

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.

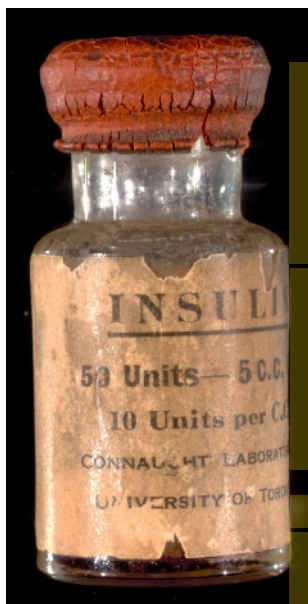
Désormais, des demandes d'extraits à l'équipe de Toronto proviennent du monde entier. Il faut donc considérer rapidement la commercialisation et la distribution de l'insuline. Le laboratoire Connaught, lié à l'université de Toronto, est chargé de sa production et un accord avec l'entreprise Eli Lilly 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



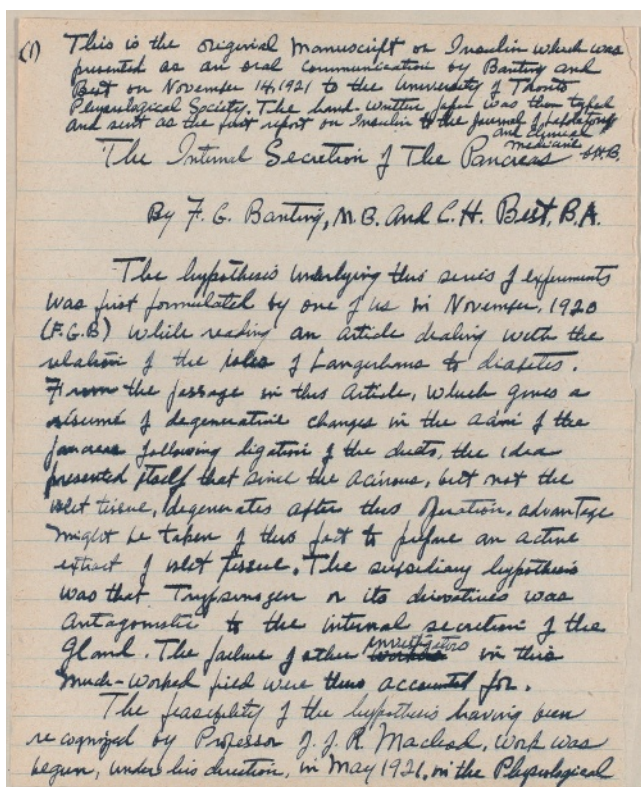
Un des premiers flacons d'insuline produits par le laboratoire Connaught en 1923.

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.

Ces événements ont aussi laissé des traces au sein même de l'équipe de Toronto. Banting se désintéresse de l'insuline et se tourne – sans succès – vers des recherches sur le cancer, avant d'accéder, en tant que héros canadien, à la direction de la recherche biomédicale au sein du Conseil national de recherches du Canada. Il y joue un rôle déterminant dans la mise en place de nouvelles technologies en particulier aéronautiques, mais aussi biomédicales dans le cadre de la guerre biologique que veut mettre en place l'Allemagne nazie pendant la Seconde Guerre mondiale. Mais au cours d'une visite

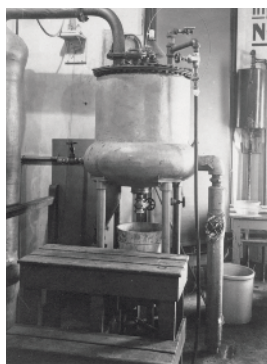
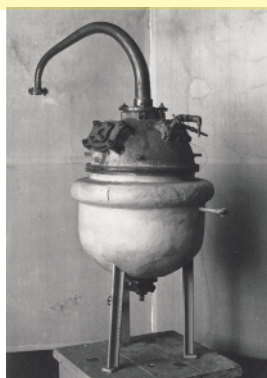
qu'il devait faire à Henry Dale et à Churchill, le bombardier dans lequel il voyageait s'écrase à Terre-Neuve, le 21 février 1941.

Effet du hasard, Collip lui succède. Il sera le maître d'œuvre du développement de la recherche au Canada en mettant en place de véritables structures. Collip aura aussi une carrière scientifique remarquable puisqu'on lui doit l'isolation de l'hormone parathyroïdienne, ainsi que de l'ACTH et de la TSH, deux hormones produites dans l'hypophyse et impliquées d'une part dans la réponse au stress, d'autre part dans la régulation de la thyroïde, ainsi que l'isolation d'œstrogènes – de noms commerciaux Emmenin, extrait de placenta humain, et Prémarin, extrait d'urine de juments gravides –, utilisés pendant des années dans le traitement substitutif de la ménopause. Après avoir été président de l'université Western Ontario, il décédera en 1965.

Macleod, souffrant, termine sa vie en Écosse et meurt en 1935. Best, le plus jeune de tous, va maintenir le mythe de la découverte de l'insuline. Mais il aura aussi une activité scientifique importante puisqu'on lui doit la découverte de deux neurotransmetteurs (des molécules qui assurent la communication entre les neurones), la choline et l'histamine, ainsi que celle de l'histaminase – l'enzyme qui dégrade l'histamine –, et d'un anticoagulant, l'héparine. Il décédera en 1978 après avoir reçu



L'insuline a été la première protéine à être fabriquée à partir d'ADN recombinant, en 1979



Les équipements utilisés au laboratoire Connaught vers 1923 pour produire l'insuline en grande quantité.

Telegram paid - 26 Oct 1923

Mr C.H. Best
c/o Dr Elliott P. Joslin
81 Baystate Road Boston Mass

Nobel trustees have conferred
prize on Macleod and me -
You are with me in my
\$ share always -
Fred.

Le brouillon du télégramme que Frederick Banting envoya à Charles Best, le 26 octobre 1923, pour lui annoncer qu'il partagerait « financièrement » le prix Nobel avec lui.

plusieurs prix, mais pas le Nobel, bien que son nom ait été en lice.

DE L'INSULINE HUMAINE DE SYNTHÈSE

L'insuline reste le traitement pharmacologique essentiel du diabète, en particulier le diabète de type 1. La génétique et la biologie moléculaire ont conduit à plusieurs innovations à partir de cette molécule. La première a consisté à remplacer l'insuline d'origine animale par une molécule d'insuline humaine « recombinante », c'est-à-dire produite dans une bactérie : en effet, en 1979, pour la première fois, Arthur Riggs et Keiichi Itakura, du Centre médical américain à City of Hope, en Californie, en collaboration avec l'entreprise de biotechnologie Genentech tout juste fondée par le biologiste moléculaire Herbert Boyer, ont réussi à introduire le gène humain de l'insuline dans des bactéries et à faire produire la protéine par ces dernières. La technologie sera licenciée à l'entreprise Eli Lilly and Co et l'insuline humaine « recombinante » ainsi obtenue sera sur le marché dès 1982. Par la suite, les efforts de l'industrie pharmaceutique (Eli Lilly, Sanofi, Novo Nordisk) se porteront vers l'obtention d'analogues de l'insuline aux propriétés pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques améliorées (action plus rapide ou prolongée).

L'insuline a aussi été une merveilleuse source de progrès pour la recherche fondamentale. Cette molécule a été la première protéine cristallisée – en 1926 par John Abel ; la première

protéine séquencée – en 1955 par Frederick Sanger (l'une des rares personnes à avoir reçu deux prix Nobel, l'un en 1958 pour son travail sur la structure des protéines, en particulier l'insuline, et l'autre en 1980 pour ses contributions au séquençage de l'ADN) ; la première protéine à être synthétisée (en 1963-1965) ; la première protéine à être mesurée dans le sang par dosage radio-immunologique (par Solomon Berson et Rosalyn Yalow, laquelle obtint le prix Nobel en 1977 pour le développement de cette technique de dosage) ; enfin, la première protéine à être fabriquée à partir d'ADN recombinant comme évoqué plus haut. Par ailleurs, le récepteur de l'insuline a été caractérisé et amplement étudié à partir du début des années 1970.

L'insuline a donc beaucoup contribué aux progrès de la biologie et au développement de l'endocrinologie. Elle reste le traitement indispensable face à l'accroissement du nombre de cas de diabète dans le monde. Les dernières améliorations portent sur les conditions d'administration de l'hormone au moyen de pompes et, ces dernières années, à l'aide de systèmes connectés. Grâce à ces systèmes, le glucose lui-même régule la libération d'insuline par une pompe, d'où leur nom de « pancréas artificiels ». Et encore aujourd'hui, diverses équipes mènent des recherches cliniques sur la greffe d'îlots de Langerhans et l'utilisation de cellules souches. Aucun doute, l'insuline mérite bien que l'on fête le centenaire de sa découverte ! ■

BIBLIOGRAPHIE

M. Bliss, **The Discovery of Insulin (Centenary edition)**, The University of Toronto Press, 2021.

W. Rostène, **Les Caprices du Nobel : À la découverte du diabète et du stress**, L'Harmattan, 2013.

H. B. M. Best, **Margaret and Charley : The Personal Story of Dr Charles Best, the Co-discoverer of Insulin**, Dundurn Press, 2003.

F. G. Banting et al., **The effects of pancreatic extract (insulin) on normal rabbits**, *Am. J. Physiol.*, vol. 62, pp. 162-176, 1922.

F. G. Banting et C. H. Best, **The internal secretion of the pancreas**, *J. Lab. Clin. Med.*, vol. 7, pp. 256-271, 1922.

F. G. Banting et al., **Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus**, *Can. Med. Assoc. J.*, vol. 12, pp. 141-146, 1922.