

diminuer la concentration de glucose dans les urines ou le sang, soit parce qu'ils tentent des expériences chez l'humain. Parmi eux se distinguent notamment le Français Eugène Gley, l'Allemand George Zuelzer, les Américains Ernest Scott, Israël Kleiner ou John Raymond Murlin – le découvreur en 1923 de l'autre hormone pancréatique, le glucagon – et un Roumain, Nicolas Paulesco, qui a travaillé à Paris dans le laboratoire du diabétologue Étienne Lancereaux. Mais parce que leurs extraits n'étaient pas assez purifiés ou étaient accompagnés de sérieux effets secondaires, les premières études chez l'humain ne donnaient pas de résultats.

LA SAGA DE TORONTO

Rien n'indiquait que la découverte viendrait du Canada. Tout aussi surprenante fut la rapidité de cette découverte (neuf mois) par des chercheurs qui n'étaient pas diabétologues et dont les plus jeunes n'avaient encore jamais fait de recherche. Cette fabuleuse histoire est celle de Frederick Banting, Charles Best, John Macleod et James Collip.

Frederick Banting est né dans une ferme à 90 kilomètres au nord-ouest de Toronto. Il fait ses études de médecine à l'université de Toronto et, volontaire durant la Première Guerre mondiale, il est affecté en 1918 dans un hôpital derrière les tranchées à Cambrai où il exerce la chirurgie d'urgence avant d'être blessé en septembre 1918 par un éclat d'obus dans le bras. De retour au Canada, il ne trouve pas de poste à l'hôpital à Toronto et décide de s'installer à London, où se trouve l'université Western Ontario. Il n'a pas suffisamment de patients et prend en parallèle un poste d'enseignant à temps partiel dans le laboratoire de Frederick Miller.

Le 30 novembre 1920, Banting doit donner un cours sur le métabolisme des hydrates de carbone (les sucres). Il se plonge dans la lecture d'un article de synthèse de Moses Barron, pathologiste américain de l'université du Minnesota, récemment paru dans le journal *Surgery, Gynecology & Obstetrics*, sur les relations entre les îlots de Langerhans et le diabète, qui fait un rappel des données obtenues chez l'animal et chez l'humain sur la régulation de la glycémie. Après son cours, fasciné par cet article, Banting demande à Miller s'il peut travailler sur ce sujet dans son laboratoire. Le diabète n'étant pas son thème de recherche, Miller lui propose de s'adresser à un professeur écossais arrivé en 1918 à l'université de Toronto, John Macleod, spécialiste des hydrates de carbone.

Ce dernier reçoit sans grand enthousiasme ce jeune chirurgien et finit par accepter, en raison de la pugnacité de Banting, que celui-ci vienne faire un stage dans son laboratoire au cours de l'été 1921. Il lui offre la possibilité d'obtenir l'aide d'un jeune

étudiant, Charles Best, et leur propose un petit espace de travail et douze chiens pour réaliser des ablations du pancréas.

DES ABLATIONS DU PANCRÉAS, ET APRÈS ?

Le 17 mai 1921, Banting et Best commencent à travailler ensemble. Ils doivent d'abord nettoyer le petit laboratoire poussiéreux mis à leur disposition; en outre, il n'y a pas de véritable animalerie avec de bonnes conditions sanitaires pour maintenir des chiens; enfin, pendant l'été 1921, une chaleur torride s'abat sur Toronto. Dans ces conditions, les premiers résultats sont un échec. Les deux jeunes hommes font part de leurs travaux à Macleod, parti pour l'été en Écosse, son pays natal. À son retour en septembre, des discussions animées après quelques résultats encourageants permettent à Banting et Best de poursuivre leur travail. Banting est chargé de la chirurgie et Best de la purification d'extraits pancréatiques.

Le 14 novembre 1921, lors d'une réunion au laboratoire, il est décidé de s'intéresser au



Charles Best et Frederick Banting sur le toit du bâtiment de leur laboratoire à l'université de Toronto, en août 1921, avec un des chiens sur lesquels ils travaillaient.

temps de survie des animaux après l'ablation du pancréas en fonction des extraits pancréatiques qui leur sont administrés. Banting a l'idée d'utiliser des pancréas de veau foetal obtenus à l'abattoir. En effet, outre la «sécrétion interne» des îlots de Langerhans, le pancréas produit une «sécrétion externe» – un suc pancréatique qui rejoint le tube digestif au niveau du duodénum et participe à la digestion des aliments. Or les enzymes de cette sécrétion externe, comme la trypsine, susceptibles de détruire la sécrétion interne des îlots de Langerhans régulant la glycémie, ne sont actives pour la digestion qu'à partir de la naissance. Les pancréas de veau foetal devraient donc permettre d'éviter cette éventuelle destruction.

En utilisant de l'alcool et de l'acide, Best et Macleod apportent une amélioration dans la préparation d'extraits plus actifs, mais pas encore suffisamment purifiés. Cependant, même dans ces conditions, en un mois, ils obtiennent des résultats probants, qui montrent qu'un chien devenu diabétique par ablation du pancréas peut survivre plusieurs semaines lorsqu'on lui administre des extraits pancréatiques purifiés de veau foetal. Ils observent aussi que les enzymes de la sécrétion externe n'empêchent pas les effets de l'insuline et peuvent donc travailler à partir de pancréas de bœuf, plus facile à obtenir.

C'est aussi à cette période qu'arrive dans le laboratoire un biochimiste renommé, James Collip, pour effectuer une année sabbatique. Son apport à la découverte de l'insuline est considérable. Il met en place des tests chez le lapin pour évaluer l'efficacité des extraits, la concentration de glycogène dans le foie et la combustion des hydrates de carbone, et développe de nouvelles méthodes pour mesurer le glucose. Surtout, ses compétences en biochimie conduisent à une amélioration considérable de la purification des extraits pancréatiques et de leur efficacité.

Le congrès de la Société américaine de physiologie a lieu le 30 décembre 1921 à l'université Yale, à New Haven. Banting y présente les premiers résultats obtenus chez l'animal sur la sécrétion interne du pancréas. Sans doute intimidé et n'étant pas un excellent orateur, il ne peut répondre clairement aux questions que lui posent les éminents diabétologues présents dans la salle. En tant que directeur du laboratoire, Macleod pense lui venir en aide en intervenant, mais il utilise un peu trop le mot «nous». Cet épisode est important, car à partir de ce moment, les relations entre Banting et Macleod deviennent déplorables, Banting reprochant à Macleod de ne pas reconnaître son travail, comme le rapporte l'historien biographe de Banting, Michael Bliss.

UN ENFANT SAUVÉ, PUIS SIX

En janvier 1922, soit neuf mois après les premiers travaux de Banting et Best, les extraits pancréatiques de bœuf sont utilisés en clinique chez l'humain. Le 11 janvier, le petit Léonard Thomson âgé de 13 ans, souffrant de «diabète juvénile» (diabète de type 1) en phase terminale, reçoit les premiers extraits préparés par Banting et Best.

Malgré une réduction de la glycémie de 25%, les résultats sont peu convaincants, d'autant que l'injection sous-cutanée provoque des abcès. Macleod demande à Collip de préparer de nouveaux extraits selon la technique que ce dernier a mise au point indépendamment de Best par évaporation de l'alcool. Le 23 janvier, ces extraits sont administrés au jeune garçon et

3:00 P.M. Dog in good condition
Aug. 6th
12 midnight (Aug 6 - Aug 7th)
Blood sugar - .143
Vol. urine from 2 P.M. till
12 midnight - 175 cc.
(the last 30 cc being catheter specimen)
(separate sugar estimation)
10 hour total sugar - 3.36g.
" " nitrogen - 1.20g
" " G : N ratio - 2.8
① 8 cc Isletin given
1 A.M.
Blood sugar - .37.
urine obtained by catheter
Dog about same - able to
stand up + walk, has not
vomited since yesterday aft.
② 8 cc Isletin given.
2 A.M. Blood Sugar .33
③ 8 cc urine obtained
3 A.M. Blood Sugar .29
④ 8 cc Isletin
no urine obtained

Extrait du cahier de laboratoire de Frederick Banting daté des 6 et 7 août 1921. Le jeune chirurgien et Charles Best administrent régulièrement de l'extrait pancréatique de veau foetal (nommé «isletin» pour la première fois sur cette page) à un chien privé de pancréas et y consignent leurs observations.

c'est la stupéfaction. Rapidement, la glycémie chute et atteint une concentration normale, les hydrates de carbone sont brûlés et le garçon reprend de la vigueur. Très vite, six autres enfants sont traités de la même façon avec la même réussite. Les médias relaient l'information et Banting fera même la une du *Time Magazine* en août 1923.

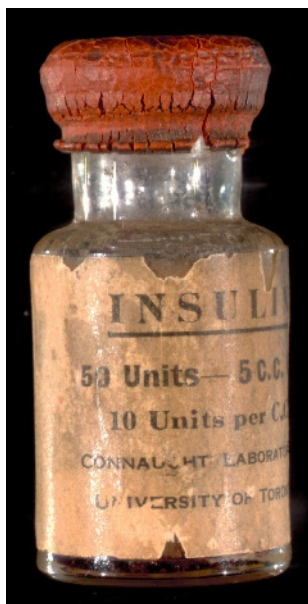
Désormais, des demandes d'extraits à l'équipe de Toronto proviennent du monde entier. Il faut donc considérer rapidement la commercialisation et la distribution de l'insuline. Le laboratoire Connaught, lié à l'université de Toronto, est chargé de sa production et un accord avec l'entreprise Eli Lilly and Co est conclu pour son développement aux États-Unis. Des brevets sont pris, mais, en tant que médecins, Banting et Macleod refusent toute indemnité, cette découverte devant être pour le bien de l'humanité; le brevet canadien sera au nom de Best et Collip, mais le nom de Banting sera ajouté au brevet américain.

Un événement fâcheux, cependant, a lieu au printemps 1922 et freine l'équipe de Toronto dans son élan: alors que la demande d'insuline devient de plus en plus pressante, Collip n'arrive plus à en produire en quantité suffisante. Il faut attendre plusieurs semaines avant que Connaught et Eli Lilly and Co mettent en place de nouveaux appareils évaporateurs autorisant la production importante d'extraits.

De son côté, Banting, fâché de ne pas avoir pu directement participer, en tant que médecin, aux essais cliniques à l'hôpital des enfants malades de Toronto, crée sa propre clinique sur le diabète avec son ami d'enfance Joe Gilchrist, médecin et diabétique lui-même. Best prend en charge la production d'insuline dans le laboratoire Connaught. Collip, quant à lui, retourne à l'université d'Alberta et se détourne de l'insuline.

À l'automne 1922, des personnalités importantes rendent visite à Macleod. D'une part, le directeur du département de biochimie et de pharmacologie de l'Institut britannique pour la recherche médicale, Henry Dale (qui recevra le prix Nobel en 1936 pour la découverte de la transmission chimique des impulsions nerveuses); d'autre part, le Danois August Krogh, lauréat du prix Nobel en 1920 pour sa découverte du mécanisme de régulation des capillaires sanguins dans les muscles, et dont l'épouse et collaboratrice vient d'être diagnostiquée diabétique. Ni Banting ni Best ne se rendent compte de l'importance de ces visites. Dale et Krogh sont fascinés par cette prouesse clinique sauvant la vie à des enfants autrement condamnés.

Le 26 octobre 1923, Banting rentre de la ferme de ses parents à Alliston, où il a passé la fin de semaine. Il apprend ce matin-là par un coup de téléphone d'un ami que le prix Nobel



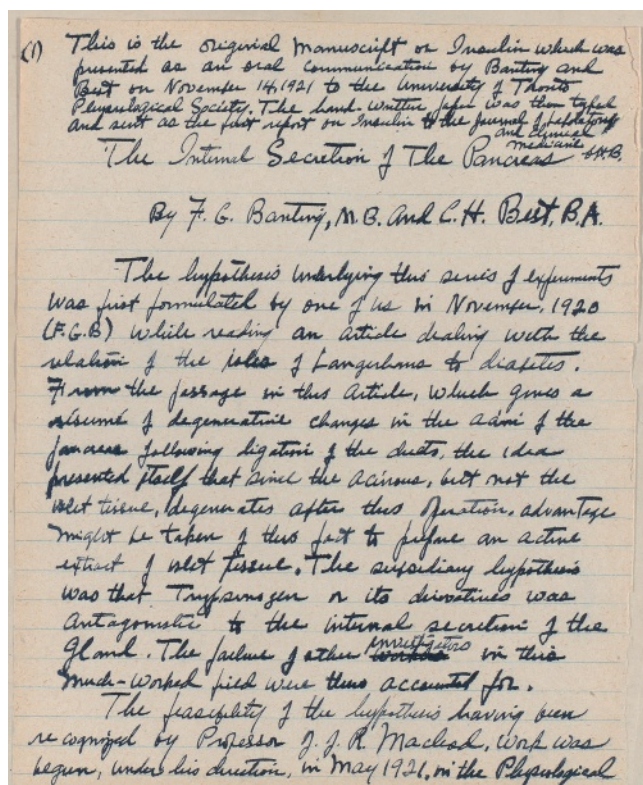
Un des premiers flacons d'insuline produits par le laboratoire Connaught en 1923.

de physiologie ou médecine lui est décerné ainsi qu'à Macleod pour la découverte de l'insuline. Banting est fou de rage; il envoie un télégramme à Best, qui donnait un cours à des étudiants de l'université Harvard, pour lui dire qu'il partage son prix avec lui. De son côté, Macleod en fait de même avec James Collip.

Banting a 32 ans; il est toujours le plus jeune récipiendaire de ce prix. Ni Banting ni Macleod, en raison de leur animosité mutuelle – connue du comité Nobel –, ne viendront chercher leur prix à Stockholm lors de la cérémonie officielle. Ils feront séparément leur conférence Nobel en 1925 à l'université Karolinska.

DES QUERELLES DE PRIORITÉ

Les concurrents de l'équipe de Toronto n'ont pas attendu bien longtemps pour manifester leur désaccord sur le choix des deux récipiendaires. C'est en particulier le cas de George Zuelzer et Nicolas Paulesco. Il est vrai que le comité Nobel aurait pu décerner le prix à un troisième chercheur et pourquoi pas à Oskar Minkowski, qui était toujours vivant. Surtout, il aurait dû préciser que le prix était décerné non seulement pour la découverte de l'insuline, mais aussi pour ses retombées cliniques.



La première page manuscrite du premier article de Frederick Banting et Charles Best sur leurs travaux. L'article est paru en février 1922 dans le *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* et fit auparavant, en décembre 1921, l'objet d'une présentation au congrès de la Physiological Society à New Haven.