L’histoire de la découverte de l’insuline



Bernard Vialettes

Histoire des Sciences et Progrès en Santé (20/06/2026)

L’histoire de la découverte de l’insuline

- Une aventure scientifique passionnante
- Des individus avec leurs qualités et leurs défauts
- Une compétition acharnée
- Un bienfait pour l’Humanité
- L’essor d’une industrie pharmaceutique
- Les espoirs et frustrations de patients souffrant de diabète de type 1

Le Diabète de type 1 aujourd'hui une maladie chronique



Avant l'insuline
le diabète de type 1
était une maladie cachexisante
rapidement mortelle



Ce garçon de 3 ans souffre de diabète.
(c. 1922)



Etienne Lancereaux

Seul traitement du diabète de type 1 avant l'insuline

« Traitement Hygiénique »
« Absolute Diet »
« Starvation Diet »



Frederick Madison Allen



Apollinaire Bouchardat





Eliott Proctor Joslin

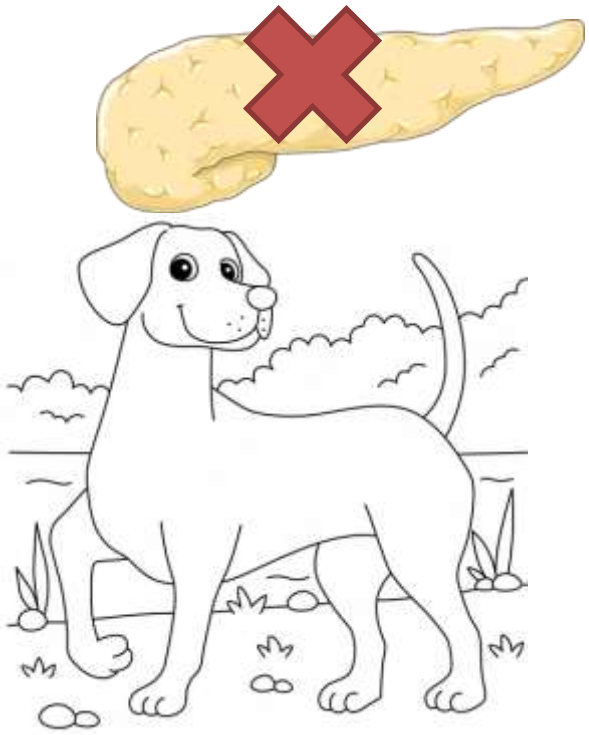
Les Prémices



Oscar Minkowski (1858-1931)
Joseph von Mering (1849-1908)



Expérience de pancréatectomie chez le chien réalisée en 1889 à Strasbourg, alors allemande

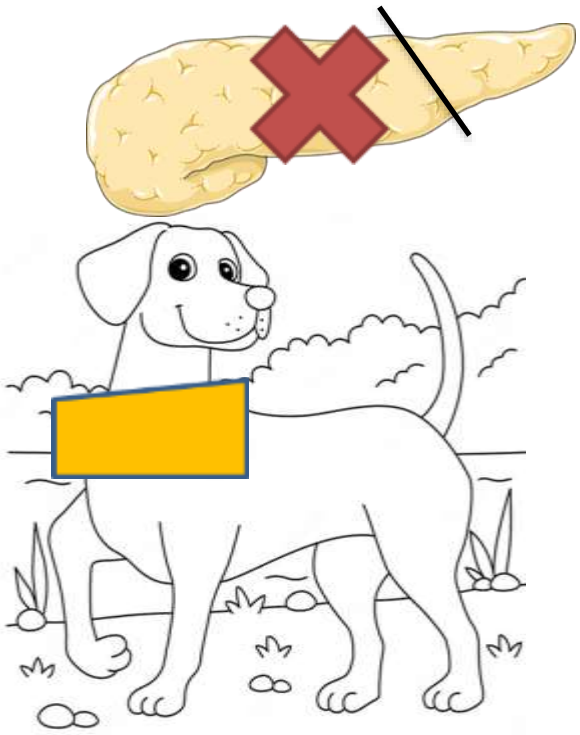


Cachexie
Glycosurie
Cétose
Mort

DIABETE

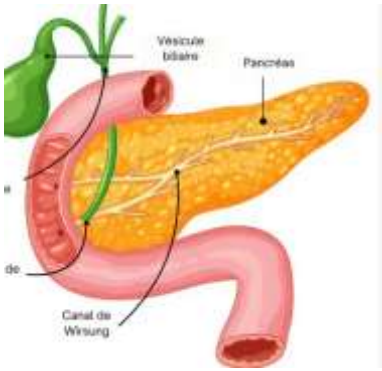
(Charles)-Edouard-(Emmanuel) HEDON
(1863 -1933)





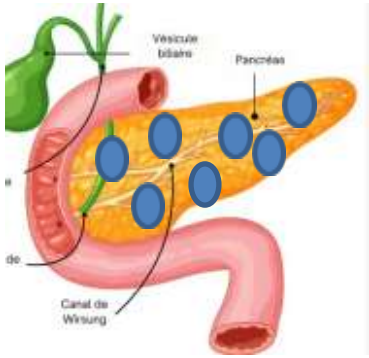
La greffe vascularisée au cou d'un fragment caudal de pancréas empêche l'apparition du diabète lors de la totalisation de la pancréatectomie (1892)

Marcel Eugène Émile Gley (1857-1930)



Obstruction canalaire pancréatique

Pancréas « dégénéré »





« Pancréas dégénéré »
Modèle décrit
par
Ssobolev et Opie

1-La pancréatectomie entraine bien un diabète (1891)
2- La destruction des acinis ne provoque pas de diabète (1892)
3- L'injection d'un extrait de pancréas « dégénéré » est capable de diminuer la glycosurie du chien pancréatectomisé (1905).

***« il sera assez important d'isoler le principe actif de ces extraits, à savoir la sécrétion interne du pancréas et d'en étudier le mécanisme d'action »* Gley 1905**

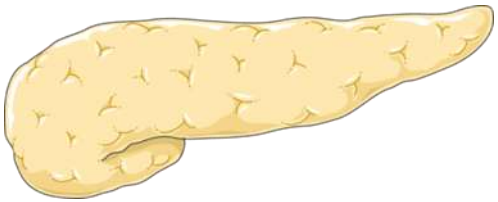
Du diabète pancréatoprive aux ilots de Langerhans et à l'insuline

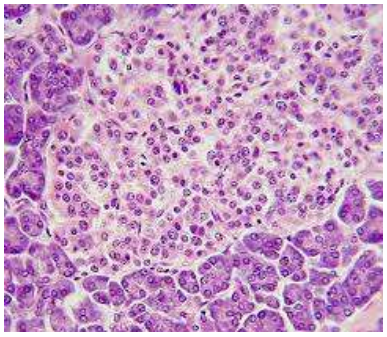
- Découverte des ilots de Langerhans par **Paul Langerhans** in 1869 .
- Le Lillois **Edouard Laguesse** propose que les ilots endocrines jouent un rôle dans la glycorégulation.

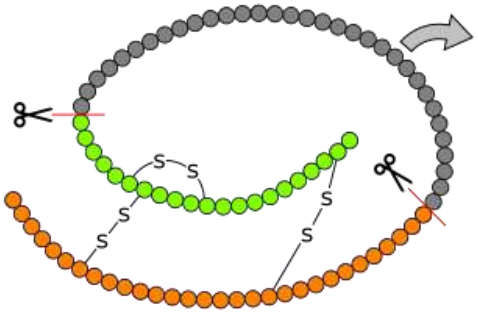
"*Pourquoi met-on en doute, non seulement la théorie insulaire du diabète, mais encore fatalement par contre-coup la théorie de la sécrétion interne ?* »

- **Laguesse** et son interne **Eugène Gellé** montrent l'altération des ilots dans le pancréas de patients diabétiques (1905).
- Le Belge **Jean de Meyer** propose de nommer cette sécrétion interne des îlots **« insuline »** en 1909.

« *Le produit de la sécrétion interne du pancréas (non dénommé encore) et qui, s'il dérive comme nous le pensons des îlots de Langerhans, pourrait être appelé insuline* ». Il sera repris dans un manuel de physiologie par **Albert Sharpley-Schafer**.







La découverte de l'insuline





Frederick Grant Banting
(1891-1941)



John James Macleod
(1876-1935)



Charles Herbert Best
(1899-1978)



James Bertram Collip
(1892-1965)

Frederick Grant Banting (1891-1941)



- Né dans une ferme dans l'état d'Ontario
- Doctorat de médecine en 1916
- Mobilisé, blessé sur le front à Cambrai (1918), décoré « *Military cross for heroism under fire* »
- *Residency* en chirurgie à London (Ontario)
- Mi-temps université de Western Ontario et exercice privé
- 1921-1922, Université de Toronto
- 1923, Plus jeune Prix Nobel (32 ans)
- 1941, officier de liaison, il meurt dans un accident d'avion sur Terre-neuve

John James Macleod
(1876-1935)



- Né à Clunie dans le Perthshire, Écosse
- Doctorat à l'Université d'Aberdeen en 1898
- Post-docs à Leipzig, puis à Londres (GB)
- 1903-1918, professeur de physiologie *Western Reserve University* de Cleveland (USA)
- 1918, professeur de physiologie à l'Université de Toronto au Canada.
- 1928 quitte le Canada pour l'Université d'Aberdeen
- Décède en 1931 en Ecosse



Charles Herbert Best
(1899-1978)



James Bertram Collip
(1892-1965)

- Né à West Pembroke dans le Maine
- Inscrit en licence à l'University College de Toronto (1915)
- Mobilisé dans un bataillon de blindés
- 1918, inscrit en maitrise de physiologie à Toronto

- Né à Belleville, Ontario
- Doctorat de Biochimie en 1915
- 1915-1922, Professeur de physiologie, Université d'Alberta (Edmonton)

* 1921, Année sabbatique auprès du Pr Macleod, Toronto

- Il participera plus tard à l'isolement d'autres hormones: PTH, ACTH, TSH…

Le 31 octobre 1920,Charles Banting lit un article qui lui suggère que la solution de la préparation d'insuline passe par l'obtention d'un pancréas préparé par ligature du Wirsung

SURGERY, GYNECOLOGY AND OBSTETRICS

AN INTERNATIONAL MAGAZINE, PUBLISHED MONTHLY

VOLUME XXXI NOVEMBER, 1920 NUMBER 5

THE RELATION OF THE ISLETS OF LANGERHANS TO DIABETES WITH SPECIAL REFERENCE TO CASES OF PANCREATIC LITHIASIS

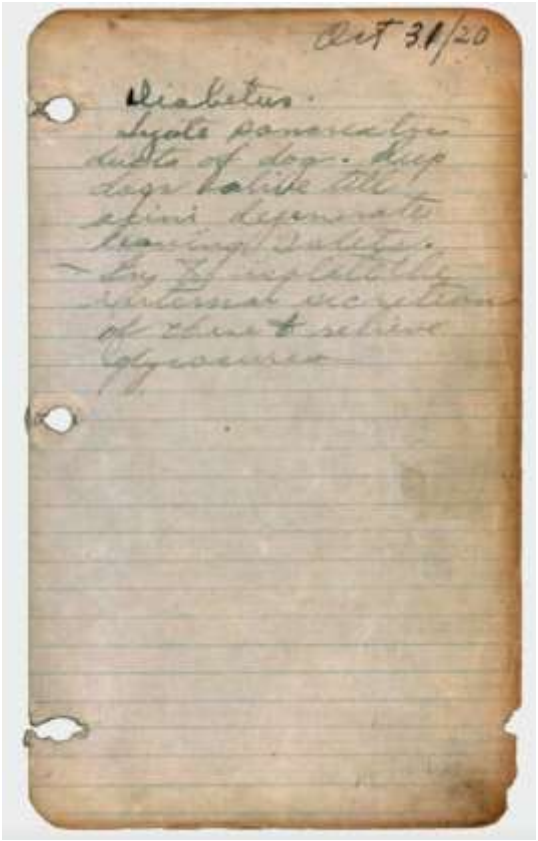
BY MOSES BARRON, M.D., MINNEAPOLIS, MINNESOTA
From the Department of Pathology, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota

ANY reference to the pancreas as secreting a hormone necessary for the utilization of sugar by the tissues of the body is misleading, as that function is, accurately speaking, exercised by only a very small portion of the organ, the so-called "islets" of Langerhans; so that what is generally understood as the relation of the pancreas to diabetes is rather the relation of the islets to that disease. And yet it should not be overlooked that in spite of a great abundance of proof from experimental and clinical studies, it has not been universally accepted that the deficiency of either the pancreas as a whole or of the specific portion of it, the islets, results in diabetes mellitus.

The purpose of this paper is to present examples of typical changes in the islets found in cases of true diabetes together with a detailed study of the histopathology found in a case of pancreatic lithiasis with special reference to the islets, and to correlate these findings with those recorded in the literature as obtained in experimental ligation of the ducts in animals. Such a combined study of clinical and experimental cases is of special advantage because of the similarity between the spontaneous and the induced conditions.



MOSES BARRON, M.D.



« *Diabetus. Ligate pancreatic duct of dog. Keep dogs alive till acini degenerate leaving Islets. Try to isolate internal secretion of these to relieve glycosurea* ».

Banting propose son idée à Macleod le 8 novembre 1920

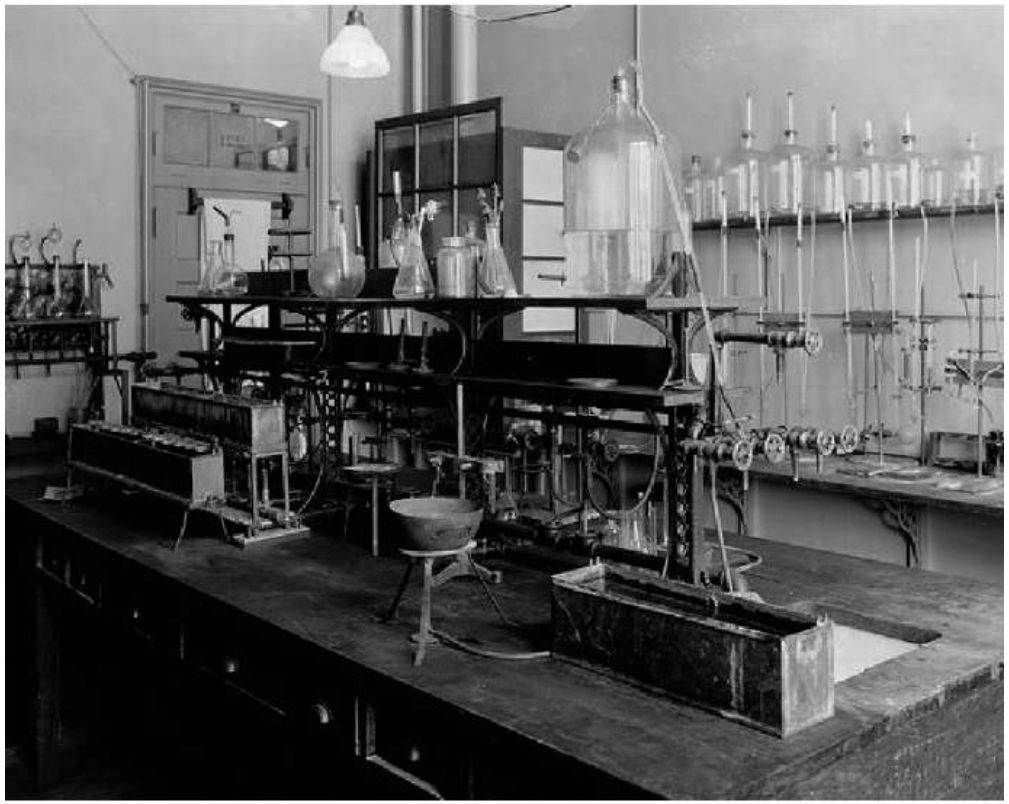


Figure 3. Laboratory 221 where Banting and Best undertook most of their



Les premiers pas…

- le 26 avril 1921 le projet est lancé
- Le 30 juillet 1921 : première tentative d'injection à un chien pancréatectomisé
- Été 1921, résultats divers avec décès précoce des chiens, reproductibilité faible, protocole très lourd…
- Découverte que la suppression des acini n'est pas indispensable
- 18 novembre 1921, le chien 33 « Marjorie » va survivre 9 semaines!
- Mais pbs de pureté et surtout de fiabilité des extraits

Résultats partiels et inconstants

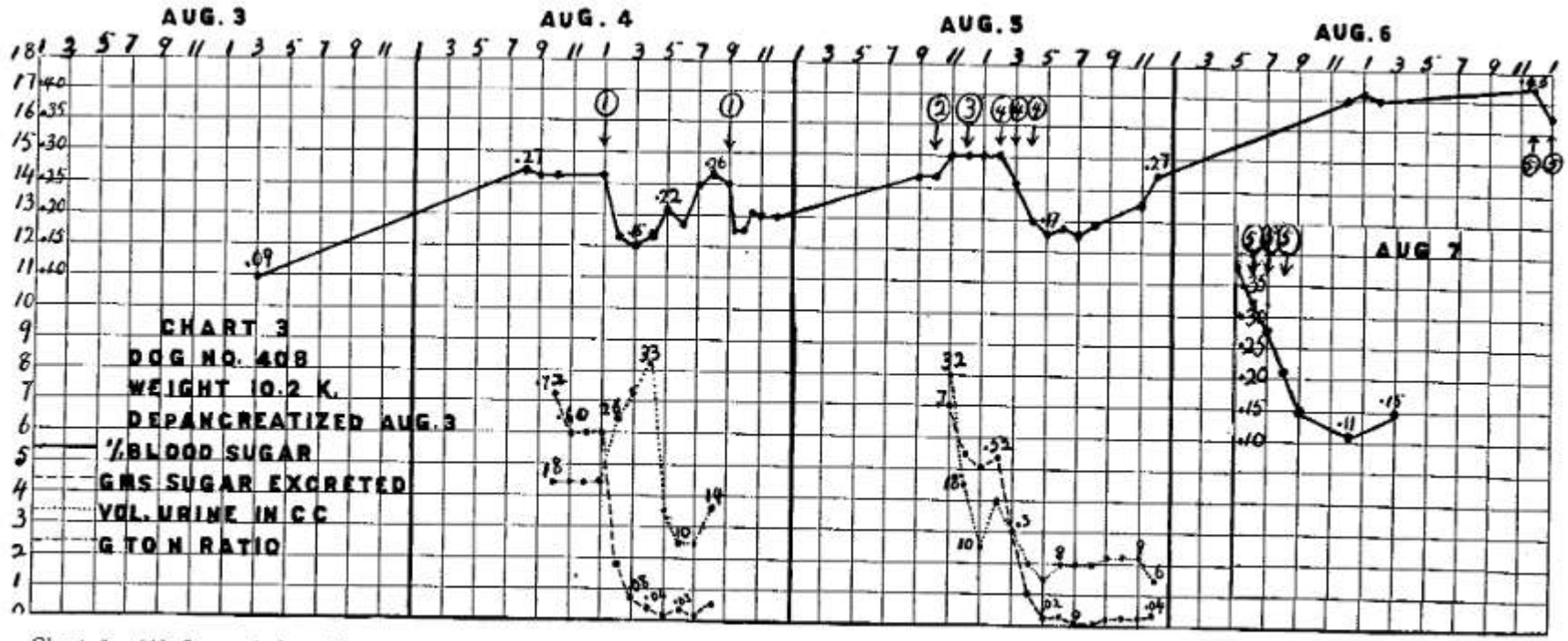


Chart 3.—(1) 5 c.c. 4 day old extract of degenerated pancreas. (2) 5 c.c. extract of liver. (3) 5 c.c. extract of spleen. (4) 5 c.c. extract of degenerated pancreas. Dog died August 7—general peritonitis.

Au retour de Macleod, celui-ci revoit les résultats propose des améliorations et en décembre 1921, il demande à James Collip de s'insérer dans le projet…

- un test permettant d'évaluer de façon standardisée l'activité de l'insuline *in vivo* chez le lapin.
- un protocole d'extraction de l'insuline de pancréas de bœuf, reposant sur l'utilisation d'alcool à 50°, ce qui permet à la plupart des impuretés de précipiter. Une opération de filtration, suivie par une augmentation de la concentration de l'alcool à 95 %, aboutit finalement à l'obtention d'un extrait dans lequel l'insuline peut être soluble dans une solution saline.
- Objectifs résolus en seulement 3 semaines!

Présentation le 30 décembre 1921 devant *l'American Physiological Society* à Yale, intitulée « ***The beneficial influences of certain pancreatic extracts on pancreatic diabetes***"
Publication le 5 février 1922 dans le *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* sous le titre « ***The internal secretion of the Pancreas*** ».

The Journal of Laboratory and Clinical Medicine

VOL. VII ST. LOUIS, FEBRUARY, 1922 NO. 5

ORIGINAL ARTICLES

THE INTERNAL SECRETION OF THE PANCREAS

BY F. G. BANTING, M.B., AND C. H. BEST, B.A.

THE hypothesis underlying this series of experiments was first formulated by one of us in November, 1920, while reading an article dealing with the relation of the isles of Langerhans to diabetes. From the passage in this article, which gives a résumé of degenerative changes in the acini of the pancreas following ligation of the ducts, the idea presented itself that since the acinous, but not the islet tissue, degenerates after this operation, advantage might be taken of this fact to prepare an active extract of islet tissue. The subsidiary hypothesis was that trypsinogen or its derivatives was antagonistic to the internal secretion of the gland. The failures of other investigators in this much-worked field were thus accounted for.

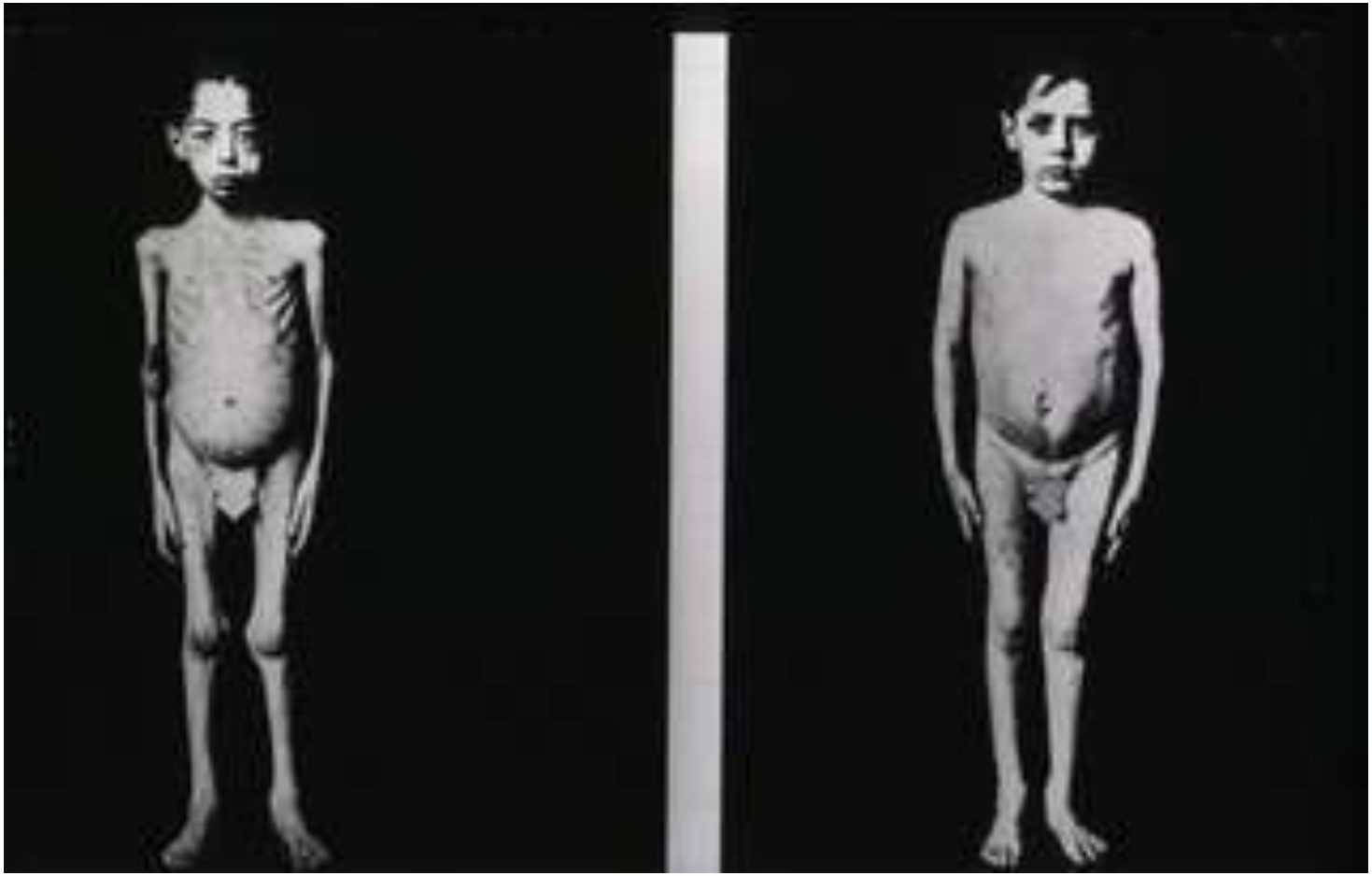
The feasibility of the hypothesis having been recognized by Professor J.J.R. Macleod, work was begun, under his direction, in May, 1921, in the Physiological Laboratory of the University of Toronto.

Le traitement du jeune diabétique Léonard Thomson

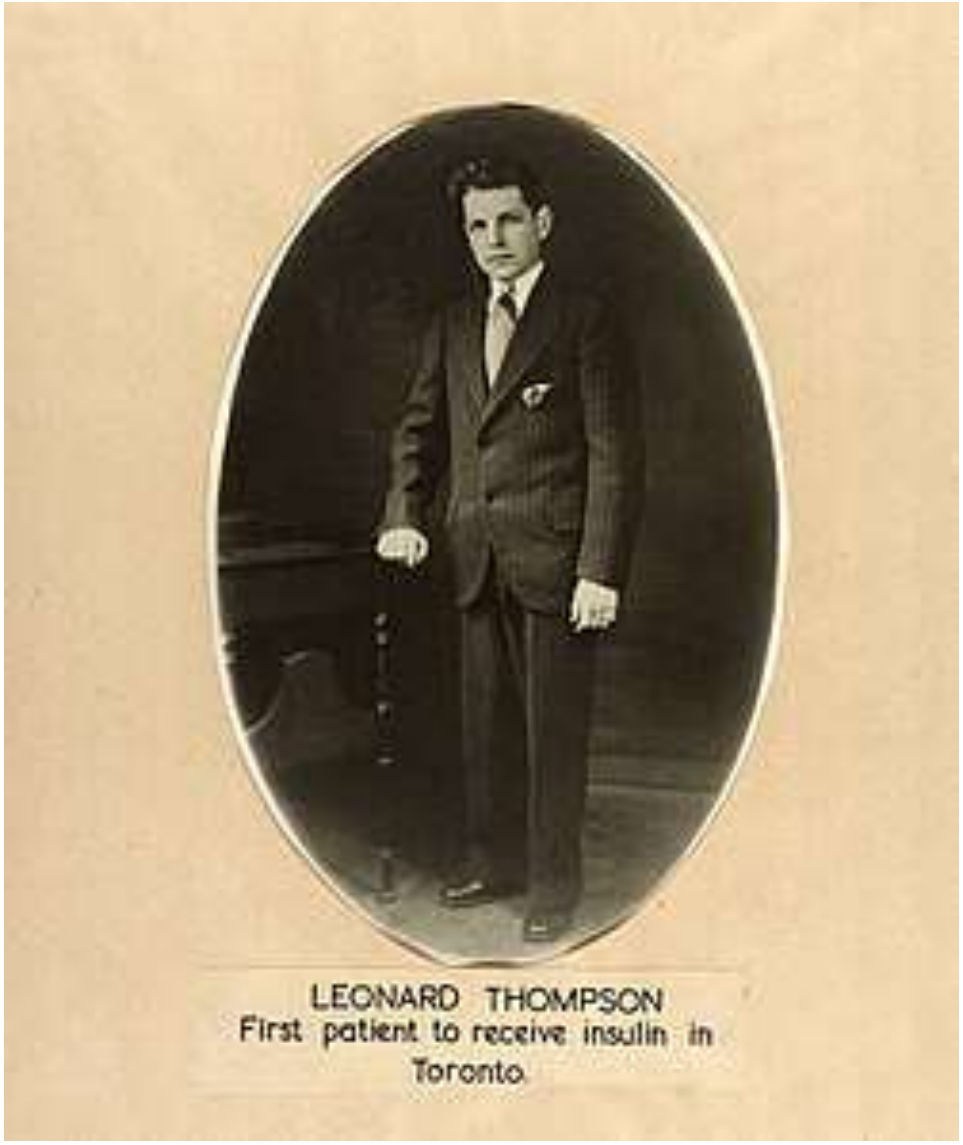
1ère injection: 11 janvier 1922

Amélioration de la purification de l'extrait par Collip

2ème phase: injections du 23 janvier au 4 février 1922



Léonard Thomson (1908-1935) devait survivre encore une quinzaine d'années…



Le diabète de type 1 dispose enfin d'un traitement !



THE CANADIAN MEDICAL ASSOCIATION JOURNAL

PANCREATIC EXTRACTS IN THE TREATMENT OF DIABETES MELLITUS

Participation de l'industrie pharmaceutique

- **laboratoire Connaught (Canada)**
- **Eli Lilly (USA)**

Commercialisation de l'insuline Connauhght et de l'Iletine de Lilly (1923)



Eliott Proctor Joslin

La compétition était pourtant sévère…



Ernest Lyman SCOTT	**Chicago**	**1909-1911**	**Extrait alcoolique à 85°**	***Effets contrastés selon l'animal (chien, chat)***		***Doublement trahi par son Patron Anton Julius Carlson***	

Israël KLEINER	**New-York**	**1915-1919**	**Extraits aqueux (pancréas et G. salivaire)**	***Effets hypoglycémiants chez le chien pancréatectomisé***		***Quitte l'Institut Rockfeller en 1919***	

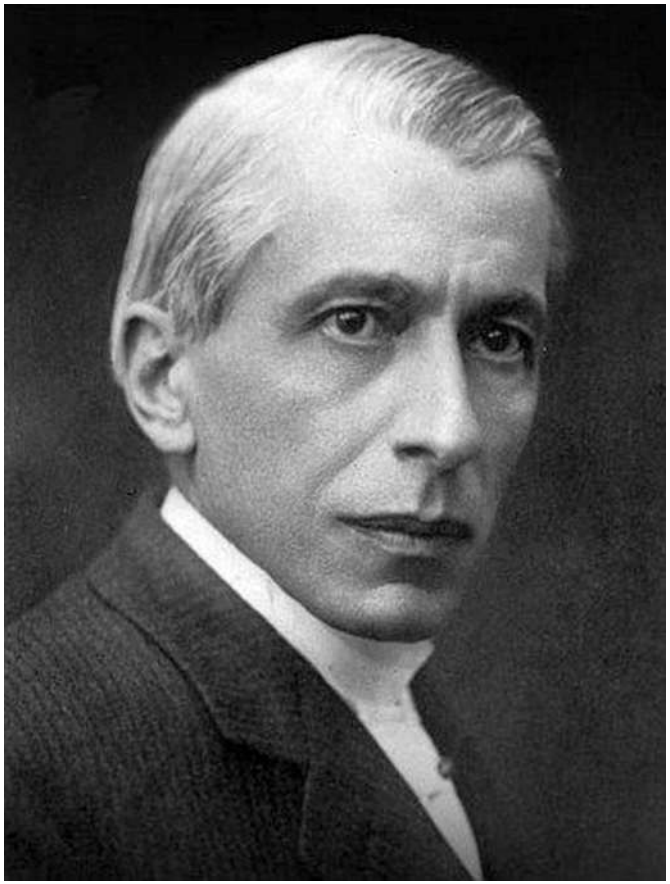
John Raymond Murlin	**New-York**	**1913**	**Extrait de pancréas bovin**	***Effets hypoglycémiants chez le chien pancréatectomisé***	**Premier essai clinique chez un patient en cétose en 1922 au Rochester General Hospital**	**Transféré à l'Université de Rochester Identifia le glucagon dans les extraits pancréatiques**	

Georg Ludwig Zülzer	**Berlin**	**1902-1914**	**Extrait de pancréas broyé avec sable et silice, filtré, chauffé dans l'alcool**	***Effets hypoglycémiants chez le chien pancréatectomisé***	**Essais cliniques chez 8 patients mais effets secondaires++ En 1907, traite un enfant en acidocétose avec succès mais faute d'extrait supplémentaire celui-ci décèdera 1 mois après…**	

Projet industriel et aléa de financement: L'Acomatol

- **Le 16 septembre 1908, Zülzer réussit à faire breveter en Allemagne sa préparation d'extrait pancréatique (N° 201383), baptisée Acomatol, destinée à *« contrôler l'hyperglycémie sévère et le coma diabétique* » puis en GB (1909) et aux USA (1912).**
- **Retraits successifs de labos pharmaceutiques; Schering, Hoechst, Hoffman-la Roche**
- **Conclusions ambiguës d'une évaluation académique (Joseph Forschbach)**
- **Son chimiste Camille Reuter vient juste de préparer des extraits avec l'aide du laboratoire Roche que la guerre de 14 éclate et il est mobilisé…**

Le cas particulier de Nicolae Paulescu



Le cas particulier de Paulescu

- **Nicolae Constantin Paulescu** (1869- 1931) est un chercheur roumain.
- 1888-1900: Etudes à Paris: internat à l'Hôtel Dieu, thèses de médecine, thèse de sciences (chimie et physiologie)
- 1900 : nommé professeur de Physiologie de la Faculté de médecine de Bucarest
- A partir de 1911, il commence ses travaux sur l'isolement du principe hypoglycémiant pancréatique qu'il nomme « **Pancréine** »
- Il ne pourra publier ses travaux qu'en 1921 devant la Société de biologie de Bucarest
- un article intitulé en français intitulé « ***Recherches sur le rôle du pancréas dans l'assimilation nutritive*** » dans les **Archives Internationale de physiologie, de biochimie et de biophysique**.

Des médecins de l'Hôtel-Dieu de Paris en 1892



Le cas particulier de Paulescu

- **Nicolae Paulescu** (1869- 1931) est un chercheur roumain.
- 1888-1900 Etudes à Paris: internat à l'Hôtel Dieu, thèses de médecine, thèse de sciences (chimie te physiologie)
- 1900 nommé professeur de Physiologie de la Faculté de médecine de Bucarest
- A partir de 1911, il commence ses travaux sur l'isolement du principe hypoglycémiant pancréatique qu'il nomme « **Pancréine** »
- Il ne pourra publier ses travaux qu'en 1921 devant la section roumaine de la Société de biologie de Paris (21 avril, 19 mai et 23 juin)
- un article en français intitulé *« **Recherches sur le rôle du pancréas dans l'assimilation nutritive*** » soumis aux **Archives Internationale de physiologie, de biochimie et de biophysique** (paru dans le N° du 31 aout 1921).
- Le 10 avril 1922, il dépose un **brevet roumain** intitulé ***« La pancréine et le procédé de sa fabrication »,*** (brevet no 6254).

Reçu le 22 juin 1921.

RECHERCHE SUR LE RÔLE DU PANCRÉAS DANS L'ASSIMILATION NUTRITIVE

PAR LE

Dr N. C. PAULESCO

Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Bucarest.

Le rôle physiologique du Pancréas, en tant que glande digestive, a été mis en évidence par CLAUDE BERNARD, et, en tant que glande assimilatrice, par LANCEREAUX. Plus tard, une multitude de chercheurs, de divers pays, ont confirmé et précisé ces géniales découvertes françaises.

A côté des derniers ouvriers qui ont suivi le chemin tracé par LANCEREAUX, je viens apporter une modeste contribution à l'achèvement d'un aussi splendide édifice scientifique.

Je commencerai par exposer mes expériences sur l'*action de l'extrait pancréatique injecté dans le sang*, je continuerai par décrire une *méthode de traitement* du diabète, de l'obésité et de l'acidose, méthode qui est issue de ces recherches expérimentales, et je finirai par donner une *théorie personnelle* sur la pathogénie du diabète et sur le rôle du Pancréas dans l'assimilation.

I. — Action de l'extrait pancréatique injecté dans le sang, chez un animal diabétique

Pour étudier expérimentalement l'action de l'extrait pancréatique injecté dans le sang, il faut avoir :

1° un animal *privé* **totalement** *de pancréas*,

2° un extrait pancréatique stérile.

1. Pour pratiquer l'*ablation complète du pancréas*, nous avons eu recours à un procédé personnel qui se trouve décrit dans notre *Traité de physiologie médicale* (1).

(1) PAULESCO. *Traité de physiologie médicale*, II, 313. Paris (VIGOT, éditeur). Ce livre est écrit en français.

Résultats. — Les résultats se trouvent consignés dans le tableau suivant :

Pancréatectomie	Injection	Sang (pour 1000 cc.) glycose	Urine (pour 1000 cc.) glycose
Avant	—	0,38 gr.	0,00 gr.
Après	Avant	2,62 gr.	57,00 gr.
»	Après (1 heure)	1,04 gr.	20,00 gr.
»	» (6 heures)	1,40 gr.	1,15 gr.
»	» (8 heures)	1,40 gr.	2,62 gr.
»	» (24 heures)	2,96 gr.	48,00 gr.

* * *

III. — L'effet de l'extrait pancréatique sur la *glycémie* et la *glycosurie*, varie avec la *quantité de la glande* employée pour le préparer. Ainsi, avec un *tiers de pancréas* on obtient une diminution peu sensible de l'hyperglycémie et de la glycosurie, tandis qu'avec *deux tiers* de cette glande la diminution est beaucoup plus accentuée.

Conclusions.

En résumé :

I. — 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'**hypoglycémie**, et aussi une *diminution* et même une *suppression* 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**.

II. — L'effet de l'extrait pancréatique sur la glycémie et sur la glycosurie, varie avec *le laps de temps* écoulé depuis l'injection. Ainsi, il commence immédiatement après l'injection, atteint le summum au bout de 2 heures, et se prolonge pendant environ 12 heure

Il varie aussi avec *la quantité de pancréas* employée pour préparer l'extrait.

III. — Si, chez un *animal* **normal**, c'est-à-dire qui n'est pas diabétique, on injecte dans une veine de l'*extrait pancréatique*, on observe une *diminution* sensible de la **glycémie**, ainsi que de l'**urée sanguine** et de l'**urée urinaire**.

IV. — Pareils effets, portant spécialement sur l'hyperglycémie et la glycosurie diabétiques, ne sont produits :

a) ni par une injection intra-veineuse de *sérum physiologique* ;

b) ni par une injection intra-veineuse d'*extrait provenant d'un autre organe que le pancréas* ;

c) ni par une injection intra-rachidienne d'une solution de *nucléinate de soude* qui provoque un accès de fièvre.

Les tentatives de reconnaissance de l'antériorité de Paulescu

- **Lettre de Paulescu** au comité Nobel en 1923
- **Gouvernement roumain** à titre posthume



- Beaucoup de **diabétologues français**…
- Rapport **de *l'International Federation of Diabetes*** en 1971 reconnait son rôle mais comme simple précurseur en l'absence d'essai clinique.
- Congrès **de *l'European Association for study of Diabetes*** (Paris 2002) décide de l'honorer par l'inauguration d'un buste en bronze dans les locaux de l'Hôtel-Dieu
- Mais, celle-ci n'aura pas lieu…



- **On découvre l'horrible passé politique de Paulescu !!!**
- Il avait fondé en 1919 un mouvement nationaliste « *Sentinelle de la conscience nationale* », qui deviendra en 1922 l'« *Union nationale chrétienne* » dont les objectifs essentiels étaient l'expulsion des juifs roumains vers la Palestine, le regroupement forcé des Roms dans des « zones de travail » et la mise à l'index des francs-maçons.
- Sa haine des juifs était si totale dans ses pamphlets qu'il allait jusqu'à évoquer la possibilité « *d'exterminer les parasites infestants de la même manière que l'on tue les punaises de lit* » et qu'il suggérait que « *ce serait le moyen le plus simple, le plus facile et le plus rapide de se débarrasser d'eux*» ! (Commission Internationale sur l'Holocauste en Roumanie, Institut Elie Wiesel de Bucarest)
- Certes, il fut le premier découvreur de l'insuline mais «***Aujourd'hui, nous savons qu'avec Paulescu, nous avions un horrible fasciste au sein de notre communauté de recherche sur le diabète. Heureusement, il n'a pas reçu le prix Nobel!*** » (Viktor Jörgens, ancien Président de l'EASD)

Le prix Nobel en 1923 attribué à Frederick G. Banting et John JR. Macloed

Honneur, cause de frustrations multiples



K. KAROLINSKA
MEDIKO
KIRURGISKA
INSTITUTET

vilket enligt testamente,
som den 27 november 1895 upprättats av
ALFRED NOBEL,
äger att med NOBELPRIS belöna den viktigaste
upptäckt, varmed de fysiologiska och medicinska
vetenskaperna under den senaste tiden rikstats,
har denna dag beslutit att tillerkänna det år 1923
utgående priset till

FREDERICK G. BANTING
OCH
JOHN J. R. MACLEOD

för deras upptäckt av insulin.

Stockholm den 25 oktober 1923.



Frederick Grant Banting
(1891-1941)

John James Macleod
(1876-1935)



Don ce la moitié de leur prix aux oubliés



Charles Herbert Best
(1899-1978)

James Bertram Collip
(1892-1965





Frederick Grant Banting
(1891-1941)

John James Macleod
(1876-1935)



Malgré leur fructueuse collaboration ils vont se déchirer !!!!



Charles Herbert Best
(1899-1978)

James Bertram Collip
(1892-1965





Memorial in University of Aberdeen

Extension de l'insuline dans le Monde

- Frederick Banting et Charles Best **vendent les droits de brevet pour l'insuline à l'université de Toronto pour seulement 1 dollar symbolique** en déclarant : « *l'insuline appartient au monde, pas à nous* ».
- Les fabricants publics et privés du monde entier ont été autorisés à produire de l'insuline à condition qu'ils la vendent à un prix se rapprochant le plus possible des coûts de production (**Comité de l'Insuline de Toronto**).
- Amélioration de la collecte des pancréas, des méthodes de purification, standardisation des unités d'insuline…



laboratoires Connaught



Iletin de Eli Lilly



Et en France…

- **Pr Léon Blum** (1878-1930) de la Faculté de médecine de Strasbourg développe un procédé de production artisanale dés décembre 1922 et a pu traiter une 50^{aine} de diabétiques.
- Puis rapidement l'industrie a pris le relai…





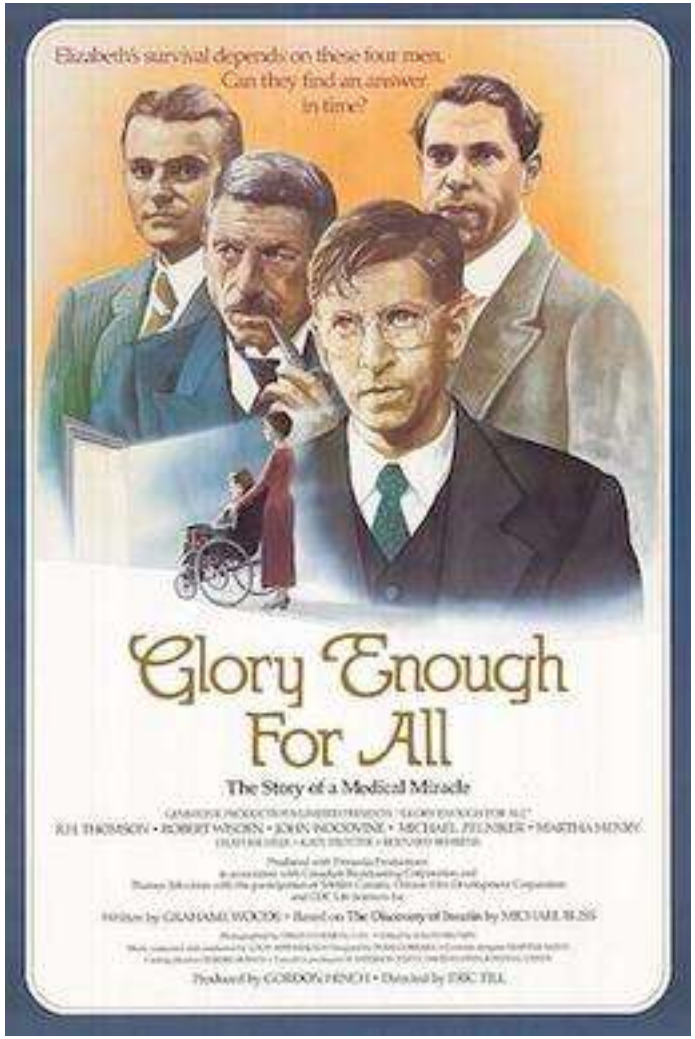


Pour en savoir plus: un film

Glory enough for all.

The story of a medical miracle

Série de la télévision canadienne (Eric Till, 1988), 3h 18min.



Pour en savoir plus: des lectures

- **Un livre…**
- Bliss, Michael. The Discovery of Insulin. University of Chicago, 1982.

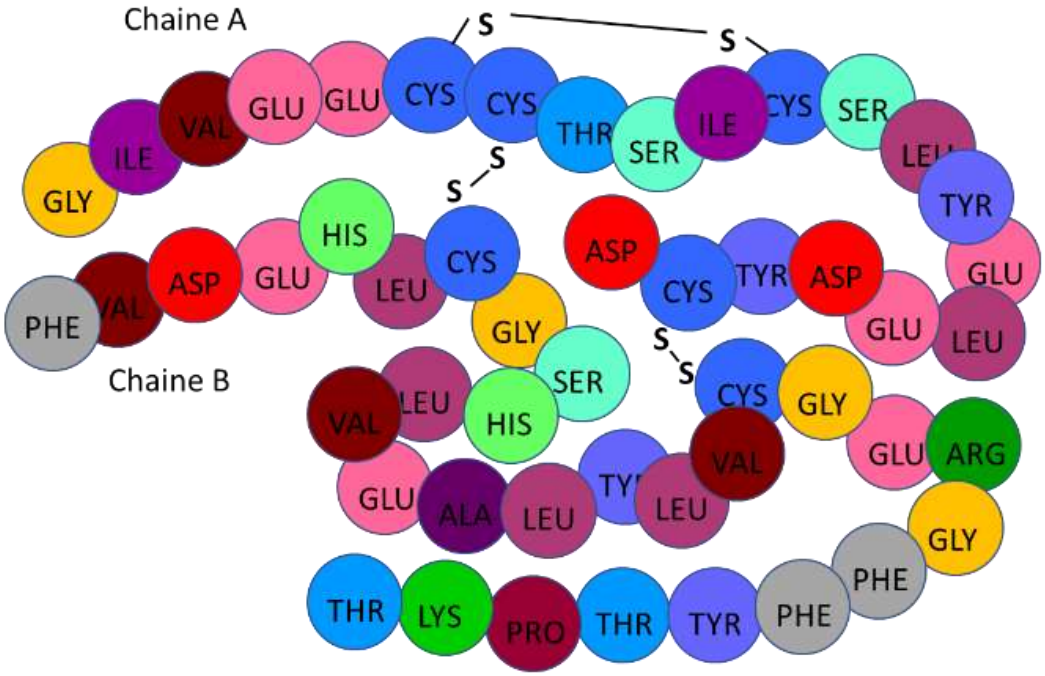
- **Des articles**
- Rostène W. La découverte de l'insuline 1921–1922 : un saut dans la recherche biomédicale. Biologie Aujourd'hui 216 (1-2), 1-6 (2022)

- Gozlan M. La grande et petite histoire de la découverte de l'insuline et du prix Nobel de médecine 1923.
- HTTPS://WWW.LE-DIABETE-DANS-TOUS-SES-ETATS.PRECIDIAB.ORG

- Sinding C. L'invention de l'insuline, entre physiologie, clinique et industrie pharmaceutique. Med Sci (Paris) 2001 ; 17 : 1176–1181

- Lestradet H. Historique de la découverte de l'insuline. https://numerabilis.u-paris.fr/ressources/pdf/sfhm/hsm/HSMx1993x027x001/HSMx1993x027x001x0061.pdf

Une histoire qui ne faisait que commencer…



ALA alanine; ARG arginine; ASN asparagine; ASP acide aspartique; CYS cystéine; GLN glutamine; GLP acide glutamique; GLY glycine; HIS histidine; ILE isoleucine; LYS lysine; MET méthionine; PHE phénylalanine; PRO proline; SER sérine; THR thréonine; TRP tryptophane; TYR tyrosine; VAL valine

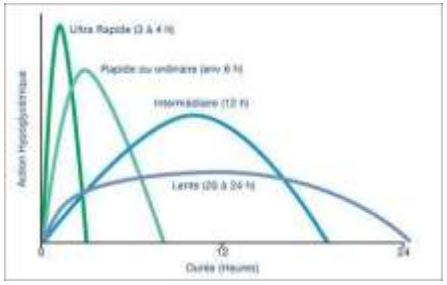
Insuline humaine : enchainement des acides aminés et ponts disulfures

Progrès constants dans le traitement insulinique du Diabète

Insuline humaine



Modification de la pharmacocinétique:
Zinc, protamine, analogues de l'insuline…



Outils d'administration





Pancréas artificiel



L'insuline dans la science
une hormone, source d'autres Prix Nobel

- La **structure** de l'insuline (Frederick Sanger, Dorothy Hodgkin)
- Le **dosage** radio-immunologique (Rosalyn Yalow et Solomon Berson)
- Le **gène** de l'insuline et la **régulation de la synthèse et de la sécrétion** de l'hormone
- Le **récepteur** de l'insuline et la **transduction du signal**
- Implication du système « **insuline/IGF** » dans l'athérome, la carcinogenèse, le développement et le vieillissement…

Mais tout ceci est une autre histoire…

L’actualité nous offre un merveilleux symbole du chemin parcouru grâce au « Quatuor de Toronto »









Roland Garros 2026

Merci de votre attention