

LA DÉCOUVERTE DES CORTICOÏDES

Charles Oliver et Michel Kasbarian (Marseille)

Introduction

Les glandes surrénales sont constituées de deux parties : la médullosurrénale, zone interne, qui sécrète l'adrénaline et le cortex surrénal, zone externe, qui sécrète les corticostéroïdes. Ces derniers, appelés plus simplement corticoïdes, comprennent les minéralocorticoïdes qui maintiennent l'équilibre hydroélectrolytique et la pression artérielle et les glucocorticoïdes qui maintiennent l'équilibre glucidique et protidique. Ces hormones ont été identifiées au milieu du XXe siècle. .

Dès le XIXe siècle, les travaux d'un physiologiste et de deux cliniciens avaient fait suspecter leur existence. En 1856, le physiologiste Charles-Édouard Brown-Séquard (1817–1894) avait montré qu'après surrénalectomie bilatérale, les rats ne survivaient en moyenne que 12 heures et il en avait conclu que les corticosurrénales étaient indispensables à la vie. Un an plus tôt, en 1855, Thomas Addison (1795–1860), un médecin anglais, avait décrit une maladie due à des lésions des glandes surrénales, associant amaigrissement, asthénie, hypotension artérielle et évoluant vers la mort. Une maladie qui porte son nom et qu'à la fin du siècle, un médecin américain, William Osler (1849–1919), traita avec succès par des extraits de glandes surrénales. A partir des années 1920, des extraits surrénaux furent préparés et commercialisés pour traiter la maladie d'Addison avec des résultats variables. L'ensemble de ces résultats suscitèrent la recherche d'hormones dans les extraits des corticosurrénales (1).

Isolement et synthèse des corticoïdes

Dans les années 1930, deux chercheurs isolèrent séparément plusieurs stéroïdes de centaines de kilogrammes de glandes surrénales bovines, le Dr Edward C. Kendall à la Mayo Clinic et le docteur Tadeus Reichstein à l'Institut Polytechnique de Zurich. Plusieurs composés furent extraits et purifiés, 28 dans le laboratoire de Kendall, 29 dans le laboratoire de Reichstein. Plusieurs composés, identiques, avaient été isolés dans les deux groupes, les composés A, B, E, F selon la nomenclature de Kendall (2).

En 1937, Reichstein isola et synthétisa un autre stéroïde, la désoxycorticostérone, dotée d'une activité minéralocorticoïde (Figure 1). Le déménagement de Reichstein de Zurich à Bâle, où il sera nommé Professeur à la Faculté de pharmacie l'année suivante, facilita ses contacts avec les laboratoires Ciba-Geigy qui commercialisèrent ce stéroïde. La désoxycorticostérone corrigea les troubles hydroélectrolytiques, l'hypotension

artérielle de la maladie d'Addison et maintint en vie la plupart des patients. Ceux-ci restaient fatigués et durent attendre la disponibilité d'un stéroïde à action glucocorticoïde pour retrouver un bon état général. J.F. Kennedy, futur président des Etats Unis chez qui le diagnostic de maladie d'Addison avait été porté en 1947, bénéficia de ce traitement.

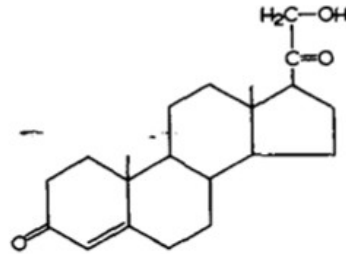


Figure 1 : Structure de la désoxycorticostérone

En 1940, Kendall et Reichstein n'avaient pu, malgré leurs efforts, synthétiser un des composés A, B, E, F dont ils avaient testé l'activité sur des animaux. C'est alors qu'en 1941, durant la seconde guerre mondiale, il fut rapporté, dans une conférence à l'Université de Yale, que l'Allemagne achetait de grandes quantités de glandes surrénales bovines en Argentine pour en préparer des extraits qui étaient administrés aux pilotes de la Luftwaffe afin d'accroître leur performance et leur résistance. Cette rumeur, démentie par la suite (en fait, les pilotes allemands prenaient de la pervitine ou de la benzedrine, des dérivés de l'amphétamine), stimula les recherches sur la synthèse des hormones corticosurrénales. Lorsque les États-Unis entrèrent en guerre en décembre 1941, le Conseil national de la recherche fixa trois objectifs : la synthèse de pénicilline et d'antipaludéens bien sûr, mais aussi celle des hormones corticosurrénales. Pour ce dernier objectif, il associa à la Mayo Clinic plusieurs universités, Harvard, Princeton, Columbia et les laboratoires Merck.

Le composé A fut le premier composé synthétisé dans le laboratoire de Kendall, avec quelques difficultés, une quarantaine d'étapes étant nécessaire à sa préparation. Hélas, le composé avait peu d'effet sur les animaux surrénalectomisés et il était inactif chez l'homme. En 1943, intervint un jeune chimiste, le Dr Lewis Hastings Sarett (Figure 2).



Figure 2 : Dr Lewis Hastings Sarett (1917-1999), chimiste, laboratoires Merck

L.H. Sarett avait rejoint les laboratoires Merck, motivé par l'implication de ce laboratoire dans le projet gouvernemental sur la synthèse des corticostéroïdes. Après un séjour de trois mois dans le laboratoire du Dr Kendall qui travaillait sur le composé E, il poursuivit ses travaux à son retour chez Merck, en maintenant une collaboration étroite avec Kendall. En 1947, L.H. Sarett réussit la synthèse du composé E (Figure 3) et en mai 1948, il en prépara plusieurs grammes. Au début de l'été, le produit fut administré avec succès à un patient atteint de maladie d'Addison.

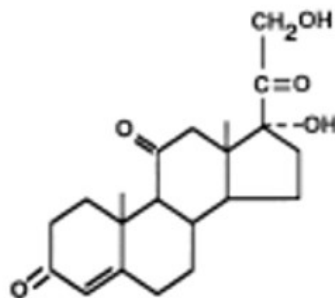


Figure 3 : Structure du composé E (cortisone)

A cette époque, les laboratoires Merck avaient investi plus de 13 millions de dollars sur le projet. Certes, le composé E venait d'être synthétisé, mais il ne devait être prescrit que dans la maladie d'Addison, peu fréquente. Lors d'une réunion des chercheurs à New York, en avril 1948, Kendall perçut une baisse d'intérêt des laboratoires Merck et il craignait que leur projet sur les corticostéroïdes ne soit bientôt abandonné. Une crainte que les événements de l'été 1948 allaient dissiper (3).

Traitement de la polyarthrite rhumatoïde par les corticoïdes

A la Mayo Clinic, le docteur Philip Hench s'intéressait depuis 1923 à la polyarthrite rhumatoïde (PR). Il avait noté une amélioration, voire une régression totale des symptômes arthritiques graves chez des patients atteints d'hépatite avec ictère. Il en était de même de la grossesse. Hench avait émis

l'hypothèse qu'une substance inconnue (qu'il appela substance X) était à l'origine de la diminution de la gravité des symptômes de la PR. Pendant des années, Hench chercha cette substance X. La diminution des symptômes pendant la grossesse évoquait la responsabilité d'une hormone stéroïdienne. Il s'était rapproché de Kendall dont le laboratoire était sur le même site (Figure 4).



Figure 4 : De droite à gauche, CH Slocumb, HF Polley(médecins collaborateurs de Hench), EC Kendall et PS Hench dans le laboratoire de la Mayo Clinic.

En juillet 1948, Mme G., 29 ans, fut hospitalisée, elle avait une PR très sévère, elle était confinée au lit et au fauteuil, souffrait beaucoup et refusait de quitter l'hôpital avant d'être soulagée. Hench contacta Kendall et tous deux décidèrent de tenter un traitement par le composé E. Le 21 septembre 1948, débuta le traitement de Mme G (0 mg de composé E, deux fois par jour, par injection intramusculaire). A partir du troisième jour, elle ressentit une amélioration ; le quatrième jour, sa douleur et sa raideur avaient disparu, elle rendait visite à d'autres patients pour montrer ses progrès. Le 28 septembre, elle n'avait plus aucune douleur et elle alla faire 3 heures de shopping dans le centre-ville de Rochester. *Je ne me suis jamais sentie aussi bien de ma vie (4)*. Un miracle s'était produit à la Mayo Clinic.

Dès lors, les laboratoires Merck préparèrent une quantité suffisante de composé E pour les essais cliniques de Hench et de ses collègues, les docteurs Charles H. Slocumb et Howard F. Polley. Les essais cliniques de la Mayo Clinic et de plusieurs grands hôpitaux américains confirmèrent l'efficacité du composé E. Les médecins notèrent aussi la réapparition des symptômes arthritiques dès l'arrêt du traitement. Il était donc nécessaire d'administrer le traitement de

façon continue et d'adapter la posologie afin d'en réduire les effets secondaires, modifications morphologiques avec une surcharge graisseuse à la partie supérieure du corps, hypertension artérielle, ostéoporose...

Hench et Kendall nommèrent le composé E, cortisone afin d'éviter la confusion avec la vitamine E. Les autres composés furent aussi nommés, le composé F devint le cortisol, le composé B, la corticostérone. Les besoins en cortisone augmentèrent rapidement, les laboratoires Merck ne purent, seuls, répondre à la demande. Une coopération de recherche fut créée entre la Mayo Clinic et les laboratoires Merck, Organon, Schering et Ciba pour produire plus de cortisone.

Le statut de la cortisone avait changé, elle n'était plus seulement une hormone comme la thyroxine ou l'insuline avec une action bien définie, elle était aussi un agent thérapeutique dont les indications devaient se multiplier les années suivantes.

Le prix Nobel, Les lauréats

1950, le prix Nobel de physiologie ou médecine fut remis à Edward C Kendall, Tadeus Reichstein et Philip S Hench pour leur *découverte des hormones du cortex surrénal, de leurs structures et de leurs actions biologiques* (Figure 5).



Figure 5: Les lauréats du prix Nobel de physiologie ou médecine 1950

E. C. Kendall, de la thyroxine aux stéroïdes (5)

Edward Calvin Kendall est né en 1886 à South Norwalk dans le Connecticut. Il fait ses études à l'Université Columbia à New York où il obtient en 1909 un

PhD. Il est ensuite recruté par Parke Davis & Co pour travailler sur l'identification des hormones thyroïdiennes. Un projet qu'il poursuit en 1911 au St Luke's Hospital et en 1914 au Mayo Foundation à Rochester, Minnesota. C'est là qu'il isole la thyroxine. A partir de 1930, il isole et caractérise les hormones de la corticosurrénale. Il isole plusieurs stéroïdes, parmi lesquels la cortisone. A la fin des années 1940, sa collaboration avec Philip Hench amène à la découverte des effets de la cortisone sur la PR. Il reçoit le prix Nobel en 1950. A sa retraite de la Mayo Clinic en 1951, il devient Visiting Professor à Princeton University jusqu'à son décès en 1972.

T. Reichstein, des arômes du café aux stéroïdes (6)

Tadeusz Reichstein est né à Wloclawek (Pologne) dans une famille juive polonaise. Il fait ses études à l'Ecole Polytechnique Fédérale de Zurich, (EPFZ) où sa famille a émigré. Ingénieur chimiste, il étudie les substances aromatiques du café en collaboration avec l'industrie jusqu'en 1931. En 1929, il est nommé chargé de cours et en 1934, Professeur à l'EPFZ. Après 1931, il isole plusieurs composés des glandes surrénales dont la cortisone et la désoxycorticostérone. En 1938, il est nommé Professeur de Pharmacologie Chimique et Directeur de l'Institut Pharmaceutique de Bale. Il reçoit le prix Nobel en 1950. En 1953, il isole et synthétise, avec Wettstein, l'aldostérone, l'hormone minéralocorticoïde naturelle. Il est aussi connu pour avoir mis au point une méthode de synthèse de la vitamine C permettant sa production à grande échelle. Il décède à l'âge de 99 ans.

P.S. Hench, de la rhumatologie clinique au prix Nobel (7)

Philip Showalter Hench est né en 1896 à Pittsburgh. Après des études au Shadyside Academy de Pittsburgh et au Lafayette College à Eaton en 1912, il fait des études de médecine à l'Université de Pittsburgh. Docteur en médecine en 1920, il est assistant en médecine à la Mayo Clinic de 1923 à 1925, puis chef du département de rhumatologie de l'hôpital Sainte Marie et assistant Professeur. En 1928-1929, il séjourne en Allemagne, à l'Université de Fribourg et à l'Université Ludwig Maximilians à Munich. A son retour à la Mayo Clinic, il est nommé Professeur associé, puis Professeur en 1947. Dès 1923, Hench s'est intéressé à la PR. Il en a observé la régression chez des patients atteints d'un ictère et chez des femmes enceintes. Il suspecte l'intervention d'une substance X à l'origine de ces rémissions. Après 1948, il démontre avec E.C. Kendall un effet spectaculaire de la cortisone sur les signes inflammatoires de la PR. Prix Nobel en 1950, il prend sa retraite en 1957. Il décède en 1965.

Après le prix Nobel

E. C. Kendall partagea le montant du prix Nobel avec le docteur Vernon R

Mattox, un biochimiste qui l'avait aidé dans ses travaux, en particulier en triplant le rendement de la purification du composé E.

P.S. Hench partagea également le montant du prix Nobel avec les docteurs Charles Slocumb et Howard Polley, rhumatologues à la Mayo Clinic qui avaient activement participé à l'essai clinique de la cortisone dans la PR. Les trois médecins donnèrent chacun une partie de la somme à Sœur Mary Pantaleon, infirmière en chef de l'hôpital Sainte Marie pour la remercier de son dévouement dans le traitement par la cortisone des patients atteints de PR (Figure 6). Ils souhaitaient lui permettre de se rendre à Rome et c'est ce qu'elle fit en 1932, elle se rendit à Rome accompagnée de sœur Mary Brigh et eut une audience avec le pape Pie XII (4).



Figure 6 : Sœur Mary Pantaleon

Les corticoïdes en thérapeutique en 2025

Aujourd'hui, on sait que le cortisol est l'hormone active. La cortisone est inactive ; lorsqu'elle est administrée à l'homme, elle est transformée en cortisol, biologiquement actif, au niveau du foie par une enzyme, la 11 β hydroxydeshydrogenase 1 (11 β HSD1) (Figure 7).



Figure 7 : Transformation de cortisone en cortisol par la 11 β hydroxystéroïde deshydrogenase de type 1 (11 β HSD1)

Traitement de la maladie d'Addison

Actuellement, le glucocorticoïde naturel, le cortisol (Hydrocortisone) est utilisé dans le traitement substitutif de la maladie d'Addison. Un minéraloïde de synthèse, la 9 α fludrocortisone est administrée par voie orale (le minéralocorticoïde naturel, l'aldostérone découvert en 1953 par Wettstein et Reichstein, n'a pu être synthétisé à grande échelle). La désoxycorticostérone injectable, initialement utilisée, n'est plus prescrite chez l'homme.

A la fin des années 1960, à la commercialisation de la 9 α fludrocortisone, les laboratoires Ciba Geigy décidèrent de ne plus commercialiser la désoxycorticostérone au grand dam des vétérinaires qui l'utilisaient pour traiter l'insuffisance surrénale des chiens, une pathologie relativement fréquente. Il y eut même une intervention du président des Etats Unis, Ronald Reagan dont la fille possédait un chien souffrant de cette pathologie. Les laboratoires Ciba- Geigy (devenus Novartis ultérieurement) acceptèrent d'en poursuivre la production à usage vétérinaire.

Dans l'insuffisance surrénale post-corticothérapie ou d'origine hypophysaire, la fonction minéralocorticoïde n'est pas affectée et le traitement est limité à la prise d'hydrocortisone.

La thérapeutique des pathologies inflammatoires, de l'allergie...

Il a été montré que les glucocorticoïdes avaient plusieurs actions, antiinflammatoires, antiallergiques, immunosuppressives... Leurs indications thérapeutiques ont été étendues au-delà de la PR, à plusieurs pathologies, l'asthme, les bronchopathies, le choc anaphylactique, le lupus... Des glucocorticoïdes de synthèse ont été préparés afin d'augmenter leurs effets bénéfiques, antiinflammatoires, antiallergiques ... et de diminuer leurs effets délétères, métaboliques, (surcharge graisseuse, hypertension artérielle, ostéoporose...). En 1954, la prednisone (Cortancyl) et la prednisolone (Solupred) ont été préparées en insérant une deuxième double liaison sur l'anneau A de la cortisone et du cortisol, respectivement (Figure 8). D'autres glucocorticoïdes de synthèse ont été préparés, la méthylprednisolone (Medrol) par l'ajout d'un radical méthyl, la bétaméthasone (Betnesol), la dexaméthasone (Dectancyl) par l'ajout d'un halogène (8)... Différentes formes de ces glucocorticoïdes de synthèse sont disponibles, pour des traitements par voie orale, parentérale, locale, (intra-articulaire, par inhalation, pommade...).

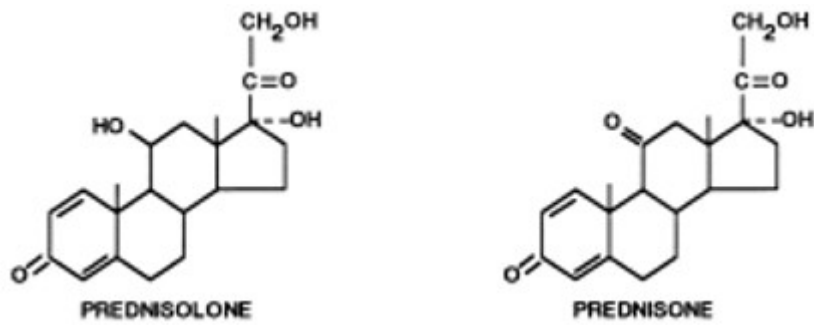


Figure 8 : Structure de la Prednisolone et de la Prednisone

Conclusion

Dans les années 1940, la découverte des hormones corticosurréaliennes, minéralocorticoïdes et glucocorticoïdes a permis de traiter et sauver la vie des patients atteints de la maladie d'Addison. Avec la mise en évidence de leur activité antiinflammatoire dans la PR, les glucocorticoïdes ont acquis une autre dimension, ils sont devenus aussi des médicaments dont les indications ont été étendues à de nombreuses pathologies. Un progrès thérapeutique réalisé grâce aux compétences de trois chimistes (E.C.Kendall, T. Reichstein, L.H. Sarett) , à l'intuition d'un clinicien (P.S. Hench) et à l'investissement d'un laboratoire pharmaceutique (Merck & Co).

REFERENCES

1. Chast F. Histoire de la corticothérapie. La revue de médecine interne 2013 ; 34 : 258-263.
2. Kendall EC. Hormone of the adrenal cortex. Bull N Y Acad Med. 1953; 29: 91-100
3. Burns CM. The History of Cortisone Discovery and Development. Rheum Dis Clin North Am. 2016 ;42::1-14
4. W Bruce Fye Center for the history of medicine. Archives de la Mayo Clinic à Rochester. Discovery of cortisone. Finding substance X : the team that created cortisone ((26 min film)
5. Kaouache N, Nouri N. Edward Calvin Kendall: A Pioneer in Biochemistry and Endocrinology. Cureus. 2024; 16):e 69420
6. Grzybowski A, Pietrzak K. Tadeusz Reichstein (1897-1996): a cofounder of modern steroid treatment in dermatology. Clin Dermatol. 2012 ;30 :243-247
7. Philip S. Hench – 1950 Nobel Laureate. Mayo Clinic Proc. 2001; 76 / 1073
8. Hillier SG. Diamonds are forever: the cortisone legacy. J Endocrinol. 2007; 195 :1-6