Découverte des hormones corticosurrénales *

par Jean HAZARD **

Il nous est agréable d'évoquer la longue et belle histoire de la découverte des hormones corticosurrénales. Elle est le fruit d'un magnifique travail d'équipes internationales composées de chercheurs appartenant à des disciplines variées. "Le passage du connu à l'inconnu", comme aurait dit Claude Bernard autrement des premières tentatives thérapeutiques par administration d'extraits surrénaux totaux (1892) à la synthèse de l'aldostérone (1955) soixante-trois ans se sont écoulés. Nous avons eu la chance d'être témoin d'une partie des progrès successifs.

I - "Nul n'est prophète en son pays"

Cette phrase du Nouveau Testament s'applique bien aux difficultés anormales rencontrées par Addison. Rappelons les faits :

En 1849, cet auteur britannique a le mérite de rapprocher la profonde altération de l'état général, la fatigue, l'amaigrissement, la pigmentation cutanéo-muqueuse de lésions étendues des capsules surrénales dans 11 cas mortels. Les membres de la Société médicale de Londres refusent la publication de cet important travail anatomo-clinique !

Avec une légitime obstination Addison le publie en 1855 sous forme d'un mémoire imprimé qui aura enfin le succès mérité. Armand Trousseau (8), le grand clinicien de l'Hôtel-Dieu, reconnaît d'emblée la valeur de ce travail et propose à l'Académie Impériale de Médecine à propos de deux observations personnelles, que la "maladie bronzée" décrite par Addison porte désormais le nom de celui qui l'a découverte "maladie d'Addison" (fig.1). A l'autopsie des lésions étendues des surrénales étaient constantes.

Contrairement aux habitudes les observations anatomo-cliniques d'Addison recueillies en 1855 ont précédé les constatations expérimentales de Brown-Séquard. Dans sa communication à l'Académie des Sciences de 1856 il conclut : "Les capsules

---

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

** - 84 rue de Longchamp – 75116 Paris.

Fig. 1 - Thomas Addison (1793-1850), Armand Trousseau (1801-1867)

surrénales paraissent être des organes essentiels à la vie, car l'extirpation de ces deux glandes tue plus rapidement et aussi sûrement que l'ablation des reins. La survie n'est que de onze heures et demie environ en moyenne ; l'expérience concernait plus de soixante animaux d'espèces différentes (2).

Après quelques contestations mal étayées de la part de P. Gratiolet, Brown-Séquard s'assure que la mort des animaux dépend bien de l'absence de capsules surrénales, c'est-à-dire de leurs fonctions et répète "les cortico-surrénales sont essentielles à la vie".

Ainsi les arguments anatomo-cliniques d'Addison et les résultats expérimentaux de Brown-Séquard se complètent remarquablement bien. Restait à trouver un traitement bien supporté capable d'éviter une évolution à tout coup mortelle de ces insuffisances.

II - A la recherche d'un traitement efficace

A - L'Opothérapie

Les découvertes de Brown-Séquard sur la sécrétion interne des glandes (1888) vinrent tirer de l'oubli cette thérapeutique en la rétablissant sur des bases rationnelles et scientifiques.

De multiples essais ont été tentés pendant 44 ans de 1892 à 1936. F.B. Kinnicut regroupe 36 publications différentes (y compris celle de Sir William Osler de 1896) parues entre 1892 et 1897 : sur 48 patients traités par des extraits surrénaux totaux, 28 éprouvent une amélioration temporaire. Mais ces extraits ont l'inconvénient de contenir de l'adrénaline, ce qui fait renoncer à leur administration par voie parentérale.

En 1903, Adams publie *Organotherapy in Addsion disease* dans laquelle il rassemble 97 cas de maladies d'Addison ainsi traitées avec 16 rémissions "permanentes" il souligne que ce traitement doit être poursuivi indéfiniment ; son arrêt entraînant rapidement la mort.

Après des essais chez le chat l'équipe de F.A. Hartman et K.A. Brownel en 1930 d'une part et celle de W.W. Single et J.J . Pfiffner en 1930 et 1931 d'autre part démontrent qu'un extrait concentré du cortex surrénal maintient des chats surrénalectomisés en vie pendant une période pouvant atteindre cent jours. Ces résultats expérimentaux sont suffisamment encourageants pour passer à l'homme dans un cas d'urgence. En 1930, un fermier addisonnien admis depuis six jours sur le point de mourir est ressuscité de façon spectaculaire. En moins de 36 heures, l'effet bénéfique sur l'appétit et la

force musculaire commence à s'observer. Le patient, dont l'état nauséeux ne lui permettait plus de garder le moindre liquide, réclame de la nourriture et mange un volumineux bifteak !

En 1931, F.A. Hartman, B.D. Brown, G.W. Thorn peuvent confirmer ce résultat et annoncer victorieusement que cet extrait a été efficace de façon prolongée dans le traitement d'une maladie d'Addison chez une femme de 38 ans.

En 1936, G.W. Thorn et son équipe démontrent pour la première fois que l'administration de leur extrait corticosurrénalien, leur "cortine" peut modifier l'excrétion rénale de sodium et de potassium chez des sujets normaux. Mais l'administration des extraits surrénaux totaux chez des addisonniens a deux inconvénients principaux : ils n'assurent pas une survie prolongée, ils contiennent de l'adrénaline, particulièrement mal supportée, ce que F.B. Kinnicut avait déjà constaté en 1897.

En conclusion : Ces multiples tentatives d'organothérapie ont échoué ; il est important de disposer d'autres moyens.

B - L'acétate de désoxycorticostérone

La découverte de cette hormone constitue un premier progrès dans le traitement de l'insuffisance corticosurrénale. Le mérite en revient à des chimistes. En 1938, Tadeus Reichstein isole de la corticosurrénale trois composés actifs : la désoxycorticostérone, la cortisone et le cortisol ; les trois hormones vitales sécrétées par les corticosurrénales sont désormais connues.

Puis M. Steiger et T. Reichstein (6) réalisent la synthèse de l'acétate de désoxycorticostérone à partir du stigmastérol, produit très répandu dans la nature, présent dans les huiles végétales, ayant le même squelette chimique que le cholestérol. Simpson en 1938, puis G.W. Thorn en 1939 prescrivent la désoxycorticostérone à des addisonniens. Pour éviter les inconvénients d'injections intramusculaires quotidiennes d'une solution huileuse, G.W. Thorn, L.L. Engel et H. Eisenberg (7) mettent au point en 1939 des "pellets", une forme spéciale de comprimés, implantables sous la peau de l'abdomen, qui libèrent lentement l'hormone et demeurent efficaces pendant une période de huit à dix-huit mois. Dans son service de l'hôpital Broussais, le Professeur Lucien de Gennes lui-même après incision cutanée répartissait sous la peau en rayons de roue à l'aide d'un trocart spécial les précieux pellets. La plupart des médecins du Service assistaient avec intérêt à ce nouveau geste effectué avec solennité. Un progrès indiscutable était acquis car la survie des addisonniens était obtenue, mais au prix d'accidents métaboliques, prévisibles avec ce minéralocorticoïde : fuite urinaire du potassium, rétention du sodium responsable d'hypertension artérielle, parfois même d'œdèmes des membres inférieurs. La prescription d'acétate de désoxycorticostérone plus souvent désigné sous l'abréviation de D.O.C.A. constituait un progrès mais ne permettait pas de normaliser complètement la situation.

C - La cortisone

La mise à la disposition des cliniciens de la cortisone va constituer un progrès spectaculaire dans le traitement de l'insuffisance corticosurrénale. Plus de onze ans de recherches ont été nécessaires (1939-1950).

Dès 1936, E.C. Kendal et ses collaborateurs isolent du cortex surrénalien plusieurs hormones stéroïdes, dont le "Composé E" ; auquel ils donneront le nom de cortisone en 1939. En 1940, ils remettent 85 mg de corticostérone et 33 mg de cortisone à G.W. Thorn qui en profite pour comparer les effets métaboliques de ces deux hormones.

En 1949, G.W. Thorn, P.H. Forsham sont les premiers cliniciens à prescrire la cortisone par voie buccale dans le traitement de la maladie d'Addison. Une des caractéristiques de cette maladie est la fuite urinaire d'eau et de sel, or la cortisone, glucocorticoïde d'action puissante, n'a qu'un faible pouvoir sur le métabolisme du sel et de l'eau ; il est nécessaire d'adjoindre un apport supplémentaire de chlorure de sodium. Mieux l'association à la cortisone d'un minéralocorticoïde sous forme de désoxycorticostérone permet d'obtenir un équilibre satisfaisant.

En 1950, Wendler synthétise le cortisol qui est l'hormone naturelle de la corticosurrénale sous le nom d'hydrocortisone. L'association de désoxycorticostérone et d'hydrocortisone devient le traitement classique et idéal de la maladie d'Addison. C'est bien celui que suivait le président des Etats-Unis, John Fitzerald Kennedy qui comprenait : 25 mg d'hydrocortisone par os par jour, associés à un implant trimestriel de 125 mg d'acétate de désoxycorticostérone depuis 1950, lui permettant de mener une vie active jusqu'à son assassinat le 22 novembre 1963 à Dallas (Texas).

D - Ces importantes découvertes sont couronnées par l'attribution du Prix Nobel de physiologie et de médecine en 1950.

P.S. Hench E.U. *médecin, utilisation de la cortisone en thérapeutique,*

E.C. Kendall E.U. *biochimiste, auteur de travaux sur les hormones corticosurrénales,*

T. Reichstein C.H. *biochimiste, auteur de travaux sur les hormones corticosurrénales.*

A la citation des lauréats par ordre alphabétique, il nous paraît préférable de tenir compte de la date de leurs découvertes. C'est grâce aux chimistes T. Reichstein et E.C. Kendall que le rhumatologue P.S. Hench a pu prescrire la cortisone (fig.2).

- Tadeus Reichstein né en 1897 à Wloclaweck (Pologne), émigre à Berlin, puis à Zurich où il obtient la nationalité suisse en 1914. Il fait ses études à l'Institut polytechnique de Zurich, dont il devient chef du département de chimie organique. En 1938, il est nommé directeur de l'Institut de recherches pharmacologiques de l'Université de Bâle. Il isole trois composés actifs de la corticosurrénale ; grâce à lui les hormones vitales sécrétées par cette glande sont désormais connues. En 1953 et 1954 il jouera un rôle actif dans l'isolement de l'aldostérone, comme nous le verrons. Il meurt en 1996 à l'âge de 99 ans.

- Edward Calvin Kendall né à South Norwalk (Connecticut) en 1886 biochimiste américain, fait ses études à la Columbia University (New-York). En 1914, il est nommé professeur de chimie et directeur du laboratoire de biochimie de la Mayo Foundation à Rochester (Minnesota). En 1936, il isole du cortex surrénalien neuf hormones stéroïdes ; l'une d'elles est la cortisone. Il meurt en 1972 à l'âge de 86 ans.

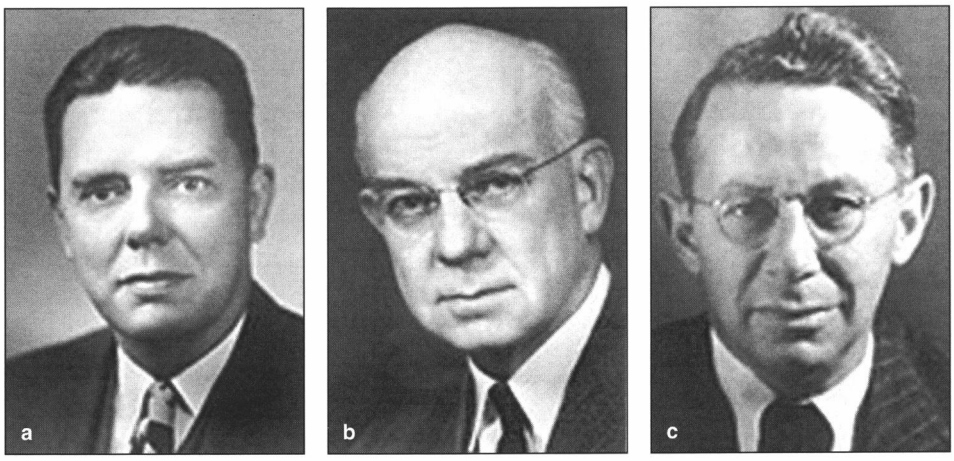

Fig. 2 - Les titulaires du Prix Nobel de physiologie et de médecine en 1950 :
a) P.S. Hench - b) E.C. Kendall - c) T. Reichstein

- Philips Schwalter Hench né à Pittsburg (Pensylvanie) en 1896 médecin rhumatologue américain, fait ses études médicales à l'Université du Minesota, puis travaille en Allemagne de 1928 à 1939. Il enseigne ensuite à l'école de médecine de la Mayo Foundation à Rochester et consacre la plus grande partie de son activité à l'étude des affections rhumatismales, notamment aux effets bénéfiques de l'action anti-inflammatoire de la cortisone sur la polyarthrite chronique évolutive. Grâce à lui la vie de bien des rhumatisants a été transformée de façon spectaculaire. Il meurt à la Jamaïque en 1965 à l'âge de 69 ans.

E - L'aldostérone

Bien des efforts répartis pendant 25 ans (de 1936 à 1961) ont été nécessaires pour isoler et synthétiser cette troisième hormone corticosurrénale.

En 1936, des chimistes parviennent à extraire de la corticosurrénale un grand nombre de stéroïdes ; ils désignent le résidu du nom de fraction "amorphe", qualificatif qui s'avérera bien inadapté quand on saura qu'il s'agit là du plus puissant minéralocorticoïde ! ! L'exploitation de cette découverte se heurte à de grosses difficultés techniques jusqu'en 1952 où H.M. Grundy, S.A. Simpson et J.F. Tait (3) isolent du cortex surrénalien de bœuf un facteur de rétention sodée qu'ils baptisent "électrocortine".

Entre 1953 et 1954, T. Reichstein collabore avec Miss S.A. Simpson et J.F. Tait (5) à Londres d'une part, et A. Wettstein et R. Neher au laboratoire Ciba à Bâle d'autre part ; à partir d'une tonne de surrénales de bœuf 20 mg d'un produit est isolé, dont l'analyse chimique révélera que ce stéroïde contient un groupe aldéhyde, d'où le nom d'aldostérone. (fig.3)

En 1955, Schmidlin, Anner, Billeter et Wettstein en réalisent la synthèse. Les cliniciens constatent que son pouvoir de rétention sodée, est vingt-cinq fois plus puissant que celui de la désoxycorticostérone !

La synthèse de la fludrocortisone en 1961 constitue un nouveau progrès thérapeutique car cette hormone est efficace par voie buccale, tout en conservant un pouvoir de rétention sodée au moins égal à celui de l'aldostérone. Etant donné la puissante action de ce médicament, il n'est pas commercialisé, mais n'est disponible qu'à la Pharmacie centrale des hôpitaux de Paris.

Conclusion

La découverte des hormones corticosurrénales occupe une place importante dans l'histoire de la médecine, au prix d'efforts prodigieux qui ont duré pendant plus de soixante-cinq ans depuis les premières tentatives thérapeutiques par administration d'un extrait corticosurrénalien jusqu'à l'isolement, puis la synthèse de la désoxycorticostérone, de la cortisone qui ont permis d'assurer un traitement efficace, bien toléré de l'insuffisance surrénale. Le remarquable travail des biochimistes : E.C. Kendall et T. Reichstein, la mise en évidence de l'action bénéfique de la cortisone dans la polyarthrite chronique évolutive par P.S. Hench ont été récompensés par l'attribution du Prix Nobel 1950. T. Reichstein jouera un rôle actif dans l'isolement et la synthèse de l'aldostérone en 1955.

Fig. 3 - Les découvreurs de l'aldostérone. De gauche à droite : T. Reichstein, S.A. Simpson (Mme J.F. Tait), J.F. Tait, A. Wettestein, R. Neher et J. Von Euw

NOTES

(1) ADDISON T. - *On the constitutional and local effects of disease of the suprarenal capsules*. Un vol, 43 p., London, 1855, Samuel Highley street.

(2) BROWN-SÉQUARD C.E. - Recherches expérimentales sur la physiologie et la pathologie des capsules surrénales. *C.R. Acad. Sci.* (Paris), 1856, *43,* 422-425.

(3) GRUNDY H.M. SIMPSON S.A. TAIT J.F. - Isolation of a highly active mineralocorticoïd from beef adrenal extract. *Nature* (London), 1952, *169,* 795-796.

(4) KENDALL E.C. MASON H.L. Mc KENZIE B.F. MYERS C.S. KOELSCHE G.A. - Isolation in crystalline form of the hormone essential to life from the suprarenal cortex ; its chemical nature and physiologic properties. *Proc. Mayo. Clin.,* 1934, *9,* 245-250.

(5) SIMPSON S.A., TAIT J.F., WETTSTEIN., NEHER R., EUV. JV. SCHINDLER O., REICHSTEIN T. - Konstitution des Aldosterons des neueu Mineralocorticoids. *Expermientia,* 1954, *10,* 132-133.

(6) STEIGER M., REICHSTEIN T. - Dexoxycorticosterone (21-oxyprogesterone) aus 5-3-oxydatio-Kohl-ensaeure. *Helv. Chim. Acta.,* 1937, *20,* 1164-1179.

(7) THORN G.W., ENGEL L.L., EISENBERG H. - Treatment of adrenal insufficiency by neans of subcutaneous implants of pellets of desoxycorticosterone acetate (a synthetic adrenal cortical hormone) *Bull. Johns Hopk. Hosp.,* 1939, *64,* 155-166.

(8) TROUSSEAU A. - Communication. *Bull. Acad.Impériale de Médecine,* 1855-1856, *21,* 1036-1056.

RÉSUMÉ

En 1855, les observations anatomo-cliniques de Thomas Addison attirent l'attention sur la pathologie des surrénales. Elles sont suffisamment démonstratives pour que Trousseau propose qu'elles soient désormais désignées sous le nom de maladie d'Addison. Sur des arguments expérimentaux Brown-Séquard peut affirmer que "les corticosurrénales sont essentielles à la vie".

De multiples essais thérapeutiques ont été tentés en vain pour enrayer son évolution fatale. La découverte de la désoxycorticostérone, dont le mérite revient à T. Reichstein en 1939, assure la survie des addisonniens. La mise à la disposition des cliniciens de la cortisone en 1950 constitue un progrès thérapeutique en l'associant à la désoxycorticostérone. Ces importantes découvertes sont couronnées par l'attribution du Prix Nobel de physiologie et de médecine en 1950 à deux biochimistes : E.C. Kendall et T. Reichstein pour leurs travaux sur les hormones corticosurrénales et à un rhumatologue P.S. Henck pour l'utilisation thérapeutique de la cortisone.

T. Reichstein participera activement à l'isolement puis à la synthèse de l'aldostérone en 1955, puissant minéralocorticoïde, dernière hormone corticosurrénale découverte.

SUMMARY

In 1855, the clinical and anatomical observations of Thomas Addison brought the pathology of the adrenal glands to the attention of his fellow physicians. His description had such an impact that Trousseau proposed to call this condition by Addison's name. On the basis of experimental finding, Brown-Séquard declared that the "adrenal glands play an essential role in the preservation of life".

Many therapeutic trials were made in vain to slow down the fatal course of the disease. The discovery of deoxycorticosterone by T. Reichstein in 1939 ensured the survival of patients with

Addison's disease. Its treatment greatly improved when cortisone became available and could be associated with desoxycorticosterone. The Nobel prize for physiology and medicine was awarded to the authors of these important discoveries : two biochemists (E.C. Kendall and T. Reichstein) for their work on the adrenocortical hormones, and a rhumatologist (P.S. Henck) for the therapeutic use of cortisone.

In 1955, T. Reichstein actively participated in the isolation and the synthesis of aldosterone, a powerful mineralocorticoid, the last hormone of the adrenal cortex to be discovered.