

LA DÉCOUVERTE DES STÉROÏDES SEXUELS

Charles Oliver et Michel Kasbarian (Marseille)

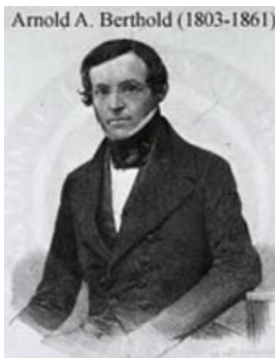
Introduction

Les stéroïdes sexuels comprennent les hormones sécrétées par les testicules, les androgènes dont la testostérone est le principal et les hormones ovariennes, les œstrogènes dont l'œstradiol est la principale et la progestérone. Les physiologistes et les médecins ont démontré leur rôle dans la deuxième partie du XIXe siècle. De la fin du XIXe siècle jusqu'aux années 1940, des injections d'extraits testiculaires et des greffes de testicules ont été pratiquées chez l'homme avant l'isolement, la synthèse des hormones sexuelles.

Mise en évidence de la sécrétion de substances biologiquement actives par les testicules et les ovaires

En 1849, Arnold Adolph Berthold (1803-1861), médecin et physiologiste à l'université de Göttingen utilisa les outils de base de l'endocrinologie expérimentale, l'exérèse et la réimplantation des glandes endocrines pour démontrer le rôle de la sécrétion testiculaire..

Arnold Adolf Berthold



En effet, Berthold montra que la castration des coqs était suivie d'une atrophie de la crête et d'une diminution de l'intensité du chant, de l'agressivité et de l'intérêt pour les poules. L'implantation intra-abdominale de testicules à ces chapons corrigeait ces altérations, ils chantaient beaucoup, se battaient souvent entre eux, ils montraient un penchant normal pour les poules et leurs crêtes avaient repris un volume normal. A l'autopsie, les testicules implantés étaient bien vascularisés. Berthold en conclut que ces effets devaient être causés par une substance produite par les testicules, libérée dans la circulation sanguine et agissant sur l'ensemble de l'organisme. Il a donc été le premier à postuler un effet humoral des testicules et il est donc largement reconnu comme le *père de l'endocrinologie*. Il fallut attendre 1905 pour que Edward Henry Starling utilise le mot hormone, mais la substance décrite par Berthold avait les caractéristiques d'une hormone. Les travaux de Berthold n'ont pu être reproduits et ont été critiqués au sein même de son université. Il fallut attendre

près d'un demi-siècle pour qu'ils soient reconnus et confirmés par plusieurs équipes.

Emil Knauer



En 1896, Emil Knauer (1867-1935), gynécologue et obstétricien autrichien de 29 ans, excisa les ovaires de lapines adultes, puis les réimplanta à différents sites chez les mêmes animaux. La réimplantation des ovaires permit de prévenir l'atrophie de l'utérus après ovariectomie. Knauer avait émis l'hypothèse que les ovaires adressaient un certain type de substance vers l'utérus via la circulation sanguine.

Des essais thérapeutiques avant la découverte des hormones

Les essais ont été essentiellement réalisés chez l'homme pour qui l'apport d'hormones mâles devait lutter contre les effets du vieillissement et restaurer la puissance sexuelle. Plusieurs médecins ou chirurgiens réalisèrent ces traitements en France, dans le reste de l'Europe, aux Etats Unis, en Amérique latine... Deux techniques ont été utilisées, les injections d'extraits testiculaires dont Charles-Edouard Brown Sequard fut le précurseur au Collège de France et les greffes de testicules dont deux chirurgiens, John R Brinkley aux Etats Unis et Samuel Serge Voronoff en France furent les promoteurs.

Les injections d'extraits de testicules d'animaux



Charles-Edouard Brown Sequard (1817-1894) était né en 1817 dans l'île Maurice, d'un père américain, capitaine de vaisseau, disparu en mer avant sa naissance et d'une mère mauricienne d'origine française, Charlotte Sequard, couturière. Il avait la nationalité anglaise, l'île Maurice étant anglaise depuis 1810. A 19 ans, il déménagea avec sa mère à Paris. Etudiant en médecine, externe des hôpitaux, il intégra un laboratoire de

physiologie pour faire de la recherche. Docteur en médecine en 1846, il continua ses travaux de recherche, n'exerçant la médecine que pour subvenir à ses besoins. En 1852, il se rendit aux Etats Unis, muni d'une lettre de recommandation du Professeur Broca, pour enseigner à l'université de

Pensylvanie, à New York et à Boston. Ensuite, il occupa, jusqu'en 1878, différents postes de Professeur de physiologie ou de neurologie dans plusieurs universités et hôpitaux, aux Etats Unis (en Virginie, à Harvard, à New York), en Angleterre (hôpital de neurologie de Londres), à Paris (département de pathologie expérimentale et comparée). Il était instable et déménageait dès qu'un poste ne lui donnait pas entière satisfaction. Il eut une activité scientifique intense, notamment en neurologie et en endocrinologie. En neurologie, il a donné son nom au syndrome qui réunit les conséquences cliniques de la lésion de l'hémi-moelle épinière. En endocrinologie, il avait montré, en 1856, (un an après la description de la maladie d'Addison) que les animaux (rats, lapins, chiens) mouraient après surrénalectomie bilatérale et qu'ils survivaient s'ils étaient transfusés avec le sang d'un animal intact. Dans une conférence à Paris en 1869, il déclara que *les glandes avaient une sécrétion interne, qu'elles déversaient dans le sang des produits utiles, si ce n'est essentiels qui agissent sur des sites éloignés de leur lieu de production*. Il en avait conclu que l'administration d'extraits de glandes endocrines pouvait corriger des déficits hormonaux, une pratique appelée organothérapie.

En 1878, savant reconnu et expérimentateur renommé, il succéda, après avoir été naturalisé français, à Claude Bernard à la chaire de médecine du Collège de France. C'est là qu'il préconisa des séries d'injections sous-cutanées d'extraits testiculaires pour traiter l'impuissance et la diminution des activités physiques et intellectuelles liée au vieillissement. A l'âge de 72 ans, il effectua ce traitement sur lui-même avec un bon résultat sur ses capacités physiques et intellectuelles, résulta qu'il rapporta dans *The Lancet* *The effects produced in man by subcutaneous injection of a liquid obtained from the testicules of animals*, *The Lancet*, 20 juillet 1889). Les extraits testiculaires étaient préparés au laboratoire de médecine du Collège de France et expédiés aux médecins et aux patients en France et en Europe. Brown Sequard ne retirait aucun bénéfice de cette



activité, les produits étaient donnés à titre gracieux. Ne supportant pas l'hiver parisien, il se réfugiait à Nice d'où il commandait à d'Arsonval, son adjoint (et successeur à la chaire de médecine du Collège de

France) de préparer quantité d'extraits testiculaires de différents animaux, chiens, lapins, cobayes. Son traitement avait beaucoup de succès, des célébrités y avaient recours. Mais, bientôt ce traitement fut critiqué dans les

milieux scientifiques, discuté, raillé par la presse, les chansonniers. Pour certains, Brown Sequard était un farfelu, voire un charlatan. Néanmoins, il conseilla son traitement jusqu'à son décès en 1894.

Des extraits de testicules de taureaux ont été aussi préparés et commercialisés par plusieurs compagnies pendant de nombreuses années, le Testifortan, un mélange d'extraits testiculaires et d'yohimbine, l'Okasa, l'Androstin des laboratoires Ciba Geigy. Ces préparations, comme celles de Brown Szquard , ne pouvaient avoir qu'un effet placebo ; en effet, il a été établi plus tard que les testicules ne stockent pas la testostérone, ils en contiennent mille fois moins qu'ils n'en sécrètent quotidiennement.

Les greffes de testicules d'animaux



John Richard Brinkley (1885-1942) était né en Caroline du Nord. Etudiant en médecine, il ne termina pas ses études et il acheta un diplôme de médecin au Kansas City Eclectic Medical University, une pratique pour le moins étrange. Personnage sulfureux, il fit des centaines de greffes de testicules de bouc à des hommes souffrant d'impuissance. Il acquit une certaine renommée, eut les honneurs de la presse avant d'être critiqué, d'être traité d'escroc et de se voir retirer l'autorisation de pratiquer la médecine. Ses interventions chirurgicales avaient été compliquées par des infections, par plusieurs décès. Il créa ensuite une station de radio au Mexique et il fit de la politique, manquant de peu d'être élu gouverneur du Kansas à deux reprises. Il avait fait fortune grâce à ces différentes activités avant de finir ruiné par les procès issus de ses escroqueries.



Samuel Serge Voronoff (1866-1951) était d'une autre trempe, il avait une solide formation médicale et scientifique. Né en Russie dans une famille juive, il émigra, à 18 ans à Paris où il fit des études de médecine. Docteur en médecine à 27 ans, naturalisé français l'année suivante, il exerça la médecine pendant deux ans avant de partir au Caire comme chirurgien du Khedivat. Il resta 14 ans en Egypte où il était très apprécié, il y créa une revue de médecine et de chirurgie, organisa le service de santé et créa

un hôpital. A son retour, il s'installa à Nice. Après un séjour à New York et la rencontre d'Alexis Carrel qui l'initia aux techniques de transplantation, il mit au point des techniques de greffe sur l'animal dans le laboratoire de physiologie du Collège de France dont il était le directeur adjoint. Il fit ensuite quelques greffes de thyroïde et d'os chez l'homme, avant de faire des greffes de testicules, à grande échelle. Il greffait des testicules de singes dans le scrotum, sous l'albuginée, au contact du testicule du receveur. Il acquit rapidement une grande notoriété et pratiqua plus de 500 greffes en quelques années, beaucoup d'hommes voulant retrouver la vigueur de leur jeunesse ! Il y avait parmi eux des célébrités, Emile Zola, Alphonse Daudet en auraient fait partie.... Il y avait quelques complications, une fièvre à 39°C transitoire, plus rarement un hématome ou une intolérance à la greffe. Voronoff avait besoin de beaucoup de testicules de singes pour ses greffes. Il n'hésita pas, il possédait une ferme à Grimaldi près de Menton, il y installa un élevage de singes !

En 1940, il partit en Amérique du Sud pour fuir le nazisme. A son retour, n'opéra plus, sa ferme avait été détruite, les greffes de testicules étaient critiquées, ; de savant, le docteur Voronoff était devenu un charlatan, sa technique était comparée à de la sorcellerie, à de la magie. .

Les injections d'extraits testiculaires et les greffes de testicule étaient des erreurs médicales à la lumière de nos connaissances actuelles sur le faible stockage testiculaire et le rôle de la testostérone. De plus, elles n'étaient pas d »nuées de risque, infections, rejet des greffes hétérologues...

Isolement, purification et synthèses des stéroïdes sexuels

Les hormones ovariennes ont été isolées les premières, le prégnandiol, un métabolite de la progestérone en 1928 et l'œstrone en 1929. Les hormones testiculaires ont été isolées à partir de 1931. Ces hormones sont des stéroïdes, composés dont la structure chimique fut établie à cette période, une structure en quatre anneaux, le quatrième comportant cinq atomes de carbone.

Les hormones ovariennes

L'œstrone fut isolée et cristallisée en 1929 par trois chercheurs, deux d'entre eux en collaboration avec l'industrie pharmaceutique, Adolf Butenandt (Laboratoire de Chimie de l'Université de Göttingen) à partir d'urines de juments gravides fournies par les laboratoires Schering et Ernst Laqueur (Laboratoire de pharmacothérapie de l'Université d'Amsterdam) à partir d'urines de juments gravides fournies par les laboratoires Organon.

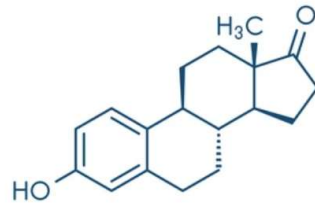


Schéma 1 Œstrone

Le troisième chercheur était Edward Adellbert Doisy, chimiste formé à l'université d'Harvard, il travaillait sur la purification de l'insuline à l'université Washington de Saint Louis (Missouri). Dans la même université, Edgar Allen, biologiste, avait montré une corrélation entre les modifications histologiques des follicules ovariens et de la muqueuse utérine. Il en avait conclu que les ovaires sécrétaient une ou des hormones agissant à distance sur l'utérus, mais il n'avait pas les moyens de le prouver. Le covoiturage avec Doisy allait résoudre le problème. Doisy avait une Ford Model T, Allen n'avait pas de voiture. Les deux hommes firent matin et soir le trajet aller-retour entre l'université et leurs domiciles. Vous devinez la suite, ils échangèrent sur leurs recherches, leurs projets et Doisy fut convaincu de l'intérêt du projet d'Allen. Avec l'accord et le soutien financier du doyen de l'université, il abandonna son projet sur l'insuline pour l'isolement des œstrogènes, d'abord à partir d'ovaires de truie, puis d'urines de femmes enceintes. Après l'œstrone. Il isola et purifia en 1931 l'œstriol, un œstrogène produit par le placenta. En 1940, il isola l'œstradiol et l'œstriol. L'œstradiol est le principal œstrogène, douze fois plus actif que l'œstrone et quatre-vingt fois plus actif que l'œstriol.

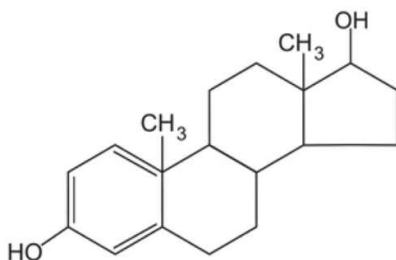


Schéma 2 Œstradiol

La progestérone fut isolée en 1934 par Butenandt au Technical University de Danzig, son métabolite le prégnandiol avait été isolé par Guy Frederick Maman en 1928.

Les androgènes

En 1931, Butenandt, alors à l'université de Göttingen, isola 15 mg

d'androstérone à partir de 15 000 litres d'urines fournies par de jeunes policiers berlinois. Butenandt était convaincu que l'androstérone était le principal androgène naturel.

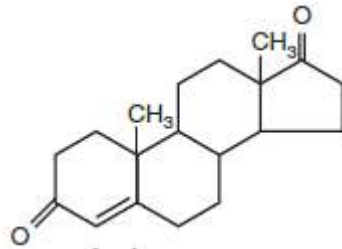


Schéma 3 Androstenedione

En 1935, Ernst Laqueur de l'université d'Amsterdam et de la compagnie pharmaceutique Organon (spécialisée dans l'extraction d'hormones à partir de glandes animales) isola à partir de 100 kg de testicules de taureaux, 10 mg d'un autre androgène, plus actif que l'androstérone, qu'il nomma *testostérone* ».

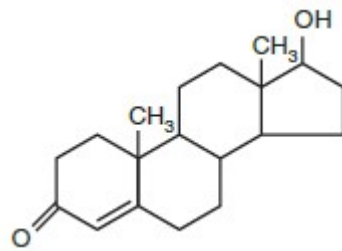


Schéma 4 Testostérone

La même année, Butenandt, alors à l'université de Gdansk et Leopold Ruzicka à Zurich réalisèrent la synthèse chimique de la testostérone. Toujours la même année, Laqueur démontra que les testicules de l'homme adulte ne stockaient que quelques microgrammes de testostérone alors qu'ils en sécrètent 6 à 8 milligrammes par jour, un résultat qui démontrait que les éventuels effets des injections d'extraits testiculaires et des greffes de testicules n'étaient que des effets placebos.

Les prix Nobel

En 1939, Butenandt et Ruzicka reçurent conjointement le prix Nobel de chimie, Butenandt *pour ses travaux sur les hormones sexuelles (œstrogènes, progestérone et androstérone)* et Ruzicka *pour ses travaux sur les polyméthylènes et les terpènes supérieurs*, ces composés chimiques étant des précurseurs des stéroïdes. Aucun des deux lauréats ne put assister à la cérémonie de remise du prix à Stockholm



Adolf Butenandt (1903-1995)

Adolf Butenandt était né près de Brème en Allemagne. PhD en 1927 après des études de chimie dans les universités de Marbourg et de Gottingen, il fut employé chez Schering, avant d'être nommé Professeur de chimie à l'université de Gottingen, puis à l'Institut technologique de Danzig. En 1936, il était directeur de l'Institut de biochimie de la Kaiser- Wilhelm-Society à Berlin. Prix Nobeil en 1939 pour ses travaux sur les

stéroïdes sexuels, il fut empêché par le régime nazi d'accepter le prix , Hitler avait interdit aux allemands d'accepter un prix Nobel après l'attribution, en 1937, du prix Nobel de la paix à Carl von Ossietzky, un journaliste opposant au régime . Butenandt reçut le prix en 1949, au consulat suédois de Francfort, le diplôme et la médaille, mais pas l'argent, car selon les statuts, l'argent du prix devait être perçu dans un délai d'un an après la nomination. Après 1945, Butenandt fut nommé Professeur de chimie dans les universités d Tubingen, puis de Munich avant de devenir président de l'Institut Max Planck, le plus haut poste dans la recherche allemande.

Leopold Ruzicka (1887-1976)



Leopold Ruzicka était né à Vukovar, alors autrichienne, actuellement croate. Il fit des études de chimie au **Karlsruhe Institute of Technology**. Dans les années 1920 , il travailla sur la structure chimique des parfums et des composés odoriférants d'origine végétale et animale, les terpènes. Après avoir opté pour la nationalité suisse, il fut nommé en 1929 Professeur de chimie organique à l'Ecole Polytechnique fédérale

de Zúrich ; il collabora avec la compagnie pharmaceutique Ciba-Geigy à Bâle et synthétisa la testostérone. Prix Nobel en 1939, il ne put se rendre à Stockholm en raison des troubles causés par le début de la Seconde Guerre mondiale, le prix lui fut remis par l'ambassadeur de Suède en Suisse, en janvier 1940, soit moins d'un an après sa nomination. Dans une conférence en décembre 1945, il explique comment ses recherches sur les terpènes supérieurs l'avaient conduit

aux stéroïdes et à la testostérone, le cholestérol, précurseur des stéroïdes, étant considéré comme un triterpénoïde.

Les oubliés du prix Nobel

Ernst Laqueur et Edward Adelbert Doisy ne furent pas récompensés par le prix Nobel en 1939, Laqueur avait pourtant découvert la testostérone, le principal androgène et Doisy l'œstradiol, le principal œstrogène.



Ernst Laqueur (1860-1947)

Laqueur était né en 1880 et avait grandi près de Breslau (Silésie), à l'époque allemande, actuellement Wroclaw, troisième ville de Pologne. Docteur en médecine en 1906, après des études à Breslau et Heidelberg, il occupa des postes d'assistant à Groningen, Heidelberg et Halle. En 1920, il fut nommé Professeur de pharmacologie à l'université d'Amsterdam. En 1923, il fonda avec deux collègues la compagnie pharmaceutique Organon qui fut le premier producteur européen d'insuline extraite de pancréas de porc. En 1930, il fut naturalisé néerlandais. Lorsque les Allemands envahirent les Pays-Bas en 1940, Laqueur perdit son poste de Professeur en raison de ses origines juives et dut céder ses parts dans Organon. Très affaibli par les privations pendant l'occupation allemande, il ne reprit pas d'activité scientifique à la fin de la guerre. Il décéda en 1947.

Edward A. Doisy (1893-1986)



Edward Adelbert Doisy était né en 1893 à Hume dans l'Illinois. Il obtint en 1916 un master à l'université de l'Illinois à Urbana-Champaign et un doctorat en 1920 à l'[université Harvard](#). Professeur de chimie à l'Université Washington de Saint Louis, il isola à partir de 1930 les œstrogènes, l'œstrone, l'œstriol et l'œstradiol. Il étudia ensuite la vitamine K et en 1943, il partagea le prix Nobel de physiologie ou médecine avec Henrik Dam pour la découverte de la nature chimique de la vitamine K. Il décéda en 1986 à Saint-Louis à l'âge de 93 ans.

Les hormones sexuelles en médecine

Après la découverte des hormones sexuelles, des dosages plasmatiques

sensibles et précis ont été mis au point et la physiopathologie des gonades a été mieux connue. Des traitements ont été mis au point et leurs indications précisées.

La testostérone est administrée depuis plusieurs années par voie intramusculaire sous forme retard toutes les trois semaines. Elle peut être aussi administrée par voie transdermique. L'indication thérapeutique de l'androgénothérapie est limitée au déficit hormonal, d'origine gonadique ou hypophysaire. Elle est inefficace dans le traitement de l'impuissance ou la prévention des effets du vieillissement

Des œstrogènes de synthèse ont d'abord été utilisés dans le traitement des symptômes de la ménopause avant d'être remplacés par l'œstradiol administrée par voie transdermique. Un traitement qui doit être limité dans le temps et dont les contre-indications ont été précisées.

Des œstrogènes et des progestatifs de synthèse ont été utilisées dans la contraception orale à la suite des travaux de Gregory Goodwin Pincus (1902-1967), des chimistes et de l'industrie pharmaceutique. Des pilules oestroprogestatives ont été préparées en associant l'éthinylœstradiol et différents progestatifs de synthèse.

REFERENCES

Nieschlag E, Nieschlag S. Endocrine History: The history of discovery, synthesis and development of testosterone for clinical use. Eur J Endocrinol. 2019; 180: R201-R212.

Simpson E, Santen RJ. Celebrating 75 years of oestradiol. J Mol Endocrinol. 2015; 55:T1-20.

Berche P, Lefrère J-J. Les injections de jouvence du docteur Brown-Sequard, dans Gloires et impostures de la médecine. pp.333-358. Tempus, Ed. Perrin, 2011

Aminoff M.J. The life and legacy of Brown Sequard. Brain 2017; 140 : 1525-1532.

Augier F. Salf E. , Nottet J.B. Le Docteur Samuel Serge Voronoff (1866-1951) ou

"la quête de l'éternelle jeunesse. Medica. Paris Cité. Numerabilis

Knegtmans, P. J. (2013). Ernst Laqueur (1880-1947): The career of an outsider. In A. Maas, & H. Schatz (Eds.), *Physics as a Calling, Science for Society: Studies in Honour of A.J. Kox* (pp. 131-139). Leiden University Press.