

Revue générale
L'histoire de l'adrénaline

Adrenaline story

P. Molkou

47, rue de Bourgogne, 75007 Paris, France

Reçu le 2 juin 2010 ; accepté le 30 juin 2010

Résumé

L'auteur retrace histoire de la découverte de l'adrénaline au cours des siècles.
© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Glandes endocrines ; Hormone ; Adrénaline

Abstract

The author traces the history of the discovery of adrenaline during the centuries.
© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Endocrine glands; Hormones; Adrenaline

L'adrénaline est, en 2010, le seul traitement reconnu de l'allergie sévère [1]. Elle sauve des vies. Et pourtant, l'histoire de sa découverte est peu connue [2].

1. Abel, Takamine, et l'isolement de l'épinéphrine

C'est au cours de la seconde moitié du XIX^e siècle, que des médecins chercheurs ont été attirés par les glandes endocrines. Le premier à avoir montré que ces glandes pouvaient sécréter directement dans le sang une substance physiologiquement active est le physiologiste allemand Arnold Berthold après ses expériences sur la crête de coq castré qui ne diminue pas, après implantation des testicules dans la cavité abdominale. En France, Charles-Edouard Brown Sequard s'intéresse aux glandes surrénales et pense que des extraits de testicules animaux peuvent redonner une jeunesse à des hommes âgés, ce qui a été démontré comme étant erroné par la suite.

Dans les années 1990, Eugen Baumann en Allemagne a quelque succès dans le traitement des goitres, avec un extrait thyroïdien, et en 1894, ce sont George Oliver et Edward Schafer de l'université de Londres qui rapportent avoir produit un

extrait de la glande surrénale possédant une nette action sur les vaisseaux sanguins, le cœur et des muscles squelettiques.

L'isolement de cette substance l'épinéphrine (ou adrénaline) est la première hormone extraite à l'état pur qui fut un succès et entraîna une série de controverses.

Avant de discuter de cette histoire complexe, il est utile de rappeler la biographie des deux principaux protagonistes John J. Abel et Jokichi Takamine.

2. John J. Abel

John Jacob Abel naît à Cleveland, dans l'Ohio, le 19 mai 1857. Après des études secondaires brillantes, il entre à l'université de Michigan et en 1876 doit interrompre au bout de trois ans ses études pour des raisons financières. Pendant son séjour à La Porte dans l'Indiana où il est directeur d'une école, il étudie la médecine et retourne à l'université de Michigan pour terminer sa licence sous la direction de Victor Vaughan et d'Henry Sewall.

Après sa licence, Abel se marie et s'installe à Baltimore pendant un an dans le laboratoire du physiologiste Henry Newall Martin à Johns Hopkins University. En 1884, il part pour l'Allemagne à Leipzig dans le laboratoire du célèbre physiologiste Carl Ludwig et décide alors de parfaire ses connaissances

Adresse e-mail : paul.molkhou@orange.fr.

en sciences médicales et s'inscrit à l'école de médecine de Leipzig. Abel passe six ans et demi dans les universités allemandes, autrichiennes et suisses et obtient son diplôme de docteur en médecine à l'université de Strasbourg en 1888.

À Strasbourg, Abel travaille chez Oswald Schmiedeberg, une des figures de la pharmacologie expérimentale qui l'encourage à appliquer la chimie en médecine. En 1891, il assume la chaire de *materia medica* et de thérapeutique à l'université du Michigan, première création d'un enseignement de la pathologie expérimentale aux États-Unis. En 1893, Abel obtient la chaire de pharmacologie dans la nouvelle école de médecine à l'université John Hopkins et son laboratoire devient le centre de recherche le plus important des États-Unis pendant 40 ans. Abel est élu en 1908 président de la Société de pharmacologie à Baltimore et fonde le *Journal de Pharmacologie et de Thérapeutique Expérimentale* dont il est le rédacteur en chef jusqu'en 1932. Il est également le fondateur de la Société des biologistes et du *Journal de Chimie Biologique*.

La recherche la plus importante d'Abel a été consacrée à l'isolement des hormones. Nous présenterons succinctement son travail sur l'adrénaline. En 1926, Abel déclare qu'il a obtenu l'insuline sous sa forme cristalline. Ses travaux suggèrent que l'insuline est une protéine, ce qui est d'abord controversée, puis finalement confirmée. Abel prend sa retraite en 1932, tout en continuant ses recherches en tant que professeur émérite sur la toxine tétanique. Il meurt à Baltimore en 1938 considéré par les pharmacologistes comme le père de la pharmacologie américaine.

3. Jokichi Takamine

Jokichi Takamine est né le 3 novembre 1854 à Takaoka City, au Japon. Il entre à l'école de médecine à Osaka à 16 ans, et deux ans plus tard, il entreprend un programme de chimie au collège des sciences et d'ingénieurs à Tokyo. À 24 ans, il est envoyé par le gouvernement à l'université de Glasgow en Écosse pour étudier la technologie. Takamine retourne ensuite au Japon où il entre au département de l'agriculture et du commerce. En 1884, il est envoyé aux États-Unis à la Nouvelle-Orléans comme commissaire à l'Exposition du Cotton. Après l'Exposition, Takamine rentre au Japon, puis retourne à la Nouvelle-Orléans pour se marier. Les Takamines repartent pour le Japon, où Jokichi crée une usine d'engrais pour les producteurs de riz. Mais il retourne aux États-Unis, son épouse ne se plaisant pas au Japon. Il crée alors une distillerie à Peoria dans l'Illinois. En 1894, il fait breveter une méthode pour faire pousser le blé en utilisant l'alcool aqueux pour extraire une enzyme l'amylase. Il accorde sa licence à Parke Davis et Company qui le commercialise sous le nom de « Taka-diastase » pour le traitement digestif de la dyspepsie. Ce produit a beaucoup de succès et Takamine devient consultant dans la Société. Il installe un laboratoire indépendant à New York, où il entreprend son travail sur l'épinéphrine. Takamine s'enrichit grâce aux royalties de ces brevets ce qui lui permet de développer ses opérations commerciales. Il finance le don des cerisiers du maire de Tokyo à Washington DC qui ornent toujours le Bassin Tidal. Takamine meurt le 22 juillet 1922.

4. L'isolement de l'épinéphrine

En 1897, Abel isole le principe actif des glandes surrénales en utilisant des glandes de mouton et obtient un produit cristallin qui paraît être la substance de l'extrait d'Oliver et Schäfer capable d'augmenter la pression sanguine et qu'il appelle « épinéphrine ». Il publie son article en 1897 dans le *Bulletin de l'Hôpital de Johns Hopkins*. Le principe actif obtenu est un dérivé cristallin hydrolysé physiologiquement actif et considéré par Abel comme le constituant de la glande surrénale capable d'augmenter la pression sanguine, quoique cet extrait ne soit pas totalement pur.

Au cours des deux années suivantes, il publie de nouveaux articles, développe sa recherche et publie une formule chimique pour ce composé.

De son côté Jokichi Takamine, dès 1901, publie les résultats de ses propres recherches sur la substance surrénale, revendiquant qu'il a obtenu le principe actif sous une forme cristalline pure. Sa découverte date certainement de l'année 1900. Takamine critique le composé d'Abel qui pourrait être soit une substance modifiée soit un dérivé benzoyl qui aurait résisté au traitement par hydrolyse. Takamine donne une formule chimique différente du principe actif qu'il appela « adrénaline ». Ce composé fut breveté par Takamine commercialisé sous le nom commercial « Adrénaline » par Parke, Davis & Company, Dans son premier article dans la *Gazette Thérapeutique*, Takamine déclare que le médicament a donné des résultats satisfaisants dans le traitement de la « conjonctivite aiguë, dans certains cas de surdité, dans des interventions sans effusion de sang sur le nez et la gorge ; la tuberculose du larynx, le rhume des foins, les maladies de l'urètre, la maladie d'Addison, le goitre exophtalmique, etc. »

Aucune preuve clinique n'a été prouvée car ces affirmations extravagantes auraient fait de l'épinéphrine une panacée. . .

En août 1901, Thomas Aldrich, chimiste de Park Davis et Company qui avait travaillé dans le laboratoire d'Abel de 1893 à 1898 utilise une méthode légèrement différente de celle de Takamine pour isoler une substance cristalline des glandes surrénales ; Aldrich compare son composé avec celui de Takamine, composé valable pour Aldrich qui trouve que ces deux substances sont identiques. Aldrich entreprend par la suite une analyse élémentaire de l'adrénaline. Sa formule pour le composé est quelque peu différente de celle de Takamine et qui sera reconnue plus tard comme étant la bonne.

C'est à la suite de la visite de Takamine dans le laboratoire d'Abel en 1899 ou 1900 que des soupçons avaient été avancés dans certains milieux sur des idées d'Abel retenues par Takamine. Horace Davenport prouve et conclut que Takamine, n'a rien appris du travail d'Abel et qu'il a obtenu ses résultats bien avant avoir rencontré Abel. Le commentaire de Davenport « Un chimiste ingénieux comme Takamine ou Aldrich pourrait voir de quelle façon Abel a tâtonné et que sa méthode demanderait en fait d'être simplifiée ».

5. Conclusion

Il a été établi qu'Abel a isolé le dérivé mono benzoyl de l'hormone plutôt que le principe actif lui-même. Takamine a isolé

l'hormone, bien qu'il ait été montré plus tard que le produit naturel est un mélange de deux substances, l'épinéphrine et la norépinéphrine. Finalement, c'est Aldrich qui a eu le mérite de déterminer la formule chimique correcte de l'épinéphrine.

Conflit d'intérêt

Pas de conflit d'intérêt.

Références

- [1] Simons FE. World Allergy Organization. World Allergy Organization survey on global availability of essentials for the assessment and management of anaphylaxis by allergy immunology specialists in health care settings. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:405–12.
- [2] Parascandola J. Abel, Takamine, and the isolation of epinephrine. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:514–7.