Histoire de l'endocrinologie

(Coordonnateur : Pr Jean Hazard)

Histoire des contributions rhénanes et alsaciennes à la compréhension du diabète *

par Jean-Marie BROGARD** et Jean-Frédéric BLICKLE **

Les véritables acquis concernant la connaissance du diabète et son traitement sont relativement récents. Parmi les contributions qui, au cours des derniers siècles, ont permis de parvenir à une meilleure compréhension de cette maladie figurent un certain nombre de découvertes dues à des hommes de science dont les racines et les origines se situent en Alsace et dans le sillon rhénan : elles font l'objet de la présente description.

L'histoire du diabète émerge littéralement des sables puisqu'il est fait mention pour la première fois d'une affection mortelle, caractérisée par une soif ardente et un flux urinaire abondant dans un papyrus égyptien d'une vingtaine de mètres de long, daté d'environ 1500 ans avant Jésus-Christ, rédigé sous le règne d'Aménophis Ier et découvert en 1872 dans les fouilles de Louqsor par un égyptologue allemand, Georg Ebers.

La dénomination "diabète" fut surtout diffusée par Arétée de Capadoce (qui vécut au Ier siècle après Jésus-Christ). Dans son traité des signes, des causes et de la cure des maladies aiguës et chroniques, il décrit au chapitre deuxième un tableau clinique du diabète de type 1, à la fois magistral et étonnant pour l'époque.

Les quatorze siècles qui suivirent cette brillante relation seront extrêmement décevants : cette longue période n'a en effet pratiquement engendré aucun progrès dans le domaine du diabète. Ces temps sombres n'ont guère été éclairés que par les écrits d'Avicenne (980-1037), médecin arabe d'origine perse, qui individualisa ou rappela certaines manifestations du diabète telles que la polydipsie, la polyurie, la polyphagie, la furonculose, la gangrène et l'impuissance sexuelle, dénommant cette maladie "aldulab", ce qui signifie "roue à eau" ou "roue d'irrigation", allusion à l'abondance des urines.

---

* Comité de lecture du 24 janvier 2004 de la Société française d'Histoire de la Médecine.

** Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies Métaboliques – Clinique Médicale B
Centre Hospitalo-Universitaire de Strasbourg – 1 place de l'Hôpital – 67091 Strasbourg Cedex.

Fig. 1 - Trois portraits de Paracelse. Seul celui de gauche a été réalisé de son vivant en 1538 par Augustin Hirschvogel. La gravure du centre est l'œuvre de Tobias Stimmer et provient des "Icônes" de Nicolas Reusner, parues à Strasbourg en 1593. La représentation de droite est due à un auteur inconnu et figure dans la "Paracelsi Denckbibel" éditée à Mulhouse en 1736

Après cette traversée du désert englobant toute la période du Moyen-Age, une ère nouvelle et plus féconde va s'ouvrir avec la Renaissance, et Paracelse sera l'initiateur de ce renouveau.

Ayant forgé son nom de Paracelse par référence admirative au célèbre médecin latin du Ier siècle, Celse (figure 1), Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim (1493-1541), est né à Einsiedeln en Suisse. Son père, Wilhelm Hohenheim, rejeton illégitime d'une noble famille souabe, les Bombastus (1460-1524), et qui était médecin, assura sa formation. Paracelse voyagea toute sa vie durant, soignant, prêchant, philosophant ; perpétuel insatisfait, fier, indépendant, curieux de tout y compris des secrets de l'alchimie, il a été surnommé le "Luther médical" (quoique n'ayant jamais passé au protestantisme). Il se fixera durant un an (1526-1527) à Strasbourg où il acquerra le droit de bourgeoisie dans le cadre de la corporation de la Lanterne et où il fréquenta les cercles de la réforme. De là, il va gagner Bâle où, en 1527, il soigne avec succès (mais de manière éphémère puisque son patient décèdera moins d'un an plus tard) le célèbre imprimeur et éditeur Jean Frobenius, grâce à l'influence duquel lui fut accordé un poste de professeur à l'Université. Rejetant le latin pour la langue allemande dans laquelle il exposa sa leçon inaugurale, brûlant publiquement des textes de Galien et le Canon médical d'Avicenne à l'occasion d'un feu de la Saint-Jean (24 juin 1527), il fit évidemment scandale. Attaqué et rejeté par ses collègues et les notables bâlois, il se réfugiera alors à Colmar où sa trace est retrouvée en 1528 avant qu'il ne s'établisse passagèrement à Nuremberg. Poursuivant ensuite un interminable périple à travers toute l'Europe, il mourra à Salzbourg après avoir rédigé un testament par lequel il léguait une partie de ses pauvres biens aux indigents.

S'agissant du diabète, Paracelse décrivit la présence de cristaux octaédriques dans les urines de malades qualifiés de diabétiques. En portant à ébullition plus d'un litre d'urines de diabétique, il obtint par évaporation 8 lots (soit environ 80 grammes) d'une poudre blanc grisâtre. Mais lui qui professait dans ses écrits l'impérieuse nécessité

d'effectuer le contrôle gustatif des urines n'eut curieusement pas recours à ce procédé et qualifia de "sel sec" ce résidu qu'il considéra comme une sorte de poison affectant les reins et responsable de la maladie. Il avait vraisemblablement mis en évidence la présence de sucre dans les urines d'un sujet diabétique, mais n'en avait pas reconnu la nature : son absence de recherche de la saveur des urines a certainement retardé la progression des connaissances dans le domaine du diabète. En cela, l'apport de Paracelse s'est avéré plutôt incomplet, et il faudra attendre 1674 pour que le médecin anglais Thomas Willis (1621-1675) précise qu'il a goûté les urines de sujets diabétiques et que leur saveur était étonnamment douce, comme si elles contenaient du miel.

Au XVIIème siècle, plusieurs contributions rhénanes vont faire progresser la compréhension du diabète : en Hollande, Regnier de Graaff (1641-1673) originaire de Schoenhoven publie en 1664 à Leiden un livre intitulé *De natura et usu succi pancreatici,* dans lequel il explique comment il est arrivé à disséquer le pancréas et à recueillir chez le chien le suc sécrété par cette glande, grâce à la mise en place d'une fistule temporaire. Ses travaux l'avaient conduit à conclure que le pancréas était indispensable à la digestion et donc à la vie.

Cette dernière assertion n'a cependant pas été acceptée par Johan Conrad Brunner (1653-1727). Fils de Erhart Brunner, maire de Diessenhofen dans le canton de Thurgau, en Suisse, il va, sur les conseils d'un célèbre médecin, Johann Jakob Wepfer, entreprendre ses études de médecine à Strasbourg, de 1669 à 1672. Après avoir suivi des enseignements à Paris, Oxford, Londres, Amsterdam et Leyde, il revint soutenir sa thèse de doctorat à Strasbourg le 5 septembre 1675. Intitulée *"Fetum monstrum ad bicipitem"*, elle fut présentée devant un jury présidé par l'anatomiste J.A. Sebiz. Elle était consacrée à la description d'un fœtus bicéphale accouché au 5ème mois de grossesse le 17 mars 1672 par Anna Magdalena, femme d'un cordonnier de la ville, événement qui avait été signalé aux autorités par la sage-femme. En 1687, il décrivit la présence au niveau de la muqueuse duodénale de glandes encore actuellement dénommées glandes de Brunner ("de glanduli in duodeno intestino hominis detectis"). Afin de préciser si, comme l'avait avancé Regnier de Graaff la sécrétion pancréatique représentait vraiment un facteur vital, il réalisa vers les années 1680, dans sa ville de Diessenhoffen, une série d'extirpations pancréatiques pratiquées chez des chiens et comportant l'ablation des parties caudale, centrale et inférieure du pancréas, mais laissant en place la portion duodénale et celle relevant de la branche inférieure du canal pancréatique préalablement ligaturé. Il ne s'agissait donc que de pancréatectomies partielles, ce qui explique la survie des chiens ainsi opérés – Brunner observa que pendant les premières semaines succédant à l'intervention pancréatique, les chiens manifestaient une soif inextinguible, une polyurie abondante, un amaigrissement contrastant avec une polyphagie surprenante. Il s'agit là de la première description des symptômes du diabète expérimental que O. Minkowski et J. von Mering redécouvriront deux siècles après, en les rattachant cette fois à leur cause, ce qui n'avait évidemment pas été le cas de Brunner qui publia le résultat de ses travaux à Amsterdam en 1683 et à Nuremberg en 1689 (figure 2 : celle-ci correspond à une réédition hollandaise de 1722). Nommé titulaire de la chaire d'Anatomie et de Physiologie de l'Université de Heidelberg en 1686, anobli avec le titre de baron de Brunn Zu Hammerstein il terminera sa carrière comme citoyen de Schaffhouse où il mourut en 1727, célèbre et estimé.

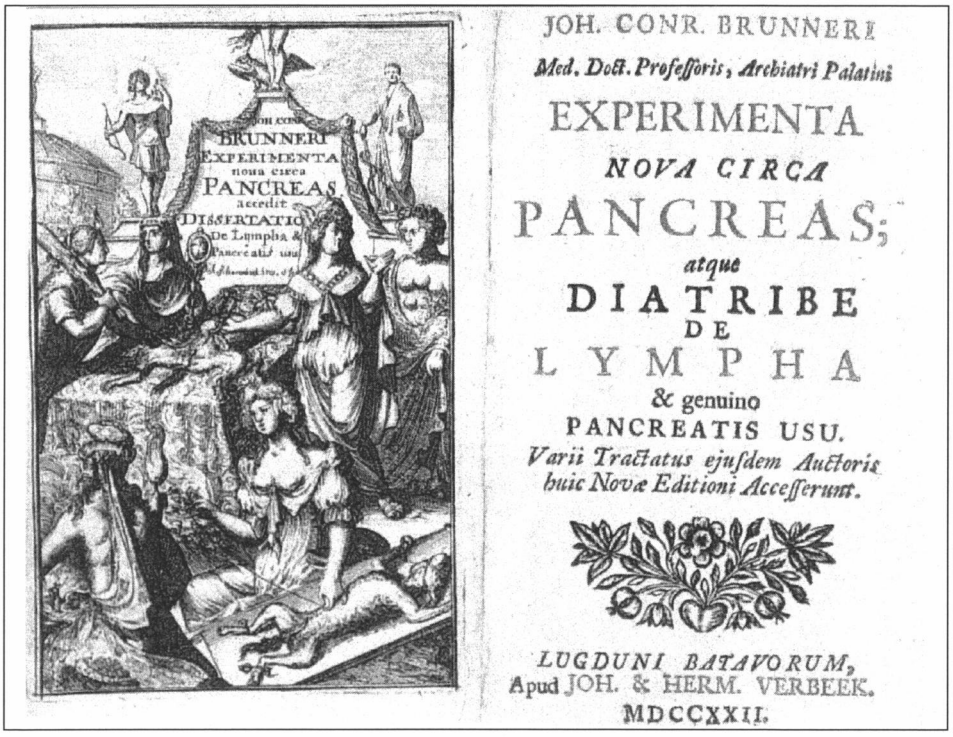


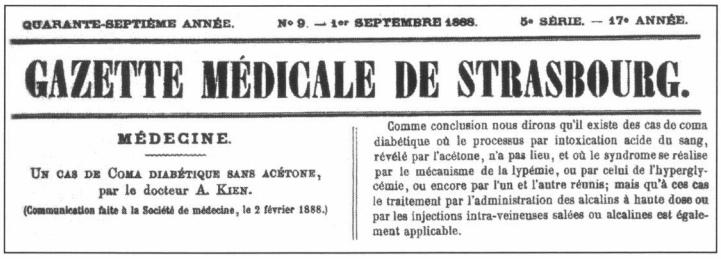
Fig. 2 - Représentation du frontispice du livre "Experimenta nova circa pancreas" publié par Johann Conrad Brunner en 1683 à Amsterdam et réédité en 1722 (Bibliothèque Interuniversitaire de Médecine).

Près de deux cents ans plus tard, dans les vingt-cinq dernières années du 19ème siècle, Strasbourg va devenir un véritable épicentre des études diabétologiques. En 1876, sa Faculté de Médecine va en effet accueillir comme titulaire de la chaire de Médecine Interne l'illustre professeur Adolphe Kussmaul (1822-1902). Ce petit-fils et fils de médecin (figure 3), après avoir effectué ses études à Heidelberg s'installa en Forêt Noire. Suite à un épisode de méningite, il va interrompre pendant quelques années son activité professionnelle pour raisons de santé et écrire des romans, lançant à l'époque un véritable style

Fig. 3 - Les Professeurs Adolf Kussmaul (à gauche) et Bernhard Naunyn (à droite) furent les prestigieux maîtres de J. von Mering et d'O. Minkowski.

littéraire, connu en Allemagne sous le nom de "Biedermeyer". Revenu à la médecine, il fut nommé en 1859 à la direction de la Clinique Médicale d'Erlangen ; en 1863 lui fut attribuée la chaire de Médecine de Heidelberg. Il prendra la tête de la Medizinische Klinik de Strasbourg en 1876 et y exercera ses fonctions jusqu'à sa retraite qu'il passera à partir de 1888 à Heidelberg. Il a entre autres dépeint la périartérite noueuse, conféré sa dénomination à la poliomyélite, inventé un ophtalmoscope, introduit l'usage de l'œsophagoscopie et de l'aspiration gastrique par pompe. Mais surtout, il a décrit en 1874 la dyspnée "paradoxale", accompagnatrice des comas diabétiques et qui porte son nom. Dénommé à quatre temps par un de ses assistants alsaciens, le docteur Alphonse Kien, ce type de respiration est généralement qualifié de respiration de Kussmaul et Kien dans la littérature anglo-saxonne.

C'est d'ailleurs le même A. Kien (1840-1923) qui dans un article de la *Gazette Médicale de Strasbourg* paru le 1er septembre 1888 et étonnament encore rédigé en français (figure 4), rapporta un cas de coma diabétique avec hyperglycémie mais sans acétone et dont il préconisa aussi le traitement par des injections intraveineuses salées ou alcalines. Il s'agit manifestement là de la première description historique du coma hyperosmolaire.



QUARANTE-SEPTIÈME ANNÉE. N° 9. — 1er SEPTEMBRE 1888. 5e SÉRIE. — 17e ANNÉE.

GAZETTE MÉDICALE DE STRASBOURG.

MÉDECINE.

UN CAS DE COMA DIABÉTIQUE SANS ACÉTONE, par le docteur A. KIEN.

(Communication faite à la Société de médecine, le 2 février 1888.)

Comme conclusion nous dirons qu'il existe des cas de coma diabétique où le processus par intoxication acide du sang, révélé par l'acétone, n'a pas lieu, et où le syndrome se réalise par le mécanisme de la lypémie, ou par celui de l'hyperglycémie, ou encore par l'un et l'autre réunis; mais qu'à ces cas le traitement par l'administration des alcalins à haute dose ou par les injections intra-veineuses salées ou alcalines est également applicable.

Fig. 4 - Description princeps (et en français) d'un cas de coma hyperosmolaire, publié par le Docteur Alphonse Kien dans la Gazette Médicale de Strasbourg du 1er septembre 1888.

Fig. 5 - Le Professeur Freiherr (baron) Joseph von Mering.

Le Professeur Bernhard Naunyn (1839-1925) qui succéda (figure 3) à Kussmaul en 1888 (figure 4) et prit sa retraite à Wiesbaden en 1904 était un Berlinois d'origine ayant professé d'abord à Dorpat en Estonie puis ensuite à Berne et à Koenigsberg. Très versé dans l'étude du diabète, il publia un traité de diabétologie édité à Vienne en 1898. Il eut le mérite de transmettre sa passion pour le diabète à son élève, Oscar Minkowski (1858-1931). Et c'est en compagnie du futur professeur baron (Freiherr) Joseph von Mering (1849-1908) que O. Minkowski va effectuer une découverte décisive dans l'histoire du diabète en réalisant chez le chien un diabète expérimental par pancréatectomie, démontrant ainsi de manière éclatante le rôle essentiel du pancréas dans le diabète.

Esprit inventif, original, indépendant dans ses orientations, von Mering (figure 5), après

avoir initié son instruction médicale à Bonn et à Greifswald s'inscrivit comme étudiant de la première heure à la nouvelle université allemande de Strasbourg où il sera promu docteur en médecine en 1873 après avoir soutenu une thèse consacrée à la chimie du cartilage. "Habilité" en médecine interne en 1879, promu professeur extraordinaire en 1886, il sera ensuite titularisé comme professeur ordinaire à Halle où il dirigera la clinique médicale de 1900 jusqu'à sa mort en 1908. Ses travaux strasbourgeois sur la phlorizine (1883-1888) lui permirent de mettre en évidence l'existence du diabète sucré rénal. C'est également lui qui découvrit l'effet antipyrétique et antalgique du paracétamol dont les vertus thérapeutiques ne donneront lieu à répercussion pratique que 80 ans plus tard. En compagnie d'Emile Fischer (1852-1919), qui recevra le prix Nobel de Chimie en 1902, il mit au point le premier hypnotique, d'abord dénommé barbital (parce que synthétisé le jour de la Sainte-Barbe), avant que d'être rebaptisé Véronal (E. Fischer en ayant absorbé lors d'un voyage dans un train de nuit, ne se réveilla qu'à Vérone au lieu de Bologne sa destination prévue, et qu'il avait dépassée !). Il publia en 1901 un traité de Médecine Interne célèbre qui fut traduit en plusieurs langues et fit l'objet de trois rééditions.

Oscar Minkowski (figure 6), né en 1856 à Alexoten en Lituanie (alors territoire russe), avait un frère, Hermann mathématicien célèbre qui participa avec son élève Einstein au mouvement d'idées qui conduisit ce dernier à élaborer la théorie de la relativité. Après des études de médecine suivies à Koenigsberg et à Fribourg, avec fréquentation d'un semestre estival à Strasbourg, il s'attacha au Professeur B. Naunyn dont il devint l'assistant à Koenigsberg où il sera nommé Privatdozent en 1885. Il suivra son maître lorsque celui-ci prendra en 1888 la direction de la clinique médicale de Strasbourg où c'est tout juste un an plus tard qu'il effectuera, en collaboration avec von Mering, sa célèbre découverte du rôle du pancréas dans le diabète sucré. Il avait auparavant déjà mis en évidence la présence d'acide acéto-acétique et d'acide bêta-hydroxy-

Centralblatt
für
KLINISCHE MEDICIN
herausgegeben von
Binz, Gerhardt, Leube, Leyden, Liebermeister, Naunyn, Nothnagel,
Bonn. Berlin. Würzburg. Berlin. Tübingen. Strassburg i. E. Wien.
redigirt von
A. Fraenkel,
Berlin.
Zehnter Jahrgang.
Wöchentlich eine Nummer. Preis des Jahrgangs 20 Mark, bei halbjähriger Pränumeration. Zu beziehen durch alle Buchhandlungen und Postanstalten.
No. 23. Sonnabend, den 8. Juni. 1889.

(Aus dem Laboratorium der med. Klinik zu Straßburg.
Diabetes mellitus nach Pankreasexstirpation.
Von
J. v. Mering und O. Minkowski.
Nach Exstirpation des Pankreas tritt bei Hunden Diabetes mellitus auf. Derselbe beginnt einige Zeit nach der Operation und dauert wochenlang ohne Unterbrechung bis zum Tode der Thiere.
Außer dem Zuckergehalt im Harn beobachtet man Polyurie.

Fig. 6 - Sur ce montage photographique, vraisemblablement réalisé au Musée du Diabète Karen Bruni de Turin, le portrait d'O. Minkowski (à gauche) et celui du garçon de laboratoire, Joseph Zinck, présentant un chien opéré par son patron (à droite), encadrent l'en-tête d'un l'article de J. von Mering et O. Minkowski consacré au diabète expérimental provoqué par pancréatectomie.

butyrique dans les urines des sujets en état de diabète sévère et signalé la baisse de leur réserve alcaline. Il fut un des promoteurs de la thérapeutique alcalinisante du coma diabétique ; il contribua à l'étude du métabolisme du glycogène hépatique ; à Strasbourg il initiera ses recherches sur l'ictère hémolytique dont il publiera en 1901 la forme encore actuellement dénommée maladie de Minkowski – Chauffard. Il fut le premier à décrire le syndrome de Korsakoff et, trois ans avant la publication de Pierre Marie, il suggéra dès 1887 l'origine hypophysaire de l'acromégalie. Sa notoriété lui vaudra d'être appelé comme consultant au chevet de Lénine, en 1923. En 1900, il quittera Strasbourg où il s'était marié avec Maria Siegel et où étaient nés ses 3 enfants pour diriger en tant que Professeur extraordinaire le Service de Médecine de Cologne. Il sera nommé en 1905 à Greifswald, puis en 1909 à Breslau où il exercera les fonctions de Professeur ordinaire et de chef de service. Il prit sa retraite comme professeur émérite à Wiesbaden en 1926 et vécut ses dernières années près de sa fille à Berlin. Il décéda au Schloss-Sanatorium Furstenberg dans le Mecklenbourg. Il est enterré à Berlin au Waldfriedhof de Charlottenburg où il partage sa tombe avec son frère Hermann. Son épouse dut fuir le régime nazi en 1941, et c'est C.H. Best qui organisera son départ pour l'Argentine où elle fut recueillie et aidée par B.A. Houssay.

C'est au cours d'une matinée du mois d'avril 1889 que Minkowski rencontra von Mering à la bibliothèque de l'Institut de Pharmacologie de Strasbourg. Ce dernier l'entretint d'un problème qu'il n'arrivait pas à résoudre : étudiant le rôle de la sécrétion pancréatique dans la digestion des graisses, il ne parvenait pas à en assurer la suppression expérimentale chez le chien, la ligature des canaux pancréatiques s'avérant toujours incomplète. Pourquoi ne pas réaliser une pancréatectomie totale suggéra alors Minkowski qui proposa à von Mering de l'effectuer sur le champ. Il ne savait heureusement pas que Claude Bernard, oracle de l'époque, avait professé que la pratique expérimentale de la pancréatectomie conduisait inéluctablement à la mort de l'animal. Plus tard, Minkowski se rappellera avoir acheté quelques temps auparavant au marché aux puces de Strasbourg un livre datant de 1689 et qui n'était autre que celui de Johan Conrad Brunner relatant sa pratique de la pancréatectomie chez le chien (voir plus haut page 423) ; il se serait demandé plus tard si ce souvenir n'avait pas influencé son subconscient ! Et dans l'après-midi du même jour, utilisant un chien provenant de l'Institut où travaillait von Mering, il procéda dans le laboratoire d'études expérimentales de la clinique médicale situé au numéro 6 de la rue Ste-Elisabeth (bâtiment qui fut détruit au début du XXème siècle et remplacé par l'actuelle chapelle du Diaconat) en compagnie de ce dernier à l'extirpation chirurgicale complète de la glande pancréatique du chien sous anesthésie à l'éther. Réalisée de façon méticuleuse, l'opération fut effectuée dans d'excellentes conditions techniques, de telle sorte que von Mering et Minkowski pensaient pouvoir utiliser cette "préparation canine expérimentale" pour étudier la physiologie de l'absorption et du métabolisme des graisses intestinales. Le chien fut gardé dans ce laboratoire de la rue Ste-Elisabeth en attendant le retour de von Mering qui avait alors été obligé de s'absenter pendant plus d'une semaine pour raisons familiales.

Durant cette période, le chien auparavant propre car germaniquement bien éduqué et conditionné sur le plan des émonctoires se mit à souiller continuellement le sol du laboratoire, conduisant Minkowski à en faire le reproche au garçon de laboratoire alsacien, Joseph Zinck (figure 7). Celui-ci se défendit en rétorquant qu'il surveillait l'animal, mais que très curieusement, "à peine ce dernier avait-il vidé sa vessie, qu'il émettait à

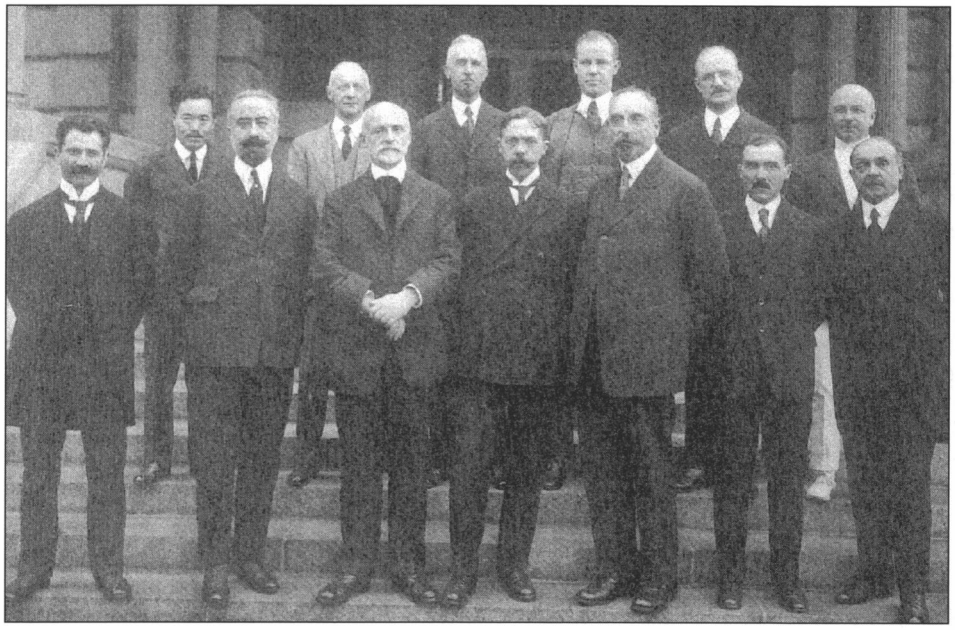


Fig. 7 - Premier à gauche au premier rang, le Professeur Léon Blum en compagnie de six autres collègues strasbourgeois : devant et de gauche à droite, les Professeurs Pautrier, Weiss Masson, Nicloux, Fontès et Bouin. Au second rang, des médecins étrangers en visite à la Faculté de Médecine de Strasbourg.

nouveau des urines encore et encore". Une légende, faussement colportée et démentie avec vigueur par Minkowski lui-même, voudrait que ce soit Joseph Zinck, remarquant que les mouches étaient attirées par les urines sucrées de l'animal, qui ait ainsi suggéré le diagnostic du diabète. En fait, alerté par l'existence de cette polyurie, Minkowski examina les urines et y décela par la réaction de Trommer une forte concentration de sucre, supérieure à 10 grammes/litre. Pensant tout d'abord qu'il avait peut être opéré un chien traité auparavant à la phlorizine par von Mering, il va procéder, seul cette fois, à une pancréatectomie totale chez trois nouveaux chiens dont deux vont présenter une glycosurie avant de mourir rapidement d'une nécrose duodénale, alors que le troisième survivra, mais en présentant un diabète permanent.

Ayant par hasard pris place dans l'Aula de l'Université derrière von Mering, revenu de son déplacement, le 1er mai 1889 à l'occasion de la cérémonie anniversaire de la fondation de la Reichsuniversitäts Kaiser Wilhelm où pour les membres de la Faculté "erscheinen war Pflicht"*, Minkowski lui tapa sur l'épaule et lui souffla : "savez-vous que les chiens pancréatectomisés deviennent diabétiques" ? Von Mering convint aussitôt qu'il était plus intéressant et plus urgent d'utiliser ce modèle animal expérimental pour étudier le diabète pancréatique que pour évaluer l'absorption intestinale des graisses.

---

* Présence et participation obligatoires.

Assisté plus ou moins régulièrement par von Mering, Minkowski porta bientôt le nombre de ses pancréatectomies expérimentales à une vingtaine : les chiens ainsi opérés développaient rapidement un diabète avec glycosurie survenant même en situation de jeûne et s'accompagnant de polyurie, de polydipsie et d'amaigrissement massif. Leurs glycémies étaient très élevées. Dans les urines, Minkowski mit également en évidence de l'acétone, de l'acide di-acétique et de l'acide bêtahydroxybutyrique. Aucun animal ne survécut au-delà de 4 semaines. L'intégrité du plexus solaire de ces chiens a été vérifiée en présence du célèbre professeur d'Anatomie Pathologique, Friedrich von Recklinghausen (1833-1910) afin d'éliminer toute participation nerveuse à la genèse de ce diabète. La ligature des canaux excréteurs du pancréas n'entraîna jamais de diabète : si Banting et Best avaient fait preuve de la même virtuosité opératoire que Minkowski, ils auraient certainement progressé plus rapidement dans leurs travaux et se seraient évités bien des déboires trente ans plus tard ! Au total, Minkowski opéra 63 chiens, sans compter un certain nombre de chats et de lapins, avec des expériences négatives chez les oiseaux et les grenouilles.

Si la révélation du diabète expérimental par pancréatectomie s'est avérée fortuite, et doit initialement beaucoup à la chance, c'est par l'étude scientifique rigoureuse et systématique que Minkowski a assis, confirmé et interprété sa découverte. De ses travaux, il a magistralement conclu que l'ablation du pancréas, cause du diabète expérimental, "était probablement responsable du défaut d'une fonction spécifique du pancréas dans la nutrition générale, fonction jusqu'ici ignorée".

C'est à l'occasion de la séance du 17 mai 1889 du "Strassburger Medizinischer und Naturwissenschaftlicher Verein" que Minkowski présenta sa découverte dans le Palais Universitaire de Strasbourg. Traduit en français par le docteur Maurice Murat, le résumé de cet exposé parut 5 jours plus tard dans la *Semaine Médicale de Paris* (22/05/1889 p. 175-6). Le premier Congrès International de Physiologie qui se tint à Bâle du 10 au 12 septembre 1889 et où il exposa un de ses chiens pancréatectomisé et diabétique, fournit à Minkowski l'occasion d'une diffusion internationale de sa découverte. La publication princeps consacrée au diabète pancréatique expérimental parut dans le *Centralblatt für Klinische Medizin* en juin 1889 (tome 10 p. 393-394) sous les noms de J. von Mering et O. Minkowski, Minkowski ayant fait figurer son collègue en premier par courtoisie envers un aîné et par respect de l'ordre alphabétique ! Un article beaucoup plus étoffé suivra en 1890 dans la revue *Archiv für Experimentale Pathologie und Pharmakologie* (1890, tome 26, p. 371-387) sous le titre de "Diabetes Mellitus nach Pankreasextirpation", et également la double signature de J. von Mering et d'O. Minkowski (figure 7).

Ces travaux eurent un retentissement international extraordinaire et suscitèrent toutes les démarches et recherches qui conduisirent en 1922 à la découverte de l'insuline. Minkowski lui-même confia à son élève, J. Forschbach le soin de purifier et d'administrer à des sujets en état de coma diabétique un extrait de glande pancréatique préparé par le médecin berlinois Georg Ludwig Zuelzer (1870-1949). L'intensité des effets secondaires (accès thermiques, mais aussi convulsions alors non rattachées à leur cause, à savoir de vraisemblables hypoglycémies) conduisit malheureusement à l'interruption rapide de ces essais.

Se voyant confier en 1923 le premier flacon d'insuline adressé du Canada en Allemagne, O. Minkowski aurait alors déclaré devant les membres de son équipe médicale "qu'il fut un temps où il avait espéré devenir le père de l'insuline, mais que maintenant il était très honoré du titre de grand-père de cette hormone que lui avaient si aimablement conféré les savants de Toronto".

C'est à cette époque, qu'à Strasbourg est réinstallée l'Université française et la première chaire médicale de l'après-guerre sera confiée au Professeur Léon Blum (1878-1930). Ce fils d'un rabbin de Fegersheim, après avoir effectué ses "humanités" à Mulhouse puis à Strasbourg où il passa son Abitur, va réussir en complément un baccalauréat ès Sciences à Orléans. Après de brillantes études de médecine à la Faculté de Médecine de la Kaiser Wilhelm Universität de Strasbourg et des séjours de perfectionnement à l'hôpital de la Charité de Berlin dans le service du Professeur Ewald, mais aussi à Paris chez le Professeur Vidal, il exerça la médecine interne à Strasbourg auprès des Professeurs Bernhard Naunyn, Rudolf von Krehl (1861-1937) et Friedrich Moritz (1861-1938). Il travaillera également en Chimie physiologique auprès du Professeur Franz Hofmeister (1850-1922), pionnier de la biochimie et successeur du célèbre Professeur Ernst Felix Hoppe-Seyler (1825-1895). Il fut nommé Privatdozent à l'âge de 30 ans (1908), puis professeur extraordinaire en 1914 (figure 7).

Marié en premières noces avec une Bâloise, c'est grâce à ses relations privilégiées avec des amis suisses que, pendant la guerre de 1914-1918, il a pu faire parvenir des renseignements précieux à l'état-major français, ce qui lui valut l'attribution en 1919 de la Croix de Guerre et de la Croix de Chevalier de la Légion d'honneur. Dès 1919, il fut nommé Professeur de Clinique médicale à Strasbourg où il choisit ensuite d'assurer la direction de la Clinique Médicale B.

Des liens privilégiés avec la fondation Rockefeller pour la recherche médicale lui permirent de faire construire un laboratoire de biochimie et de recherches médicales extrêmement moderne attenant à son service hospitalier (ce bâtiment existe encore actuellement et porte le nom de Pavillon Léon Blum), où il va installer dès 1924 une unité d'extraction d'insuline à partir de pancréas bovins. C'est en effet à l'issue d'un voyage d'études en Amérique du Nord, également patronné par l'Institut Rockefeller, qu'il réussit, on ne sait par quel moyen, à se procurer la méthode et les procédés d'obtention et de fabrication de l'insuline. Il fut ainsi probablement le premier Français à utiliser l'insuline et certainement le premier Européen à en produire.

Remarié après le décès de sa première épouse, il deviendra père de trois enfants dont deux manifesteront les mêmes talents que lui dans le domaine de la recherche endocrinienne : Madame le docteur Françoise Peillon bien connue pour ses travaux consacrés à la physiopathologie hypophysaire et le Professeur Emile Beaulieu actuellement Professeur au Collège de France et Président de l'Académie des Sciences, titulaire du prestigieux prix Lasker. Le Professeur E. Beaulieu est particulièrement connu par sa découverte du RU486 et par ses travaux sur la DHEA (déhydroépiandrostérone). Le Professeur Léon Blum est mort prématurément à l'âge de 52 ans, le 4 mars 1930. Son décès a donné lieu à des funérailles strasbourgeoises grandioses, témoignant de la reconnaissance et de l'immense admiration manifestées à son égard.

Au Professeur Léon Blum, succéda à la tête de la Clinique Médicale B le Professeur Léo Ambard (1876-1962) dont le futur Professeur Jules Stahl (1902-1984) fut l'élève.

Ancien Interne des Hôpitaux (1925), ancien Chef de Clinique (1931—1933), agrégé de Médecine en 1946, nommé Professeur de Clinique Médicale et Chef de Service en Médecine en 1948, le Professeur Jules Stahl (figure 8) dirigea la Clinique Médicale B jusqu'à sa retraite en 1974. Ayant participé avec Léon Blum aux débuts de l'insulinothérapie, il soutint en 1931 sa thèse inaugurale intitulée *Recherches sur un principe hyperglycémiant d'origine pancréatique*. Les expériences à l'origine de son travail mettaient en évidence une élévation initiale et franche de la glycémie chez le lapin soumis à l'injection d'extraits de pancréas bovin. Ce principe hyperglycémiant n'était rien d'autre que le glucagon contaminant les anciennes préparations d'insuline, insuffisamment purifiées à l'époque. Ce glucagon sera formellement isolé peu de temps plus tard par John R. Murlin. J. Stahl ne publiera malheureusement jamais ses résultats dans une revue médicale car il doutait de la validité de ses expériences, en particulier du fait de l'instabilité émotionnelle possible des lapins-test, source éventuelle de décharges adrénaliniques hyperglycémiantes. Cette discrétion illustre la scrupuleuse probité scientifique et l'esprit critique dont celui qui fut mon Maître ne se départira jamais. Avec cette découverte "inachevée" s'achève la glorieuse période strasbourgeoise des apports majeurs à la compréhension du diabète.

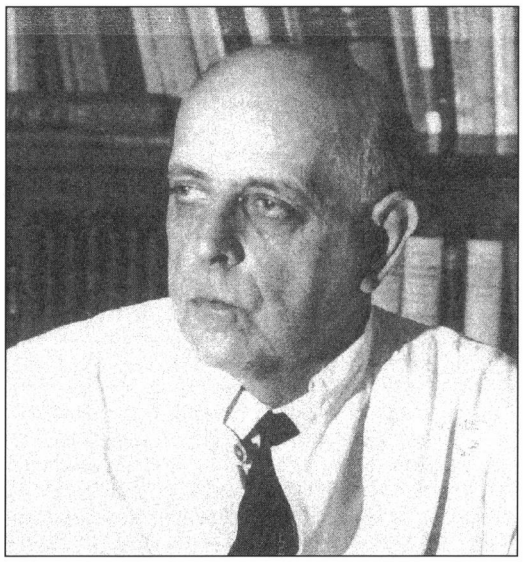


Fig. 8 - Le Professeur Jules Stahl, titulaire de la chaire de Clinique Médicale B de 1948 à 1974.

La recherche diabétologique de la seconde moitié du XXème siècle va en effet largement se déplacer vers le monde anglo-saxon, la Scandinavie et le Japon. Aucune des avancées thérapeutiques dans ce domaine, qu'il s'agisse de l'introduction des sulfamides hypoglycémiants, de la metformine, des glitazones ou des perfectionnements apportés à l'insulinothérapie, n'aura toutefois eu l'importance de la découverte de l'insuline dont la première étape fut celle de l'origine pancréatique du diabète. Le sillon rhénan, riche de son glorieux passé et de sa densité exceptionnelle en universités et instituts de recherche et de soins aura probablement d'autres pierres à ajouter à la construction de l'édifice de la diabétologie.

RÉSUMÉ

Histoire des contributions rhénanes et alsaciennes à la compréhension du diabète.

L'histoire du diabète est jalonnée depuis l'Antiquité égyptienne d'observations cliniques parfois d'une étonnante précision et d'occasions manquées dans la compréhension des mécanismes de cette maladie et dans la mise au point de ses thérapeutiques.

L'Alsace et, de façon plus générale, les pays rhénans ont joué un rôle de premier plan dans cette aventure dont une étape cruciale a été la mise en évidence expérimentale à Strasbourg du rôle du pancréas dans l'origine de la maladie par Oskar Minkowski et Joseph von Mering en 1889.

SUMMARY

"History of the rhenish and alsacian contributions to the understanding of diabetes"

The history of diabetes mellitus is punctuated from the Egyptian Antiquity by sometimes amazingly acute clinical observations and inversely several missed opportunies on the way of the discovery of the mechanisms of the disease and of the development of its therapies.

Alsace, and more generally the Rhine countries, have played a major role in this adventure, of which a crucial step has been the experimental demonstration of the role of the pancreas in the pathogenis of the disease by Oskar Minkowski and Joseph von Mering in Strasbourg in 1889.