

LES SCIENCES ET L'HISTOIRE DE L'ENDOCRINOLOGIE

Charles Oliver, Bernard Vialettes, Bernard Conte-Devolx (Marseille)

L'endocrinologie est l'étude des glandes endocrines et des hormones qu'elles sécrètent dans la circulation sanguine pour agir à distance sur des tissus cibles. L'endocrinologie est une discipline relativement récente. En 1775, Théophile de Bordeu, de l'École de Montpellier, avait conceptualisé que chaque organe émettait des « *émanations* », nécessaires au bon fonctionnement des autres organes. Mais ce n'est qu'à partir du XIXe siècle que des maladies ont été associées à la glande thyroïde, aux glandes surrénales, à l'hypophyse. C'est aussi à cette époque que les physiologistes ont démontré expérimentalement le rôle des glandes endocrines et de leur sécrétion interne selon le principe de « soustraction-restauration ». Ils furent à l'origine de l'émergence du premier schéma conceptuel explicatif et curatif de l'endocrinologie : « une maladie, une glande, un produit de sécrétion, un agent thérapeutique ». L'organothérapie ou ophothérapie a ainsi vu le jour avec ses tâtonnements et vicissitudes. La biologie moléculaire avec ses puissants outils devait améliorer nos connaissances, bouleverser la nosologie et offrir de nouveaux moyens thérapeutiques. Nous insisterons sur le rôle des pionniers de la discipline, de l'élaboration du concept de glande endocrine à l'identification et la synthèse des hormones, ainsi que leur mode d'action sur les tissus cibles.

Les précurseurs, la physiologie

Arnold Adolf Berthold (1803-1861)



Médecin et physiologiste à l'Université de Göttingen, Arnold Adolph Berthold montra en 1849 que la castration de coqs était suivie d'une atrophie de la crête, d'une diminution du niveau 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 leur crête avait repris un volume normal. A l'autopsie, les testicules implantés étaient bien vascularisés. Berthold en conclut que ces effets étaient 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* ». Les travaux de Berthold ont été

critiqués au sein même de son université et il fallut attendre un demi-siècle pour qu'ils soient reconnus et confirmés par plusieurs équipes.

Quelques années plus tard, deux médecins, physiologistes, Claude Bernard et Charles-Edouard Brown-Sequard démontrèrent la réalité et l'importance des sécrétions internes dans l'organisme.

Claude Bernard (1813-1898)



Fils de vigneron, Claude Bernard est né en 1813 à Saint-Julien-en-Beaujolais (Rhône). Après un échec au baccalauréat, il occupa un poste de préparateur en pharmacie à Lyon. Il souhaitait devenir écrivain. Il écrivit une pièce de théâtre qui malheureusement n'eut aucun succès. On lui conseilla de renoncer à une carrière littéraire. Il présenta à nouveau le baccalauréat, cette fois avec succès et il s'installa en 1832 à Paris pour suivre les cours de l'École de médecine. Nommé interne des hôpitaux en 1840, il fut préparateur dans le laboratoire du Collège de France du professeur François Magendie qui l'avait remarqué quand il était passé dans son service à l'Hôtel-Dieu. Docteur en médecine en 1843, il se consacra à l'enseignement et à la recherche. Il fut suppléant du professeur Magendie au Collège de France de 1847 à 1852. En 1854, il fut nommé titulaire de la chaire de physiologie générale de la Sorbonne et en 1855, professeur de physiologie générale au Muséum d'histoire naturelle. La même année, il succédait au professeur Magendie à la chaire de médecine du Collège de France, alors Collège impérial, où il devait enseigner jusqu'à son décès en 1878. C'est dans son laboratoire que Claude Bernard mit au point la technique du foie perfusé et démontra que le foie sécrétait dans le sang le glucose nécessaire aux besoins de l'organisme, établissant pour la première fois la notion de sécrétion interne. Il démontra que le foie avait deux types de sécrétion, une sécrétion externe, celle de la bile dans l'intestin, et une sécrétion interne, celle du glucose dans le sang : *« J'ai appelé sécrétions externes, celles qui s'écoulent au dehors et sécrétions internes celles qui sont versées dans le sang »*.

Claude Bernard réalisa aussi de nombreuses recherches originales sur le curare, l'anesthésie, la régulation de la température corporelle ... Savant de renommée internationale, il posa les bases de la médecine expérimentale dans son ouvrage intitulé *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*. Sa pratique de l'expérimentation animale contraria certainement sa vie familiale, car son épouse et ses filles étaient de ferventes défenseuses de la cause animale, violemment opposées à la vivisection.

Savant de renommée internationale, Claude Bernard est toujours régulièrement cité dans la littérature internationale dès que sont abordés la sécrétion interne, le milieu intérieur ou l'homéostasie. Il décéda en 1878 et eut des funérailles nationales.

Charles-Edouard Brown-Séquard (1817-1894)



La sécrétion interne du foie décrite par Claude Bernard était *nutritive*. Son successeur à la chaire de médecine du Collège de France en 1878, Charles-Edouard Brown-Séquard étendit cette notion aux glandes endocrines. Charles-Edouard Brown-Sequard (1817-1894) était né en 1817 sur 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 où il voulait lui aussi faire une carrière littéraire. Après le rejet de son premier manuscrit, il y renonça et s'inscrivit à l'École de médecine. Pendant ses études, il fit de la recherche expérimentale dans un laboratoire de l'École de médecine, recherche qu'il poursuivit après son doctorat en 1846. Il exerça un peu la médecine pour subvenir à ses besoins. Après un premier séjour aux Etats Unis, il occupa de 1852 à 1878, différents postes de professeur de physiologie ou de neurologie dans plusieurs universités et hôpitaux nord-américains (en Virginie, à Harvard, à New York), anglais (hôpital de neurologie de Londres), et parisiens (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 en physiologie et 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), qu'après surrénalectomie bilatérale, les animaux (rats, lapins, chiens) mouraient et ne survivaient que s'ils étaient transfusés avec le sang d'un animal intact. Dans une conférence à Paris en 1869, il déclarait « *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 glande endocrine pouvait corriger des déficits hormonaux, une pratique appelée organothérapie à son époque.

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 capacités physiques et intellectuelles liée au vieillissement. Les extraits testiculaires étaient préparés dans le laboratoire de médecine du Collège de France et expédiés aux médecins et aux patients en France et en Europe. Ce traitement avait un très grand succès, mais bientôt il fut critiqué dans les milieux scientifiques, contesté, raillé par la presse et les chansonniers. Pour certains, Brown-Sequard était un farfelu, voire un charlatan. Néanmoins, il persista à conseiller 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. Pourtant, ces préparations, comme celles de Brown-Sequard, 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. Il n'en reste pas moins que Brown-Sequard a été à l'origine du traitement hormonal substitutif chez l'homme. A la fin du XIXe siècle, William Osler traita avec succès la maladie d'Addison par des extraits de glande surrénale, un traitement qui sera pratiqué jusqu'à la mise à disposition de la cortisone à la fin des années 1940. L'hypothyroïdie fut traitée par des extraits thyroïdiens, obtenus à partir de thyroïdes de bœuf jusqu'à la commercialisation de la levothyroxine.

La naissance de l'endocrinologie

On ne parlait pas encore de glandes endocrines, mais de glandes « *vasculaires* » ou de glandes « *sans conduit excréteur* ». On ne parlait pas d'hormones, mais de substances sécrétées par ces glandes et agissant à distance sur des organes cibles.

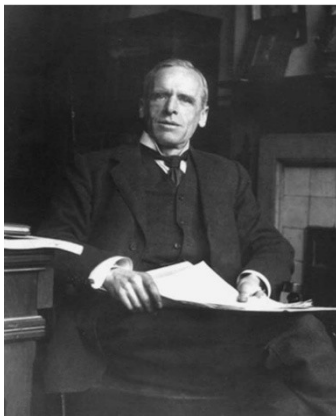


Le terme **endocrine** a été prononcé pour la première fois en 1893 par Edouard Laguesse, Professeur d'histologie à la Faculté de médecine de Lille, dans une communication à la Société de biologie, intitulée "*Sur la formation des îlots de Langerhans dans le pancréas*". Plus tard, E. Laguesse expliqua l'origine de ce néologisme : "*Dès ma première communication sur les îlots pancréatiques en 1893, j'avais été gêné d'avoir toujours à répéter ce qualificatif "à sécrétion interne" et j'étais frappé de la bonne allure et de la simplicité*

des termes holocrine et mérocrine créés par Ranvier. A son exemple je forgeai le

vocable endocrine, de **endo** (en dedans) et de **crine** (je sécrète, je sépare)". En 1925 à Gand, Laguesse concluait : "Je dois m'accuser ici d'avoir, sinon enrichi, du moins surchargé de ce mot la langue française " et il ajoutait : "le terme endocrine devait répondre à une véritable nécessité, si nous en jugeons d'après son succès. L'Italien Diamare l'adopta en 1899 et lui opposa exocrine pour les parenchymes à sécrétion externe. Bientôt il passa dans toutes les langues. On en tira un adjectif endocrinien. Puis parut aux Etats-Unis le journal *Endocrinology* et nous avons aujourd'hui la *Revue Française d'Endocrinologie*. L'endocrinologie est devenue une nouvelle branche de la physiologie et de la médecine ».

C'est à Ernest Henry Starling (1866-1927) que l'on doit le terme hormone : "These chemical messengers, however, or " hormones " (from ὀρμάω, I excite or arouse), as we might call them, have to be carried from the organ where they are produced to the organ which they affect by means of the blood stream and the continually recurring physiological needs of the organism must determine their repeated production and circulation through the body". (Conférence au cours des Croonian Lectures du Royal College of Physicians, 1905). Alors, où Starling a-t-il



trouvé le mot en premier lieu ? Nous disposons d'un indice remarquable. Joseph Needham, éminent biochimiste de Cambridge et érudit chinois a écrit en 1936 un livre d'essais intitulé « *Order and Life* » (Ordre et vie). À la page 80 de cet ouvrage, il utilise le mot « hormone » et fait référence à son origine dans une note de bas de page. Il semble que Starling ait soupé au Caius College, à Cambridge (dont Needham était membre) et qu'il ait discuté avec William Hardy, qui l'avait invité à dîner. Hardy était un éminent biologiste et, au cours de la conversation, les deux hommes ont constaté qu'ils avaient besoin d'un mot pour désigner un agent libéré dans le flux sanguin qui stimule l'activité d'une partie différente du corps. Ils se sont alors tournés vers un collègue, savant helléniste, WT Vesey (une autorité sur le poète grec Pindar) et lui ont posé la question. Celui-ci leur fournit le verbe grec signifiant « exciter » ou "éveiller" (ormao) et, pour citer Needham, « *l'acte était accompli* ». Starling l'a probablement noté dans son carnet de poche et le mot est apparu pour la première fois dans sa conférence croonienne, comme nous l'avons vu plus haut. L'intervalle exact entre le dîner au Caius College et l'apparition du terme « hormone » n'est pas connu, car Needham ne nous donne aucune date pour cette conversation. En fait, la note de bas de page implique que Needham n'était pas lui-même présent ce soir-là, mais qu'il avait entendu l'histoire de la bouche d'un des convives. Et c'est tout ce que nous savons de l'origine de ce mot centenaire que nous tenons pour acquis.

Isolément et synthèse des hormones

Les hormones sont réparties en trois familles selon leur structure chimique : les *hormones dérivées d'acides aminés* (tyrosine) l'adrénaline, la noradrénaline et les hormones thyroïdiennes, les *stéroïdes*, dérivés du cholestérol (hormones sexuelles et corticosurréaliennes) ; les *peptides hormonaux*, la famille la plus vaste. Elle comprend des molécules de taille comprise entre trois acides aminés (Thyrotropin Releasing Hormone) et 198 acides aminés (Prolactine). C'est dans cet ordre que ces hormones ont été successivement isolées et synthétisées. Schématiquement, la plupart des hormones ont été isolées et purifiées entre 1920 et 1950, elles ont été synthétisées à partir de 1950. L'extraction et l'isolement des hormones a nécessité un travail intense et la collecte d'énormes quantités de glandes, plusieurs tonnes de thyroïdes de porc pour la thyroxine et de surrénales de bœuf pour la cortisone, plus de 5 millions d'hypothalamus de mouton pour les neuro-hormones.

1. Les hormones dérivées d'acides aminés

En 1894, Georges Oliver et Edward Schafer rapportèrent la présence d'une substance à activité pressive dans les glandes surrénales. Il s'agissait de l'adrénaline qui fut isolée en 1901 par Jökichi Takamine et Thomas Aldrich, et synthétisée en 1904 par Friedrich Stolz. La dopamine a été synthétisée en 1914 par George Barger.

La thyroxine (T4) a été isolée par Edward Calvin Kendall en 1914 et sa synthèse réalisée par Charles Harrington en 1924. La triiodothyronine (T3) a été identifiée plus tard en 1953 par Jack Gross et Rosalind Pitt-Rivers à Londres et par Jean Roche, Raymond Michel et Serge Lissitzky au Collège de France.

2. Les stéroïdes

Les stéroïdes sexuels furent synthétisés entre 1929 et 1940 : pour les œstrogènes, l'œstrone en 1929, l'œstradiol en 1940 ; pour les progestatifs, la progestérone en 1934 : pour les androgènes, l'androstènedione en 1931 et la testostérone en 1935. Il en est de même des hormones cortico-surréaliennes avec la désoxycorticostérone en 1937 et la cortisone en 1947.

3. Les peptides hormonaux

Les premières hormones peptidiques à être isolées et purifiées furent en 1923 l'insuline et en 1924 la parathormone, mais leur structure a été établie beaucoup plus tard, en 1955 pour l'insuline et en 1961 pour la parathormone. Les hormones post-hypophysaires ont été synthétisées en 1954 pour l'ocytocine et en 1955 pour la vasopressine. Vincent Du Vigneaud reçut le prix Nobel de chimie en 1955 pour

la synthèse de l'ocytocine, premier peptide hormonal à être synthétisé. Les hormones antéhypophysaires ont été isolées et purifiées à partir des années 1940, l'ACTH en 1961 et l'hormone de croissance en 1971. Les hormones hypothalamiques ont été isolées plus tard, à partir de la fin des années 1950. Elles ont été caractérisées et synthétisées dans les équipes de Roger Guillemin et d'Andrew Schally. La Thyrotropin Releasing Hormone (TRH) a été synthétisée la première en 1969, suivie par la somatostatine en 1971, la Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) en 1973, la Corticotropin Releasing Hormone (CRH) en 1981, et la Growth Hormone-Releasing Hormone (GH-RH) en 1982.

Les dosages hormonaux, la régulation des sécrétions hormonales

Des méthodes de dosage biologique, furent mises au point. Elles étaient complexes pour la plupart, de réalisation longue et peu sensibles. Elles ont néanmoins été très utiles pour étalonner les préparations hormonales (définition de l'unité d'insuline) et déterminer les grands mécanismes de régulation des sécrétions hormonales. Par exemple, il a été montré que la sécrétion de plusieurs glandes endocrines, thyroïde, corticosurrénales, gonades était contrôlée par l'hypophyse (A), elle-même sous la dépendance de l'hypothalamus et du système nerveux central(B) et du rétrocontrôle par les hormones qu'elles sécrètent (C).

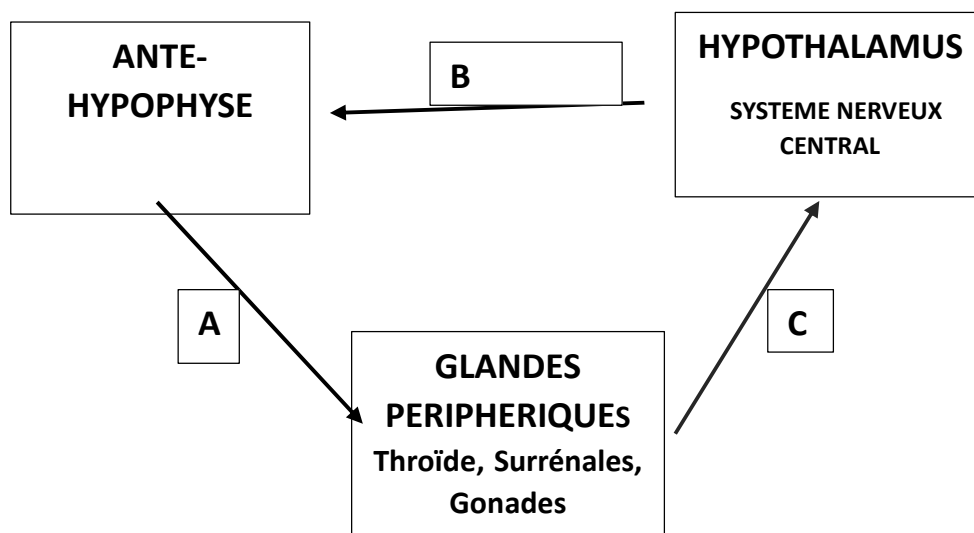


Schéma de la régulation hormonale par l'hypothalamus, le système nerveux central et l'hypophyse.

En 1960, une physicienne, Rosalyn Yalow et un médecin, Solomon Berson ont décrit la méthode de dosage radio immunologique de l'insuline. Cette méthode, appliquée ensuite à l'ensemble des hormones, permettait de mesurer avec précision de très faibles concentrations hormonales (de l'ordre du picogramme) dans un grand nombre d'échantillons. Elle a révolutionné le diagnostic biologique en endocrinologie et a facilité la réalisation de travaux sur la physiologie des glandes endocrines.

Il a été ensuite montré que des substances ayant les mêmes propriétés que les hormones étaient sécrétées par des organes ou tissus en dehors des glandes endocrines classiques : le cœur pour l'Atrial Natriuretic Factor, le tractus gastro-intestinal pour la gastrine et d'autres peptides gastro-intestinaux, le rein pour l'érythropoïétine, les transformations successives par le foie puis le rein du cholécalciférol, conférant un statut de vitamine-hormone à la vitamine D.

Une ère nouvelle avec la biologie moléculaire

De grands progrès ont été réalisés grâce à la biologie moléculaire non seulement sur le plan théorique mais aussi pratique.

Les récepteurs hormonaux

Berthold avait montré en 1849 que les testicules produisaient une ou des substances qui agissaient spécifiquement sur des tissus cibles. Il fallut attendre une centaine d'années pour démontrer que cette action s'effectuait par le biais d'un récepteur capable de capter et de traduire le message hormonal. Entre temps, des observations cliniques de résistance hormonale avaient été décrites, la résistance à la PTH dans le pseudo-hypoparathyroïdisme de Fuller Albright en 1943 et la résistance aux androgènes du testicule féminisant de John Morris en 1953. Ces pathologies évoquaient une anomalie des récepteurs de ces hormones ou un défaut de transduction du message.

La notion de récepteurs cellulaires était connue depuis les travaux du bactériologiste et immunologiste allemand Paul Ehrlich qui, étudiant le sérum anti-toxine diphtérique, formula la théorie des « *chaînes latérales* », présentes sur les surfaces cellulaires et capables de fixer la toxine et de déclencher la production d'anticorps ou d'antitoxines (1897). Parallèlement, le physiologiste de Cambridge John Newport Langley proposa le concept de « *substance réceptive* » pour expliquer les effets de différents agents comme l'adrénaline, la nicotine, la pilocarpine, l'atropine et le curare (1905). Ce concept visionnaire, non étayé par des travaux expérimentaux spécifiques, demeura très discuté dans la communauté scientifique. Il fallut attendre presque 50 ans pour que le pharmacologue Raymond Ahlquist (Augusta, USA) rapporte l'existence de deux

types de récepteurs adrénérgiques alpha et beta, avec des effets différents selon les tissus. L'article qu'il soumit à la revue *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* fut d'abord refusé car jugé incompatible avec les théories du moment ! Quatre ans plus tard, Rachmiel Levine (*Michael Reese Hospital, Chicago, USA*) montrait que l'insuline agissait au niveau des membranes des tissus cibles pour faciliter la pénétration des sucres. Cette expérience fondatrice suggérait l'existence de récepteurs membranaires susceptibles de reconnaître et transmettre le message insulinaire.

Il fallut attendre la possibilité de marquage des hormones par des isotopes radioactifs pour identifier des récepteurs spécifiques. Le récepteur de l'œstradiol fut identifié en 1958 par Elwood Jensen, Professeur de chimie organique à l'université de Chicago. Il s'était formé dans les années 40 à la chimie des stéroïdes à Zürich (Suisse). Il intégra ensuite le futur *Ben May Laboratory for Cancer Research* (Université de Chicago). A l'époque, on pensait que les effets de l'œstradiol impliquaient une action enzymatique, Jensen montra qu'il n'en était rien et qu'il agissait après fixation sur des récepteurs nucléaires. Il plaisantait plus tard en racontant que sa volonté de sortir des sentiers battus lui était venue d'une expérience personnelle au mont Cervin en Suisse qu'il avait gravi avec un guide. Peu expérimenté, il s'était étonné que ce célèbre sommet n'ait été vaincu que tardivement. On lui expliqua que les premières tentatives avaient été effectuées sur un autre versant, plus ardu. Il en avait déduit que les « approches alternatives » devaient être également utiles en science comme en alpinisme. Jensen avait bénéficié de l'acquisition par son laboratoire d'un appareil permettant de marquer les stéroïdes avec du tritium. En signalant de cette manière l'œstradiol, il put montrer que l'action de l'œstradiol sur l'utérus de rat ne s'accompagnait pas d'une modification de la molécule stéroïde mais était secondaire à sa liaison à une protéine intracellulaire qui de ce fait acquérait les propriétés d'un facteur de transcription. Cette découverte et ses travaux ultérieurs devaient lui voir attribuer en 2004 le prestigieux Prix Lasker pour la recherche médicale. Il avait ainsi ouvert la voie à la découverte des récepteurs nucléaires qui fixent les hormones lipophiles, stéroïdes cortico-surréniens et sexuels, hormones thyroïdiennes. Les complexes hormone-récepteur agissent sur la régulation de l'expression des gènes.

Une deuxième catégorie de récepteurs, les récepteurs membranaires, fut aussi identifiée grâce au marquage par des isotopes radioactifs, l'insuline par William Stadie (Université de Pennsylvanie) sur le muscle diaphragme en 1952 et par Oscar B. Crofford (Vanderbilt University, Nashville) en 1958 sur des adipocytes ; l'ACTH par Robert Lefkowitz, Jesse Roth et Iran Pastan sur une tumeur de la glande surrénale en 1970...

En 1971, Wilbur Sutherland reçut le prix Nobel de physiologie ou médecine pour la découverte des mécanismes d'action des hormones, en distinguant la réception du signal des mécanismes de transduction de celui-ci à l'intérieur de la cellule pour aboutir à son action physiologique. Les travaux ultérieurs ont distingué plusieurs catégories de récepteurs membranaires en fonction des protéines auxquelles ils se lient pour stimuler les voies de signalisation intracellulaire, AMP cyclique, ions calcium $+++$: IP_3 / DAG (Inositol triphosphate /diacylglycérol). On distingue les récepteurs à tyrosine kinases (pour l'insuline, l'insulin-like growth factor I) ; les récepteurs couplés aux protéines G (pour l'adrénaline, les hormones glycoprotéiques, le glucagon, la parathormone) ; les récepteurs de cytokines (hormone de croissance, prolactine, leptine). Martin Rodbell et Alfred G. Gilman reçurent le prix Nobel en 1994 pour leurs travaux sur les récepteurs couplés aux protéines G.

La biologie moléculaire a permis de déterminer la structure moléculaire des récepteurs et de développer des analogues et des antagonistes hormonaux, en particulier dans le traitement de certains cancers hormono-dépendants. Les mécanismes de désensibilisation hormonale ont aussi été étudiés. La désensibilisation hypophysaire à la Gonadotropin Releasing Hormone a conduit à la synthèse d'agonistes de ce peptide pour supprimer la sécrétion de LH et de testostérone et ainsi traiter le cancer de la prostate hormono-dépendant.

Apport de la biologie moléculaire au diagnostic et au traitement

Au-delà de son intérêt pour les études fondamentales sur les récepteurs hormonaux et la signalisation intracellulaire, la biologie moléculaire s'est avérée très utile au diagnostic et au traitement des maladies endocriniennes.

1. L'identification de mutations à l'origine de déficits ou d'hyperactivités hormonales, qu'elles influencent la production de l'hormone ou le fonctionnement de son récepteur.
2. La production d'hormones humaines par génie génétique, l'insuline à partir de 1978 et l'hormone de croissance depuis 1982. En effet, le clonage des gènes codant pour les hormones peptidiques a rendu possible la production d'hormones par la technologie de l'ADN recombinant. Cette technologie s'est avérée d'une importance considérable car il n'avait jamais été possible d'extraire suffisamment d'hormone de croissance humaine des hypophyses pour répondre aux besoins cliniques. Cette synthèse eut aussi le grand mérite d'éviter le risque de maladie de Creutzfeldt-Jakob associé à l'extraction d'hypophyse humaine. Pour l'insuline, elle a permis d'obtenir

une insuline humaine moins immunogène et de construire des molécules ayant des pharmacocinétiques choisies (les analogues de l'insuline).

Conclusion

L'endocrinologie, une épopée qui a débuté dans la deuxième moitié du XIXe siècle et qui s'est intensifiée ensuite : Début du XXe siècle, découverte des premières hormones et création de l'endocrinologie, Un siècle plus tard, toutes les hormones identifiées, synthétisées, mise au point des diagnostics et des traitements des pathologies endocriniennes... Une évolution spectaculaire et très rapide à laquelle ont participé de nombreuses disciplines, la physiologie (A. Bertholdt, Claude Bernard, E.C. Brown Sequard, G. Harris...), l'histologie (E. Laguesse, E. et B. Scharrer), la médecine et la chirurgie (C. von Basedow, Pierre Marie, E. Kocher, H. Cushing, Frederick Banting ...), la chimie (C.E. Kendall, T. Reichstein, A.V. Schally, A. Taurog, C.H. Li, J.B. Collip, V. du Vigneaud...), la biologie moléculaire (E. Jensen, W. Sutherland, M. Rodbell, A. Gilman...) et l'industrie pharmaceutique (Merck, Eli Lilly, Ciba Geigy ...). Dix-sept prix Nobel ont été attribués aux chercheurs de ces différentes disciplines depuis Kocher en 1909 sur la physiologie et la chirurgie de la thyroïde jusqu'à Gilman et Rodbell en 1994 sur les protéines G et la transduction du signal.

Remerciements

Les auteurs remercient Madame Christiane Roccabianca pour son aide dans la préparation de ce texte.

RÉFÉRENCES

Schäfer E.A. *The endocrine glands. An introduction to the study of internal secretion*. Longmand, Green and Co Ed. 1916.

Rolleston H. The history of endocrinology. *Br Med J*. 1937 May15:1033-6.

Borell M. Setting the standards for a new science: Edward Schäfer and endocrinology. *Medical history* 1978; 22: 282-290.

Welbourn E.B. The emergency of endocrinology. *Gesnerus* 1992; 49 : 137-150.

Cushing H. The pituitary gland as now known. *The Lancet* 1925; 31 october: 899-906.

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

Brown Sequard C.E. Recherches expérimentales sur la physiologie et la pathologie des capsules surrénales. *C.R. Acad. Sci. (Paris)*, 1856, 43, 42.

Brown-Séquard C.E. On a new therapeutic method consisting in the use of organic liquids extracted from glands and other organs. Br Med J 1893; 1(1692):1145-7.

Fossati P. Edouard Laguesse à Lille en 1893 crée le terme « endocrine » et ouvre l'ère de l'endocrinologie. Son modèle : l'îlot endocrine du pancréas et le diabète. Histoire des sciences médicales 2004, 38 : 433-439.

Textes disponibles sur les sites internet : Hypothalamus, hypophyse et glandes endocrines ; La découverte des corticoïdes ; La découverte des hormones sexuelles ; La découverte des hormones thyroïdiennes ; Trois chimistes et les peptides hormonaux; Yalow, Berson, la radio-immunologie : une révolution en biologie ; La découverte de l'adrénaline.

McKercher DG. The endocrine system and hormones. Can J Comp Med Vet Sci. 1942 Mar ;6: 63-77.

Henderson J. Ernest Starling and Hormones: an historical commentary. J. Endocrinology 2005; 185: 5-10.

Wilson J. The evolution of endocrinology. Clinical Endocrinology 2005: 62 :389-396.