

Nicolae Constantin Paulescu : co-découvreur oublié de la découverte de l'insuline il y a 100 ans

Nicolae Constantin Paulescu: Forgotten co-discoverer of insulin discovery 100 years ago

DORCHY H.

Ancien Chef de la Clinique de Diabétologie, Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola,
Université libre de Bruxelles (ULB)

RÉSUMÉ

En 2021-2022, nous fêtons le 100^e anniversaire de la découverte de l'insuline qui a été récompensée en 1923 par un prix Nobel décerné à F.G. Banting (chirurgien) et J.J.R. Macleod (physiologiste, responsable du laboratoire de l'Université de Toronto au Canada). Ensuite, ce prix a été partagé avec C.H. Best (étudiant) et J.B. Collip (biochimiste). Ils ont montré qu'un extrait de pancréas injecté à un chien pancréatectomisé, donc diabétique, fait baisser sa glycémie et le maintient en vie. Leur premier article est publié en février 1922 dans *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine* (Saint-Louis), 8 mois après que les *Archives Internationales de Physiologie* (Paris, Liège) ont reçu un article du Roumain N. Paulescu le 21 juin 1921, prouvant déjà qu'un extrait pancréatique injecté à un chien diabétique réduisait la glycémie, l'acétonémie et l'urée sanguine. Il pensait qu'il aurait dû être associé au prix Nobel, car ses résultats expérimentaux étaient comparables, mais antérieurs à ceux du groupe de Toronto. Le problème était que les extraits pancréatiques roumains et canadiens n'étaient pas assez purs pour être injectés à un être humain. Collip a ensuite pu séparer l'insuline des protéines avec une solution d'alcool à 95 %. Grâce à cette purification, l'extrait a pu être injecté avec succès chez un enfant diabétique mourant, le 23 janvier 1922. En 2002, il y a eu une tentative pour réhabiliter le travail de Paulescu, mais cela a été reporté en raison de ses opinions antisémites et pro-nazis. Depuis cette découverte de l'insuline il y a un siècle, des progrès majeurs ont été réalisés concernant l'action des insulines et leur production.

Rev Med Brux 2022 ; 43 : 74-80

ABSTRACT

In 2021-2022, we are celebrating the 100th anniversary of the discovery of insulin which in 1923 was awarded with a Nobel Prize to F.G. Banting (surgeon) and J.J.R. Macleod (physiologist, head of the laboratory at the University of Toronto, Canada). Then, this prize was shared with C.H. Best (student) and J.B. Collip (biochemist). They showed that a pancreas extract injected into a pancreatectomized dog, so diabetic, lowers his blood sugar and keep him alive. Their first article was published in February 1922 in *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine* (St Louis), 8 months after the *Archives Internationales de Physiologie* (Paris, Liège) received an article from the Romanian N. Paulescu on June 21, 1921, already proving that a pancreatic extract injected into a diabetic dog, reduced blood sugar, acetonemia and urea. He thought he should have been associated with the Nobel Prize, because his experimental results were comparable but earlier than those of the group of Toronto. The problem was that the Romanian and Canadian pancreatic extracts were not pure enough to be injected into a human. Thanks to Collip who was able to separate the insulin from the proteins with a 95% alcohol solution, the purified extract was successfully injected into a dying diabetic child on January 23, 1922. In 2002, there was an attempt to rehabilitate Paulescu's work, but this was postponed due to his anti-Semitic and pro-Nazi views. Since the discovery of insulin a century ago, major progress has been made concerning the action of insulins and their production.

Rev Med Brux 2022 ; 43 : 74-80

Key words : discovery, insulin, Nobel prize, Nicolae Constantin Paulescu

LES PIONNIERS DES RECHERCHES SUR « L'INSULINE »

Les années 1921-1922 marquent le 100^{ème} anniversaire des recherches qui ont conduit au traitement par l'insuline du diabète maigre, insulino-dépendant, maintenant appelé de type 1.

Jusqu'en 1922, avant la découverte de l'insuline, le diagnostic de diabète maigre chez les jeunes signifiait une condamnation à mort en quelques mois. Le traitement pharmacologique se limitait à des substances dangereuses (opium, strychnine, arsenic), voire à des courants électriques et aux rayons X¹!

Le chirurgien canadien Frederick Grant Banting est considéré comme le découvreur de l'insuline. En 1923, il reçut le prix Nobel de médecine et physiologie avec John James Macleod, son patron, professeur de physiologie à Toronto, 18 mois après l'injection d'une préparation de pancréas de bœuf contenant de l'insuline à un enfant de 14 ans, Leonard Thomson. Banting a partagé son prix avec l'étudiant Charles Herbert Best qui n'a été que son aide. Macleod a lui partagé son prix avec le chimiste James Bertram Collip qui a eu le mérite de purifier un homogénat pancréatique bovin, en le traitant avec de l'alcool pour qu'il puisse être injecté à un être humain sans graves complications.

Cent ans après ce prix Nobel, il reste beaucoup d'incertitudes quant à ceux qui ont été des pionniers des recherches sur « l'insuline » avant 1923²⁻⁹. En 1906 à Berlin, Georg Ludwig Zuelzer¹⁰ appliqua la méthode de précipitation des protéines de l'extrait pancréatique avec de l'alcool et testa ce traitement sur 8 patients, constatant la diminution de la glycosurie et de la cétonurie, mais abandonna en raison d'effets secondaires graves, fièvre élevée et convulsions. A New-York, de 1908 à 1915, E. Scott de l'Université Columbia¹¹ et I. Kleiner avec S.J. Metzger du *Rockefeller Institute*¹² obtiennent la réduction du glucose urinaire chez des chiens pancréatectomisés avec un extrait de pancréas traité à l'alcool.

En 1910, le Belge Jean De Meyer¹³, docteur en médecine de l'ULB en 1905, publia sa thèse intitulée « Recherches sur la signification et la valeur de la sécrétion interne du pancréas (étude de la pathogénie du diabète pancréatique) » et appela dès 1909 « insuline » la sécrétion supposée des îlots de Langerhans¹⁴.

En fait, la découverte primordiale, fruit d'une longue patience et d'une technique expérimentale impeccable, va venir d'un médecin-physiologiste roumain, Nicolae Paulescu francisé en Nicolas Paulesco². Celui-ci est né à Bucarest en 1869 et va étudier la médecine et la physiologie à Paris en 1888. Il est l'élève d'Etienne Lancereaux (1829-1910) qui remarqua, dès 1880, que le diabète maigre pancréatique était lié à des lésions anatomiques du pancréas¹⁵, différent du diabète gras, juste avant Joseph von Mering et Oskar Minkowski à Strasbourg¹⁶. En 1900, il est nommé professeur agrégé de physiologie à la Faculté de Bucarest où il va poursuivre sa carrière pendant 30 ans.

Henry Lestradet² a écrit : « *Dans l'esprit de beaucoup de médecins et de diabétologues, l'histoire de la découverte de l'insuline telle qu'ils se l'imaginent est un peu celle d'un conte de fée. Tous les ingrédients d'une histoire merveilleuse se trouvent en effet réunis autour du nom de Banting : naissance dans une famille pauvre d'ouvriers agricoles, études pénibles et difficiles, guerre de 1914 sur le front, blessé à Cambrai, médecin sans clientèle au retour de la guerre puis la grande illumination un soir alors qu'il vivait dans une extrême pauvreté, absence d'aide d'un grand patron en médecine, difficultés sans nombre par manque de moyens, de locaux et tout d'un coup - malgré tout cela - la découverte et la gloire. La réalité en fait est moins éclatante et il semble important dans une histoire aussi fondamentale que celle-ci de rétablir la vérité car un certain nombre d'injustices doivent être réparées.* »

1921 : PAULESCU PUBLIE LES EFFETS HYPOGLYCEMIANTS D'UN EXTRAIT PANCREATIQUE CHEZ LE CHIEN DIABETIQUE

Au printemps 1921, Paulesco présente quatre 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 et la cétonurie. La seconde traite de l'intervalle de temps entre cette injection et le début de ses effets. La troisième montre que l'effet sur la glycémie est proportionnel à la dose. La quatrième indique les effets de cet extrait chez un animal non diabétique¹⁷.

Il rassemble ces résultats dans un article fondamental en français intitulé « Recherche sur le rôle du pancréas dans l'assimilation nutritive »¹⁸, reçu le 22 juin 1921 et publié le 21 août 1921 dans les « Archives Internationales de Physiologie » qui sont éditées simultanément à Liège et à Paris, chez Doin. C'est la revue de base de la physiologie de l'époque que tous les physiologistes du monde entier connaissent². 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 ».

La figure 1 illustre la première page de la « Recherche sur le rôle du pancréas dans l'assimilation nutritive », écrite dans un français remarquable et précis, décrivant les buts des recherches expérimentales. Onze expériences sont explicitées en détails. La fabrication de l'extrait pancréatique, qui sera injecté au chien après extirpation totale du pancréas, est définie dans la figure 2. Les résultats d'une des expérimentations sont consignés dans la figure 3. L'extrait pancréatique agit au moins pendant 8 heures.

Les conclusions des expérimentations de Paulescu sont résumées dans la figure 4 : « Si, chez un **animal diabétique** par l'ablation du pancréas, on injecte, dans une veine jugulaire, un **extrait pancréatique**, on constate :

a) une **diminution** et même une **suppression passagère** de l'**hyperglycémie**, qui peut être remplacée par de l'**hyperglycémie** et aussi une **diminution** et même une **sup-**

pression passagère de la **glycosurie** ;

b) une *diminution* considérable de l'**urée sanguine**, ainsi que de l'**urée urinaire** ;

c) une *diminution* notable de l'**acétonémie** ainsi que de l'**acétonurie**.

Paulescu a publié ses données expérimentales 8 mois avant les publications de Banting et Best dont la première date de février 1922¹⁹⁻²². Il a montré que la « pancré-

ine » était une substance soluble dans l'eau capable de faire baisser la glycémie lorsqu'elle était injectée par voie intraveineuse à un chien diabétique. Toutefois cette « pancréine » était trop impure pour être injectée à un homme. En 1923, il publie une méthodologie pour débarrasser son extrait pancréatique aqueux des protéines en excès²³, mais c'était après l'injection de « l'isletine » à des humains par l'équipe de Toronto.

Figure 1

Première page de la « Recherche sur le rôle du pancréas dans l'assimilation nutritive ».

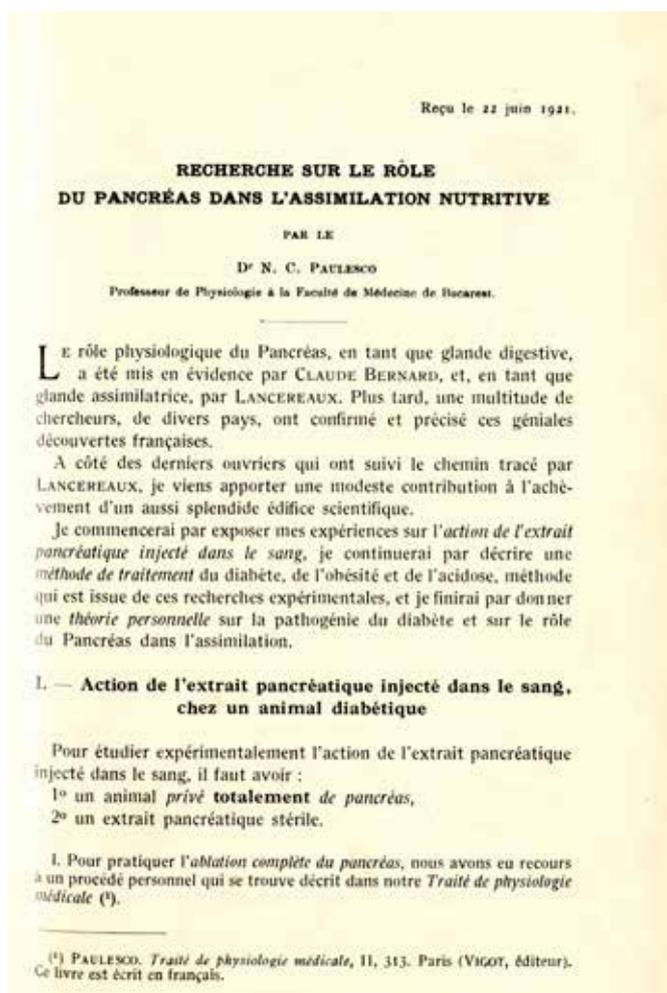


Figure 2

Préparation de l'extrait pancréatique de Paulescu.

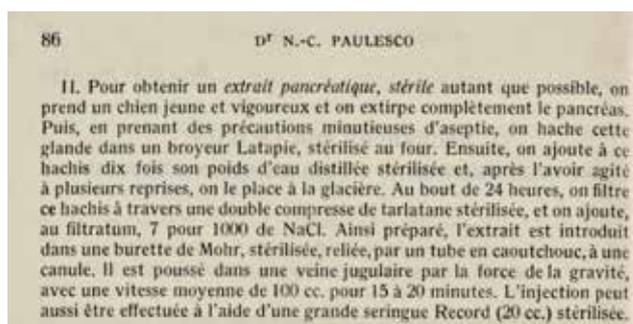


Figure 3

Effet de l'extrait pancréatique de Paulescu sur la glycémie et la glycosurie.

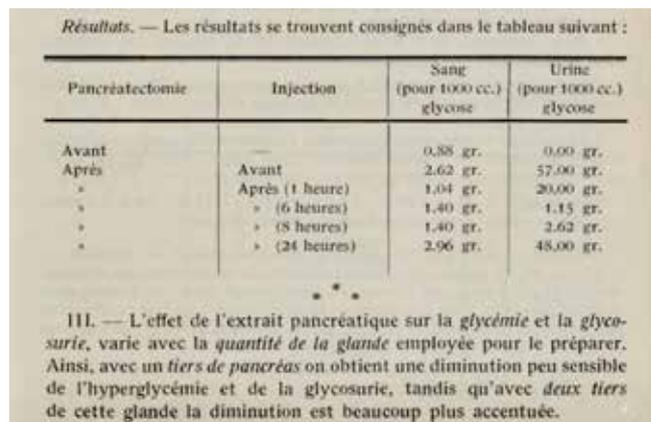
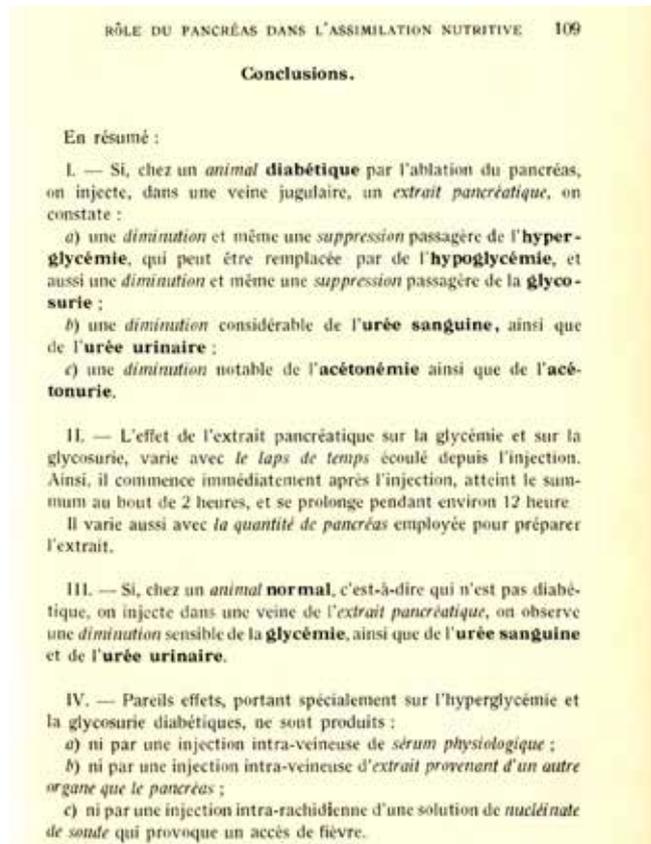


Figure 4

Conclusions de l'article de Paulescu sur les effets de son extrait pancréatique sur la glycémie, l'acétonémie, chez le chien pancréatectomisé.



1922 : BANTING ET BEST, SOUS LA DIRECTION DE MACLEOD, PUBLIENT LES EFFETS D'EXTRAITS PANCRÉATIQUES DE VEUX FŒTAUX ET D'EXTRAITS ALCOOLIQUES CHEZ LE CHIEN DIABÉTIQUE

Frederick Banting, établi à London, petite ville de l'Ontario, avait lu des articles sur le métabolisme des glucides et le diabète. Le 31 octobre 1920, il note dans un carnet « Diabète-Ligaturer les conduits pancréatiques de chiens-Garder les chiens en vie jusqu'à ce que les acini dégénèrent en quittant les îlots-Essayer d'isoler la sécrétion interne de ceux-ci pour soulager la glycosurie²⁴ ». On lui propose de présenter son idée au professeur de physiologie John James Macleod à l'Université de Toronto. Celui-ci n'est pas très enthousiaste car d'autres chercheurs chevronnés ont échoué en travaillant sur cette hypothèse. Malgré tout, en mai 1921, il procure à Banting un espace de laboratoire, des chiens et le service d'un jeune étudiant en physiologie et biochimie, Charles Best. Macleod donne des conseils pour préparer les extraits pancréatiques provenant de chiens dont les canaux pancréatiques ont été ligaturés, avant de partir pour l'Europe et son Ecosse natale. Pendant l'été, Banting et Best lancent une série d'expériences avec des chiens mais rencontrent peu de succès.

A son retour à Toronto, le 21 septembre 2021, Macleod reste très critique devant l'enthousiasme de Banting et Best qui estiment positives leurs expériences avec ce qu'ils appellent « isletin », ayant observé une chute de la glycémie chez un chien diabétique sans pancréas. L'un des problèmes consistait à surmonter les limites de l'approvisionnement en extraits préparés à partir de tissus de pancréas de chien. Ils eurent l'idée de recueillir des tissus du pancréas de veaux fœtaux prélevés sur des vaches tout juste abattues, sans qu'aucune ligature des conduits soit nécessaire¹⁹. Le 6 décembre 2021, ils franchissaient une nouvelle étape importante en essayant d'utiliser de l'alcool, au lieu d'une solution saline, dans la préparation de l'extrait de veau fœtal, pensant que l'agent actif dans le pancréas fœtal devait y être soluble²⁰. Comme l'alcool semblait efficace pour extraire la sécrétion interne de tout le pancréas, plus besoin de pancréas fœtaux. La recherche pourrait progresser en utilisant des pancréas entiers frais et facilement disponibles provenant de bovins^{21,22}.

Jusqu'à-là, les résultats obtenus par Banting, Best et Macleod, avec des chiens diabétiques, présentés devant l'*American Physiological Society* le 30 décembre 1921, ne sont pas meilleurs que ceux obtenus par Paulescu. La figure 5 montre les effets ou non de différents extraits (pancréas de chien et de vache, de foie, de rate) sur la glycémie d'un chien diabétique¹⁹. Cette expérience de décembre 1921, publiée en février 1922, est largement postérieure à celles de Paulescu^{17,18}.

1922 : PURIFICATION D'UN EXTRAIT PANCRÉATIQUE PAR COLLIP ET INJECTION, AVEC SUCCES, A UN ENFANT DIABÉTIQUE MOURANT

Le problème crucial était la purification de l'extrait pancréatique. Macleod fait appel à un biochimiste connu, James Bertram Collip, qui rallie l'équipe fin décembre 1921. Grâce à la technique de purification de Collip, le groupe de Toronto veut tester l'efficacité de leur extrait pancréatique en l'injectant à un enfant diabétique mourant, âgé de 13 ans, Leonard Thomson. Mais là un curieux épisode intervient. Banting se fâche avec Collip. Il veut absolument préparer lui-même son extrait avec Best et l'injecter dans les fesses à ce garçon le 11 janvier 1922. C'est un échec, car la glycémie ne baisse transitoirement que de 25 % et un abcès stérile s'est développé à un des points d'injection à cause des impuretés²⁴. Le 23 janvier, avec un extrait préparé par Collip avec une concentration de 95 % d'alcool pour isoler l'insuline des protéines de l'extrait²⁵, une 2^e tentative parvient à faire baisser la glycémie et la glycosurie. Leonard Thompson a vécu jusqu'à l'âge de 27 ans et mourut de pneumonie⁹. Dès février 1922, 6 patients diabétiques étaient soignés avec l'extrait.

Banting et Best publient le 22 février leur premier article dans le *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*¹⁹. D'autres suivront^{20-22,26-28}. L'équipe de Toronto est évidemment au courant des publications de Paulescu puisque les CR Soc Biol de juillet 1921¹⁷ sont cités dans la bibliographie de l'article princeps de Banting et Best de février 1922¹⁹ (figure 6). Ryden et Lindsten écrivent en 2021⁹ : « *It is obvious that the Toronto scientists were aware of his work (of Paulescu) since it is quoted in one of their first reports* ». Paulescu est cité et Banting et Best qui constatent dans une première phrase : « *Paulescu has recently demonstrated the reducing effect of whole gland extract upon the amounts of sugar, urea and acetone bodies in the blood and urine of diabetic animals* », ce qui est exact, mais ils écrivent l'inverse dans la 2^e phrase : « *He states that injections into peripheral veins produce no effect and his experiments show that second injections do not produce such effect as the first* » (figure 7). Plusieurs auteurs ont souligné cette contre-vérité^{2,4,7,29}.

Le 3 mai 1922, à Washington, John Macleod présente au nom du groupe de Toronto *The Effects Produced on Diabetes by Extracts of Pancreas*²⁷. Il utilise pour la première fois le terme « insuline » dont la racine latine signifie îlot.

En juin 1922, Eli Lilly d'Indianapolis commence la production d'insuline sous le nom de « Iletin Lilly ». A l'automne 1922, le professeur danois August Krogh, prix Nobel de physiologie et de médecine 1920 pour ses travaux sur les capillaires, apprend la découverte de l'insuline à Toronto. Il obtient les droits de contrôler la production d'insuline au Danemark. Ce sera « l'insuline Leo ». L'insuline danoise sera ensuite fabriquée par « Nordisk » et « Novo ».

En janvier 1923, Banting, Campbell et Fletcher rapportent que 50 cas de diabète ont été traités avec succès jusqu'à la fin décembre 1922²⁸.

Figure 5

Expérience, en décembre 1921, de Banting et Best, publiée dans leur article « Pancreatic extracts »¹⁹ de février 1922, montrant que seule l'injection intraveineuse d'un extrait pancréatique de chien ou de vache faisait diminuer la glycémie d'un chien diabétique.

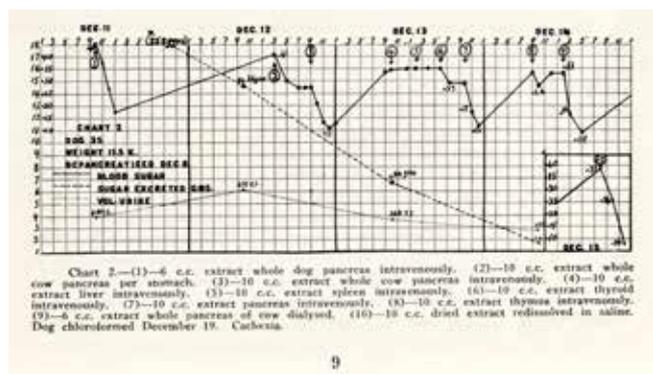


Figure 6

Paulescu est cité dans la bibliographie de l'article de Banting et Best de février 1922¹⁹.

BIBLIOGRAPHY

1Baron: Surgery, Gynecology and Obstetrics, xxxi, No. 5, p. 437.
2Mering and Minkowski: Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol., 1889, xxvi, 371.
3Arnozan and Vailhard: Arch. de Physiol. Norm. et Path., Paris, 1884, iii, 287.
4Sasobolew: Arch. f. path. Anat. etc., Berlin, 1902, clxviii, 91.
5Lewaschew: Arch. u. Entwicklungsgesch., Bonn, 1886, xxvi, 453.
6Lagasse: Jour. de physiol. et de path. gén. xiii, 1911, 5-8.
7Opier: Johns Hopkins Hosp. Bull., 1901, xii, 263-4.
8Sasobolew: Virchows Arch. f. path. Anat., 1902, clxviii, 91-128.
9MacCallum, W. G.: Bull. Johns Hopkins Hosp., 1909, xx, 255.
10Kirkbridge: Jour. Exp. Med., 1912, xv, 101.
11Lane: Am. Jour. Anat., 1907, vii, 409.
12Kaminura: Mitt. med. Fak. d. Univ. zu Tokyo, 1917, xvii, 95.
13Minkowski: Glycosuria and Diabetes, F.M. Allen, p. 813.
14Knowlton and Starling: Jour. Physiol., 1912, xiv, 146.
15Macleod and Pearce: Zentralbl. f. Physiol., 1913, xxvi, 1311.
16Patterson and Starling: Jour. Physiol., 1913, xvii, 135.
17Murlin: Jour. Biol. Chem., 1913, xv, 365.
18Kleiner: Jour. Biol. Chem., 1919, xl, 153.
19Paulescu: Compt. rend. de Soc. de biol., July 23, 1921.
20Hédon: Compt. rend. de Soc. de biol., 1909, lxxvi, 621-624.
21Myers-Bailey: Jour. Biol. Chem., 1916, xxiv, 213.
22Schaffer-Hartman: Jour. Biol. Chem., 1920-I, p. 349.

Figure 7

Commentaire ambivalent de Banting et Best sur les expériences de Paulescu.

Paulescu¹⁹ has recently demonstrated

the reducing effect of whole gland extract upon the amounts of sugar, urea and acetone bodies in the blood and urine of diabetic animals. He states that injections into peripheral veins produce no effect and his experiments show that second injections do not produce such marked effect as the first.

1923 : ATTRIBUTION DU PRIX NOBEL DE PHYSIOLOGIE ET DE MEDECINE

Pour l'attribution du prix Nobel 1923, le jury composé de 19 professeurs du *Karolinska Institutet* conclut que Frederick Banting n'aurait jamais pu découvrir l'insuline sans l'aide de John Macleod⁴. Il décide donc de décerner le prix Nobel 1923 à Frederick Banting et à John Macleod. Il s'agit de l'une des plus rapides attributions de toute l'histoire du prix. Frederick Banting se sentait outragé par l'attribution du prix à Macleod, avec qui il était en conflit⁸. Il annonce alors immédiatement que Charles Best méritait tout autant d'être reconnu et il partagera sa part de la récompense avec son jeune partenaire³. John Macleod annonce de son côté qu'il offrira la moitié de sa récompense à James Collip. Banting qui avait connu des différends avec Macleod, mais aussi avec Collip qu'il a failli frapper, répand que le prix eût dû être décerné à Frederik Banting et Charles Best... et finalement le grand public n'a retenu que les noms de Banting et Best...

Les premiers chercheurs, pionniers des extraits pancréatiques ont témoigné de leur indignation, car ils sont de vrais co-découvreurs de l'insuline, principalement Ludwig Zuelzer¹⁰ et surtout Nicolae Paulescu qui avait publié un travail démonstratif irréprochable sur le plan expérimental¹⁸. Zuelzer a écrit en 1923 : « *J'ai maintenant le droit d'affirmer ma prétention à la priorité dans cette découverte... parce que dans la littérature allemande, en partie par ignorance, le rôle qui m'incombait dans la découverte n'était pas toujours perçu tout à fait correctement* »⁴.

Nicolae C. Paulescu a écrit au Président du Comité Nobel, en date du 6 novembre 1923, une lettre à laquelle il a joint une copie de son article publié en 1921 dans les *Archives Internationales de Physiologie*, intitulé « Recherche sur le rôle du pancréas dans l'assimilation nutritive »¹⁸ et protesta en vain contre l'attribution du prix à Banting et Macleod, soulignant la priorité de ses publications de 1921; pour lui, l'équipe de Toronto n'avait pas respecté ses droits de propriété intellectuelle. La réponse du Comité Nobel fut de lui envoyer une brochure intitulée « Les prix Nobel de 1923 » comprenant le discours de J.A. Sjöquist citant l'article de Banting et Best de février 1922⁴. Wade a écrit qu'attribuer le prix Nobel à Banting et Macleod a été l'erreur la plus grave que le Comité Nobel ait jamais commise³⁰. En 1931, Paulescu aigri est décédé à Bucarest.

Rolf Luft (1914-2007), endocrinologue mondialement connu, a critiqué le choix des titulaires du prix Nobel de 1923 lors d'une conférence au *US National Institute for Health* en 1981⁹. Selon lui, le prix devait être partagé entre Banting, Best et Paulescu.

2002 : TENTATIVE DE REHABILITER LE TRAVAIL DE PAULESCU AVEC UN RETARD DE 80 ANS

En 2002, *The Romanian Academy of Sciences, the European Association for the Study of Diabetes (EASD), and the International Federation of Diabetes (IFD)* décidèrent d'honorer rétrospectivement Paulescu en créant un *Paulescu International Prize*. Lors du congrès de l'IDF de 2003 à Paris, une plaque commémorative et les bustes de Paulescu et de Lancereaux devaient être placés. Mais le 22 août 2003, le *Simon Wiesenthal Center* de Paris a demandé de supprimer la cérémonie à cause des idées antisémites de Paulescu, en accord avec le professeur Gérard Slama, Chef du Service de Diabétologie à l'Hôtel-Dieu à Paris. Il s'est exprimé dans une lettre publiée dans le *Lancet*³¹.

En 2005, lors du meeting de l'EASD à Delphes en Grèce, un symposium international d'experts fut organisé avec le titre *Who discovered insulin?* Les orateurs Torsten Deckert, Alberto de Leiva, Constantin Ionescu-Tirgoviste, John Dupré, Jay Skyler and Paolo Pozzilli sont tombés d'accord sur le fait que les mérites scientifiques de Paulescu devaient être reconnus. Mais Zvi Laron, dans sa conclusion, a dénoncé à nouveau l'antisémitisme de Paulescu et le vote prévu a été annulé^{4,32}.

Même s'il est indispensable de vilipender Paulescu pour son épouvantable activisme politique antisémite, anti franc-maçonnique, pro-Nazi, il est injuste de ne pas reconnaître sa grande contribution à la découverte de l'insuline.

EVOLUTION DE L'INSULINE DANS LES DECENNIES SUIVANTES

Les progrès majeurs concernent l'action des insulines et leur production^{8,33}.

En 1936, le Danois Hans Christian Hagedorn (1868-1971) combine l'insuline d'origine animale avec une protéine, la protamine pour en retarder l'action et espacer les injections. C'est la NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*). En y ajoutant du zinc, on prolonge encore plus la durée d'action jusqu'à plus 24 heures. C'est l'IPZ (*Insuline Protamine Zinc*). La NPH sera commercialisée en 1950.

En 1954, l'Anglais Frederick Sanger (1918-2013) réussit le séquençage complet de la composition de l'insuline

et reçut le prix Nobel en 1958. Il révèle que le monomère d'insuline est constitué de deux chaînes polypeptidiques A et B, de respectivement 21 et 30 acides aminés, liées par deux ponts disulfures, avec un troisième pont au sein de la chaîne A.

En 1960, l'Américaine Rosalyn Yalow (1921-2011), en collaboration avec Solomon Berson, développa un dosage radio-immunologique des hormones peptidiques dont l'insuline, ce qui permet d'en mesurer le taux dans le sang. Elle obtint le prix Nobel en 1977.

Dans les années 1970, les insulines animales, principalement porcines et rarement bovines car plus immunogènes, sont purifiées, réduisant les réactions immuno-allergiques, dont la production d'anticorps anti-insuline et les lipodystrophies aux points d'injection. L'insuline dite « humaine » semi-synthétique apparaît en 1980 grâce à la substitution du seul acide aminé qui la distingue de l'insuline de porc (NovoNordisk). Le passage d'une insulinothérapie par insulines porcines purifiées à l'insuline « humaine » semi-synthétique réduit, à partir du 18^e mois d'utilisation, les anticorps anti-insuline et les complexes immuns circulants³⁴. Ce fait a permis le remboursement, en Belgique, des insulines « humaines » même chez les patients déjà traités par des insulines porcines, alors que ce remboursement n'était possible que pour les primo-injectés à l'insuline « humaine ».

Dans les années 1980, de l'insuline « humaine » biosynthétique est produite par génie génétique, à partir de colibacilles (Eli Lilly) ou de la levure *Saccharomyces cerevisiae* (NovoNordisk) pour exprimer le gène humain de l'insuline³⁵. La production d'insuline peut être infinie. Cette étape n'a été possible que grâce au clonage du gène de l'insuline humaine par les laboratoires Eli Lilly en 1978.

Fin des années 1990 et début des années 2000, l'industrie (Eli Lilly, NovoNordisk) modifie certains acides aminés de l'insuline « humaine » pour en modifier l'action. Apparaissent des analogues de l'insuline à durée ultrarapide (Lispro et Aspart) et très longue (Glargine et Detemir³⁶), avec une activité plus stable. L'utilisation d'analogues de l'insuline onéreux ne doit pas remplacer systématiquement les insulines « humaines » pour obtenir une bonne HbA_{1c}³⁷.

BIBLIOGRAPHIE

1. Dorchy H. Félicien Rops et le diabète phosphaté au 19^e siècle. *Rev Med Brux.* 2010;31(Suppl):125-7.
2. Lestrade H. Histoire de la découverte de l'insuline. *Hist Clin Med.* 1993;27(1):61-7.
3. Rosenfeld L. Insulin : discovery and controversy. *Clin Chem.* 2002;48:2270-88.
4. De Leiva A, Brugués E, de Leiva-Pérez A. The discovery of insulin : continued controversies after ninety years. *Endocrinol Nutr.* 2011;58:449-56.
5. Karamitsos DT. The story of insulin discovery. *Diabetes Res Clin Med.* 2011;93S:S2-8.
6. Bliss M. The eclipse and rehabilitation of JJR Macleod, Scotland's insulin laureate. *J R Coll Physicians Edinb.* 2013;43:366-73.
7. Ionescu-Tirgoviste C, Buda O. Nicolae Paulescu : the first explicit description of the internal secretion of pancreas. *Acta Med Hist Adriat.* 2017;15:303-22.
8. Brink SJ. Insulin past, present and future: 100 years from the Nobel prize. *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes.* https://cdn.ymaws.com/www.ispad.org/resource/resmgr/1__ispad_resources_new_/resources_/2021/brink_2021__insulin_past_pre.pdf
9. Ryden L, Lindsten J. The history of the Nobel prize for the discovery of insulin. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;175:108819.
10. Zuelzer GL. Ueber Versuche einer spezifischen Fermenttherapie des Diabetes. *Z Exp Pathol Ther.* 1908;307-18.
11. 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.
12. Kleiner IS, Seltzer SJ. Retention in the circulation of dextrose in normal and depancreatized animals, and the effect of an intravenous injection of an emulsion of pancreas upon this retention. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1915;1:338-41.
13. Mayer R. Un physiologiste oublié : Jean De Meyer. *Rev Med Brux.* 2017;38:57-8.
14. De Meyer J. Action de la sécrétion interne du pancréas sur différents organes et en particulier sur la sécrétion rénale. *Arch Fisiol.* 1909;7:96-9.
15. Lancereaux E. Le diabète maigre: ses symptômes, son évolution, son pronostic et son traitement. *Union Med Paris.* 1880;20:205-11.
16. von Mering J, Minkowski O. Diabetes mellitus nach Pankreasextirpation. *Arch Exp Pathol Pharmacol.* 1880;26:371-87.
17. Paulesco NC. 1.Action de l'extrait pancréatique injecté dans le sang chez un animal diabétique. 2.Action de l'extrait pancréatique dans le sang d'un animal normal. 3.Influence de la quantité de pancréas employée pour préparer l'extrait injecté dans le sang diabétique. 4.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 (séance du 23 juillet 1921). *CR Soc Biol.* 1921;85:555-8.
18. Paulesco NC. Recherches sur le rôle du pancréas dans l'assimilation nutritive. *Arch Int Physiol.* 1921;17:85-103.
19. Banting FG, Best CH. Pancreatic extracts. *J Lab Clin Med.* 1922;7:3-11.
20. Banting FG, Best CH. The internal secretion of the pancreas. *J Lab Clin Med.* 1922;7:251-66.
21. Banting FG, Best CH. The preparation of the earlier extracts. *Trans Royal Soc Canada.* 1922;16:1-2.
22. Banting FG, Best CH. The internal secretion of the pancreas. *J Lab Clin Med.* 1922;7:1046-51.
23. Paulesco NC. Quelques réactions chimiques et physiques, appliquées à l'extrait aqueux du pancréas, pour le débarrasser des substances protéiques en excès. *Arch Int Physiol.* 1923;21:71-85.
24. Moments déterminants Canada. Insuline 100 : la découverte et le développement. file:///Users/harrydorchy5/Desktop/Nicolae%20Paulescu/banting%20et%20best%20chronologie.webarchive
25. Collip JB. The original method as used for the isolation of insulin in semipure form for the treatment of the first clinical case. *J Biol Chem.* 1922;55:40-1.
26. Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus. *Can Med Assoc J.* 1922;12:141-6.
27. Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA, Macleod JJR *et al.* The effect produced on diabetes by extracts of pancreas. Reprinted from *Trans Assoc Am Physicians.* 1922:1-11.
28. Banting FG, Campbell WR, Fletcher AA. Further clinical experience with insulin (pancreatic extracts) in the treatment of diabetes mellitus. *Br Med J.* 1923;1(3236):8-12.
29. Murray I. Paulesco and the isolation of insulin. *J Hist Med Allied Sci.* 1971;26:150-7.
30. Wade N. Nobel follies. *Science* 1981;211:1404.
31. Slama G. Nicolae Paulesco: an international polemic. *Lancet.* 2003;362:1422.
32. Laron Z. Nicolae C. Paulescu : scientist and politician. *Isr Med Assoc J.* 2008;10:491-3.
33. Scheen AJ, Lefebvre PJ. L'épopée des insulines des années 1930 aux années 1980. *Med Mal Metab.* 2021;15,Suppl:3S25-31.
34. Dorchy H, Duchâteau J, Bosson D, D'Hooge D. Transfer from purified porcine insulins to semisynthetic human insulins decreases insulin antibodies and immune complexes in diabetic children and adolescent. A two-year follow-up. *Diabète Metab (Paris).* 1989;15:107-10.
35. Johnson S. Human insulin from recombinant DNA technology. *Science.* 1983;219:632-7.
36. Dorchy H, Sternon J. Les analogues de l'insuline : la place de la détémir (Levemir®). *Rev Med Brux.* 2006;27:89-94.
37. Dorchy H. One center in Brussels has consistently had the lowest HbA1c values in the 4 studies (1994-2009) by the Hvidoere International Study Group on Childhood Diabetes: What are the "recipes"? *World J Diabetes.* 2015;6:1-7.

Travail reçu le 6 janvier 2022 ; accepté dans sa version définitive le 14 janvier 2022.

CORRESPONDANCE :

H. DORCHY
Av. de la Tenderie, 5 - 1170 Watermael-Boitsfort
E-mail : harry.dorchy@ulb.be