais là un curieux épisode intervient. Banting se fâche avec Collip. Banting veut absolument préparer lui-même son extrait¹ avec Best et l'injecter à ce jeune garçon qui est en train de mourir d'un coma diabétique. L'injection a lieu dans l'après-midi du 11 janvier 1922. Elle est effectuée par Jefferey qui était résident en charge de la salle. 15 ml de l'extrait sont injectés – 7,5 ml dans chaque fesse. Les résultats avant et le lendemain de l'injection sont les suivants : la glycémie passe de 4,4 g/l à 3,4 g/l. Mais la glycosurie qui est de 327 g/24 heures (91 g/l dans 3,6 litres) avant, – est de 341 g/24 heures (84 g/l dans 4,06 litres) le lendemain. La cétonurie n'est pas modifiée. Aucun bénéfice clinique n'est constaté. La seule chose que l'on note est un abcès, dû aux impuretés de l'extrait, qui se développe au site de l'une des deux injections. Il est donc évident, que cette première injection n'a apporté aucune amélioration. Devant cet échec il n'est donc pas question de poursuivre cet essai avec l'extrait de Banting. Pendant ce temps Collip a préparé de son côté un autre extrait pancréatique [24] qui va être injecté douze jours plus tard (le 23 janvier) et pendant les 11 jours suivants au cours desquels la glycosurie va être pratiquement réduite à zéro et l'état clinique s'améliorer remarquablement. Il est donc évident que l'extrait de Banting mal purifié a été inefficace mais que l'extrait de Collip a été tout à fait satisfaisant. On peut noter à ce propos, l'imprécision de l'esprit de Banting, se contentant de relier ses descriptions à des souvenirs et non à des faits. C'est ainsi que dans le discours de réception pour le Prix Nobel, Banting dit textuelle-

ment « que dès l'injection de son extrait, la glycémie baisse et que le sucre disparaît des urines » [25].

A partir de ce moment en tout cas, les événements vont s'accélérer. Dans le *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, paraît un article signé de Banting et Best le 22 février 1922 article aux conclusions imprécises dans lequel on trouve 18 erreurs entre les tableaux et le texte et qui actuellement ne passerait pas la barrière d'un comité de lecture. Ce qui est très intéressant en tout cas dans cet article, c'est que Banting et Best citent Paulesco en bibliographie mais en lui faisant dire l'inverse de tout ce qu'il a publié. Quoiqu'il en soit grâce à l'efficacité de l'extrait préparé par Collip, non seulement Léonard Thompson mais ensuite Elisabeth Hughes fille d'un notable américain puis Jim Havens pour ne citer que les plus célèbres des sujets traités voient leur état s'améliorer de façon spectaculaire.

La communauté scientifique s'intéresse à cette question. Le laboratoire Eli Lilly apporte sa capacité technique. La publicité est faite dans les journaux en particulier (à titre anecdotique sous la plume d'Hemingway). Puis après une petite période d'insécurité, au mois de mars 1922, pendant laquelle Collip a rencontré certains difficultés à préparer son extrait, mais difficultés rapidement surmontées grâce à l'étude du point isoélectrique de l'insuline, tout va aller très vite. Si bien que le 3 mai à Washington, Macleod va pouvoir présenter un travail bien structuré qui a recueilli, fait rare dans les annales de la physiologie, une ovation enthousiaste et des applaudissements de la salle debout. Notons pour la petite histoire qu'à ce congrès de Washington, Banting entraînant Best dans son attitude d'opposition, avait refusé de venir, fâché contre Macleod estimant que celui-ci lui volait son travail. Puis c'est l'extension rapide des premières insulines, l'Iletin de Eli Lilly qui connaît un succès croissant. Des dizaines de milliers de diabétiques aux Etats Unis, au Canada, puis bientôt à travers le monde vont être soignés. Les malades ne mourront plus alors de coma diabétique. C'est le début de l'ère moderne de l'insulinothérapie., ouvrant à ce moment le champ à toutes les études ultérieures sur le diabète qui aboutissent en 1958 à la connaissance de la formule de l'insuline grâce à Sanger et en 1960 aux dosages radio-immunologiques par Berson et Yalow.

Mais l'histoire n'est pas terminée en ce qui concerne cette découverte. Alors qu'indiscutablement Paulesco avait publié un travail démonstratif irréprochable sur le plan expérimental, que Collip de son côté avait réussi à préparer un extrait constamment efficace [24], il est surprenant de voir en 1923 dans la foulée du premier enthousiasme, le prix Nobel de Médecine donné uniquement à Banting et à Macleod. Cette décision a fait l'objet de violentes polémiques au Canada et dans le monde. On sait que Banting d'emblée a fait grise mine lorsqu'on lui a annoncé la nouvelle car il ne pouvait plus voir Macleod et qu'il a ostensiblement

¹ Banting croit que son extrait est actif car Marjorie (la chienne n° 33) qui reçoit régulièrement l'extrait de Banting survit depuis le mois de décembre. Malheureusement il n'est pas certains [2] que la pancréatectomie ait été totale.

partagé son prix avec Best. Macleod de son côté a accepté cet honneur sans la moindre réticence alors qu'il connaissait parfaitement le travail de Paulesco. Macleod a été en tout cas le coordinateur de cet ensemble événements qui a abouti à l'utilisation chez l'homme d'un extrait efficace. Il a par ailleurs partagé son prix avec Collip, rendant à ce dernier l'hommage qu'il méritait. Par contre en ce qui concerne Paulesco, une conjuration du silence s'est établie et malgré les protestations de ce dernier, ni Banting ni Best ni Macleod n'ont jamais voulu reconnaître ouvertement la priorité indiscutable de sa découverte. Cette attitude s'est prolongée pendant des années malgré des demandes renouvelées de nombreux médecins (Young, Funck, Sordelli, Arthus, Sharpey, Schäffer, Tendelenburg, Bajad, Rentchnick [26] et en particulier celles de Ian Murray [27] de Glasgow, d'Eric Martin [28] de Genève et de tous les efforts que le Professeur Pavel de Bucarest, fera au moment du cinquantenaire de la découverte de l'insuline pour réhabiliter le travail de son compatriote [29, 30].

Lorsqu'une découverte médicale est dans l'air, il est fréquent de voir celle-ci aboutir en même temps sous des cieux différents et par des savants qui ne se connaissent pas. Mais ici, il est certain que le travail de Paulesco, travail d'une qualité tout à fait remarquable, a été connu par les auteurs canadiens [23]. Certes l'obstination de Banting et de Best, les qualités techniques de Collip, le soutien actif de Macleod ont été déterminant dans l'utilisation de l'insuline chez les sujets diabétiques. Mais dans cette longue chaîne d'expérimentateurs et de médecins, il serait injuste de ne pas rendre à Lancereaux et à Paulesco, les deux grands oubliés, la place éminente qui leur est due.

REFERENCES

- 1 Cheymol J. A propos de la découverte de l'insuline par Banting et Best. *Bull Acad Natle Med*, 1971, 155, 836-852.
- 2 Bliss M. The discovery of insulin. 1982, University Chicago Press, 304 p.
- 3 Lestrade H. La découverte de l'insuline. *Bull Acad Natle Med*, 1996, 180, 437-448.
- 4 Lancereaux E. Le diabète maigre : les symptômes, son évolution, son pronostic, son traitement, ses rapports avec les altérations du pancréas. Etudes comparatives du diabète maigre et du diabète gras. Coup d'œil rétrospectif sur les diabètes. *Union Médicale* N° 15 : 161 (167 ; N° 16 : 205-211 ; 31 janvier et 7 février 1880).
- 5 Mering (Von) J et Minkowski O. Diabetes mellitus nach Pankreas extirpation. *Arch Exp Path Pharmacol*, 1889, 26, 31-387.
- 6 Martinotti G. Sulla estirpazione del pancreas. *Giornale della R. Accademia di Medicina di Torino*, 1888, 51, 348-360.
- 7 Lepine R. Nouvelle théorie du diabète. *Lyon Med*, 1889, 62, 619-621.
- 8 Laguesse E. Sur la formation des îlots de Langerhans dans le pancréas. *C R Soc Biol Paris*, 1893, 45, 819-820.
- 9 Hedon E. Quelques faits relatifs à la pathogénie du diabète pancréatique en réponse à M. De Dominicus. *Archives de Médecine Expérimentale et d'Anatomie Pathologique*. G. Masson, Paris, 1893, n° 5, p. 695-700.
- 10 Opie EL. Disease of the pancreas. Philadelphia 1910.
- 11 De Meyer J. Sur les relations entre la sécrétion interne du pancréas et la fonction glycogénique du foie. *Arch Intern de Physiologie*, 1910, 9, 1-100.
- 12 Zuelzer GL. Ueber Versuche einer spezifischen Fermenttherapie des Diabetes. *Zeitschrift für Experimentelle Pathologie und Therapie*, 1908, 5, 307-318.
- 13 Gley E. A propos du diabète pancréatique. *C R Soc Biol*, 1906, 58, 715-717.
- 14 Gley E. Action des extraits de pancréas sclérosés sur des chiens diabétiques. *C R Soc Biol*, 1922, 87, 1322-1325.
- 15 Gardin CR. Contribution à la recherche d'une sécrétion interne du pancréas qui serait régulateur de la combustion du sucre et aurait une action antidiabétique. Thèse, Paris, 1923, n° 42.
- 16 Scott EL. On the influence of intravenous administration of an extract of the pancreas on experimental pancreatic diabetes. *Amer J Physiol*, 1912, 29, 306.
- 17 Kleiner SS. The action of intravenous injections of pancreas emulsions in experimental diabetes. *J Biol Chem*, 1919, 40, 153.
- 18 Allen FM. Total dietary regulation in the treatment of diabetes. New York, 1919.
- 19 Paulesco NC. L'hypophyse du cerveau. Vigot Ed. Paris, 1908, 1 vol., p. 148.
- 20 Lancereaux E, Paulesco N. Traité de Physiologie Médicale. Vigot Ed. Paris, 1920, vol. 2, 295-327.
- 21 Paulesco NC. Action de l'extrait pancréatique injecté dans le sang chez un animal diabétique. Action de l'extrait pancréatique dans le sang d'un animal normal. Influence de la quantité de pancréas employée pour préparer l'extrait injecté dans le sang diabétique. Influence du laps de temps écoulé depuis l'injection intraveineuse de l'extrait pancréatique chez un animal diabétique. Communications faites à la branche de Bucarest de la Société de Biologie, parues dans les Comptes-rendus de la Société de Biologie, séance du 23 juillet 1921. 1921, 85, n° 27 : 555-558.
- 22 Paulesco NC. Recherche sur le rôle du pancréas dans l'assimilation nutritive. *Archives Internationales de Physiologie*, 1921, 17, 85-103.
- 23 Banting FG, Best CH. The internal secretion of pancreas. *J Lab Clin Med*, 1922, 7, 251-266.
- 24 Collip JB. The original method as used for the isolation of insulin in semipur form for the treatment of the first clinical case. *J Biol Chem*, 1923, 55, 11-12.
- 25 Banting FC. Diabetes and Insulin. Nobel Lecture, Stockholm, 15 septembre 1925.
- 26 Rentchnick P. Paulesco et la découverte de l'insuline. *Médecine et Hygiène*, 1977, n° 1237, 1426-1434.
- 27 Murray I. The search for insulin. *Scot Med J*, 1969, 14, 286.
- 28 Martin E. Problème de priorité dans la découverte de l'insuline. *Schweiz Mediz Wochenschrift*, 1971, 101, 1647.
- 29 Pavel I. The priority of NC Paulesco in the discovery of insulin. Ed. Academic Republ. Soc Roumania, Bucarest, 1976, 251 p.
- 30 Ionescu Tirgoviste C. Insulina. Ed. Geneze, Bucarest, 1996, 1 vol., 145 p.