



HAL
open science

Opothérapie : émergence et développement d'une technique thérapeutique (France, 1889-1940)

André Marchand

► **To cite this version:**

André Marchand. Opothérapie : émergence et développement d'une technique thérapeutique (France, 1889-1940). Histoire, Philosophie et Sociologie des sciences. Conservatoire national des arts et métiers - CNAM, 2014. Français. NNT : 2014CNAM0980 . tel-01167129

HAL Id: tel-01167129

<https://theses.hal.science/tel-01167129>

Submitted on 23 Jun 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

ÉCOLE DOCTORALE 546 Abbé Grégoire
HISTOIRE DES TECHNOLOGIES EN SOCIÉTÉ

THÈSE présentée par :

André MARCHAND

soutenue le : 4 décembre 2014

pour obtenir le grade de : **Docteur du Conservatoire National des Arts et Métiers**

Discipline/ Spécialité : Histoire des Techniques

**Opothérapie : émergence et développement
d'une technique thérapeutique (France,
1889-1940)**

Vol.1. MEMOIRE

THÈSE dirigée par :

Mme LESTEL Laurence

HDR, Université Pierre et Marie Curie

RAPPORTEURS :

Mme CHAUVEAU Sophie

Mr TIRARD Stéphane

Professeure, Université de Technologie de Belfort-Montbéliard
Professeur, Faculté des Sciences et des Techniques de Nantes

JURY :

Mme CHAUVEAU Sophie

Mme FAUQUE Danielle

Mr GUILLERME André

Mme LESTEL Laurence

Mr TIRARD Stéphane

Professeure, Université de Technologie de Belfort-Montbéliard

Docteur, Université Paris-Sud

Professeur, CNAM

HDR, Université Pierre et Marie Curie

Professeur, Faculté des Sciences et des Techniques de Nantes

A mon fils Guilhem *in memoriam*

A mon épouse et à mes filles qui m'ont encouragé, au quotidien, à poursuivre ce travail,
A mes petites filles, à ma famille et à mes amis

Remerciements

A Mme Laurence Carbonaro-Lestel, Chargée de recherches au CNRS, HDR, qui a dirigé ce travail : que son efficacité et sa patience trouvent dans ce travail l'expression de ma grande gratitude.

A Monsieur le Professeur André Guillerme qui, en m'accueillant après une carrière professionnelle bien remplie, au sein de l'ex CDHTE-CNAM, m'a fait (re) découvrir l'immense intérêt d'une histoire des techniques concrète et humaine.

A Mme Sophie Chauveau, Professeure d'histoire des sciences et des techniques, Directrice du département des Humanités, Université de Technologie de Belfort-Montbéliard.

Mme Danielle Fauque, docteur EHESSE en histoire des sciences, chercheur associée au GHDSO-EST, Université Paris-Sud

M. Stéphane Tirard, Professeur d'épistémologie et d'histoire des sciences, Directeur du Centre François Viète d'épistémologie et d'histoire des Sciences et des Techniques Faculté des Sciences et des Techniques de Nantes.

Qui nous ont fait l'honneur de participer à notre jury de thèse.

Aux Directions et aux personnels de la Bibliothèque nationale de France, du CNAM et des Bibliothèques Universitaires de Paris pour l'excellent accueil qu'ils m'ont réservé.

André Marchand

Résumé

Lancée par une communication du célèbre professeur Brown-Séguard en 1889 sur les effets de l'auto injection d'un suc testiculaire, l'opothérapie – technique de soin par le suc de glandes – s'inscrit dans la ligne d'une longue tradition de médication animale. Les publications de médecins et de pharmaciens nous ont permis d'établir comment cette nouvelle thérapeutique s'inscrit dans le paysage d'une médecine qui se scientifie au tournant du XIXe-XXe siècles. L'opothérapie, dont le développement est tributaire de l'évolution des connaissances sur les glandes endocrines, se développera grâce aux succès thérapeutiques enregistrés dans les affections thyroïdiennes et gynécologiques et grâce à la mise à la disposition du public de spécialités issues d'une pharmacie qui s'industrialise et qui fournit une médication sous une forme qui permet de s'affranchir d'un geste médical. L'opothérapie, qui se démarque de l'hormonothérapie par l'usage d'objets thérapeutiques naturels mal identifiés qui ont suscité de nombreux débats sur leur composition et leur mode d'action, connaîtra son plus grand développement aux alentours de la Première guerre mondiale et persistera, malgré le développement de l'hormonothérapie s'appuyant sur des molécules de synthèse, jusque dans les années 1990.

Mots-clés : Brown-Séguard, opothérapie, technique thérapeutique, histoire de la médecine, glandes endocrines, XIXe siècle, XXe siècle

Summary

Launched by a communication from the famous Professor Brown-Sequard in 1889 on the effects of self-injection of testicular juice, organotherapy – a technique of care using the juice of glands – falls within a long tradition of animal medication. Publications of doctors and pharmacists have allowed us to establish how the new treatment is part of the landscape of medicine that became more scientific at the turn of the nineteenth and twentieth centuries. Opoththerapy/Organotherapy, whose development depends on the development of knowledge on the endocrine glands, develops through therapeutic successes in thyroid and gynecological diseases and by making pharmaceuticals produced by industrializing pharmacists which provided medication in a form that eliminates a medical procedure, available to the public. Organotherapy, which stands out from hormone therapy by the use of natural misidentified drugs that have generated a great number of debates on their composition and mode of action, will know its greatest development around the First World War and will persist despite the development of hormone therapy based on synthetic molecules until the 1990s.

Keywords: Brown-Sequard, organotherapy, therapeutic technique, history of medicine, endocrine glands, 19th century, 20th century

Table des matières

Remerciements.....	3
Résumé.....	4
Summary	4
Table des matières.....	7
Liste des tableaux	18
Liste des figures	20
Introduction	21
Les grandes lignes du travail.....	26
Introduction bibliographique Opothérapie : contexte historique.....	29
I- L’Organothérapie avant Brown-Séguard : la longue histoire de la médication animale.....	32
I-1 L’ Antiquité	33
I-2 Le Moyen Age	34
I-3 La Renaissance	35
I-4 Le Dix-septième siècle	36
I-5 Le Dix-huitième siècle.....	38
I-6 Le XIXème siècle	41
I-6-1 La médication « officielle »	41
I-6-2 Les organes animaux dans les thérapeutiques non officielles au XIXème	42
I-7 Résumé/Conclusion : une médication d’origine animale efficace ?.....	43
II- Brown-Séguard et ses biographes	44
II-1 La vie étrange et mouvementée d’un grand savant.....	45
II-1-1 Une vie « transatlantique »	45
II-1-2- Le Collège de France et les honneurs.....	49
II-2 De quelques travaux de Brown-Séguard et de leurs appréciations	50
II-2-1 Physiologie du système nerveux et de la moelle épinière.....	50
II-2-2 D’autres recherches séquardiennes	53
II-2-3 En guise de conclusion.....	53
III- Les Acteurs du champ médico-pharmaceutique : Médecins, Pharmaciens et Société au tournant des XIX/XXème siècles.....	55

III-1 Médecins et Maladies : nouveaux paradigmes, nouveaux moyens diagnostics, nouveaux traitements.....	56
III-2- Presse médicale, médecins et malades dans les dernières années du XIXème	57
III-3 Les inventions pharmaceutiques aux XIX & XXème siècles.....	60
III-3-1 Les pharmaciens et leurs médicaments au XIXème siècle.....	61
III-3-2 Les évolutions thérapeutiques au tournant XIX/XXème.....	65
III-4 Conclusion	81
IV- Opothérapie : contexte historique.....	83
IV-1 Glandes et tissus et leurs applications thérapeutiques : de l’ambiguïté du champ couvert.....	83
IV-2 Opothérapie et endocrinologie dans l’histoire générale de la médecine	88
IV-2-1 La lente gestation des concepts de sécrétions internes et de glandes endocrines.	89
IV-2-2 Des sécrétions internes aux hormones : le tournant du XIX/XX siècle	90
IV-2-3 Naissance de l’endocrinologie au début du XXème siècle	92
IV-2-4 Endocrinologie et thérapeutique.....	93
IV-3 L’opothérapie dans l’histoire contemporaine : la réception des travaux de Brown-Séguard et les débuts de l’organothérapie Outre-Manche et Outre-Atlantique	95
IV-3-1 Les débuts de l’organothérapie en Grande-Bretagne.....	95
IV-3-2-La réception de la méthode séquardienne aux Etats-Unis	100
IV-4 Opothérapie, endocrinologie, sexe et genre le regard historique.....	103
IV-4-1 une histoire des hormones sexuelles	103
IV-4-2 De l’opothérapie à la fabrication des hormones sexuelles	109
IV-4-3 De l’opothérapie aux hormones sexuelles : le cas « Organon ».....	115
Première partie : La mise en place de l’opothérapie de 1889 à 1905.....	119
Partie A1 : Les travaux de Brown-Séguard et de ses suiveurs (1889-1895).	121
I- Les travaux de Brown-Séguard sur les sucs animaux et leurs retombées	126
I-1 Les publications princeps (1889-91) de Brown-Séguard	126
I-1-1 Les publications de 1889 : des idées en vrac	127
I-1-2 Vers le pourquoi et le comment des effets du suc testiculaire	130
I-2 La réception des premiers travaux de Brown-Séguard dans le monde.....	134
I-2-1 La réception dans le milieu non médical.....	135

I-2-2 Les premiers essais thérapeutiques et leurs échos dans le milieu scientifique et médical	136
1-2-3 La réception des travaux de Brown-Séquard aux Etats-Unis	140
1-2-4 La diffusion mondiale de la médication séquardienne et ses conséquences	145
1-3 Goizet et la méthode de Brown-Séquard	147
I-3-1 Le pourquoi et le comment de l'action du suc testiculaire : les apports de Goizet	148
I-3-2 Remédier aux inconvénients de la première méthode séquardienne.....	151
I-3-3 Les applications thérapeutiques de la méthode	153
I-3-4 « Le vaccin séquardien » : l'avenir radieux d'une méthode universelle	156
II- Les publications conjointes de Brown-Séquard et d'Arsonval et l'extension du champ de la méthode séquardienne (1891-1894)	158
II-1 Nouveaux concepts, nouvelle thérapeutique	160
II-2 Vers une production « en grand » du liquide testiculaire: évolutions techniques et difficultés médico-pharmaceutiques	162
II-2-1 Les améliorations des procédés de fabrication des extraits	162
II-2-2 Difficultés médico-pharmaceutiques	165
II-3 Brown-Séquard et d'Arsonval devant les académies : les nouvelles applications de la médication séquardienne (1891-1893)	167
II-3-1 La marche triomphante du suc testiculaire	167
II-4 Les réactions du monde médical et scientifique (1891-1894).....	174
II-4-1 les réactions dans les journaux médicaux	174
II-4-2 Dans la presse de vulgarisation scientifique	176
III- La médication orchitique : travaux et controverses, partisans et contradicteurs.	178
III-1 les travaux des partisans.....	178
III-1-1 L'implication d'un pharmacien : les travaux de L. Jacquet à Lyon	178
III-1-2 Psoriasis et médication testiculaire	183
III-2 Travaux et contradicteurs.....	185
III-2-1 Injections de liquide testiculaire et injection saline : y a-t-il un principe actif dans l'injection séquardienne ?.....	185
III-2-2 Nouvelle thérapeutique, « effet de suggestion », « excitation périphérique » ?. 189	
IV- Conclusion : le suc séquardien (1889-1895)	195
Partie A2 : Les débuts de la médication thyroïdienne (1889-95).....	197

I- Histoire et état des connaissances avant l’opothérapie.....	202
I-1 Les connaissances sur la thyroïde : un bref historique	202
I-1-1 Les premiers écrits sur le goitre et la thyroïde	202
1-1-2 Les connaissances sur la thyroïde au XIXe siècle	203
I-2 : La théorie de l’intoxication.	206
I-3 Les dysfonctionnements thyroïdiens : une histoire complexe.....	207
I-3-1 Les goitres	207
I-3-2 Crétinisme et myxœdème : aspects historiques.....	209
I-3-3 Les pathologies thyroïdiennes dans les années 1890-1895 : définitions, origines et controverses.....	212
I-3-4 Pathologies goitreuses et fonctions génitales	217
II - Les traitements des maladies thyroïdiennes 1885 – 1895.....	219
II-1 Le rôle de l’iode	219
II-2 Le traitement chirurgical et ses conséquences	220
II-2-1- L’opothérapie avant le lettre : la greffe thyroïdienne	220
II-2-2 Le traitement de l’hypertrophie thyroïdienne	221
II-3 Les moyens de la médication thyroïdienne	222
II-3-1 Les propriétés physiologiques des extraits thyroïdiens	222
II-3-2 Les premiers procédés de la médication thyroïdienne	224
III- les applications thérapeutiques de la médication thyroïdienne	229
III-1 Goitres, crétinisme et myxœdème.....	229
III-1-1 Le myxœdème	229
III-1-2 Crétinisme et médication thyroïdienne.....	232
III-1-3 Goitres exophtalmiques et autres.....	234
III-2 Affections et troubles divers	235
III-2-1 Maladies de peau et affections cutanées.....	236
III-2-1-A Le psoriasis.....	236
III-2-2 Affections et maladies diverses	238
III-2-3 Accidents thérapeutiques et contre-indications	240
IV- Conclusion	242
Deuxième partie : Le développement de l’opothérapie de 1896 à 1910.....	243
Partie B1 : Nouveaux concepts, nouvelles pratiques	249
I- L’opothérapie : une affaire de sécrétion interne.....	253

II- Sécrétions internes, « Principes actifs » et leur mode d'action	259
III- La pratique ophothérapique : « greffe » d'organes et administration d'extraits.....	264
III-1 Greffes d'organes.....	265
III-2 Le cas de l'ingestion	266
III-3 Le cas de l'injection	268
IV- Préparations ophothérapiques et pharmaciens : les techniques.....	270
IV-1 La mise en œuvre de la glande « entière » : préparation des « extraits totaux ».....	270
IV-2 L'irruption des industriels pharmaciens	273
IV-3 La préparation de formes galéniques « d'extraits liquides ».....	275
V- Vers une ophothérapie industrielle.....	278
V-1 Le cadre réglementaire : autorégulation et autorisation.....	278
V-2 Les préparations ophothérapiques comme médicaments biologiques : l'opus pharmaceutique de Byla (1905)	279
V-2-A L'ophothérapie du pharmacien	280
V-2-B Autres produits biologiques	284
V-3 Le développement de l'ophothérapie industrielle.....	287
V-3-A L'industrie pharmaceutique et ses problèmes autour des années 1900	288
V-3-B Le cas de l'Exposition Universelle de 1900 (Paris).....	290
V-3-C Les Expositions de Bruxelles en 1910 et de San Francisco (1915)	292
V-4 De l'animal à l'organe et au liquide organique : une « chaine » à maîtriser	298
VI- L'ophothérapie à la veille de la première guerre mondiale.....	301
Partie B2 : La médication thyroïdienne (1896-1910).....	309
I- Nouveaux aspects de la physiologie et de la pharmacologie de la glande thyroïde.....	312
I-1 Physiologie thyroïdienne : les questionnements.....	312
I-1-1 Les sécrétions de la thyroïde : ses « principes actifs ».....	314
I-1-2 Le cas de l'Iodothyryne : agent thérapeutique ou nutritionnel	315
I-1-3 La teneur en iode et autres éléments ou produits du corps thyroïde	316
I-1-4 Les relations interglandulaires de la thyroïde	318
I-2 Regards sur la pharmacologie thyroïdienne	320
I-2-1 L'évolution de la pharmacologie thyroïdienne	320

I-2-2 Une « spécialité » française : les extraits thyroïdiens et leurs analyses	323
I-2-3 Quelques autres formulations thyroïdiennes	325
II- La poursuite du développement de la médication thyroïdienne au tournant du siècle (1896 -1910)	327
II-1 Les pathologies thyroïdiennes	327
II-1-1 Catégorisation, aspects cliniques et thérapeutiques des pathologies	327
II-1-2 L'origine des pathologies thyroïdiennes : des points à préciser	329
II-2 Quelques méthodes chirurgicales dans les troubles thyroïdiens	331
II-3 La médication thyroïdienne et ses implications directes.....	332
II-3-1 Une médication généraliste.....	333
II-3-2 Des pratiques et des dangers de la médication.....	334
II-3-3 Le traitement par opothérapie des pathologies thyroïdiennes.....	336
II-3-4 Médication thyroïdienne, goitre, troubles physiques et psychiques associés.	337
II-3-5 les applications thérapeutiques de l'iodothyrene (thyroïdine).....	341
II-3-6 Premières conclusions.....	342
III- L'opothérapie thyroïdienne « indirecte » et « symptomatique » au tournant du XIX siècle : un champ à défricher.....	344
III-1 Médication thyroïdienne et troubles gynécologiques	344
III-1-1 Les relations glande thyroïde et ovaires/utérus et leurs conséquences.....	345
III-1-2 Le cas ambiguë de la Chlorose	347
III-2- Médication thyroïdienne et affections diverses	348
III-2-1-Les troubles de la croissance et de la consolidation osseuse.....	349
III-2-2 Médication thyroïdienne et affections rhumatismales.....	351
III-2-3 L'Opothérapie thyroïdienne dans le psoriasis	354
III-2-4 Echechs et accidents de l'opothérapie thyroïdienne.....	355
III-2-5 L'évolution de la pratique de la médication thyroïdienne	359
IV- Conclusion	361
Partie B3 : La médication ovarienne et les autres médicaments glandulaires (1896-1910).....	363
I La revanche de l'opothérapie ovarienne	370
I-1 L'expansion de l'ovariothérapie	370

I-1-1 Le fonctionnement des organes génitaux féminins : des connaissances encore parcellaires	370
I-1-2 Effets physiologiques du suc ovarien : expérimentation sur l'animal et l'homme sain	375
I-1-3 L'aspect « <i>pharmacologique</i> » de l'ovariothérapie : greffes et extraits.....	377
I-2 Ovariothérapie directe	380
I-2-1 Troubles de la ménopause naturelle/physiologique	381
I-2-2 Troubles de la ménopause artificielle (postopératoire).....	382
I-2-3 Les dysfonctionnements ovariens	385
I-3 Opothérapie ovarienne indirecte et empirique.....	386
I-3-1 Le cas de la chlorose	387
I-3-2 : L'ovariothérapie dans la maladie de Basedow chez la femme	391
I-3-3 Opothérapie empirique	392
I-4 L'ovariothérapie et son évolution au début du XXème siècle.....	393
I-4-1 Nouvelle catégorisation des troubles gynécologiques	395
I-4-2 Les troubles sécrétoires ovariens et les nouveaux traitements opothérapeutiques	395
I-4-3 Conclusion.....	396
II- Opothérapie des autres glandes vivifiantes	397
II-1 L'opothérapie cérébrale et transfusion nerveuse.....	397
II-1-1 L'opothérapie cérébrale et ses applications thérapeutiques.....	398
II-1-2 Une application particulière de l'opothérapie cérébrale : le cas de la chorée.....	402
II-2- Moelle osseuse, Rate & Ganglions lymphatiques.....	405
II-2-1 Moelle osseuse et médication médullaire	405
II-2-2 Médication splénique	407
II-3 La médication prostatique	408
II-3-1 Un constat peu encourageant	408
II-3-2 Extraits prostatiques et séminaux.....	409
II-2-3 Essais sur l'animal et chez l'homme sain	409
II-2-4 Les effets de la médication prostatique.....	410
III- Opothérapie des glandes antitoxiques.....	411
III-1 La médication hépatique	411
III-1-1 Fonctions et médicaments hépatiques : les acquis avant 1900.....	411
III-1-2 Pharmacologie des extraits hépatiques	413

III-1-3 Hépatothérapie et diabète sucré.....	415
III-1-4 L'Opothérapie hépatique dans d'autres affections du foie.....	417
III-2 La médication pancréatique : de vaines tentatives ?.....	419
III-2-1 Quand diabète et pancréas ne se rencontrent pas	419
III-2-2 Pancréas et médication pancréatique au tournant du XXème siècle	421
III-3 Opothérapie rénale	424
III-3-1 Le contexte historique et les débuts de l'opothérapie rénale.....	424
III-3-2 la montée en puissance des essais de toxicité.....	427
III-3-3 Le renouveau de l'Opothérapie rénale après 1900	428
III-4 Médication surrénale.....	434
III-4-1 Le cadre historique : des petites glandes d'une si grande importance.....	434
III-4-2 Physiologie des surrénales et propriétés de leur sécrétion	435
III-4-3 Préparations des extraits surrénaux	437
III-4-4 Opothérapie surrénale et maladie d'Addison : justification et travaux	439
III-4-5 Quelques autres applications de l'opothérapie surrénale	442
III-4-6 Médication surrénale : Bilan et perspectives.....	443
IV- Les autres opothérapies glandulaires	447
IV-1 Médication orchidienne	447
IV-1-1- L'opothérapie testiculaire : travaux et controverses	448
IV-1-2 L'évolution et le renouveau de l'opothérapie testiculaire	449
IV-2- Médication pituitaire/ hypophysaire.....	455
IV-2-1-L'hypophyse : petite glande, grand mystère	455
IV-2-1 Une « explosion » de découvertes	456
IV-3 Médication thymique	459
IV-3-1 Physiologie du thymus	459
IV-3-2 Opothérapie thymusique (thymique).....	460
V- Opothérapies tissulaires et diverses	463
V-1-Opothérapie gastrique et intestinale : contexte historique.....	463
V-1-1 les maladies digestives.....	463
V-1-2- les fonctions digestives.....	464
V-2 L'opothérapie intestinale.....	465
V-2-1 L'irruption de la sécrétine.....	465
V-2-2 Une enzyme inattendue : l'entérokinase.....	465

V-3 L'opothérapie « tissulaire » et les opothérapies non conventionnelles.....	468
VI-Conclusion	469
Troisième partie : La pérennité de la médication opothérapeutique	473
Partie C1 : De l'opothérapie à l'hormonothérapie	475
I La montée en puissance de « l'hormonothérapie »	477
I-1 Opothérapie et organothérapie dans les années 1920.....	479
I-2 La thérapeutique glandulaire au début des années 1930 : nouveaux produits et nouvelles problématiques	485
I-2-1 Vers une nouvelle opothérapie : « l'hormonothérapie »	486
I-2-2 Opothérapie versus hormonothérapie : des champs à définir	487
I-2-3 Nouveaux moyens, nouvelles contraintes	489
II Une révolution thérapeutique : l'insuline	490
II-2-1 l'insuline au Laboratoire : origine, propriétés-physico-chimiques et mode de préparation.....	491
II-2-2 La production industrielle et ses problématiques.....	493
II-2-3 Propriétés, effets physiologiques et dosage de l'insuline	496
II-2-4 La mise en place du traitement insulinique et son évolution.....	498
III De l'opothérapie glandulaire à l'hormonothérapie : quelques exemples 	501
III-1 Thyroïde et thyroxine.....	501
III-1-1 La résistance de la thyroïdine	501
III-1-2 Une nouvelle médication thyroïdienne ?	502
III-1-3 L'arrivée de la thyroxine et ses implications.....	503
III-1-4- Thyroxine ou thyroïde totale ?	504
III-2- Les Surrénales et leurs « hormones », adrénaline, Cortine	506
III-2-1- L'adrénaline et les ambigüités de la sécrétion médullo-surrénale	506
III-2-2 Cortex surrénal, Cortine, maladie d'Addison et autres	508
III-3 L'Hypophyse, ses hormones et ses mystères	510
III-3-1 L'Hypophyse : lobes, fonctions et hormones	510
III-3-2 -L'Opothérapie Hypophysaire au début des années 30	515
III-3-3 Résumé/conclusion	520
III-4 Autres glandes et tissus	520

III-4-1 La médication parathyroïdienne	521
III-4-2 Médication testiculaire : à la recherche de l'hormone.....	522
III-4-3 La médication ovarienne et son évolution dans les années 1930	524
III-4-4 Opothérapie placentaire	529
III-4-5 Les opothérapies mineures	531
IV La montée en puissance des pharmaciens entre les deux-guerres	532
IV-1 Le pharmacien gardien du temple ?.....	534
IV-2 Opothérapie et thérapeutique : une place à consolider	535
IV-3 Les problématiques de la galénique.....	540
V Conclusion	544
Partie C2 : La mise à disposition des produits thérapeutiques (1900-1990)	545
I- De l'abattoir à l' « atelier » du pharmacien.....	548
I-1 La collecte des glandes pour l'opothérapie : une activité artisanale bien établie.....	548
I-1-1 Les lieux : Abattoir et équarrissage dans les années 1900-1920.....	548
I-1-2 Collecte et conservation des organes dans les années 1920/1930.....	553
I-2- Obtention de la poudre et d'extraits d'organe	560
I-2-1 Préparation et conservation des poudres d'organes (années 1920/1930).....	560
I-2-2 Les préparations au laboratoire et les autres extrait opothérapeutiques.....	567
I-2-3 Le cas d'un tissu à usage général : le traitement du sang d'abattoir	568
I-2-4 Les préparations organiques injectables.....	571
I-3 La matière opothérapeutique dans la société.....	573
I-3-1 Valeur thérapeutique des organes et extraits d'organes : une controverse récurrente	573
I-3-2 Législation et opothérapie	579
I-3-3 Contraintes et enjeux économiques.....	580
I-4 Les aspects « matières » pour l'opothérapie de la seconde guerre mondiale aux années 1950.....	583
II- Les pharmaciens et leurs produits	586
II-1- les années 1920-1940.....	587
II-1-1 Opothérapie glandulaire.....	587
II-1-2 Les médicaments « non glandulaires »	588
II-2- Des années 1940 aux années 1990.....	592

II-2-1 Les décennies 1940-1950.....	593
II-2-2 Les décennies 1960-1980.....	595
II-2-3 les années 1980-90 : inventaires avant décès.....	597
III- Conclusion.....	599
Conclusion.....	601
Index	607
Résumé.....	621
Résumé en anglais	621

Liste des tableaux

Tableau 1 : Composition chimique des albuminoïdes (Riche)	63
Tableau 2 : Chronologie des premières publications de Brown-Séquard sur les extraits orchitiques (1889-91).	126
Tableau 3 : Efficacité de la méthode séquardienne selon la nature de l'extrait (Villeneuve, 1889).....	138
Tableau 4 : Chronologie des publications de Brown-Séquard et d'Arsonval- (1891-1893) ..	158
Tableau 5 : La chirurgie du goitre (Moricet, 1895).....	221
Tableau 6 : Efficacité de la médication thyroïdienne dans divers types de « folie » (Lowitz, 1894).....	238
Tableau 7 : Le traitement des organes en opothérapie	264
Tableau 8 : Firmes pharmaceutiques présentes en France (Mossé, 1898).....	273
Tableau 9 : Quelques produits opothérapiques commerciaux selon Mossé (1898).....	274
Tableau 10 : Laboratoires autorisés pour les produits organiques injectables	279
Tableau 11 : Usages de agents opothérapiques (Byla, 1905).....	282
Tableau 12 : Albuminoïdes à usage thérapeutique (Byla, 1905)	286
Tableau 13 : Substances diverses d'origine animale à usage thérapeutique (Byla, 1905)	287
Tableau 14 : Teneur en iode de la thyroïde de mouton (Critchmaroff 1897)	317
Tableau 15 : Résumé de l'analyse chimique de la thyroïde de mouton (Suiffet, 1900).....	318
Tableau 16 : Teneur en iode et diastases de quelques spécialités (Suiffet, 1900).....	322
Tableau 17 : Résultats d'analyse d'extraits thyroïdiens (Suiffet, 1900)	324
Tableau 18 : Composition liquide pour saccharures	326
Tableau 19 : Troubles thyroïdiens et catégories de myxœdème	328
Tableau 20 : Chronologie succincte de la mise en place de la thyroïdothérapie (Viala, 1899)	332
Tableau 21 : L'influence de l'iodothyryne sur le goitre charnu (Critchmaroff, 1897)	341
Tableau 22 : Les affections rhumatismales (Viala, 1899).....	352
Tableau 23 : Effet de l'extrait hépatique sur les fonctions du foie (Mouras, 1901)	414
Tableau 24 : Traitement par l'extrait glycérimé rénal Teissier, 1904).....	429
Tableau 25 : Orchidothérapie chez des anorchides ulcéreux (Barot, 1905).....	452
Tableau 26 : Propriétés comparées de l'entérokinas et de la sécrétine.....	467
Tableau 27 : Les catégories d'opothérapie (Richard, 1923).....	482
Tableau 29 : Chronologie de la découverte des principales hormones citées	487

Tableau 30: Glandes, poids brut et poids net (Augereau, 1932) 582

Liste des figures

<i>Figure 1: machine à dessécher dans le vide (Berjot, Caen)</i>	<i>71</i>
--	-----------

Introduction

En souhaitant, après une carrière dans la chimie pharmaceutique, nous intéresser à l'histoire d'une médication comme l'opothérapie – thérapeutique par les « sucs » de glandes - nous avons bien conscience d'entrer dans un domaine, celui de l'histoire des sciences médicales, déjà abondamment pourvu en ouvrages et études de différents types que ce soit des études très généralistes concernant toutes les sciences médicales comme celles de Laignel-Lavastine (1936-49) ou de Poulet (1977-80), ou, du côté de la médecine, des histoires générales de la médecine (Bariéty et Coury, 1963) et tant d'autres, des histoires de la pensée médicale (Grmek, 1985), des histoires de médecins et malades (Léonard, 1978), des histoires de maladie comme le SIDA (Grmek, 1989), des biographies de médecins (etc. ..) ou encore mais beaucoup plus rarement, l'histoire de l'enseignement médical (Coury, 1968). Du côté de la pharmacie, si les histoires générales (Bouvet, 1937) sont plus rares et abordent rarement les périodes récentes, on trouve de nombreuses études historiques sur les apothicaires, les pharmaciens (Fabre, 1953), les médicaments (Dousset, 1985), « *l'invention pharmaceutique* » et l'organisation de la pharmacie (Chauveau, 1999) ou encore l'industrie pharmaceutique (Boussel, 1982 ; Blondeau, 1992, 1994, 1998). Enfin, on peut signaler des études dans le domaine de l'histoire de la médecine vétérinaire (Amicale du Conseil Général Vétérinaire, 2006), de la santé (Vigarelo, 1999) ou tant d'autres comme la physiologie ou l'endocrinologie qui seront évoqués dans notre « Introduction bibliographique ».

Technique médicale ou thérapeutique, l'opothérapie est la thérapeutique par le suc des glandes qui comprend aussi en France celui de traitement par les organes animaux ou organothérapie (organotherapy dans les pays anglo-saxons). A l'origine aux confins de la physiologie, puis de l'endocrinologie et de la médecine, elle reste le plus souvent, pour l'historien de la médecine, une fille cachée de l'endocrinologie (Bynum, 1993) alors que, pour l'historien de la pharmacie, les « pilules » opothérapiques ne sont ni plus ni moins que de bien ordinaires pilules. De plus, le développement de l'opothérapie est en quelque sorte masqué par le traitement historique du concept de sécrétions internes dû à C. Bernard (1854) dans les années qui précèdent les débuts de cette thérapie qui démarre avec l'annonce séquardienne de 1889, et par celui de la détermination du rôle des glandes endocrines et de leurs implications hormonales par la suite. Ainsi, l'opothérapie n'existe guère comme champ autonome aux yeux des historiens, malgré quelques études parcellaires (travaux de Bonnemain) d'où l'intérêt pour nous d'aborder cette question.

Non seulement l'opothérapie est très peu présente dans les histoires générales de la médecine et quasiment ignorée dans celles de la pharmacie, mais de plus, cette technique semble

s'effacer lors de la montée en puissance de l'hormonothérapie. Or les pratiques ophéropiques ont perduré de manière conséquente en France jusque dans les années 1990 et au-delà en médecine homéopathique. C'est pourquoi nous avons souhaité étudier comment s'était mise en place cette technique thérapeutique à partir de 1889 et comment elle s'est maintenue face à l'hormonothérapie depuis les années 1920.

Pour notre part, nous avons choisi un angle d'approche particulier qui est de décrire une technique thérapeutique comme cela a pu être fait pour l'histoire de vaccination (Bazin, 2008, Moulin, 1996), de la saignée (Beauchamp, 2000) ou de la transfusion sanguine (Chauveau, 2011).

Laissant de côté, malgré son importance, le développement des vaccins et des sérums, initiés à cette même époque, nous concentrerons notre attention sur le développement des produits d'origine animale voire humaine, en étudiant non seulement la pratique médicale et pharmaceutique mais l'évolution, pas toujours corrélative, de concepts comme ceux de sécrétions internes, de glandes endocrines, d'hormones ou autres.

Se pose, dès lors, la question de savoir comment étudier, sur le plan historique, une technique thérapeutique qui comme pour la chimiothérapie ou les thérapeutiques sanguines (Chauveau, 2004), est basée sur l'utilisation de produits. En fait, il existe plusieurs angles d'attaque selon les acteurs qui interviennent :

- les pharmaciens qui « développent » ces produits,
- les médecins qui les utilisent et traitent des malades/maladies que ces techniques permettent de soigner
- les « personnes » qui essaient de comprendre les mécanismes de fonctionnement des glandes (ce qui est maintenant la physiologie et l'endocrinologie) et des médicaments, c'est-à-dire tous ceux qui se préoccupent du mode de fonctionnement de cette technique thérapeutique.

Dans le cas particulier de l'ophéropie, nous avons été confronté aux difficultés suivantes :

Du côté des pharmaciens, il y a très peu de médicaments proprement ophéropiques car le « principe ophéropique » est assez souvent mélangé à d'autres produits actifs (extraits végétaux le plus souvent) et à d'autres ingrédients parfois difficile à identifier, et ceux-ci ne sont pas distingués des autres formulations, d'où la difficulté de cerner l'importance de

l'opothérapie par rapport aux autres techniques de soin. De même, au plan des techniques galéniques, rien ne distingue le médicament opothérapique des autres médicaments, à l'exception de la collecte et de l'extraction/dessiccation de la glande (domaine qui a connu peu d'évolution à part l'introduction du « vide » et du « froid »).

Une autre difficulté est que dans les listes de médicaments proposées aux médecins (Guide Rosenwald) ou dans les formulaires tels que ceux de Gardette (1909) et autres, non seulement médicaments opothérapiques ne sont pas distingués mais sous une même dénomination, la composition évolue au fil du temps, ce qui restreint considérablement les possibilités d'utiliser ce type de sources.

Une voie possible serait d'étudier l'opothérapie en tant qu'élément constitutif de la pharmacie industrielle au travers de l'histoire de ses « Maisons » et de ses « Laboratoires » mais là aussi, le chercheur rencontre plusieurs difficultés comme la rareté de sources fiables (de nombreuses publications comme les (« House-organs » sont souvent fortement marquées par leur caractère publicitaire) et à quelques exceptions près (Byla, Choay), les firmes ne sont pas spécialisées dans l'opothérapie qui, par contre, en tant que médication animale, nécessite un approvisionnement particulier, ce qui permet d'étudier un parcours original entre l'abattoir et le médicament même s'il y a relativement peu de développements techniques spécifiques pour aller de l'un à l'autre, comme on le verra en dernière partie de cette thèse.

Du côté des médecins, ce ne sont pas, les sources potentielles qui manquent, bien au contraire, mais si la presse médicale est abondante, elle est généraliste et ce qui concerne l'opothérapie est noyé dans une masse d'articles dont l'indexation dans la revue est généralement défectueuse et cette piste a dû être également abandonnée. Une autre possibilité était de rechercher dans des index annuels collectifs qui recensent les publications médicales, comme par exemple dans l'Index Medicus qui permet de sélectionner les articles traitant de l'opothérapie, mais celui-ci ne donne que les titres d'articles, le plus souvent parus dans des revues étrangères, ce qui ne facilite pas leur accessibilité ; et si une étude bibliométrique a été commencée, elle n'a pas été poursuivie, cette voie se révélant peu intéressante.

Finalement, c'est à travers les grandes synthèses de médecins (ou de pharmaciens) et les thèses de médecine (ou de pharmacie) que nous avons choisi d'écrire cette histoire de l'opothérapie, bien que cette voie ne soit pas sans défauts : ainsi, on ne peut guère mesurer la place réelle de l'opothérapie dans la pratique médicale, les publications d'essais

thérapeutiques souvent redondants et les analyses de résultats ne sont sans doute pas toujours très objectives, du moins dans les débuts, avant l'introduction de critères plus scientifiques. Surtout, cette voie ne donne aucune indication sur l'importance économique et commerciale de l'opothérapie, qui reste le plus souvent inaccessible par ailleurs, car les médicaments opothérapiques ne sont pas distingués des autres médicaments, sauf pour de rares statistiques douanières sur les glandes congelées importées.

L'angle privilégié est donc celui du fonctionnement de la technique par rapport à la maladie à travers tant les notations des effets de l'opothérapie dans la maladie tels qu'on les trouve dans leurs publications, que l'analyse des essais cliniques qui sont rapportés par les auteurs, ce qui permet d'avoir le point de vue des médecins sur la technique thérapeutique et sur son efficacité, alors que les écrits des pharmaciens permettent de savoir comment ceux-ci s'organisent pour pourvoir les premiers en médicaments opothérapiques ayant une action thérapeutique.

Les grandes lignes du travail

La ligne générale est une approche historique holistique avec pour point de départ les communications de Brown-Séguard à propos des effets de son auto-injection de suc testiculaire en juin 1889 devant la Société de Biologie, les faits, les concepts (distillés au fur et à mesure) et les réactions qu'elles ont suscitées.

Néanmoins, cet événement et ses incidences ne peuvent se comprendre que si l'on situe cette nouvelle médication aussi bien dans la tradition historique de l'usage des remèdes animaux que dans le nouveau contexte médical marqué d'un côté par les travaux de Claude Bernard et la mise en exergue du concept de sécrétions internes (1855) dont celui d'opothérapie va découler, et de l'autre par les travaux de Louis Pasteur et de ses collaborateurs qui vont développer, à la même époque, la sérothérapie dont la proximité avec l'opothérapie sera étudiée. Mais l'énorme retentissement de la communication séquardienne ne peut se comprendre si l'on ignore la notoriété de Brown-Séguard dont nous établirons une brève biographie de même que l'émergence de cette nouvelle thérapeutique nécessite de dessiner le cadre « socio-pharmaceutique » dans lequel elle se produit.

Par la suite, après avoir traité des débuts de la médication glandulaire (1889-1895) en faisant une place à part à la médication thyroïdienne, nous aborderons la véritable mise en place de

l'opothérapie (1896-1910), en traitant, dans un premier temps, des problèmes généraux comme le rôle et les fonctions des glandes et de leur sécrétions internes, la préparation des extraits ou leur voie d'administration et de l'impact de ces problématiques sur le milieu pharmaceutique avec l'arrivée de véritables pharmaciens industriels¹. Dans un second temps, nous examinerons le cas des opothérapies des principales glandes – dont la thyroïdothérapie et dans une moindre mesure l'ovariothérapie assureront, pour une grande part, le succès de la méthode : en décrivant pour chacune les essais effectués, nous avons essayé de déterminer l'efficacité de cette thérapeutique glandulaire dont la spécificité s'oppose au caractère pseudo-universel de la médication testiculaire initiée par Brown-Séguard, mais dont les applications sont assez souvent inadéquates à cause du flou qui règne sur les fonctions physiologiques de la glande voire des « parties » de glandes prises en compte.

Ce parcours nous permettra de dégager les grandes lignes de l'évolution de la médecine glandulaire sous l'influence du nouveau concept d'hormone (1903) à la veille de la première guerre mondiale, ce qui nous conduira, à examiner, pour l'entre-deux guerres, la mise en place, au détriment de l'opothérapie - marquée par la rupture du lien : « une glande- une sécrétion » et devenue parfois polyglandulaire, par suite de la mise au jour de nombreuses relations interglandulaires - d'une hormonothérapie efficiente (fruit de la collaboration d'équipes « pluridisciplinaires » œuvrant tant dans l'industrie pharmaceutique que dans les laboratoires académiques) dont le premier succès sera le traitement insulinique du diabète dès les années 1920 et qui progressivement envahira, non sans controverses, le champ de la médication glandulaire tout en substituant, assez vite et assez souvent, à une médication « naturelle », parfois à base d'excréta, une chimiothérapie à base de produits de synthèse parfois plus performants que l'hormone « naturelle ».

Enfin nous terminerons par un bref aperçu du devenir de l'opothérapie au travers de la pharmacopée après la seconde guerre jusqu'à sa disparition quasi complète dans les années 1990.

¹ Cette arrivée va bousculer les méthodes traditionnelles d'approvisionnement et de conservation des glandes à usage opothérapique et ce point sera traité dans une partie séparée.

Introduction bibliographique
Opothérapie : contexte historique

Si les historiens s'accordent généralement pour reconnaître que les fameuses communications faites, en juin 1889, par Brown-Séquard devant la Société de Biologie qu'il préside alors, fondent ce qui sera l'opothérapie, cette nouvelle technique thérapeutique s'inscrit, on l'a vu, dans un paysage médical et sociétal en pleine évolution et l'impact de ces communications sur le corps médical et le « grand public » ne peut s'expliquer sans que nous soyons amenés à préciser un certain nombre de points sur ce contexte historique, ce qui va nous conduire à examiner successivement, tant à partir de documents parus dans cette dernière décennie du XIX^{ème} siècle que des travaux d'historiens contemporains ou non :

- La tradition séculaire de la médication animale que Brown-Séquard va réactiver,
 - Le personnage complexe et déroutant du célèbre Professeur C. E. Brown-Séquard (1817-1894), dont les « mille vies » continuent de solliciter les biographes,
 - Le rôle des principaux « acteurs » du champ médico-sociétal comme les médecins (et les maladies qu'ils s'efforcent de soigner), les pharmaciens qui voient leurs pratique officinales traditionnelles remises en cause par l'industrialisation de la production de «remèdes» devenant de plus en plus des « médicaments-spécialités », sans oublier la presse « grand public » ou professionnelle dont l'expansion rapide en fait le principal vecteur de « l'information » ou plutôt de la « réclame » médico-pharmaceutique.
- Enfin, un dernier chapitre sera consacré au contexte historique propre à l'opothérapie et aux perspectives que cette technique de soin va ouvrir.

I- L'Organothérapie avant Brown-Séguard : la longue histoire de la médication animale

On ne peut guère contester que les « expériences » spectaculaires de Brown-Séguard sur le suc testiculaire (1889)² – bien qu'elles s'inscrivent dans la suite de celles de C. Bernard sur la physiologie animale - fondent une nouvelle thérapeutique. Mais, en réalité, les préparations organiques sont, comme l'écrit alors un contemporain, « *parmi les plus vieilles et usitées préparations transmises depuis l'Antiquité* » et leur emploi s'inscrit « *dans la pratique séculaire de nos aïeux* » (Brunet, 1898)³. Tout le mérite de Brown-Séguard est d'avoir redonné vie à cette pratique ancienne que l'« *on l'observe dans les hôpitaux, discute dans les sociétés savantes, expérimente dans les salles de physiologie [...dont] on détermine les propriétés des préparations dans les laboratoires de **chimie**, et qu'on les recherche dans les officines*⁴, [mais dont] on ignore l'opinion qu'en avait les anciens».

En fait, Brunet et d'autres auteurs de cette époque comme Barrier (1902) se sont attachés à écrire une histoire de la médication organique en la faisant remonter à la plus haute Antiquité, mais le plus souvent, et jusqu'à l'invention de « l'opothérapie⁵ » stricto sensu – c'est-à-dire d'une thérapeutique par le suc des organes - il s'agit de pratiques organothérapeutiques, c'est-à-dire de l'absorption par le patient ou le guerrier d'un organe ou d'un morceau d'organe prélevé sur un animal – on a parlé de zoothérapie- voire, dans les cas extrêmes, par un individu sur ses victimes⁶.

Au plan chronologique, on peut distinguer, à la suite de ces auteurs, cinq périodes historiques, à savoir :

- l'Antiquité (jusqu'au 7^{ème} siècle)
- le Moyen Age (jusqu'au règne de François 1^{er})

² De fait, l'absorption de préparations thyroïdiennes a été préconisée dès 1887 par Bouchard.

³ De cet auteur, nous examinerons, par la suite « *Le suc pulmonaire* », (1896).

⁴ En effet, si, pour ses partisans, la médication organique – à base d'organes (ou d'extraits) - est l'expression d'idées physiologiques récentes et semble pleine d'avenir; elle est, aussi, le prétexte à la diffusion de **nouveautés** « *fraîchement mises en circulation pour répondre à la soif de **spécialités** de notre époque* » (Brunet).

⁵ Terme proposé par L. Landouzy en 1895.

- la Renaissance de **1515 à 1610** (mort d'Henri IV)
- le 17ème siècle qui correspond à l'apogée de la pratique de la médication organique, et enfin
- le 18ème et le 19ème siècle qui signe la décadence pré-séquardienne de la méthode.

I-1 L'Antiquité

Dans la Mythologie, on note l'importance de la moelle de lion⁷, censée donner force et vigueur à celui qui l'absorbe et cette tradition perdure, plus ou moins, puisqu'encore vers 1890, la moelle de bœuf - plus facile à trouver que celle du Roi des Animaux - est conseillée pour lutter contre le rachitisme (Brunet, 1898, p 6)⁸.

Pline l'Ancien⁹ rapporte que chez les anciens Grecs, les **débilités** retrouvaient de la vigueur en mangeant de la « *moelle osseuse de fémur et de la cervelle d'enfants* », ou qu'on utilisait le **cerveau humain** - ici, réduit en bouillie dans du vinaigre - pour lutter contre l'épilepsie¹⁰ mais se scandalise que les Romains boivent du sang de gladiateurs, chaud et vivant pour se revigorer¹¹. Dans un registre moins anthropophagique, l'absorption de matrice de lièvre femelle est réputée permettre à la femme - devenue (provisoirement) stérile - de « *reprendre le chemin de porter un enfant tous les ans* ».

Dioscoride¹², lui aussi, préconise les remèdes animaux : ainsi, « *pour exciter le coït [...il convient] de manger cru [ou encore réduits en poudre avec du vin] des testicules de chien soigneusement nourris et engraisés* » (cité par Brunet) alors que le poumon de renard - « *remède resté en honneur pendant 18 siècles* » - permet de combattre « *l'haleine courte* » (*emphysème*). Aux **hydropiques**¹³, le même Dioscoride recommande de « *boire leur propre urine* » ou, à défaut, celle d'une chèvre, anticipant ainsi l'action diurétique de l'urée, urine qui, par ailleurs, était recommandé par Pline pour traiter les affections oculaires.

⁶ Plusieurs cas sont rapportés jusque dans ces années 2010, voir : <http://compilhistoire.pagesperso-orange.fr/cannibalisme.htm> (30/11/13).

⁷ En liminaire à son étude, Brunet (op. cité) remarque que, compte-tenu de leurs mauvaises connaissances anatomiques, les Anciens « *n'ont utilisé que les organes les plus volumineux : utérus, cerveau, foie, rate, poumon, cerveau* ».

⁸ Brunet ne prend pas en compte les organes digestifs comme l'intestin (dont la sécrétion ne sera découverte qu'en 1903) et l'estomac - dont les sécrétions « *n'[ont] pas livré tous [leurs] secrets* », la vessie et le sang.

⁹ 23-79 après JC, voir BC1963

¹⁰ Le cerveau restera utilisé pendant des siècles et sera inscrit dans plusieurs pharmacopées (cf. Baumé, 1759)..

¹¹ Néanmoins, le sang chaud des abattoirs reste un remède populaire pour combattre les anémies jusqu'au tournant du XXème siècle.

¹² Fin du 1^{er} siècle après JC, voir BC1963.

¹³ Pour la signification historique du terme, voir « *hydropisie* » in BC1963.

Parmi les nombreux produits d'origine animale¹⁴, utilisés dans l'Antiquité et dont l'usage perdue au tournant du XIX/XXème siècle, on peut citer, outre le foie, les mouches qui entraieraient « la chute des cheveux », la pâte d'escargot –pour ses vertus cicatrisantes – le castoréum ou les potions à base de serpents¹⁵ (Barrier, 1903).

I-2 Le Moyen Age

A cette époque, cette sorte « d'histothérapie » ou de thérapie tissulaire primitive devient une médecine de savants : ainsi Mésué¹⁶ préconise une médication animale très sophistiquée, comme un looch¹⁷ de poumon (et/ou de testicules) contenant 24 substances presque toutes végétales. Ce même Mesué serait le premier à avoir recommandé l'usage de sang desséché ou de poudre de viande provenant d'animaux **sains** et fraîchement **abattus** et en énonçant, à la suite de médecins arabes, que « *chaque corps et chaque portion de corps a sa propriété spéciale* » (cité par Brunet)¹⁸ justifiant, en quelque sorte, le paradigme de l'opothérapie : **soigner le semblable par le semblable**.

Les médecins de la célèbre Ecole de **Salerne** (Italie)¹⁹ ne négligent pas les remèdes animaux : moelle (épineière) contre les maladies nerveuses, cervelle d'oiseaux comme aphrodisiaques, foie de loup contre les douleurs hépatiques²⁰ ou encore os de cœur de cerf et crâne humain.

Pour Brunet (id, p 27), Albert le Grand²¹ - de l'Ecole de Paris – apparaît en quelque sorte comme le « précurseur » de Brown-Séguard en énonçant que : « *tout être communique à toutes les choses auxquelles on le joint ses propriétés et vertus naturelles* » et en affirmant que : « *quand on veut donner l'Amour, on cherche l'animal le plus chaud [... à l'heure] de*

¹⁴Pour l'usage thérapeutique des poissons, voir P. Girod (1880). Paul Girod (1856-1911), auteur de nombreux ouvrages, était professeur à l'Ecole de médecine de Clermont-Ferrand (WBIS).

¹⁵ Encore en usage en Asie. Sur les produits animaux médicinaux, voir aussi « matière médicale » in Lafon, 2007 [DHP].

¹⁶ Il s'agit probablement de Jean Mésué l'Ancien (777-857), médecin chrétien de culture arabe ou encore de Mésué le jeune, médecin arabe, mort en 1015 ou 1028, voir BC1963. Sur Jean Mésué, voir le notule du DHP, Lafont, Ed, 2007. Pour un aperçu de la médecine arabe à l'époque, voir, p ex : Recordel, Joelle, « La médecine en terre d'Islam : ses avancées et ses artisans (IX^e-XIII^e S.) » [Conférence faite le samedi 4 mars 2006 à l'Association médicale franco-syrienne] en ligne sur le site du « Musée virtuel de la médecine », lien : http://www.aly-abbara.com/histoire/Ricordel_Joelle/medecine_arabe.html (01/12/13).

¹⁷ Sorte de sirop, aussi appelé éclegme, voir DHP.

¹⁸ Pour sa part, Barrier (1903) attribue un concept similaire à Albucasis « *l'entretien et le rétablissement du fonctionnement d'un organe se fait par l'organe semblable* ». Sur Albucasis, (936-après 1009-10), voir DHP.

¹⁹ Sur cette Ecole de médecine, voir DHP.

²⁰ Selon Barrier, 1903, il en de même chez d'autres médecins : ainsi, le persan Avicenne (980-1037) mentionne le poumon de renard- qui sera appelé à un grand avenir ou l'huile du même animal : « *huile bouillie en présence d'un renard vivant ou mort* ». A l'inverse, des médecins comme Henri de Mondeville (1260 ?-1320 ?, BC1963) - à Montpellier et Paris qui – à l'encontre de ses collègues, préconisait le lavage des laies à l'alcool – critique ces « recettes ».

l'accouplement, [...] on prend à cet animal la partie la plus propre à l'Amour [...] et on la donne à celui ou celle que l'on veut mettre en Amour, à l'Homme, les testicules, à la Femme, la matrice » (cité par Brunet) ; ainsi l'homme recevrait du testicule de porc - séché ou dans du vin - et la femme de la matrice de lièvre mais pour la faire concevoir, on lui donnerait du testicule de lièvre...

Mais, de fait, à cette époque, « *la surcharge d'une foule de recettes empiriques gênent l'essor [de la thérapeutique organique] en en masquant les effets propres* ». (Brunet, id).

I-3 La Renaissance

Dans le domaine médical aussi, le passage vers ce qu'on appelle la Renaissance (en gros le 16ème siècle), période que Barrier (1903) estime comme « *peu brillante pour la médecine* » se fait lentement : si Paracelse semble « vouer aux gémonies » la médecine ancienne, il conserve certaines pratiques « organiques » comme l'emploi de sang ou de rate de bœuf dont il aurait été le premier à penser que le sang s'y forme²².

C'est à cette époque, aussi, que les médecins commencent à « *mettre en avant [leur] pratique personnelle* » (Brunet, 1898, p 32) : ainsi, Jérôme Cardan²³, en **1566**, expérimente sur lui-même, le fameux poumon de renard, « *lavé, détaché au vin après prélèvement, séché au four et écrasé dans du jaune d'œuf* » et surtout, Cardan en énonçant que : « *tout organe comparable est **fortifié** par les organes **similaires*** » serait le père (ou l'un des pères) du **principe** ou de la « **loi de similitude** » - dont se réclameront **Hahnemann**²⁴ et des médecins homéopathes trois siècles plus tard mais qui pourra, tout aussi bien, concerner l'organothérapie séquardienne.

Plusieurs médecins de l'époque n'hésitent pas à souligner l'intérêt des organes humains : ainsi J. Liebault²⁵, de Dijon, peut-il recommander (1573), l'huile de crâne²⁶ (voir infra) contre

²¹ Albrecht von Bollstädt dit St Albert le Grand (1193 ou 1206-1280).

²² Selon Barrier, 1903, bien qu'il ait brûlé les livres de ses prédécesseurs, Paracelse « *reprend leurs préparations mais en les déformants et les détournant de leurs buts* ». Ainsi, il aurait recommandé : « *la **Mumie**, liqueur [...] tiré du corps d'un homme mort de mort violente* » ; moins difficile à obtenir, même en période de guerre, il préconise la fiente de pourceau contre le **panaris** et le crapaud pour combattre la peste. Pour un autre point de vue sur Paracelse, voir DHP, sur la « mumie », voir DHP et note infra.

²³ Sur Girolamo Cardano (1501-1576) dit Cardan, médecin, philosophe et savant italien, voir BC1963, EU.

²⁴ Certains auteurs attribuent cette même loi à Hippocrate. Sur ce célébritissime médecin de l'antiquité grecque, Hippocrate, voir, p ex. BC1963. Sur Christian Friedrich Samuel Hahnemann (1755-1843) : voir DHP.

²⁵ Jean Liebault (1535-1596) ; voir Wikipedia.

²⁶ Selon Mattioli, on peut préparer « *de l'huile de crâne humain* », à partir de celui d'un « *individu étranglé ou mort de mort violente, distillé dans une grande cornue de grès ou de verre, préalablement brisé ou scié en*

l'épilepsie, celle d'ossements de cadavre contre les douleurs articulaires et l'arthrite, ou « l'eau » de sang humain contre les hémorragies, les syncopes et affaiblissements et les bourreaux se font quelques menues monnaies avec la graisse des suppliciés dont on faisait des pommades (Brunet, 1898, p 39)²⁷.

Mais il n'y a pas que ces pratiques barbares et Mattioli²⁸, de Sienne, même s'il ne rejette pas l'emploi d'organes humains et anticipant, en quelque sorte, sur la pratique séquardienne, utilise les testicules de poulet vierge pour lutter contre les faiblesses et la phtisie et affirme que ces mêmes testicules : « *rendent les personnes plus propre au jeu de l'Amour* » (cité par Brunet) alors que d'autres praticiens s'efforcent de trouver des matières animales plus accessibles ou plus agréables à absorber par le patient, ainsi « *l'os de cœur de cerf* » tend-il à être remplacé par le plus banal cœur de porc « *desséché au feu lent* » et dilué dans du vin²⁹ - et à ceux qui, à la recherche d'aphrodisiaque serait rebuté par la cervelle d'oiseau nature, L. Joubert³⁰, à Montpellier (Brunet, p 40), propose la plus appétissante cervelle confite au miel.

I-4 Le Dix-septième siècle

Si dans de nombreux domaines, la Renaissance a produit des changements notables, dans le domaine médical, ce n'est guère le cas et ce n'est qu'au début du XVIIème qu'auront lieu une découverte fondamentale (mais controversée) comme la circulation du sang (1628) - William Harvey³¹ (1578-1657) - et quelques tentatives innovantes comme des essais de transfusion sanguine (1615)³², mais les traditions médicales perdurent et c'est à l'âge « classique » de la Littérature que « l'organothérapie ancienne » connaît son âge d'or avec, entre autres, l'arrivée d'une certaine « thérapeutique à deux vitesses » : ainsi **Du Chesne**³³, après avoir classé les remèdes, selon leur degré de perfection, en trois classes : 1° les minéraux, 2° les animaux, 3° les végétaux, propose « *pour les Riches* », son « *Grand Pectoral* » à base de poumon de renard et de lièvre, de soufre, de térébenthine et de sirop de lierre et, pour les « *gens de basse condition* », une formule « allégée » à base de soufre et de poumon (de renard) plus

morceaux bien menus » (cité par Brunet).

²⁷ Sur ce sujet voir Darmon, 1982. De fait, les bourreaux du régime hitlérien ont donc industrialisé une pratique ancienne.

²⁸ Pietro Andrea Mattioli (1501-1577), voir BC1963

²⁹ Sur le vin médicament, voir Cerbelaud, 1906.

³⁰ Laurent Joubert (1529-1583), voir BC 1963 et DHP.

³¹ Sur William Harvey (1578-1657), voir BC1963.

³² Selon Barrier (1903); voir aussi le notule « sang » du DHP.

³³ Joseph du Chesne, seigneur de la Violette dit Quercetanus (1521 ou 1546 - 1609), médecin d'Henri IV ; voir BC1963, DHP.

grossièrement préparée.

Le même auteur, propose son « *Grand Antidote hépatique* », décoction de foie de veau dans une eau où ont macéré plusieurs plantes tandis que « *les gens de moyenne condition* » devront se contenter d'une simple macération de foie « *car à des personnes communes et vulgaires conviennent des remèdes communs et vulgaires* » (Brunet, 1898, p 42).

De façon plus originale si, pour lutter contre les affections de la rate, Du Chesne³⁴ propose son « *Grand Antidote splénique* », (décoction de rate de bœuf et d'aromates dans du vin), il estime, à l'opposé des conceptions de ses contemporains qui attribuent des vertus agissantes à ces ingrédients végétaux qu'aromates (et vin) « *ne servent que pour donner meilleur goût* » (Brunet, p 45).

La symbolique des semblables reste toujours une des clés de la pratique médicale, même si les détails varient selon les commentateurs : ainsi, le même Du Chesne nous indique que les femmes infécondes seront aidées à concevoir par des décoctions « *de matrices de lièvre et/ou de testicules de castor* »³⁵ ou, à défaut, de bélier.

Chez d'autres médecins européens de l'époque, il en est de même : ainsi, Van Helmont³⁶ (qui est aussi chimiste), s'il semble railler certaines de ces pratiques, n'en défend pas moins d'autres comme l'usage de « *sang desséché* » ou le port d'une « *ceinture de crapaud ou de peau de serpents* » qui auront la vie dure puisque Barrier (1903, p 60) en dénonce l'usage de son temps. De son côté, M. Etmuller³⁷, de Leipzig recommande, entre autres, les poumons d'animaux aux patients « *à l'haleine courte* » ou atteints de phtisie et d'épilepsie mais, s'il estime dans ce dernier cas, les préparations à base de cervelle humaine préférables, il conseille de ne pas abuser de boissons à base de sang humain car elles pourraient « *rendre les gens forcenés* » ou épileptiques (Barrier, 1903, p 64).

Ces pratiques assez barbares, dignes de celles de sorcellerie que l'on pourrait croire réservées à des tribus « primitives » persistent tout au long du siècle et le médecin suisse Th. Turquet de

³⁴Qui, comme ses successeurs dans le siècle, reste attaché aux produits humains ; ainsi l'extrait de crâne - sans doute, rare et cher - reste un remède fort précieux à « *garder comme un trésor de grand prix* » cité par Brunet). Sur cette « organothérapie humaine, » voir encadré.

³⁵Il peut s'agir, selon Barrier, 1903 « *d'une décoction [...de] testicules de bélier préparés au vin et séchés, matrice de lièvre [...] cannelle, clou de girofle [...] broyés, macérés et cuits dans du vin de Malvoisie [provenant de Grèce], à prendre par femme qui veut enfanter, mais n'est pas stérile, pendant 3 jours, et le quatrième [...] elle concevra* ».

On voit bien ici la symbolique attachée à cette médication qui unit les parties génitales d'animaux emblématiques : le puissant bouc et le lièvre rapide; l'emploi d'ingrédients masculins s'explique très probablement par les idées erronées sur la conception qui régnaient à l'époque.

³⁶Sur Johan Baptiste Van Helmont (1577-1644), voir BC1963, Wikipedia.

³⁷ Sur Michael Etmuller (1644-1683), voir Wikipedia.

Mayerne (1573-1651)³⁸, à qui Barrier (1903, p 67) attribue l'énoncé d'une théorie des « ferments ou levains » qui serait une préfiguration de celle des « sécrétions internes » deux siècles plus tard, n'hésite pas à conseiller, pour traiter les affections pulmonaires, le « poumon de pendu » (toujours la mort de mort violente) à côté de ceux de renard ou d'agneau, que l'on pourra, néanmoins, remplacer, dans les cas de phtisies, par « *la fiente de vache distillée en mai* » ou, dans ceux de pleurésie, par celle de cheval.

Une organothérapie humaine

Dans sa thèse³⁹ de 1911, Joseph Fataccioli traite de l'histoire de cette pratique, en distinguant les produits tirés de l'homme vivant comme les cheveux⁴⁰, les ongles, la salive, le cérumen, les liquides corporels (lait, placenta, urine, fiente, le sang), et les remèdes tirés de l'homme mort comme le crâne, le cerveau, la graisse, l'usnée, la momie.

L'usnée est une sorte de lichen- mousse « *qui poussait sur les crânes des cadavres humains exposés très longtemps* » dont l'Irlande était le principal centre de « production » : « *les voleurs étant attachés aux fourches patibulaires ...] jusqu'à qu'ils tombent en pièces* » et se vendait à prix d'or. Quant à la momie [mumie, DHP], sa réputation serait due à la présence de l'asphalte [bitume] qui se trouvait dans le corps embaumé.

I-5 Le Dix-huitième siècle

Selon Barrier (1903, p 72), la sophistication croissante, au cours du siècle, des méthodes de préparation des remèdes « opthériques » qui leur ferait perdre « *leur vertu spéciales* » fait du XVIIIème siècle, celui de la « *décadence de l'opothérapie* » alors qu'il s'ouvre avec des publications fameuses comme le traité de l'Abbé Rousseau⁴¹ ou la « *Pharmacopée Universelle* » de Nicolas Lémery⁴² mais qui, pour ce qui est de l'usage des organes,

³⁸ Sur Théodore Turquet (1573-1651), voir Wikipedia.

³⁹ « *L'organothérapie humaine en thérapeutique* », Paris

⁴⁰ On a longtemps extrait la cystéine (acide aminé) de cheveux humains.

⁴¹ « *Secrets et remèdes éprouvez ... Par deffunt M. l'abbé Rousseau, cy-devant capucin & médecin de sa Majesté. Avec plusieurs expériences nouvelles...* [Ed. et Préf. de Jean Rousseau, Sieur de la Grangerouge, avocat en Parlement] », A Paris : chez Jean Jombert, 1697. Sur L'abbé Rousseau (Henri de Montbazon, dit) (c1630-1696), voir « *Dictionnaire des inventeurs et inventions / avec le concours de Thomas de Galiana, Michel Rival* ». Paris : Larousse, 1996 ; aussi : Le Guérier, Annick : « *Le parfum et la chair* », Terrain, 2006, n° 47 [Odeurs] ([En ligne : <http://terrain.revues.org/4257>. (03/ 12/13) où l'on trouvera d'intéressantes précisions sur l'emploi des animaux assez inattendus comme le chien en parfumerie à cette même époque.

⁴² « *Pharmacopée universelle, contenant toutes les compositions de pharmacie qui sont en usage dans la médecine* », Paris : L. d'Houry, 1697. Sur ce médecin et chimiste, (1645-1715) voir DHP ; une planche

n'apportent guère de changements ; aussi ne faut - il pas trop s'étonner que le dit l'abbé Rousseau –alors au service de Louis XIV – fasse l'éloge des remèdes humains⁴³ alors même qu'il écrivait que « *certaines portions des [bêtes] brutes soulagent et guérissent les mêmes parties du corps de l'Homme* » (cité in Barrier, 1903, p 75).

Bien qu'il s'en défende, Lémery reprend les pratiques de ses prédécesseurs et l'organothérapie animale conserve sa place : ainsi, à côté de préparations à base d'araignée, de punaise, de crapaud, de serpent voire d'excréments , il estime que le poumon de renard desséché permet de lutter contre la phtisie et les maladies de poitrine, le foie de loup contre les troubles hépatiques et ses intestins contre les coliques, alors que « l'estomac d'**alose** » est censé « *fortifier les extrêmes débilités* », les testicules de sanglier⁴⁴ « *exciter la vigueur* » (Barrier, 1903, p 72) et bien qu'il pointe l'origine souvent douteuse de la « mumie » (momie)⁴⁵, il n'en retient pas moins l'usage.

Dans certains cas, Lémery fait preuve de plus d'originalité en s'intéressant aux procédés de fabrication : ainsi, peut-il conseiller d'opérer dans des conditions plus douces comme on dirait aujourd'hui, par exemple, il prône de ne pas **calciner** au four, le crâne : « *car [...] on fait dissiper le sel volatil et l'huile mixte en qui git toute sa vertu* » (Brunet, 1898), mais plutôt, de procéder, dans ce même four, à une simple dessiccation douce.

Lémery n'omet pas d'intégrer à son corpus les préoccupations esthétiques et recommande « *le placenta et la membrane séchés au four et prises en poudre, [qui] peuvent apaiser les tranchées des Femmes en couche* » sans oublier « *l'arrière – faix de garçon tout chaud [mis] sur le visage pour effacer les lentilles* »⁴⁶, anticipant ainsi en quelque sorte, certaines pratiques, à vrai dire peu avouées puis tombées en désuétude de l'industrie cosmétique moderne⁴⁷.

représentant les drogues simples animales tirée du « *Dictionnaire universelle des drogues simples* » de ce même auteur illustre la notule « drogue » du DHP.

⁴³ « *L'esprit de cervelle humaine est le spécifique assuré de l'apoplexie et de l'épilepsie, le crâne humain est moins bon, il doit être d'un homme mort violemment, à la potence ou à la roue; le sang humain [...] doit être frais d'un homme tué violemment, le meilleur est celui d'un homme décollé* » (Brunet, 1898, p 61). Se révèle ainsi, sous les ors du Grand Siècle, sa « barbarie » souvent ignorée ; cf. aussi Vigarello (1999) sur les mutilations infligées aux prostituées.

⁴⁴Ceux de coq sont de « simples » aphrodisiaques (Brunet)

⁴⁵ Voir, DHP, notule « mumie », aussi Le Guérier, note supra

⁴⁶ Sur l'utilisation du chien comme remède ou produit cosmétique, voir Le Guérier, supra.

⁴⁷ De nos jours, seul un laboratoire suisse semble communiquer sur une thérapie placentaire régénérante.

http://www.labdomavmm.com/swiss_fra/about_placental_fra.php (08/11)

Mais tout n'est pas négatif dans ces premières décennies du XVIIIème siècle : ainsi les Helvétius, père et fils, furent chargés, par Louis XIV de préparer des boîtes de médicaments que les intendants du Roi devaient distribuer une fois par an dans les campagnes⁴⁸ et c'est peut-être à cette occasion qu'apparaît (**circa 1727**) dans les pharmacopées le « *bouillon de mou de veau* » dont l'usage persistera jusqu'au tout début du XXème siècle, au grand dam de Brunet (1898, p 65) qui estime le bouillon comme « *un détestable moyen de préparation des médicaments organiques* » qui contribue à masquer les effets de la médication « *et à en affaiblir l'estime possédée* »⁴⁹.

Un peu plus tard, le regard sur l'organothérapie évolue et au milieu du XVIIIème siècle, et un auteur comme **Geoffroy**⁵⁰ qui semble adhérer aux principes de l'organothérapie, ne lui accorde pas un grand crédit, à l'exception du « *bouillon de poumon* »⁵¹ (Barrier, 1903, p 78).

A la fin du siècle, médecins et apothicaires commencent à douter des bienfaits des remèdes organiques et les premiers commencent à professer des opinions contradictoires : ainsi, alors qu'un médecin comme P. Thouvenel⁵² les considère comme de simples ingrédients alimentaires, un « Grand Ponté » parisien, L. Desbois de Rochefort, « *Docteur Régent*⁵³ *de la Faculté de Paris* » en fait, dans un ouvrage posthume paru en **1787**⁵⁴, « *un usage commenté et détaillé* », comme, p. ex. pour la fraise de veau (médication intestinale) ou le mou de veau (médication pulmonaire) en y introduisant même l'organothérapie biliaire : cholagogue et péristaltique énergique tout en y vantant les mérites thérapeutiques de **l'huile de Dieppel**

⁴⁸ Sur Jean Adrien Hélvétius (1661-1727), médecin hollandais et Jean –Claude Adrien Helvétius (1685-1755), voir DHP.

⁴⁹ Néanmoins nous verrons que fin du XIXème, tout début XXème siècle, cette présentation sera fort estimée par les médecins pour l'opothérapie notamment thyroïdienne.

⁵⁰ Etienne –François Geoffroy, l'Ainé (1672-1731) est l'auteur d'un ouvrage posthume « *Tractatus de Materia Medica* » qui paraît en 1741 puis est traduit en français : « *Traité de la matière médicale ou de l'histoire des vertus, du choix et de l'usage des remèdes simples. Par M. Geoffroy, ... Trad. en français par M*** [Antoine Bergier]* », Paris : chez Jean De Saint et Charles Saillant, 1743 (plusieurs rééditions) puis en allemand et en anglais, voir DHP.

⁵¹ Encore que ce point soit controversé car, selon Brunet (1898, p 67), ce mérite ne serait qu'alimentaire - mérite qui a traversé les siècles si l'on en croit un récent fait divers sordide (Rouen, 2006) où un détenu a mangé le poumon bouilli de son compagnon de cellule.

⁵² Pierre Thouvenel (1745-1815) est aussi à l'origine d'une violente controverse « *en soutenant la véridicité des pratiques hydrosopiques* » (Wikipedia).

⁵³ Docteur régent, ancien titre de certains docteurs comme ceux en Médecine.

⁵⁴ « *Cours élémentaire de matière médicale, suivi d'un précis de l'art de formuler, ouvrage posthume de M. Desbois de Rochefort, écuyer, docteur-régent de la faculté de médecine de Paris, médecin de l'hôpital de la Charité, censeur royal, etc. Tome premier [-second].* », Louis Desbois de Rochefort (1750-1786), Paris : chez Méquignon l'aîné, rue des Cordeliers, près les écoles de chirurgie. M. DCC. LXXIX. Avec approbation, et privilège du Roi. , 1779, publié avec une préface de son élève Jean Nicolas Corvisart des Marets (1755-1821, voir BC1963). Sur Desbois voir le lien : http://www.medarus.org/Medecins/MedecinsTextes/desbois_de_rochefort_louis.htm (06/12/13).

plusieurs fois rectifiée⁵⁵ (Brunet, 1898, p 70) mais le vent de la Révolution emporte ses pratiques ancestrales – dont, selon Barrier, 1903, ce serait là les dernières mentions avant un siècle- et la médication animale ne subsistera que comme «*pratique populaire*» ou dans certaines formulaires «*pour les pauvres*»⁵⁶.

I-6 Le XIX^{ème} siècle

I-6-1 La médication « officielle »

En ce début de siècle, on abandonne presque totalement les pratiques antérieures d'organothérapie, ne conservant que quelques remèdes comme le «*sirop de mou de veau*»⁵⁷, celui d'escargots ou de limaces ou encore les cantharides⁵⁸ et l'huile de foie de morue qui figurent dans des traités comme ceux de **Bouchardat (1856)**⁵⁹ ou de **Trousseau (1855)**⁶⁰ auxquels viendront s'ajouter quelques autres produits d'origine animale comme les diastases (voir infra) mais la pratique organothérapique, outre les sérums et vaccins, sera relancée, par la théorie de **Brown-Séguard**, après que **Claude Bernard** a énoncé sa théorie des glandes à «*sécrétion interne*» en **1854** – dans ses «*Leçons de Physiologie Expérimentale*⁶¹», théorie sur laquelle nous reviendrons par la suite.

Deux ans plus tard, dans une expérience fameuse (1856), Brown-Séguard rappelle à la vie un animal «*décapsulé*» - c'est-à-dire privés de ses surrénales, ablation normalement mortelle, -

⁵⁵ «*huile animale [...], retirée du crâne humain et rectifiée 8 [...] à 14 fois, [...] très volatile et à odeur très forte [...] qu'on recommande comme antispasmodique et anti – épileptique*» (Brunet).

⁵⁶ Plusieurs remèdes d'origine animale, comme la fraise de veau sont mentionnés, in «*La médecine, la chirurgie et la pharmacie des pauvres...*», Hecquet, Philippe (1661-1737, voir BC), [1740] réédité et mis à jour en 1839, [en ligne sur Gallica] ou encore in : «*Petit formulaire à l'usage du dispensaire général de la ville de Lyon, [...]*» : Fargier et al, 1863.

⁵⁷ Réputé «*combattre la toux et établir une expectoration salutaire [...et] soulage[r] dans les phtisies et [...] pleurésies chroniques*» et cette réputation, si elle n'est pas justifiée, reste bien établie ; ainsi dès **1839**, les nouveaux pharmaciens industriels – «*surfant*» sur la vague du «*libéralisme entrepreneurial*» s'emparent de la recette et cette médication pulmonaire devient une **spécialité** (pharmaceutique) annoncée à la quatrième page de couverture des journaux qui commencent, alors, à fleurir (Brunet, 1898, p 71).

⁵⁸ Bouchardat (1856, t1) écrit «*Les propriétés des cantharides sont connues de toute antiquité ; leur emploi médical est considérable. Nous devons nous attacher à bien apprécier leur manière d'agir sur l'homme et les animaux.*».

⁵⁹ Il existe de nombreux traités ou formulaires attribués à Apollinaire Bouchardat (1806-1886) [voir DHP] dont le «*Manuel de matière médicale, de thérapeutique comparée et de pharmacie.*», 1856 [3^{ème} ed.] en ligne sur Gallica où l'on trouvera ces sirops, tome II, pp 136, 195 et 250, voir, p. ex. <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k5808809w/f202.image.r=mou%20de%20veau> (06/12/13) où les recettes du bouillon de limaçons et du sirop d'escargot, cette dernière «*préparation [étant] très bonne*» dans les bronchites et les phtisies débutantes, grâce à la présence d'une combinaison soufrée que les méthodes anciennes éliminaient (leurs partisans croyant, eux, à l'efficacité du mucus que l'animal contenait, Bouchardat, op cité).

⁶⁰ Qui signale aussi : chenilles processionnaires, musc et castoréum, bile de bœuf. On notera tout de même, qu'un siècle plus tard, dans son traité de pharmacie galénique, A. Astruc (1950) mentionne, parmi les médicaments officinaux, les cantharides et le castoréum.

par injection du sang d'un animal sain –démontant ainsi la présence d'un produit spécial dans le sang effluent. En **1889**, il s'injecte du suc testiculaire, fondant ainsi la nouvelle organothérapie, ouvrant « *des perspectives nouvelles* » qui annonçaient de « *beaux succès* » (Barrier, 1903).

I-6-2 Les organes animaux dans les thérapeutiques non officielles au XIXème

-(a)- le cas de l'homéopathie

Dans son traité de **1834**, **S. Hahnemann**⁶², le fondateur de l'homéopathie, critique la médecine de son temps qui se réfère toujours aux énoncés de la médecine antique même si ce n'est pas ce que l'on constate au lit du malade et ignore la « *méthode expérimentale* » et sa technique alors qu'elles sont employées chez le moindre menuisier. Les médecins continuent de prescrire comme remède « *un mélange de plusieurs médicaments* ».alors qu'aux yeux d'Hahnemann, la matière médicale n'est, alors, qu'une « *fiction* » au moyen de laquelle on prétend assigner des vertus thérapeutiques aux médicaments dont certains résultent de pratiques chimiques et extractives qu'Hahnemann (op cité, p 18) remet en cause : « *la chimie ne peut extraire des matières animales que des parties mortes [...] mais ce ne sont pas des principes immédiats [...] qui agissent* » car le chimiste retire de « *la chair musculaire : fibrine, lymphe coagulable, gélatine, acide lactique [...] qui] différent infiniment de ce que le monde vivant et irritable*⁶³ *était* ». Aussi les remèdes ex animaux sont-ils très minoritaires dans l'opus d'Hahnemann ; néanmoins, on y trouve une méthode de préparation de l'éponge brûlée⁶⁴, sensée conserver la vertu de l'éponge qui doit contenir de l'iode et préconisée dans le traitement homéopathique du goitre, en dilution au décillionième.

-(b)-La médication organique populaire et sa transformation

Chassée de la plupart des traités et des Codex devenus officiels, la médication animale

⁶¹ Voir : « *Leçons de physiologie expérimentale appliquée à la médecine, faites au Collège de France/ par Claude Bernard,... ; publié par Henri Lefèvre* », Paris : J.-B. Baillière et fils, 1855-1856.

⁶² Sur Christian Friedrich Samuel Hahnemann (1755-1843), voir, p ex, Wikipedia.

⁶³ Sur le terme lymphe, à l'époque, voir :

<http://www2.biusante.parisdescartes.fr/livanc/index.las?dico=dico&cote=20311&chapitre=lymphe&p=1&do=page> (07/12/13) ; le terme irritable fait référence à une propriété des éléments anatomiques vivants, voir :

<http://www2.biusante.parisdescartes.fr/livanc/index.las?p=1&dico=dico&cote=20311&chapitre=irritation&do=page> (id).

⁶⁴ La traiter dans « *un brûloir à café* » puis la réduire en poudre et pour 20 grains laisser digérer pendant une semaine dans 400 gouttes de bon esprit de vin (Hahnemann). Cette préparation – utilisée en médecine populaire pour soigner le goitre des montagnes - a été reprise par Arnaud de Villeneuve (1235 ou 45 – 1311 ou 13, DHP) dès le XIIIème siècle.

demeure dans la coutume populaire : ainsi, en ces dernières années du XIX^{ème} siècle, les « gitans » recherchent les testicules de taureau et les mangent quasiment crus pour se redonner force et vigueur; de même, les bouchers et tripiers des Halles - qui sont aux premières loges en matière d'approvisionnement - se font griller des cœurs de mouton frais⁶⁵, alors que le public s'invite dans les abattoirs, pour se gorger de sang chaud tandis que les jeunes filles chlorotiques se font des « bains de sang »⁶⁶ et que dans les campagnes d'Alsace- et sans doute d'ailleurs- les paysans se serv(ai)ent du poumon des renards⁶⁷ pour lutter contre la tuberculose (Brunet, 1898, p 72). C'est une certaine forme de cette médication animale- cachée pendant un siècle –qui va ressurgir dans les laboratoires du Collège de France avec les travaux séquardiens.

I-7 Résumé/Conclusion : une médication d'origine animale efficace ?

L'utilisation de remèdes animaux (opothérapie, organothérapie) a une longue histoire, attestée par des écrits, qui s'étend, au moins en Occident, sur plus de 20 siècles mais comme l'écrit Brunet (1898, p 72) : *« le consensus universel des peuples et des temps n'est qu'une probabilité de preuve et non une preuve, ce n'en est pas moins une présomption très favorable de valeur réelle [... que l'organothérapie] a une action propre »*. D'un autre côté, si l'on veut analyser les causes de la grandeur et de la décadence de cette technique, on doit admettre que sa simplicité, sa commodité, sa séduisante théorie, ses résultats prompts et *« sa vertu [qui] tient plus à la qualité qu'à la quantité »* expliquent sa vogue ; alors qu'*a contrario*, l'absence de principe démontré et de technique appropriée⁶⁸ entraîne sa décadence, jusqu'à l'apparition de la *« théorie de la sécrétion interne cellulaire »* de Brown- Séquard qui seule *« donne l'explication de la méthode et de ses effets »* et désormais, pour Brunet (id, p.77), il faut *« trouver le principe [immédiat] rebelle à nos investigations physico - chimiques en vertu duquel agissent les préparations organiques »*, ce qui commencera à se faire dans les décennies suivantes.

⁶⁵ Morceaux sans doute, sans grande valeur marchande.

⁶⁶ Sur l'usage thérapeutique du sang, voir Bonnemain, 2003.

⁶⁷ Qui dévastaient leur poulailler bien avant la grippe aviaire -

⁶⁸ En effet, **l'efficacité** de l'opothérapie a diminué par *« l'accumulation de substances étrangères (Moyen Age, médecine Arabe) puis quand la matière organique est gravement modifiée par des préparations [brutales] : cuisson, distillation, extraction »* (Brunet).

II- Brown-Séguard et ses biographes

Si plusieurs auteurs se sont penchés sur la vie et l'œuvre de Brown-Séguard, peu d'ouvrages semblent faire autorité⁶⁹, et les auteurs n'insistent guère sur les « inventions » organothérapeutiques du Maître⁷⁰ qui, par contre, sont souvent mises en avant dans les articles consacrés à la naissance de l'endocrinologie, notamment testiculaire⁷¹. Et de fait, dans les milieux médicaux, la notoriété de Brown-Séguard, médecin voyageur impénitent⁷², savant excentrique et expérimentateur touche à tout, est surtout due à ses travaux sur le système nerveux de la moelle épinière, avec la mise en évidence, dans l'hémisection de celle-ci du « Syndrome de Brown-Séguard »⁷³ (voir infra).

Né sur une île francophone, devenu possession anglaise, d'un père américain, et ayant exercé ses activités médicales dans trois pays il n'est pas surprenant que les biographes de cet

⁶⁹ Du moins, si l'on en croit les « scores » de citation de « *Google scholar* » (08/11)

⁷⁰ Comme on pourra s'en rendre compte avec le texte de présentation du dernier livre de Michael J. Aminoff: ***Brown-Sequard, An Improbable Genius Who Transformed Medicine*** (2011) : *"Brown-Sequard identified the sensory pathways in the spinal cord and emphasized functional processes in the integrative actions of the nervous system, thereby anticipating modern concepts of how the brain operates. He also discovered the function of the nerves that supply the blood vessels and thereby control their caliber, and the associated reflexes that adjust the circulation to bodily needs. He was the first to show that the adrenal glands are essential to life and suggested that other organs have internal secretions. He injected himself with ground-up animal testicles, claiming an invigorating effect, and this approach led to the development of modern hormone replacement therapy"*, ouvrage qui rend pourtant un hommage appuyé au savant, n'hésitant pas à le comparer à une **sorte de Newton de la physiologie** : *"Charles-Edouard Brown-Sequard was reportedly "one of the greatest discover of facts that the world has ever seen". It has also been suggested that "if his reasoning power had equaled his power of observation he might have done for physiology what Newton did for physics." In fact, scientific advances in the years since his death have provided increasing support for many of his once-ridiculed beliefs."* Voir : <http://www.oup.com/us/catalog/general/subject/Medicine/Neurology/?view=usa&ci=9780199742639> (16/12/1).

⁷¹ Voir notre bibliographie.

⁷² Pour un auteur comme Carmichael, 1972, en ce XIX^{ème} médical, si Magendie (1783-1855, voir BC1963) est le pionnier, C. Bernard, un expérimentateur critique et imaginaire, Brown-Séguard est un brillant et infatigable investigateur et navigateur puisque selon le décompte de l'auteur, il aurait traversé au moins 66 fois, l'Atlantique.

⁷³ *"Brown-Sequard syndrome (BSS) is a rare neurological condition characterized by a lesion in the spinal cord which results in weakness or paralysis (hemiparaplegia) on one side of the body and a loss of sensation (hemianesthesia) on the opposite side. BSS may be caused by a spinal cord tumor, trauma (such as a puncture wound to the neck or back), ischemia (obstruction of a blood vessel), or infectious or inflammatory diseases such as tuberculosis, or multiple sclerosis"*, cité sur le lien :

http://www.ninds.nih.gov/disorders/brown_sequard/brown-sequard.htm (16/12/13).

Pour un point de vue historique, voir Aminoff, 1995, 2011

« Etrange » et « Improbable »⁷⁴ savant se trouvent tant en France qu'outre –Manche et outre-Atlantique.

II-1 La vie étrange et mouvementée d'un grand savant⁷⁵

II-1-1 Une vie « transatlantique »

Né en 1817, après la disparition de son père⁷⁶ (E. Brown), à Port- Louis à l'île Maurice - une « *île paradisiaque* »⁷⁷ - il y est élevé par sa mère née Séquard⁷⁸, puis ayant connu, dans les années 1830, un certain succès littéraire, il quitte l'île avec sa mère pour monter à Paris où il compte s'essayer à la littérature mais ses déboires⁷⁹ le conduisent à étudier la Médecine. Après avoir obtenu son baccalauréat es lettres en novembre **1838**, puis celui ès sciences en **1840**⁸⁰, il obtient son externat, en **1842** chez Trousseau, et soutient en **1846** sa thèse sur la neurophysiologie de la moelle épinière⁸¹ (Role, p 43).

Ces premières années d'exercice de la médecine⁸² – et d'apprentissage pour le chercheur - se déroulent dans la grande misère de ceux qui n'ont pas de fortune personnelle, mais n'empêche pas Brown-Séquard⁸³ de se livrer à des expériences « tout azimut » inacceptables de nos jours comme l'étude du comportement des muscles de la tête fraîchement coupée d'un supplicié⁸⁴,

⁷⁴ Voir Role, 1977 et Aminoff, 2011

⁷⁵ D'après le titre de l'ouvrage d'André Role (1977) qui nous servira de guide dans cette présentation de la vie et de l'œuvre de Brown-Séquard

⁷⁶ Edward Brown, (1784-1817) marin américain, disparu en mer.

⁷⁷ Cédée par la France à la Grande –Bretagne en 1810.

⁷⁸ Henriette Perrine-Charlotte Séquard, (1784-1842), mauricienne d'origine provençale.

⁷⁹ Comme C. Bernard avant lui, Brown-Séquard s'essaye à la littérature mais Paris n'est pas tendre avec ces apprentis littérateurs et au décès de sa mère, notre mauricien doit financer ses études en devenant répétiteur (Binet, 1938).

⁸⁰ La réforme des études médicales (1836-1841) : à la suite d'une certaine agitation étudiante à la Faculté de Médecine de Paris et du rapport d'Orfila, l'ordonnance de 1840 réorganise les écoles préparatoires de médecine, qui deviennent « écoles préparatoires de médecine et de pharmacie » et disposent d'un nouveau cursus des études où le baccalauréat-ès-sciences devient de nouveau obligatoire pour les étudiants en médecine, d'après : « *MATEU ORFILA I ROTGER (1787-1853) : REPÈRES CHRONOLOGIQUES* », Sánchez José Ramón Bertomeu, en ligne : <http://www.bium.univ-paris5.fr/histmed/medica/orfila/orfila02.htm> (17/12/13)

⁸¹ « *Recherches et expériences sur la physiologie de la moelle épinière* », Brown-Séquard, 1846.

Auparavant, il s'est livré à quelques expériences sur la digestion dans la ligne de ceux de René-Antoine Ferchault de Réaumur (1683- 1757).

⁸² Où il est remarqué par le célèbre Pierre Rayer (1793-1867), fondateur de la Société de Biologie (BC1963, Rouget, 1930).

⁸³ Elu en 1849 à la « Société Philomathique de Paris » (fondée en 1788) dont C. Bernard était membre (Carmichael, 1872). Sur cette Société voir le lien :

<http://philomathique.org/modules/news/article.php?storyid=27> (08/11).

⁸⁴ D'autres expériences du même type sont rapportées par Olmsted, 1946 (p 41) : après avoir constaté la perte d'irritabilité du cadavre d'un homme décapité depuis 13 h, il n'hésite pas à transfuser au niveau de l'artère radiale, son propre sang défibriné (et celui de ses amis) ce qui lui permet de constater que 12 muscles redeviennent irritables. Mais Olmsted dément qu'il ait réalisé une expérience similaire sur la tête d'un

sous l'influence « *d'un courant faradique* » ou la greffe de la queue d'un chat sur la crête d'un coq ! Mais cela n'empêche pas notre chercheur d'identifier (1854)⁸⁵ les caractéristiques d'un syndrome qui portera son nom ou de consigner ses observations (1851) sur le cas de la jeune fille hystérique de St Sulpice (Role, 1977, p 58)⁸⁶. Mais à cette époque, la médecine ne nourrit pas forcément son homme⁸⁷ et, à bout de ressources, il part en 1852⁸⁸, aux Etats-Unis, pays de son père, apprenant l'anglais au cours de la traversée (Binet, 1938), s'y marie et obtient un poste de professeur de physiologie à Richmond (Virginie)⁸⁹. Cela ne le fixe pas pour autant, car en février 1854 il repart, avec son épouse, pour son ile natale où il arrive en pleine épidémie de choléra, et c'est là qu'il se serait livré à une de ses premières auto-expériences en avalant des vomissures de cholériques pour tester les effets du Laudanum (teinture alcoolique d'opium) préconisé par certains médecins et n'aurait dû sa survie qu'à l'administration d'un fort café⁹⁰, puis s'en retourne aux Etats-Unis⁹¹ où il se livre, entre autres, à de nouvelles expériences de greffe (chien à deux têtes) avant de regagner Paris où il soigne une riche clientèle russe, atteinte de troubles neurologiques (Role, p 99) et associé, à son ancien camarade C. Robin⁹², travaille dans un laboratoire (**1856**) où ses travaux sur les **surrénales** « *ouvre l'ère de l'endocrinologie* » avant de regagner Boston aux Etats – Unis, non sans avoir fondé, en **1858**, le « *Journal de la physiologie de l'homme et des animaux* »⁹³.

Durant la période **1860-1867 ou 1868**, Brown-Séguard occupe différentes fonctions tant aux

« décollé » comme le lui aurait suggéré A. Vulpian (1826-1887), voir aussi, Bertrand & Carol, 2003. Dans le même ordre d'idée, Brown-Séguard injecte, par les artères, du sang dans la tête d'un chien et observe que les muscles faciaux et les yeux, se remettent à bouger comme si le cerveau les commandait encore...(i) Sur ce type « d'expériences » médicales, voir la bibliographie.

⁸⁵ Ces travaux furent reconnus par une commission spéciale (1855) et lui valurent le prix Lacaze de l'Académie des Sciences en 1884 (Carmichael, 1972).

⁸⁶ Sur ce point, voir Brown-Séguard (1882) où il développe les concepts d'inhibition et de dynamogénie qu'il reprendra par la suite : voir aussi encadré infra.

⁸⁷ Sur ce point, voir les travaux de J. Léonard.

⁸⁸ Républicain convaincu, Brown-Séguard préfère s'exiler après le coup d'état du 2 décembre 1851 (Rouget, 1930) et ce d'autant qu'il y aurait participé « *les armes à la main* »(Gley, 1894).

⁸⁹ A cette époque, l'état de la médecine outre - Manche et surtout outre - Atlantique n'est guère brillant – et Role (p 69) estime que cette dernière a un siècle de retard ... (i) Sur les médecins américains à Paris, voir , p ex : Jones, Russel, M. : « *American Doctors in Paris, 1820–1861: A Statistical Profile* », *J Hist Med Allied Sci* (1970) XXV(2): 143-157.

⁹⁰ Cité par Carmichael (1972) mais ce point est démenti par Role, (1977). Quoiqu'il en soit, cela ne découragera pas notre expérimentateur puisqu'il récidivera, quelques années plus tard, à Richmond en s'enduisant le corps d'un vernis, et ne survécut que grâce à l'intervention d'un de ses étudiants qui dissoudra la couche de vernis à l'alcool (id)

⁹¹ Les appréciations de Role (1977) et Borel (1976a) sur la manière dont y sont perçues les activités de Brown-Séguard sont contradictoires.

⁹² Sur Charles Philippe Robin (1821-1885), voir Wikipedia.

⁹³ Edité et soutenu à ses frais pendant cinq ans (voir le site de la Société de physiologie) et qui deviendra « *Archives de physiologie normale et pathologique* » qu'il fonde en 1868 avec Jean-Martin Charcot (1825-1893) et Alfred Vulpian (1826-1887) (Role, op cité) ; sur ces derniers éminents médecins, voir EU.

Etats-Unis⁹⁴ qu'en Grande Bretagne⁹⁵ mais, devenu veuf, il retourne à Paris où il donne un cours de Médecine expérimentale qui laisse « *ses auditeurs émerveillés* » (Binet, 1938 et 1946).

Durant cette période d'errance « géographique », il multiplie les pistes à explorer, sans poursuivre ses travaux suffisamment longtemps pour obtenir de résultats fiables, ainsi aborde-t-il des sujets comme le système nerveux⁹⁶, les lésions médullaires⁹⁷ ou encore l'épilepsie et si dans ce dernier cas, Brown-Séquard préconise, à juste titre les traitements à base de bromures⁹⁸, il réfute une quelconque localisation de l'origine des crises convulsives en écrivant: « *le système nerveux central est influencé dans la production des convulsions par une force localisée en n'importe quel point du système nerveux* » (cité par Role) ; dans cette affection, même une « intuition » séquardienne **erronée** comme la soi-disant « *Maladie de Brown-Séquard*⁹⁹ », aura la vie dure et ce concept ne sera « *dénoncé* » qu'en 1941 (Role, p 109).

Durant la décennie suivante (**1868 – 1878**), notre savant se comporte toujours comme : « *un moineau un peu fou voletant de branche en branche* » (Role, p 129). Revenu à Paris (**1867** ou

⁹⁴En 1864, il occupe un poste à l'Ecole de Médecine de Harvard qui n'est alors qu'une école quelconque à l'image du bas niveau de l'enseignement médical aux Etats – Unis (Role). Brown-Séquard se trouve aux Etats-Unis au moment de la guerre de Sécession (1861-1865,) ce qui ne l'empêche pas de faire un court séjour à Dublin (Olmsted, 1946).

⁹⁵ Où il occupe diverses fonctions, peu ou mal rémunérées mais sa clientèle privée lui permet une vie « *d'opulence bourgeoise* » (Role, p 121).

⁹⁶ Role évoque sa soi-disant collaboration à Londres avec le célèbre Charles Thomas Jackson (1805-1880) – peut-être pas un des plus grands savants du XIXème siècle, comme l'écrit Role – mais, en tout cas, un des pionniers de l'anesthésie (Chast, 2002) ; cependant, selon Koehler (1994), il s'agit plutôt du neurologue anglais John Hughlings Jackson (1835-1911), alors assistant de Brown-Séquard. Sur ces derniers médecins, voir Wikipedia. Sur le système nerveux ou des sujets connexes, Brown-Séquard a publié plusieurs articles et ouvrages tant en français qu'en anglais (voir Koehler, 1994) comme : « *Course of lectures on the physiology and pathology of the central nervous system, Philadelphia, Collins, 1860,* » auquel Role fait allusion en donnant le titre en français « *cours et conférences sur la physiologie et la pathologie du Système Nerveux Central* » et estime que cette publication a eu un certain succès.

⁹⁷ Où il aurait tenté une expériences pionnières (circa **1865**) comme l'opération (de décompression) d'un malade souffrant d'une compression médullaire, à la suite d'une fracture vertébrale, opération couronnée de succès, « *sans doute la première intervention de neuro - chirurgie pratiquée et réussie sur l'être humain* » (Role, p 131), toutefois cette intervention réussie n'est pas rapportée par d'autres biographes de Brown - Séquard ni dans l'histoire de la chirurgie du rachis proposée par Jean Marc Fuentes au Congrès de neurologie de Tours en 2008, (BS est mentionné pour la seule identification du Syndrome éponyme en 1848) voir http://campus.neurochirurgie.fr/richmedias/rmp.php?congres=200805_tours&cible=list_01_fuentes (18/12/13) ; aussi id, in : *Rachis*, 2007, n° 5, pp 14-17.

⁹⁸ Proposé vers 1860, voir Chast, 2002.

⁹⁹ Brown-Séquard a prétendu avoir identifié une « *épilepsie spinale* » en rapport avec une zone épileptogène médullaire, épilepsie transmissible à la descendance des cobayes atteints, hérédité admise par le grand Darwin (1809-1882) qui correspondait avec Brown-Séquard, voir : Koehler (1994); sur le second point (transmission), on a évoqué le rôle de poux parasitant le cobaye et par la suite la descendance, Role qui juge sans intérêts les travaux séquardiens sur l'épilepsie, considère, néanmoins cette hypothèse comme plausible, alors que Koehler (supra) ne la mentionne nullement.

68), il y est chargé de cours mais est rapidement accusé de mettre en péril les finances de la Faculté par ses demandes de matériel et d'animaux et finit par démissionner en 1872¹⁰⁰. Pendant la Commune et la Guerre de 1870 -71, il fait un aller-retour aux Etats-Unis où les conférences qu'il donne lui permettent de recueillir de fonds pour la Croix-Rouge. Il s'y remarie avec une Américaine, qui, après quelques mois, l'incite à revenir en France (Role, p 141).

Aux Etats - Unis¹⁰¹, il travaille avec le médecin, E.C. Seguin, qui fut son élève à Paris (BMJ, 1898) et avec qui il fonde l'éphémère revue : *Archive of Scientific and Practical Medicine*¹⁰². Les deux médecins auraient contribué à imposer l'emploi du thermomètre médical¹⁰³. Il passe aussi trois mois à Bristol (Grande - Bretagne).

En 1874 - 75, malgré (ou à cause) le/du décès de sa seconde épouse - qui lui laisse une fille, Charlotte¹⁰⁴ - Brown-Séguard poursuit « *le cycle infernal des traversées entre l'Ancien et le Nouveau Monde* » (Role, p 144) tout en poursuivant des travaux comme la greffe de fragments de testicules ou des testicules entiers de jeunes cobayes sur des chiens, avec des résultats interprétés de façon contradictoire par ses biographes, mais Brown-Séguard, s'il sait être novateur, combat aussi certaines idées nouvelles comme la localisation des fonctions cérébrales soutenue par P. Broca¹⁰⁵.

¹⁰⁰ C'est à cette époque que paraît en France l'un de ses rares ouvrages : *Leçons sur les nerfs vaso-moteurs, l'épilepsie et sur les actions réflexes, normales et morbides*, par le Dr Brown-Séguard, traduites de l'anglais par le Dr Béni-Barde..., 1872 [G. Masson]. La plupart des 31 signalements de la BNF sont des tirés à part d'articles.

¹⁰¹ Les recherches de Brown-Séguard s'y font dans un contexte particulier où les chercheurs ne portent « *qu'un intérêt lointain à la recherche scientifique pure qui ne débouchent pas sur des applications pratiques immédiates* » (Role).

¹⁰² Co-écrit avec Edward Constant Seguin, (1843-1898), publié à New- York en 1873, non disponible dans les bibliothèques françaises ; sur les publications de Seguin, voir le lien du SUDOC : <http://www.idref.fr/097583405>

¹⁰³ On pourra noter le travail de Brown-Séguard : « Recherches sur l'influence des changements de climat sur la chaleur animale », *J. Physiol*, 1859, t 2, p 152 cité in Maurel E. « De l'influence des climats et de la race sur la température normale de l'homme » *Bulletins de la Société d'anthropologie de Paris*, 1884 [III^e Série] T 7 fasc. 3, pp. 371-392 ; en ligne : http://www.persee.fr/web/revues/home/prescript/article/bmsap_0301-8644_1884_num_7_3_3371 ; pour un état des lieux en français, voir : Lorain, Paul (1827-1875) – « De la Température du corps humain et de ses variations dans les diverses maladies »- 1877. (i) Pour ce qui concerne l'introduction de la thermométrie médicale aux E. U., certains en attribuent le mérite au seul E. C. Seguin [BMJ, 1878, 829: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2411013/pdf/brmedj08604-0025b.pdf>] alors que d'autres [Thuillier, Guy, 2006 : <http://fr.calameo.com/read/000557328815f4e40b7ec>] l'attribue à son père Edouard Onésime Seguin (1812- 1880), né à Clamecy (Nièvre) qui émigra aux E. U. où il semble mieux connu et est l'auteur probable de l'ouvrage « *Thermomètres physiologiques et thermométrie mathématique.* » (1873) [<http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k5442892p> (18/12/13)]; A défaut de thermomètre, Brown-Séguard, a, en tout cas, mis au point un appareil à mesurer la sensibilité tactile : l'esthésiomètre : voir <http://web2.bium.univ-paris5.fr/livanc/?cote=188518&p=11&do=page> et aussi : « Sur la sensaion tactile et sur un moyen de mesurer ... Un nouvel esthésiomètre » *J physiol*, 1858,1, 344. Lien : <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k77336x/f348> (08:11)

¹⁰⁴ Selon Olmsted, 1946, il aurait eu aussi un fils.

¹⁰⁵ Paul Broca (1824-1880 ; voir BC1963). En fait, il semble que ce soit plutôt avec Jean Martin Charcot (1825-1893 ; voir BC1963) qu'eut lieu la polémique, voir encadré (infra) et aussi Koehler, 1996.

Puis en **1878**, après son troisième mariage avec une anglaise, et sa **naturalisation**, Brown-Séguard succède à C. Bernard (à son décès) au *Collège de France*¹⁰⁶, ce qui clôt le cycle de ses errances maritimes, mais ne le fixera pas pour autant car il ne tardera pas à se partager entre Paris et Nice.

II-1-2- Le Collège de France et les honneurs

Si la nomination de Brown-Séguard au *Collège* constitue l'apothéose d'une carrière qui se poursuivra pendant une quinzaine d'années, il n'y perd pas ses mauvaises habitudes de touche à tout et, entre autres, s'intéresse à l'action anesthésiante du gaz carbonique¹⁰⁷, ce en quoi, il est, selon Role, un précurseur¹⁰⁸.

Au *Collège*, la grande chance de Brown-Séguard est, sans doute, la collaboration sans réserve¹⁰⁹, de son préparateur, déjà en place sous C. Bernard et qui sera son successeur : J. A. d'Arsonval¹¹⁰ ; c'est, sans doute, cette collaboration¹¹¹ qui amènera Brown-Séguard à consacrer les dernières années de sa vie à l'étude et à la diffusion de son fameux extrait testiculaire, sans que ces travaux soient parasités par des recherches disparates comme cela avait été le cas jusqu'alors.

Si, à la fin du XIX^{ème} siècle, la célébrité de Brown-Séguard doit tout, ou du moins beaucoup, à sa « *fontaine de Jouvence* » (extrait testiculaire) au grand dam de « l'inventeur », Role, (p 181) n'en considère pas moins que ces recherches sur ce qui deviendra l'opothérapie – que nous étudierons en détail - « *ne constitue pas l'élément capital* » d'une œuvre **protéiforme** ; cependant, pour ce qui concerne les sécrétions internes des glandes endocrines – et d'autres aspects, comme nous le verront – les vues séguardiennes seront confirmées par d'autres expérimentateurs comme E. Gley¹¹² (Role, p 203).

¹⁰⁶ Sur cette institution, où il fût Professeur, voir ANNEXE Biographique.

¹⁰⁷ Ou la localisation de l'effet de la strychnine (Olmsted, 1946).

¹⁰⁸ Néanmoins Brown-Séguard n'est pas mentionné à ce titre dans une histoire de l'anesthésie que l'on peut trouver en ligne : <http://www.general-anaesthesia.com> (19/12/13).

¹⁰⁹ Ce point est aussi souligné par Olmsted (1946), ce qui n'exclut pas quelques accrochages comme l'indique Battin, Jacques à propos du livre de Vayre, Pierre : *Jacques Arsène d'Arsonval [...]*, 2006 in : Rev Hist Sci Med (sd), <http://www.biusante.parisdescartes.fr/sfhm/hsm/HSMx2007x041x002/HSMx2007x041x002x0221.pdf>.

¹¹⁰ Voir notre ANNEXE Biographique.

¹¹¹ On peut également se demander ce qu'aurait été la vie de notre savant, sans ses trois épouses successives qui se consumèrent - c'est l'hypothèse de Role - dans l'attente d'un époux travaillant seize heures par jour (sans gagner plus) et en dépensant une partie de ses gains pour financer ses propres recherches.

¹¹² Sur ce point, voir aussi, BC1963, p 737; à noter que Bariéty & Coury ont mis l'accent sur les travaux de physiologie et de physiopathologie de Brown-Séguard en y incluant les sécrétions endocrines (p 668) ; son nom est aussi l'un des plus souvent cités dans leurs ouvrages. Sur Eugène Gley, voir ANNEXE Biographique.

De fait, les dernières années de la vie du savant - atteint de « *rhumatismes lombo - sciatiques et de phlébite chronique [...] furent un long martyre [...] entrecoupée d'accalmies que le savant devait, du moins le croyait- il, à son traitement* » qui, par ailleurs lui aurait permis de surmonter une affection, très grave à l'époque, la coqueluche (Role, 1977 p 188, Rouget, p 190).

Finalement **Brown-Séguard** s'éteint le 2 Avril 1894¹¹³ et, dernier paradoxe d'une vie bien remplie, bien que né catholique, il sera enseveli à Montparnasse selon le rite protestant.

II-2 De quelques travaux de Brown-Séguard et de leurs appréciations

Après avoir étudié la vie mouvementée de Brown-Séguard, il nous appartient d'essayer de mettre en évidence ses principaux travaux, hormis ceux concernant le champ des sécrétions internes que nous verrons par la suite, tels que, du moins, ses biographes les ont qualifiés.

II-2-1 Physiologie du système nerveux et de la moelle épinière

Bien qu'ils n'aient jamais été rassemblés dans une publication, les travaux¹¹⁴ de Brown-Séguard dans ce domaine, retiennent dès les premiers bilans, l'attention des biographes : ainsi, dans sa notice nécrologique, le physiologiste E. Gley (1894) insiste sur « *l'importance considérable* » des travaux séguardiens sur la moelle épinière qui mettent en évidence le « *croisement des conducteurs de sensibilité* »¹¹⁵, ceux sur les nerfs vasomoteurs¹¹⁶ (1851) et sur les phénomènes d'inhibition alors que le concept symétrique de « dynamogénie » peinera à s'imposer.

¹¹³Et pour certain, le plus marquant dans le personnage est peut-être qu'il est conservé jusqu'à la fin, ses facultés : « *Et ce ne n'est pas une des moins remarquables particularités de l'existence de Brown-Séguard que cette conservation parfaite de facultés qui sont d'ordinaires le propre de la Jeunesse* » (Gley, 1894, p 601).

¹¹⁴ Comme C. Bernard et d'autres, Brown-Séguard se heurta aux antivivisectionnistes et pointa leurs contradictions en objectant que ceux-ci « *veulent bien profiter des découvertes thérapeutiques et autres résultats de la vivisection mais n'entendent pas qu'on la pratiquât* » (cité in Rouget, 1930, p 62). Pour le point de vue d'un expérimentateur comme M. Schiff, voir Dreifuss, 1985. Sur Moritz Schiff (1823-1896), voir note infra.

¹¹⁵ Ce qui bouleverse les idées établies : ainsi une hémisection de la moelle épinière entraîne une paralysie du mouvement du même côté que celui de la section, mais surtout et contre toute attente, une « paralysie » (perte) de la sensibilité du côté opposé (Gley 1894, p 506).

¹¹⁶Par exemple, le travail sur le phénomène réflexe vaso-moteur : si l'expérimentateur trempe sa main droite dans un vase d'eau froide, la température relevée (par thermomètre) sur la main gauche - laissée à l'air libre - s'abaisse tout de même (Gley, 1894). A noter que Rouget, 1930 impute cette découverte à C. Bernard, attribuant à Brown-Séguard le fait d'avoir montré que l'excitation de nerfs vasomoteurs entraîne leur constriction alors que

Inhibition et dynamogénie

Ces termes antinomiques sont définis ainsi par Brown-Séguard : l'inhibition « *est l'acte en vertu duquel une propriété ou une activité [...] disparaît, complètement ou partiellement, soudainement ou très rapidement, pour toujours ou temporairement dans une ou plusieurs parties de l'organisme, à distance du système nerveux, et grâce à une influence spéciale exercée par l'irritation transmise de ce point ou aux diverses parties où cette disparition se manifeste* ».

A cet état s'oppose celui de dynamogénie, définie comme : « *la puissance que possède nombre de parties du système nerveux d'engendrer subitement ou très rapidement une propriété ou une activité par une influence purement dynamique [...] qui dépend exclusivement des conditions de la forme nerveuse* » (cité in Binet, 1946).

Comme E. Gley (1894) l'écrit, Brown-Séguard imagine que : « *le système nerveux [puisse] agir à distance [et que] dans une relation dichotomique inhibition [opposé à] dynamogénèse*], un élément nerveux quelconque peut être inhibé par l'action d'un autre » de fait, si cette conception s'est imposée, la conception corrélatrice de la dynamogénie où « *des "irritations" centrales ou périphériques peuvent accroître rapidement la puissance d'action ou les propriétés des parties diverses des centres nerveux - peut - être, pas moins grosse de conséquences* » peine, quant à elle, à s'imposer.

Bien qu'ils aient valu à Brown-Séguard, en 1885, le prix Lallemand de l'Académie des Sciences (Olmsted, 1946), ces travaux sont diversement appréciés : ainsi Vulpian porte au crédit de Brown-Séguard la démonstration du phénomène de l'inhibition par lequel des « *lésions* » du système nerveux central agissent à distance sur d'autres centres nerveux mais ne retiennent guère la dynamogénèse. Pour sa part, bien qu'ils reconnaissent que les énonciations du Maître ne soient pas un modèle de clarté, Binet (1946) considère que cette conception a été reprise plus tard par les auteurs qui montreront le rôle des phénomènes d'inhibition et de dynamogénie dans le maintien de la balance neuronale.

Par la suite, ce sera surtout le concept d'action à distance sur le système nerveux qui sera porté au crédit de Brown-Séguard.

Décédé deux ans avant l'annonce séguardienne des vertus du « suc testiculaire », A.

leur section produit une vasodilatation. Pour un point de vue récent, voir Aminoff (1996).

Vulpian¹¹⁷ estimait (Olmsted, 1946, p 167) lui aussi que les contributions les plus notables de Brown - Séquard concernaient : le croisement des faisceaux « moteur » et sensitif dans la moelle épinière¹¹⁸, les effets de l'irrigation des tissus morts, la réponse des nerfs vasomoteurs à un stimulus électrique, la production de crises épileptiques chez l'animal et sa transmission héréditaire (un résultat qui sera fort controversé)¹¹⁹, en revanche, les travaux séquardiens sur les surrénales (glandes que Vulpian étudie aussi) ne sont pas mentionnés.

Un demi-siècle plus tard, dans les années de l'immédiat après-guerre, un médecin et physiologiste comme L. Binet¹²⁰ portant un regard sur « *Les figures de savants français* », (1946) relève les points importants de l'œuvre séquardienne en **physiopathologie du système nerveux** (id, p 210), à savoir : la mise en évidence des **nerfs vasomoteurs**¹²¹ et des problèmes liés à **l'hémicompaction médullaire**, les concepts antagonistes **d'inhibition et dynamogénie** déjà évoqués et de façon plus surprenante les travaux liés à **l'épilepsie expérimentale** (voir supra).

Vingt-cinq ans plus tard, on peut estimer avec Role (1977, p 72) que les travaux de Brown-Séquard sur les nerfs vasomoteurs et l'identification du syndrome qui porte son nom le mette au premier rang des physiologistes du XIX^{ème} siècle.

¹¹⁷ Sur le physiologiste et neurologue, Edme Félix Alfred Vulpian (1826-1887), voir BC1963, aussi EU.

¹¹⁸ Et ce bien que la structure de la moelle épinière soit l'objet d'une controverse avec ce même **Vulpian**: comme M. Schiff, Brown-Séquard y soutient l'existence de différentes fibres spécialisées : " *touch, teckle, pain* " - soit toucher, chatouiller, [faire] souffrir - contre l'avis de Vulpian qui toutefois s'y ralliera, après avoir lu la publication du Maître, du moins oralement puisqu'il n'aurait pas changé le texte de ses cours (Olmsted, 1946, p 132). Pour sa part, Role (1977) précise que les travaux séquardiens sur l'hémisection de la moelle épinière montrent, en lien avec le Syndrome de Brown-Séquard, le croisement des voies sensitives dans la moelle et la conduction des impressions sensorielles par la substance grise.

¹¹⁹ S'appuyant sur les hommages antérieurs d'E Dupuy (1894), élève de Brown-Séquard (1894) et de M. Berthelot (1894, mais dont l'opinion va évoluer, voir Schiller, 1966), le médecin mauricien Rouget (1930), reconnaît que si les découvertes du Maître furent nombreuses et variées, « *il a observé des faits curieux et importants [...plutôt] que poursuivit la démonstration d'une idée directrice* » et cite, parmi les travaux importants de ce dernier, « *la démonstration de la production expérimentale de l'épilepsie sur le cobaye et de la transmission héréditaire des lésions à l'aide desquelles on a réussi à provoquer cette maladie* » (Rouget, id, p 49), travail qui sera considéré, quarante ans après, comme une scorie de l'œuvre séquardienne (Role, 1977). Dupuy, Eugène: «NOTICE SUR M. le Professeur BROWN-SÉQUARD ancien Président de la SOCIÉTÉ DE BIOLOGIE », Comptes-rendus de la SOCIÉTÉ DE BIOLOGIE. 1894 [Séance du 8 Décembre 1894] ; Sur E. Dupuy (1847- ?) voir Rouget, 1930. Berthelot, Marcellin, « NOTICE SUR LA VIE ET LES TRAVAUX DE M. BROWN-SÉQUARD », *Compte-rendus [...] de l'Académie des Sciences* 1898 [séance du 19 Décembre 1898]. Sur M. Berthelot (1827-1907), voir p ex, Lestel 2008.

¹²⁰ Sur Léon Binet (1891-1971), voir Wikipedia ou la notice figurant sur le site de l'Académie des Sciences : http://www.academie-sciences.fr/activite/archive/dossiers/eloges/binet_notice.pdf (22/12/13).

¹²¹ La découverte de la nature contractile des vaisseaux sanguins est, selon Olmsted (1946, p 58), une des deux ou trois plus importantes de Brown-Séquard et lui donne une place prééminente parmi les physiologistes du XIX^{ème} siècle.

II-2-2 D'autres recherches séquardiennes

Dans le domaine de la **respiration**, Brown-Séquard (Binet, 1946, p 57 ; Olmsted, 1946) a exploré le domaine de l'air confiné, mis en évidence le caractère toxique de l'air expiré et la puissance thérapeutique de l'air pur, en particulier dans la tuberculose : ainsi il propose de ventiler les chambres des malades à l'aide d'une hotte et de tuyauteries reliés au fourneau de la cheminée¹²².

Comme on l'a dit, Brown-Séquard a aussi exploré le domaine de **la mort et la survie des organes** : ainsi Binet (id, p 60) relate que : «*les muscles d'une main d'homme - celle d'un supplicié - ont pu, 13 heures après la mort, et pendant 2, 3 ou 4 heures reprendre leur irritabilité, après avoir été artificiellement irrigués*» avec le propre sang de Brown-Séquard.

Brown-Séquard s'est aussi intéressé aux problèmes de la nutrition des tissus et a pu écrire que : «*chaque tissu possède ses propriétés vitales comme conséquence de son organisation particulière [...] La nutrition est la source de ces propriétés comme la cause de son maintien*» (Olmsted, 1946, p 53), ce qui conduit Olmsted à estimer que les travaux séquardiens sur la modification des échanges entre sang et tissus dans les chocs traumatiques préfigurent ceux qui seront effectués pendant les deux guerres mondiales.

Enfin, on ne doit pas oublier l'importance des travaux séquardiens sur la physiologie des glandes surrénales qui contribueront à l'instauration du concept de sécrétions interne qui va se révéler si fécond même si, comme l'écrit Rouget (1930), par ses découvertes nombreuses et variées, Brown-Séquard : «*a observé des faits curieux et importants [...plutôt] que poursuivi la démonstration d'une idée directrice*¹²³».

II-2-3 En guise de conclusion

Nous n'avons pas la prétention, ici, d'écrire quelque chose de nouveau sur Brown-Séquard mais simplement de tracer à grands traits le portrait d'un grand expérimentateur touche à tout – paradoxalement plus proche du savant Cosinus voire du Pr Tournesol que du successeur au prestigieux Collège de France du père de la médecine expérimentale – mais remarquable, dans une vie professionnelle à plusieurs facettes : médecin, enseignant, explorateur, plus que

¹²² Il faut espérer que le système ne marche pas dans le sens inverse !

¹²³ Observation qui paraît plus objective que celle rapportée dans l'éloge de Brown-Séquard (Binet, 1938) prononcée à l'occasion du centenaire de son « débarquement » (sic) et l'inauguration de son buste - à côté de celui de Friedrich Nietzsche (1844-1900) - au Centre Universitaire de la Méditerranée à Nice : «*Brown-Séquard associe constamment la clinique à l'hypothèse qu'elle fait naître puis à la vérification expérimentale qu'elle exige*». (Binet, 1938).

chercheur, par une mobilité conceptuelle et géographique d'autant plus exceptionnelle que les moyens de l'époque étaient on ne peut plus réduits. Au fond, comme l'écrit un de ses biographes¹²⁴ « *Brown-Séquard est, sans doute, un savant du XVIIIe et non du XIXe mais qu'importe ! Il a lancé tellement de pistes, défrichées par d'autres, qu'on ne peut lui en tenir rigueur et sa très grande célébrité, due comme on le verra à ses derniers travaux, doit faire, au fond, bien des envieux : deux ou trois « pseudo-expériences » et 12000 médecins se disputent le produit que – comble du désintéressement - vous leur fournissez gratuitement ou quasiment, alors que vous en assumez, souvent sur votre cassette personnelle, les frais ! »*

¹²⁴ Référence non retrouvée.

III- Les Acteurs du champ médico-pharmaceutique : Médecins, Pharmaciens et Société au tournant des XIX/XXème siècles

La naissance de l'opothérapie, au tournant des XIX/ XXème se déroule dans un contexte médical, pharmaceutique et social qui est très loin d'être familier au postulant que nous sommes mais qu'il semble impossible d'ignorer: aussi, allons-nous d'essayer d'en tracer, à grands traits, une esquisse à l'aide de quelques travaux tant d'auteurs de l'époque que contemporains, historiens le plus souvent.

Dès la seconde moitié du XIXème siècle, les travaux de C. Bernard et de Pasteur vont révolutionner la pensée médicale et l'efficacité thérapeutique au moment même où la révolution industrielle et technique bouscule non seulement la relation multiséculaire entre médecins et pharmaciens mais aussi l'organisation sociétale et les relations sociales : l'essor considérable de l'industrie et du « capitalisme triomphant », renforce les pouvoirs d'une bourgeoisie qui se heurte, certes, aux mouvements ouvriers et syndicaux, parfois tentés par l'anarchisme mais qui tout en s'enrichissant fait entrer le pays dans une période de prospérité qui sera la source des visées expansionniste et colonialiste¹²⁵, renforcés, sans doute, en France, par le désir de laver l'affront fait à la Nation par la défaite devant les armées prussiennes¹²⁶.

De fait, tant les auteurs d'histoire générale de la médecine, comme Bariéty & Coury(1963) ou Bynum & Porter (1993), que ceux de la pensée médicale, comme M. D. Grmek (1995) ou M. Tubiana (1997), ou encore de ceux traitant de points plus particuliers comme le grand M. Foucault (1963) ou encore O. Faure (1994), J.P. Gaudillière (2006), J. Léonard (1978, 1981) pour les aspects médicaux, C. Bonah (2005), F. Chast (2002), S. Chauveau (1999) pour ceux

¹²⁵ Cette révolution « technico-technologique » nous semble assez comparable - mais à moindre échelle - à celle que l'on peut observer de nos jours mais qui produit un effet politique inverse en transformant la Nation (française) en « forteresse assiégée »

¹²⁶La problématique de la rivalité avec l'Allemagne court, on le sait, tout au long de ce siècle.

pharmaceutiques, Vigarello (1999) sociétaux et d'autres¹²⁷ ont bien montré l'impact de ces nouvelles conceptions et découvertes sur l'évolution de société du XIX^e¹²⁸ et en ont décrit les transformations subséquentes sur lesquelles nous ne reviendrons que pour rappeler quelques points qui éclairent le contexte médico-social au moment où Brown-Séguard va publier (1889) ses travaux sur le « *suc testiculaire* ».

III-1 Médecins et Maladies : nouveaux paradigmes, nouveaux moyens diagnostics, nouveaux traitements

Comme l'écrit un historien contemporain (Poirier, 2001), la « *méthode expérimentale* » de Claude Bernard non seulement fait basculer d'une médecine d'observation à une médecine scientifique mais encore bouscule le paradigme médical traditionnel: la maladie devient clairement un dysfonctionnement de la physiologie normale, ce qui permet de comprendre que les travaux de Brown-Séguard (et de son « disciple » d'Arsonval) – qui tendent à restaurer par les injections d'extraits, le fonctionnement normal de l'organisme, s'inscrivent dans la continuité de la pensée bernardienne¹²⁹ qui reste complexe comme le montre le fait qu'alors que les travaux de Pasteur¹³⁰ ouvrent, eux aussi, les portes d'une autre révolution médicale, C. Bernard s'oppose à celui-ci en écrivant : « *Pasteur veut diriger la Nature, moi, je me laisse diriger par Elle* » (cité, in Poirier, 2001, p 42).

Nous verrons, avec ce travail, le développement de l'**opothérapie**¹³¹, contemporain de celui

¹²⁷ Voir la bibliographie, en particulier pour les travaux non mentionnés ici d'O. Faure, J. F. Gaudillière et S. Chauveau.

¹²⁸ Comme le pointe Tixier (1990), outre le développement d'un formidable courant scientifique, cette fin de siècle se caractérise par la naissance d'un fort courant hygiéniste, initié par de grands pastoriens « *constituant un pôle d'identité majeur* » qui amène le médecin à peser sur la Société « non seulement en tant que scientifique mais aussi en tant que politique et moraliste ». Mais cette problématique n'est elle pas encore très actuelle?

¹²⁹ Sur ce point voir ANNEXE Biographique.

¹³⁰ On peut considérer avec (Tixier, 1990) que les travaux de Pasteur constituent le point de rupture entre « l'ancien et le nouveau » monde médical; avant Pasteur - qui n'était pas médecin (ce qui n'est sans doute pas un hasard.- la pensée médicale se divise en deux courants : « *anatomo – clinique* », initié par F. X. Bichat (1771-1802) et J. N. Corvisart (1755-1821) puis par A. Trousseau, J. M. Charcot (1825-1893) et G. Dieulafoy (1840-1911)) mais dénigré par F. Magendie (1783-1855), le formateur de C. Bernard et « *médecine expérimentale* » initié par ce dernier, qui s'opposèrent longtemps. Toutefois, le rayonnement de l'école française ne doit pas nous faire oublier que, d'une part, deux innovations majeures viennent de la médecine anglo-saxonne, l'anesthésie (1850) et vingt ans après, l'antisepsie. Les travaux de Pasteur se heurtèrent au scepticisme du monde médical, souvent partisan de la « *théorie des miasmes* » bien que les microbes soient vus et dessinés dès 1870.

¹³¹ A laquelle on doit rattacher les médications de l'anti-coagulation, dont les premières applications sont celles de la sangsue et de ses "extraits" et les plus récentes celles de l'héparine (initiée par les travaux des Choay, sans doute un des rares, voire le seul produit « naturel » encore en usage (cf Chast, p 203 et sq). On verra que les premières pratiques opothérapies recourent à l'injection de l'extrait ce qui suppose un matériel spécifique, la seringue et le recours à la stérilisation des extraits comme le pratiquait d'Arsonval ; sans ce recours il n'est pas

de thérapies issus des travaux des pastoriens¹³² : la **sérothérapie** (procédé curatif) et surtout, la **vaccination** (procédé préventif) qui connaîtra un extraordinaire essor dont témoigne, entre autres, la toute récente – mais désormais controversée – prévention de certains types de cancers, à côté, bien sûr, de la vaccination grippale (aviaire ou non) qui semble faire régulièrement la une des journaux de la première décennie du XXIème siècle.

Si les travaux de célèbrissimes savants comme C. Bernard et Pasteur ont fait l'objet de nombreuses études, on doit reconnaître que peu a été publié sur les innovations technologiques qui ont accompagné l'essor d'une médecine « scientifique ».

De ce point de vue, il faut peut-être rappeler ici que l'origine des examens biologiques, physiques et physiologiques, qui sont le quotidien de la pratique médicale du XXIème remontent au milieu du XIXème siècle pour les « *examens humoraux* » comme le sucre (diabète, autrefois le médecin goûtait) et l'albumine, à la fin du XIXème pour la **radiographie** (en France, Bécclère¹³³, **1897**) et le **microscope** (mais un demi-siècle après son utilisation en Allemagne (Poirier, p 59)).

Mais la révolution thérapeutique qui marque cette fin du XIXème siècle ne peut se comprendre si l'on ne rappelle pas le rôle d'un acteur alors essentiel - rôle qui, dans sa composante grand public, s'est progressivement effacé au cours du XXème siècle avant de disparaître (loi du 11/09/1941) puis de renaître plus ou moins discrètement au début du XXIème avec l'émergence de l'internet et la vague (et la vogue) des médicaments vendus sans ordonnance – nous voulons dire la presse qui regorge alors de publicité médicale et pharmaceutique¹³⁴. Cette « explosion » de la presse concerne, bien sûr, aussi, celle destinée aux professions de santé dont nous allons examiner un exemple à travers le travail de Tixier (1990).

III-2- Presse médicale, médecins et malades dans les dernières années du XIXème

L'expansion de la presse médicale est, certes, comme pour la presse généraliste, liée à la

certain que la pratique ophthéropique ait pu connaître l'essor que l'on sait. (i) Une autre stérilisation très importante, celle du lait de vache (voir Vigarello, 1999, p 254), est introduite dès **1892**.

¹³² Sur Pasteur, ses travaux et leurs implications sociétales voir, Latour, 2001 ; sur l'Institut Pasteur, voir Morange, 1991.

¹³³ Antoine Bécclère (1856-1939, BC1963).

baisse du coût unitaire sous la double action du progrès technologique et de l'arrivée massive de la « réclame ». mais, surtout, au développement du besoin (solvable) de santé et de la multiplication de spécialités pharmaceutiques - produites industriellement - sans guère de contrôle¹³⁵ pour des maux aussi divers que mal définis et pour lesquels - aussi étonnant que cela puisse paraître dans un pays aussi réglementariste que la France - la réclame est entièrement libre (Tixier, 1990, p 6).

Cette situation permet aux industriels pharmaciens de pénétrer facilement les milieux de la santé et de délivrer directement aux médecins une information orientée à l'inverse du schéma de subordination du pharmacien exécuteur d'ordonnances magistrales au prescripteur. L'analyse du cas du *Correspondant Médical*¹³⁶ illustre bien la stratégie d'un « petit » Laboratoire, sans doute, sans grands moyens mais qui semble efficace puisque ce journal sera édité pendant trois décennies avant de disparaître en 1917.

Ce journal qui s'inscrit dans la gamme des organes-maisons [« house-organs »]¹³⁷ a été fondé, en 1894, par le pharmacien J. Dalloz¹³⁸ qui fabrique, alors, comme nombre de ses confrères des granulés sans guère d'originalité et d'origine diverse comme l'hémoglobine, le glycérophosphate de calcium, le coca, présenté comme « *un tonique pour le sport* »¹³⁹, le séné (moutarde), une spécialité enzymatique : la Tridigestine®¹⁴⁰ et lui sert donc de support publicitaire pour vendre ses spécialités jusque dans des pays comme l'Égypte et le Surinam (Tixier, 1990).

Destiné à une clientèle de médecins, le journal comporte plusieurs rubriques comme des biographies, des échos, une chronique littéraire, des rubriques sur le mouvement médical, la

¹³⁴ Sur l'histoire de la presse en France, voir, p. ex. Feyel, 1999 ; sur celle de la publicité pharmaceutique, voir, entre autres, Ghosland (1988), Ulmer (1989.)

¹³⁵ Sur ce point voir infra et les travaux de S. Chauveau (1999).

¹³⁶ En abrégé CM. Ce journal sera aussi édité en espagnol et en portugais (Bnf).

¹³⁷ Sur ce point, voir Chauveau, 1999.

¹³⁸ *Le Correspondant médical. Journal médical scientifique et littéraire ["puis" illustré] ["puis" Revue médico-artistique et littéraire...]*, édité à Paris est paru jusqu'en 1917 [Bnf]., c'est l'organe du Laboratoire fondée en 1894 par J. Dalloz, pharmacien de 1^{ère} classe à Paris (Anonyme, 1929) et qui déposera une marque pharmaceutique, dès 1895, voir : http://www.persee.fr/web/revues/home/prescript/article/pharm_0035-2349_1997_num_85_315_8429 (25/12/13).

¹³⁹ Sur ce point, voir Vigarello, 1999, p 238 et sq.

¹⁴⁰ Mélange à proportion égale de trois digestines (enzymes de la digestion) : peptique, diastasique [sic] et pancréatique : ce produit est destiné, on s'en doute, à traiter les dyspepsies rebelles et les gastroentérites chroniques. On remarquera que ce laboratoire propose aussi bien des produits d'origine animale, végétale, d'hémisynthèse que des ferments. Un produit très voisin a été commercialisé jusqu'en 1994 : <http://www.med.univ-rennes1.fr/cgi-bin/adm/reponse?prg=8&cod=1906&txt=TRIDIGESTINE> (25/12/13).

et un autre, similaire (Digestine), était disponible chez les pharmaciens africains en 2011 : <http://www.pharmagros.cd/index.php/fre/NOS-PRODUITS/DIGESTINE> (01/07/11).

clinique, le mouvement scientifique, une revue de livres, des annonces diverses¹⁴¹ mais consacre une part non négligeable de ses articles à la pathologie soit pour se faire l'écho des derniers essais (comme pour le tétanos), soit pour faire le point sur une maladie comme la chlorose¹⁴² ce qui est une bonne occasion pour rappeler au lecteur les solutions « maisons », soit encore pour évoquer des problèmes plus généraux comme l'hygiène ou le contexte professionnel (voir encadrés).

Hygiène et santé publique

Depuis leurs découvertes, une peur ou une phobie des microbes s'installe, à juste titre d'ailleurs comme en témoigne cette remarque du Journal : « *il aura un grand succès le premier café qui se décidera à nettoyer les verres d'une façon propre, dans une eau propre, par un homme propre, devant le client* » (CM 41, p 4).

La lutte contre l'alcoolisme est devenue un enjeu de santé publique - qui demeure, encore de nos jours - alors que la France était - et est toujours - “ recordwoman “ de la consommation avec l'équivalent de 14 l par habitant suivie par l'Italie avec 11 l/h (CM 51, p. 5)

On notera aussi la naissance d'une controverse sur le rôle de la pratique sportive (Tixier, 1990, p 59).

Les problèmes de la profession médicale

S'il n'y a pas lieu de les examiner dans le cadre de notre travail, on peut tout de même noter quelques questions récurrentes qui ont traversé le siècle :

Ainsi de la réforme des études : « *Mais qu'on cesse cette ridicule et piteuse comédie qu'on appelle : passer sa thèse* » (CM 12, p 5; d'après *Médecine Moderne*), de l'encombrement médical : l'accès aux études qui doit être limité « *pour les étudiants étrangers* » ou de la mauvaise répartition des médecins sur le territoire : « *tout le monde est d'accord pour trouver que les campagnes n'ont pas assez de médecins, alors que les villes en ont trop* » (CM 11, p 2, in Tixier, 1990, p 61).

¹⁴¹ Parfois étonnante comme « *Offre cession gratuite de Clientèle - rapportant 10 à 15 00 Francs (Or) - à Dr célibataire parlant Russe* » (Tixier, p 19).

¹⁴² Le traitement de ses affections sera examiné en partie A.

Sous cette apparente neutralité, se cache, comme on l'aura compris, une information tendant à orienter le médecin, quelque peu déboussolé par cette avalanche de produits, vers ceux produits par le Laboratoire, technique qui semble encore bien développée dans le contexte médico-pharmaceutique de la première décennie du XXIème siècle ...

III-3 Les inventions pharmaceutiques aux XIX & XXème siècles

Si de très nombreux auteurs ont traité de l'histoire de la médecine, l'histoire de la pharmacie¹⁴³ semble faire moins recette, du moins en France et peu d'auteurs ont publié sur l'histoire du médicament au XIX/XXème siècle à laquelle appartient aussi, celle de l'opothérapie.

Aussi tenterons-nous ici de voir comment le médicament d'origine animale et plus généralement le « bio-médicament » s'insère dans l'histoire du médicament et quels sont les impacts de cet insertion sur le rôle des pharmaciens.

L'évolution des inventions pharmaceutiques : chronologie

1 - 1880 – 90 : inventions par médecins et scientifiques universitaires

- naissance de la relation structure activité
- goudron de houille et colorants
- vaccins, sérums : Anthrax (1881), Rage (1884), Diphtérie (1890)
- anesthésiques locaux [...]
- opothérapie
- insuline (1921)

2 - Maturité de l'invention pharmaceutique :

- industrie pharmaceutique avec des laboratoires propres rattachés
- médicaments biologiques
- émancipation de la synthèse
- screening

1930 – 1940:

- Vitamines A, B,C, D (1930 - 37)
- Œstrogène, testostérone (1931) [...]

¹⁴³ On pourra se reporter, avec profit, à la bibliographie publiée sur le site de la Société d'histoire de la pharmacie, voir : <http://www.shp-asso.org/index.php?PAGE=BIBLIOGRAPHIE> (26/12/13), voir aussi Lafont, 2007.

- Cortisone (1948) [...]

3 - Les biotechnologies

- insuline : 1983

- hormone somatotrope : 1988

(d'après Bonah, 2005, p 60 et sq)

III-3-1 Les pharmaciens et leurs médicaments au XIX^{ème} siècle

Les pharmaciens¹⁴⁴ ne jouent qu'un second rôle par rapport aux médecins, p ex, il n'y aura pas de formation en Doctorat avant **1939** et s'ils jouissent, comme on le sait, d'un monopole, celui n'est pas strict et la loi fait place aux intérêts du Commerce et de l'Industrie : on peut en trouver un exemple dans le « roman » des « *remèdes secrets* » (voir Lafont, 2007), qui bien qu'interdits et devant même être « dénoncés » - continueront à être fabriqués et diffusés (le dépôt vente étant autorisé dès 1830) avant d'être en quelque sorte légitimés en devenant spécialités (Bonah, 2005, p. 65).

De fait, à cette époque, l'inventivité pharmaceutique, outre l'isolement des principes actifs de plantes médicinales¹⁴⁵, se situe plutôt dans le champ de la galénique ou de la commercialisation, comme le montre les exemples de :

- la mouche de Milan¹⁴⁶, célèbre et ancien vésicatoire, dont la fabrication sera, néanmoins, industrialisée,

- du cachet de pain azyme, des « globules Fumouze » avec un enrobage extérieur glutinisé et un intérieur résineux qui convient à tout produit¹⁴⁷ ou du cigare et de la cigarette qui seront adoptés et adaptés par les pharmaciens¹⁴⁸

¹⁴⁴ Qui sont alors répartis en deux classes, selon leur formation, ceux de deuxième classe ne pouvant exercer que dans leur département. Cette distinction sera abolie par la loi du 19/04/1898, voir Lafont, 2007.

¹⁴⁵ De nombreux principes actifs, notamment les alcaloïdes extraits de plante, ont été et seront isolés par des pharmaciens, souvent aussi chimistes ou botanistes. Sur ce point, voir Chast, 2002.

¹⁴⁶ Il s'agit en l'espèce d'un cantharide qui desséché sert à cette fabrication, voir : (Littre, 1905) : <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k5493983r/f232.image.r=mouche> (25/09/14).

¹⁴⁷ Sur ces formes, voir infra. (i) Il existe toute une dynastie Fumouze, entre autres, Fumouze-Albespeyres fondateur du laboratoire et ses deux fils Armand (1835-1904) et Victor (1840-1920), dont une source (http://www.persee.fr/web/revues/home/prescript/article/pharm_0995-838x_1920_num_8_27_1369) indique qu'il a été membre du « Conseil de la Société mutuelle de Publicité » et qu'il a deux fils qui poursuivront son œuvre dont Paul Fumouze (c1875- ap 1925). (ii) La fabrication des globules durera au moins jusque dans les années 1930 : on en trouvera une illustration, à côté de nombreuses autres d'ateliers ou d'usines pharmaceutiques in anonyme, 1930. A noter que Lafont (2007), attribue l'invention de ces globules à Charles-Honoré Thévenot (1812-1894), voir : http://www.persee.fr/web/revues/home/prescript/article/pharm_0035-2349_2006_num_94_350_5985 (28/12/13).

¹⁴⁸ Par exemple (DHP) : les cigarettes arsenicales contre la phtisie et l'asthme de Boudin ou Trousseau, les cigarettes mercurielles contre les ulcérations nez et de la gorge, qui ne disparurent du Dictionnaire - Répertoire

- de la réclame dont le promoteur sera, aussi, Fumouze (Bonah, id, p 165) et dont l'impact sur le marché du médicament, en particulier lors du lancement de l'opothérapie sera considérable. Mais, si les pharmaciens vont pouvoir prendre, comme on le verra, dès les années 1890/1900 le tournant de l'opothérapie, pourtant née hors du champ pharmaceutique, c'est non seulement parce que –conscients de ces nouveaux enjeux - ils sauront adapter leurs outils de production et de diffusion mais aussi, parce que certains d'entre eux possèdent déjà une expérience de cette « *chimie animale* » comme l'appelle Riche (1870) dans son « Manuel de Chimie [...] »¹⁴⁹ » et dont l'importance tant scientifique que socio-économique n'est pas à négliger comme on peut le voir avec les quelques exemples ci-après.

Les produits d'origine animale dans la « chimie médicale et pharmaceutique » des années 1870.

Des produits de cette chimie particulière dont Riche décrit les procédés de préparations, les usages, nous avons retenu, à titre d'exemple, quelques-uns de ceux qui ont un usage pharmaceutique :

-l'huile de foie de morue est extraite aussi d'espèces apparentées et obtenue en abandonnant « *les foies à la putréfaction* », dont l'huile se sépare alors ou en coupant et en chauffant les foies et en exprimant « *la masses dans des sacs de laine* ». Cette huile blonde ou brune, peut aussi être décolorée par traitement lessiviel ou sur charbon mais elle est, alors, moins active¹⁵⁰. Elle est utilisée dans le traitement « *de la scrofule, du rachitisme, de la tuberculose* » (Riche, 1870, p 549),

-la pepsine¹⁵¹ est contenue dans le suc gastrique, c'est une substance albuminoïde obtenue, p. ex., par macération dans l'eau à 35° C, de la membrane muqueuse d'un animal fraîchement tué, précipitation du filtrat par le sublimé corrosif (chlorure mercurieux, HgCl) et reprise du

Vidal qu'en 1995 (Bonah, op cité). Sur Armand Trousseau (1801-1867) et cette cigarette, voir le lien : <http://www.biusante.parisdescartes.fr/sfhm/hsm/HSMx2003x037x002/HSMx2003x037x002x0151.pdf> (28/12/13). Il existe aussi un réulsif Boudin, voir :

http://www.persee.fr/web/revues/home/prescript/article/pharm_0035-2349_1987_num_75_272_3372_t1_0065_0000_1?Prescripts_Search_tabs1=standard& (id).

¹⁴⁹ *Manuel de Chimie Médiale et Pharmaceutique* d'Alfred Riche (1870), ouvrage de près de 800 pages (donc plus encyclopédie que manuel, dont 400 consacrées à la chimie minérale, 180 à la chimie organique et 150 à la chimie biologique ou « animale ». Le « Manuel [...] » dont la première édition est parue en 1870 a été plusieurs fois réédité, ce qui avec la notoriété de son auteur justifie, en partie, son choix pour notre propre travail. Sur Jean-Baptiste Léopold Alfred RICHE (1829-1908) dont l'œuvre scientifique est « considérable » voir le site de la SHP, lien : <http://www.shp-asso.org/index.php?PAGE=riche>.

¹⁵⁰ Cette huile contient 3 ou 4/10 000 d'iode ainsi qu'une petite quantité de phosphore, éléments auxquels est attribuée l'activité, de l'huile, ce que Riche conteste, en l'attribuant, pour sa part, aux corps gras qui y sont contenus. De fait on sait maintenant que l'intérêt thérapeutique de cette huile réside dans sa teneur en vitamines A (vision et protection de la peau) et D (anti-rachitisme).

¹⁵¹ Sa découverte est généralement attribuée à Theodor Schwann (1810-1882; BC 1963).

précipité par l'hydrogène sulfuré (H₂S) ; après une seconde filtration, la liqueur qui contient la pepsine est évaporée à sec à basse température. On l'obtient ainsi sous forme d'une substance « *gommeuse, jaunâtre, soluble dans l'eau* » (id, 614).

-les **peptones** obtenues par action du suc gastrique sur les matières albuminoïdes (Lehmann¹⁵²), sont solubles dans l'eau, elles ne coagulent pas à la chaleur (Riche, p 615),

-la **cholestérine**¹⁵³ constitue la majeure partie des calculs biliaires, est présente dans le sang, le jaune d'œuf, le cerveau et est préparée par dissolution alcoolique à l'ébullition des calculs réduits en poudre puis précipitation par refroidissement (id, p 619).

-la **pancréatine**, « *matière albuminoïde* » contenue dans le suc pancréatique : l'action de l'alcool sur le suc pancréatique précipite la pancréatine sous forme de flocons blancs solubles dans l'eau, elle possède la propriété de dégrader l'amidon en sucre (Riche, 1873).

-les **albuminoïdes** : ces « **matières animales azotées** (protéiques) – qui se caractérisent par certaines réactions chimiques spécifiques¹⁵⁴ - sont réparties, par Riche- qui en donne les compositions pondérales moyennes - en deux groupes selon qu'elles contiennent – « groupe I » - ou non – « groupe II » - des traces soufrées:

Tableau 1 : Composition chimique des albuminoïdes (Riche)

	Carbone	Hydrogène	Azote	Oxygène	Soufre
Groupe I	53,5	6,9	15,6	24	Traces
Groupe II	50, 0	6,6	16,8	26, 8	non

On trouve dans le « groupe I » : l'albumine d'origine animale ou végétale (sérum, blanc d'œuf) ainsi qu'une « *forme apparentée* » : la **globuline** (cristallin de l'œil) ; la fibrine (agent coagulant du sang) et une « *forme apparentée* » : la **musculine** (chair musculaire) ; la caséine (lait) et la **vitelline** (jaune d'œuf) et dans le groupe II : **l'osséine** qui par traitement à l'eau

¹⁵² Les peptones sont aussi appelées **albuminoses** par Louis Mialhe (1807-1886), voir le site de l'Académie de Pharmacie : lien http://www.acadpharm.org/institution/html.php?zn=20&lang=en&id_doc=16 (09/12/13)

Il s'agit, sans doute : Karl Gotthelf Lehmann (1812-1863), voir base KVK.

¹⁵³ Voir DC, aujourd'hui dénommée cholestérol, on sait que c'est un important constituant de la cellule. Dans les années 1870, le cardiologue Austin Flint (1812-1886 ; voir WBIS), la considère comme une : « *matière excrémentielle qui résulte de la déssamilation de la matière nerveuse* » et semble en avoir pressenti le caractère nocif qu'on lui attribuera un siècle plus tard : « *la rétention de la cholestérine dans le sang – cholestérémie – constituerait une maladie grave comparable à la rétention d'urée [...]* » (cité par Riche) ; ces effets se porteraient sur le cerveau, ce qui pourrait entraîner un coma mortel, ce dont Riche semble douter.

Voir aussi le lien : <http://chestofbooks.com/reference/American-Cyclopaedia-2/Cholesterine.html> [Encyclopédie éditée en 1870] (09/12/13)

¹⁵⁴ Voir Duval, 1978 (DC).

bouillante conduit à la si importante **gélatine, la chondrine** (obtenue dans les mêmes conditions à partir des cartilages (Riche, 1870, p 590)

La fabrication de la gélatine

On sait l'importance de la gélatine à l'époque où Riche écrit d'autant qu'elle est un ingrédient pharmaceutique et surtout galénique considérable et qu'elle le restera jusqu'à nos jours¹⁵⁵.

Le procédé de fabrication donné par (Riche, 1870, p 607) peut se résumer ainsi :

Les os sont dégraissés à l'eau bouillante, puis mis à macérer dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique de manière à dissoudre les sels minéraux. « *La partie organique flexible reste en conservant la forme des os* ». Recueillie, elle est mise à macérer dans une solution aqueuse faiblement basique et « *introduite dans des chaudières, remplies d'eau que l'on porte peu à peu à l'ébullition* ». Après refroidissement et élimination des impuretés, la gélatine est soutirée de sa solution, recueillie en pain, tranchée en feuille et mise à sécher sur de filets.

Elle peut aussi être préparée dans des conditions voisines, à partir de « *tendons, peau, cornes et autres productions épidermiques*¹⁵⁶ » mais la gélatine la plus pure se fabrique en Moldavie avec la « vessie natatoire du grand esturgeon ou autres Acipensères ou [acipenser] ».

Cependant, malgré des productions importantes (p ex : 6500 kg de pepsine officinale en 1889), les produits ne se renouvellent guère, et l'on retrouve chez les exposants de l'Exposition de 1889 les mêmes séries de produits tels que ferments (dont certains peuvent être extraits de végétaux) : pepsine¹⁵⁷; pancréatine; peptones (pepsique et pancréatique), huile de foie de morue (Berthé) et/ou des succédanés (Catillon)¹⁵⁸ poudre et extraits de viande ou de sang (phosphates de Jolly) aussi bien chez les fabricants français comme Chassevant & Cie, Masson, Fournier (successeur Torchon¹⁵⁹) etc..) - que chez les étrangers (Nicot, 1890).

¹⁵⁵ Comme le montrera, p ex., la réaction des Autorités au moment de la crise de la « *Vache Folle* ».

¹⁵⁶ C'est donc un bon moyen de recyclage des déchets d'abattoirs.

¹⁵⁷ Extraite du suc gastrique de différents animaux comme mouton, veau, poisson et même oiseaux (Nicot, op cité)

¹⁵⁸ P. Berthé est l'auteur de plusieurs notices sur l'huile de foie de morue, publiées vers 1855-1856. Sur la fime Catillon, voir infra.

¹⁵⁹ Chassevant & Cie a peut-être été fondée par Julien Chassevant (c 1834- ?), le père d'Allyre Chassevant (1865- c 1928). Il s'agit probablement de la Maison fondée par Eugène Fournier (?-1899) qui aurait racheté la Maison Torchon (voir infra) et ANNEXE Biographique.

Et ce n'est qu'avec les travaux de Brown-Séguard que, du moins pour ce qui concerne les produits, cette situation va véritablement changer.

III-3-2 Les évolutions thérapeutiques au tournant XIX/XXème

C'est à la fin du XIXème siècle qu'apparaît clairement l'opposition entre remèdes traditionnels - basés sur les produits médicinaux des trois règnes (voir DHP), plus ou moins polyvalents et d'autres médicaments qui revendiquent une action plus spécifique ; ainsi, alors qu'un auteur comme X. Arnozan déplore un « *déluge de remèdes* », un autre comme H. Huchard (1918) publie un traité « *La thérapeutique en vingt médicaments* »¹⁶⁰ ; néanmoins, malgré cette controverse, c'est alors que naît une « *thérapeutique pathogénique [...] qui s'attaque à la cause profonde de la maladie* » (Bonah (2005, p. 25), p 28) dont la **spécialité**, produit industriel par sa conception, est le symbole. Mais cet « *idéal postulé d'une pharmacologie rationnelle chimique* » va se heurter à l'empirisme d'une médication biologique naissante : ophothérapie et traitements de séro- ou vaccino- thérapie qui visent à modifier une maladie en évolution ou à conférer une immunité.

III-3-2-A Innovation pharmaceutiques et premières « Expositions Universelles »

Comme on le sait, dès la seconde moitié du XIXème siècle, les Expositions Universelles¹⁶¹ jouent un grand rôle dans la diffusion des savoirs (faire) industriels ; et si cela est vrai surtout dans la « grande industrie » comme p. ex. la mécanique et la chimie – dont beaucoup de produits comme corps gras, noir animal, colles et gélatines, sont alors obtenus à partir de déchets animaux¹⁶² - la participation des petites entreprises n'y est pas négligeable, même dans le tout nouveau domaine de la « pharmacie industrielle » où l'on essaye d'extraire, de façon plus rationnelle, les « principes actifs » des produits traditionnels de la Pharmacopée et de les présenter comme spécialités.

¹⁶⁰ Sur Louis XAVIER Charles Arnozan (1852-1928), voir note infra; sur Henri Huchard (1844-1910), auteur particulièrement prolixe, voir BC1963 ;

¹⁶¹ Pour un point de vue plus général, voir Guyotjeannin, 1993, Schroeder-Gudehus, 1992.

¹⁶² Sur ce sujet, voir : Fleck, Hugo : « *Die Fabrikation chemischer Producte aus thierischen Abfällen, auf Grund selbständiger Erfahrungen bearbeitet* ». [La fabrication des produits chimiques tirés des déchets animaux.] ; [Braunschweig : F. Vieweg und Sohn,] 1862, aussi : Guillerme, 2007.

C'est ainsi que, dans son « *Voyage pharmaceutique [...] à Londres* », F. Dorvault (1851, p 49) remarque les « *sels vitaux électriques* » de M. Deville¹⁶³, retirés du **sang** et propres, selon le fabricant, à guérir les états pathologiques de ce fluide. Il y fait l'éloge des poudres et extraits végétaux, préparés dans le **vide** par la firme Grandval à Reims, en ces termes : « *Extraits parfaits, qui garde l'odeur et la saveur de la plante* », moins coûteux et plus faciles d'emploi que les extraits conventionnels (mous ou secs)¹⁶⁴.

A la limite du pharmaceutique et de l'alimentaire – mais dans un domaine primordial en ces temps de malnutrition d'une grande partie de la population – F. Dorvault remarque aussi, de cette même firme, un « *extrait de bouillon en paillettes micacées [...] ayant l'odeur et la saveur concentrée du bouillon et qui, avec de l'eau chaude, reconstitue celui - ci [...et est] utilisable en pratique médicale* »¹⁶⁵.

Dix ans plus tard, dans son rapport sur la nouvelle Exposition de Londres, M. Chevalier (1862, p 262) remarque, outre les extraits Grandval (Reims) et Berjot¹⁶⁶ (Caen) des produits nouveaux comme les extraits de **bile de porc**¹⁶⁷ (Bullock & Reynolds).

Cinq ans plus tard, à **Paris** cette fois, dans ses « *Lettres [...]* », F. Garrigou (1867, p 11) remarque tout particulièrement **l'huile de foie de morue**¹⁶⁸ en provenance de l'Europe du Nord ainsi qu'« *une série de poudre et de plantes merveilleuses, les unes qui guérissent le goitre, les autres, le cancer* ». Et de poursuivre : « *Hâtez vous donc, chers confrères, d'expédier vos malades dans ce bon pays [l'Amérique du Sud ...] où il n'y aura [bientôt] plus que des biens-portants*».

¹⁶³ Sur Dorvault, voir ANNEXE Biographique. Un Deville est cité comme conseiller (vers 1860) des Ets Chimiques & Pharmaceutiques aux mains de la famille Menier (Ménier) in Chaigneau Marcel : « Le pharmacien Marcelin Berthelot et la pharmacie » in: *Revue d'histoire de la pharmacie*, 1992, 80e année, N. 292. pp. 7-13, url : http://www.persee.fr/web/revues/home/prescript/article/pharm_0035-2349_1992_num_80_292_3241, Consulté le 07 décembre 2013

¹⁶⁴ Plus tard, toujours à Londres, M. Chevalier (1862, p 264), renouvèlera ces éloges en les étendant aux produits des Ets Berjot à Caen. Jean-Baptiste Grandval (1803-1877), pharmacien en chef des hôpitaux de Reims, invente un procédé pour obtenir des extraits pharmaceutiques en empêchant l'action de l'air et de la chaleur qui dénaturent l'odeur et la saveur originelles et crée en 1850 une usine pour exploiter son invention, activité qui sera poursuivie par son fils Alexandre (1848- ?), également pharmacien (WBIS). Cette production cesse au 20e siècle et laisse la place à une maison d'habitation sise au 12 rue Féry à Reims, voir aussi : http://www.actuacity.com/reims_51100/monuments/page7 (08/12/13). Cette technique sera utilisée avec un certain succès pour la préparation des extraits opothérapiques. On verra que la problématique du coût est une constante dans la pratique opothérapique.

¹⁶⁵ Ces produits font également l'objet d'un rapport favorable dans le Bulletin de la SEIN, 1853, 52, n° 583-94, p 296 : <http://cnum.cnam.fr/CGI/fpage.cgi?BSPI.52/316/100/836/24/763> (08/12/13).

¹⁶⁶ Frédéric Berjot (1815- ?), pharmacien à Caen est l'inventeur de plusieurs machines dont une machine à dessécher sous vide reproduite in texte ; lien http://www.lion-hermanville-cpa14.net/index3.php?menu=villas_menuH&page=v_villa_berjot (08/12/13)

¹⁶⁷ Dont l'acide hyocholique, sous forme de hyocholate de soude, l'un des acides deux acides biliaires (voir DC)

Dans son rapport sur cette même exposition de Paris (1867), M. Chevalier (1868, p 309), tout en constatant la faible représentation la pharmacie, en souligne les innovations comme la découverte des « principes » contenus dans les végétaux ou les questionnements comme le titrage des médicaments¹⁶⁹ ou le problème de « *l'enveloppe* » [forme galénique] du médicament, dont plusieurs méthodes de mise en forme sont « *empruntées à l'art du confiseur* » : pour les poudres : dragées, pastilles, tablette chocolatée¹⁷⁰ ou, pour les liquides : capsules de gélatine ou de gluten, sans oublier celui du « *broyage industriel* » dont la mise au point doit beaucoup à « *Ménier père*¹⁷¹ ». Enfin, pour en revenir aux « extraits animaux », sont mentionnés, la pepsine Hottot¹⁷² et les extrait de viande comme « *l'extractum carnis* » de Liebig¹⁷³ qui, s'ils sont des aliments et non des médicaments, peuvent « *rendre des services équivalents* ».

On sait que ces expositions-vitrines se succèdent, alors, à un rythme accéléré mais la gamme de spécialités pharmaceutiques d'origine animale reste limitée comme le montre les rapports de Ch Lauth (1881)¹⁷⁴ et d'A. Riche (1878) à savoir : ferments de la digestion ou autre : pepsine (Hottot, Chassaing¹⁷⁵), pancréatine¹⁷⁶, peptone ; huile de foie de morue Hogg¹⁷⁷ (Terre-Neuve), préparée par simple exsudation des foies (production : 60 000 l/an) et que Meynet¹⁷⁸ propose de remplacer par de l'extrait de foie « où dominant la propylamine et ses

¹⁶⁸ . Cette huile est l'un des produits phare de la pharmacie et de l'organothérapie, promise, comme on le verra. à un brillant avenir, comme on le verra. Sur le médecin chimiste Félix Garrigou (1835-1920), voir notule BNF.

¹⁶⁹ Qui, comme celle de « *l'enveloppe* » jouera un rôle très important en opothérapie.

¹⁷⁰ Avant son industrialisation par Emile-Justin- Ménier [graphie de l'époque], (1826-1853) le chocolat est lui – même considéré comme un médicament, sur ce point voir : Labrude, Pierre.« Le chocolat : aliment-médicament. Historique et pharmacologie [...] in Revue d'histoire de la pharmacie, 2001, vol. 89, n° 332, pp. 567-568. Sur les Ménier, voir : Marrey, Bernard, « *Un capitalisme idéal* », Paris : Clancier-Guénaud , 1984

¹⁷¹ Sur Jean Antoine Brutus Ménier (1795-1853), voir le site de la SHP.

¹⁷² Sur ce produit voir : « *Hottot's Pepsin* ». Archiv der Pharmazie, 1874, 205: 459–460., aussi infra. Ce produit est sans doute du au pharmacien Ernest Hottot qui soutint une thèse à Paris en 1856.

¹⁷³ Justus von Liebig (1803-1873), voir BC1963.

¹⁷⁴ Sur Charles Lauth (1836-1913), voir Lestel, 2008.

¹⁷⁵ Maison fondée par Eugène Chastaing (av 1866-ap 1912)) en 1866 (voir site SHP).

¹⁷⁶ Introduite grâce aux travaux de Théophile Defresne, voir aussi : « *La pancréatine dans les peptones* », Paris : J. B. Baillière, 1883.

¹⁷⁷ Sur ce point, voir : Hogg, Thomas-Paul (1815-1903) : « *Étude sur l'huile de foie de morue naturelle, ou du meilleur procédé d'extraction de cette substance [...] Mémoire adressé le 14 février 1855 à l'Académie impériale de médecine* »; 1856 ; en ligne sur Gallica : <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k6133690p/f4.image> (08/11).

¹⁷⁸ Certainement G. Meynet, pharmacien de 1ère classe, diplômé de la faculté « mixte » de Lyon »; auteur d'un « *Résumé succinct des travaux sur l'emploi en médecine de la propylamine ou triméthylamine autoédité* (1876) » en ligne sur Gallica : <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k6134934d/f22.image>. Voir aussi « *L'avis essentiel* » : <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k6134934d/f25.image.r=propylamine%20meynet.langFR>, qui est révélateur du contexte concurrentiel de l'époque.

dérivés »¹⁷⁹ ainsi que quelques produits nouveaux à base de sang comme l'hémoglobine¹⁸⁰ de M. Crinon¹⁸¹ ou l'Hématosine Tabourin¹⁸², ce qui fait que la concurrence est vive : ainsi la pepsine de porc, préparée aux Etats-Unis, p ex, par Wyeth¹⁸³, serait **meilleure, beaucoup moins chère**, que la française alors qu'elle est présentée sous une forme dosée (1/8 poids/poids de sucre) identique à celle très vendue en Europe (Riche, 1878).

Les innovations dans le matériel de fabrication et leurs conséquences

A l'Exposition de Paris (1867), la technologie pharmaceutique française reste bien présente avec, p. ex, une sorte de « broyeur à boulets » avec ventilateur pour éliminer les poussières et des chambres superposées pour les piéger (Pharmacie Centrale de France) ou les pastilleuses et piluliers des Maisons « Adrian-Frère » ou Torchon¹⁸⁴ qui permettent de fabriquer des pilules ou des granules avec impression sur celles-ci du nom et du dosage « *précis* » du médicament ce qui constitue une importante innovation bien que ces indications « *soient difficiles à lire* » (Riche, p 148) mais l'industrie américaine n'est pas en reste et Wyeth présente une machine à faire les comprimer à partir de poudre à 20 000 USD soit 100 000 F de l'époque¹⁸⁵ (Riche, 1878).

L'Exposition Universelle, organisée à Paris en **1889**¹⁸⁶ pour célébrer le Centenaire de la Révolution Française, est une autre bonne occasion pour les fabricants et les innovateurs de tous ordres de faire connaître leurs produits et leurs techniques et les « pharmaciens

¹⁷⁹ Voir : « *Notes sur la propylamine et les produits organiques qui la contiennent, huile et extrait de foie de morue, et de leur utilité comparative en médecine* ; Kalenitchenko, Ivan Osipovitch, 1870 », en ligne sur Gallica : <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k61382592> (08/11).

¹⁸⁰ Sang de bœuf, privé de fibrine, desséché à basse température.

¹⁸¹ Voir Bonnemain (2003) ; sur Calixte Crinon (1839-1926), auteur d'une : *Revue des médicaments nouveaux et de quelques médications nouvelles*, plusieurs éditions vers 1890-1900, voir Guitard Eugène-Humbert : « Calixte Crinon in: *Bulletin de la Société d'histoire de la pharmacie*, 1929, 17e année, N. 62. pp. 239-240.

¹⁸² Sur ce produit, voir : <http://www2.biusante.parisdescartes.fr/livanc/?p=132&cote=90014x1871x80&do=page> (09/12/13) extrait du *Bull Gen Therap* .1871, n° 80; aussi, Guyotjeannin, 1993. Il s'agit probablement de François Tabourin (1818-1868), auteurs de plusieurs ouvrages médico-pharmaceutiques (BIU Santé).

¹⁸³ Sur cette firme, aujourd'hui intégrée au groupe mondial Pfizer, voir Wikipedia.

¹⁸⁴ La Pharmacie Centrale de France est fondée par Dorvault en 1852, voir le site de la SHP : lien : <http://www.shp-asso.org/index.php?PAGE=centrale> (08/12/13) ; s'ajoutera par la suite la « Maison de droguerie Ménier », voir aussi : <http://pone.lateb.pagesperso-orange.fr/pharmacie%20centrale.htm> (« site personnel » ; 08/12/13). Sur les deux autres pharmaciens et firmes cités, voir : <http://www.shp-asso.org/index.php?PAGE=frere> ; aussi Anonyme (1929) ; notule biographique : Adrian.

¹⁸⁵ Soit, si cette somme « convertie » a un sens, plus de 330 000 € (base 1911, plus ancienne année prise en compte par l'INSEE).

¹⁸⁶ Qui s'est tenue du 6 mai au 31 octobre, Brown-Séguard fit sa première communication le 1 er juin de cette même année.

industriels » ne sont pas en reste comme le montre le rapport « *Chimie et pharmacie [...]* » d'A. Nicot (1890).

On sait que les techniques usuelles d'extraction « ex » végétaux et animaux, font appel à des opérations unitaires comme les « extractions liquides », les concentrations et les évaporations, dont les deux dernières sont plus particulièrement délicates à mettre en œuvre à cause des risques liés à l'éventuel dégradation thermique des « *principes immédiats*¹⁸⁷ » que l'on cherche à « isoler ».

C'est pour pallier ces inconvénients qu'A. Vée¹⁸⁸ propose une nouvelle technique de concentration des liquides qui consiste à refroidir d'abord le liquide à concentrer vers – 12 à – 18 °C et de l'essorer dans une essoreuse elle-même refroidie, pour éliminer les cristaux de glace formés et ainsi de suite de façon à enrichir le filtrat final en « *principes immédiats* », puis à « *amener le liquide à sa concentration extractive – c. à d. à laquelle les principes peuvent précipiter - [...en l'évaporant] sous vide en présence d'in desséchant [comme] l'acide sulfurique* », ce qui fait que, dans ces conditions, « *les principes immédiats ne sont pas altérés, comme dans les poudres, [...et] les caractères chimiques, organoleptiques de ces extraits reproduisent, sous forme condensée, toutes les délicatesses de la plante dont ils dérivent. [Ainsi] les médecins [...] retrouveront dans ces préparations l'expression réduite et intégrale, pour ainsi dire, de la matière originale* » (Nicot, 1890, p 8)¹⁸⁹.

D'autres maisons présentent des améliorations de procédés qui leurs permettent d'être médaillées et leurs donnent un bon argument de vente : ainsi la Maison Chassaing & Cie obtient une Médaille d'Or pour la préparation des ferments digestifs selon de nouvelles méthodes – permettant de faire face à la concurrence allemande - et qui sont mises en œuvre dans les installations de son établissement d'Asnières où l'on trouve : « *quarante huit cuvettes de fonte émaillée [...] de 8 l de capacité, très profondes, immergées dans un bain-marie*¹⁹⁰ » dont l'eau est renouvelée. L'air filtré, dépoussiéré, vient « *lécher le liquide soumis à*

¹⁸⁷ « *Principes immédiat* » : substances composées obtenues à l'aide de diverses manipulations mais sans exercer d'action décomposante. Dans tous les cas, on évitait soigneusement de faire intervenir, soit une température élevée, soit des agents chimiques puissants, capables de détruire l'arrangement primitif des *principes immédiats* dans les tissus organisés. BERTHELOT, *Synth. chim.*, 1876, p. 43 » (TLFI) ; voir aussi <http://www2.biusante.parisdescartes.fr/livanc/index.las?dico=dico&cote=27898&chapitre=principe&p=1&do=p age> (Littré, 1905).

¹⁸⁸ Sur Amédée Alexandre Vée (1834-1897), auteur, entre autres, d'un opuscule : *Procédé nouveau pour la préparation des extraits pharmaceutiques* » Paris : 1889, et de rapports sur les Expositions universelles de 1867 et 1889 voir Galiana (de), 1996.

¹⁸⁹ A priori, rien ne s'oppose à ce que cette méthode soit employée en opothérapie, mais nous ne l'avons pas rencontrée.

¹⁹⁰ Dont la température est **régulée** grâce à des thermomètres électriques munis d'alarmes.

évaporation [...et] après avoir traversé les colonnes de vapeur », il est porté à 45° C. Les installations comportent aussi, cent vingt **dialyseurs** immergés dans 4 bacs (en fonte émaillée) à renouvellement d'eau continu, permettant de dialyser 50 kg de **pepsine extractive**¹⁹¹. dissoutes dans 300/350 kg d'eau, mais l'opération est fastidieuse : il faut 5 jours pour arriver au titre (de la solution) le plus courant¹⁹² ; en fin de processus,, l'isolement des principes se fait par ajout « d'alcool concentré [qui] déshydrate les ferments solubles», les rendant partiellement insolubles et il faut immédiatement les filtrer sur un filtre – presse¹⁹³ (Nicot, p 24).

Comme on peut s'en douter ces innovations ne sont pas sans conséquences tant sur la qualité des produits que sur l'économie de la pharmacie :

-Pour ce qui concerne le premier point, les enjeux sont assez clairs : « *Le but [...] dans la préparation d'extraits est d'obtenir sous un petit volume, les principes médicamenteux des plantes et des animaux sans leur faire éprouver aucun changement de composition [...]. Les extraits sous vide remplissent au plus haut point ces conditions* » (Pr Regnault¹⁹⁴, in Lauth, 1878) mais **ne figurent pas** au Codex ; les plus fameux semblent être ceux de la Maison Grandval¹⁹⁵ qui couvre un domaine étendue car elle y présente aussi de « *magnifiques extraits de Roses de Provins* ». (Lauth, 1878).

Face à ces extraits sous vide, les formes plus traditionnelles, comme les «*extraits ordinaires*» –dits aussi « *extraits mous du Codex* » préparés au « Bain-Marie » ou les « *extraits fluides* » – à ne pas confondre avec les « fluid extracts » d'Outre Atlantique (en fait des teintures alcooliques) - destinés à reconstituer des sirops ou des vins médicamenteux, bien qu'encore très utilisés, sont de médiocre qualité (Lauth, 1878).

¹⁹¹ On peut aussi dialyser la pancréatine et autres **diastases**.

¹⁹² Pour des solutions plus concentrées, il faut opérer avec du matériel équipé de systèmes réfrigérants.

¹⁹³ La filtration du liquide chargé se fait sous pression.

¹⁹⁴ Probablement Henri Victor Regnault (1810-1878).

¹⁹⁵ Qui met en œuvre pour ce faire « 48 appareils de 2 hectolitres, 2 générateurs de 18 CV et un de 6 CV et réalise 125 000 F (très approximativement 400 000 euros) de CA », voir note supra

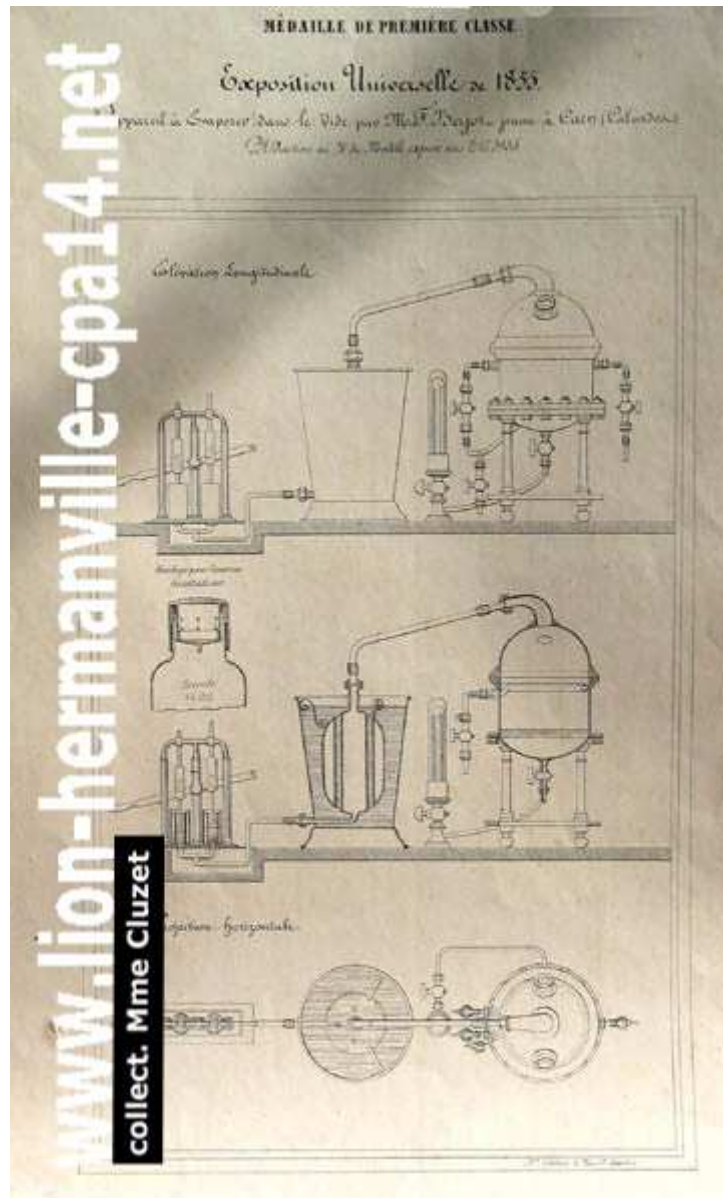


Figure 1: machine à dessécher dans le vide (Berjot, Caen)

-Les implications ne sont pas moins importantes dans l'économie de la profession : « le pharmacien isolé, avec ses instruments primitifs et son personnel inexpérimenté, ne peut soutenir la lutte **contre la vapeur, les machines, et les appareils** de toutes sortes dont disposent le fabricant [industriel] ». Ce fabricant peut ainsi fournir à bon compte des « produits [...comme] l'huile de foie de morue – de Norvège¹⁹⁶ » - et divers poudres et/ou extraits qu'il peut soit vendre à des pharmaciens d'officine pour des formulations à façon soit mettre en/sous forme galénique : ce sont alors des spécialités.

Les enjeux de la production pharmaceutique : les 3 P du médicament « préparer, produire, présenter ».

Comme on l'a dit, la galénique constitue un des piliers du savoir-faire pharmaceutique français, et les fabricants - vendeurs de spécialités - ne vont pas hésiter à le faire-savoir et à en faire un argument de vente ; en effet, comme l'écrit Bonah, (2005, p 165), « *la forme galénique identifie le médicament, certifie l'invention du spécialiste [...] et garantit finalement [...] la caution de la science* ».

Concrètement la préparation d'un médicament nécessite plusieurs procédés qui, décrits dans les cours et manuels des années 1900, le seront tout au long du siècle (Goris, 1939, Astruc, 1946, Le Hir, 1974), resteront enseignés, au moins jusqu'à une date récente, aux futurs professionnels¹⁹⁷.

L'obtention des préparations opothérapiques, si elle ne diffère guère de celle des autres médicaments, nécessite des opérations physiques dont les noms d'inventeurs et les principales dates d'apparition apparaissent ci-dessous (d'après Bouvet, 1936 in Bonah, 2005) : Dessiccation: Curaudeau (1809), Filtration: Septier et Mialhe (1850), Lyophilisation : d'Arsonval et Bordas : 1906¹⁹⁸, dont il importe qu'elles ne dégradent pas le produit, ce qui est d'autant plus difficile que les moyens d'investigation disponibles sont des plus réduits d'où l'apparition de plusieurs controverses dont nous reparlerons, en particulier sur les procédés permettant de réaliser les « opérations unitaires » ci –dessus.

Au terme de ce processus, on obtient généralement une poudre représentant le principe actif isolé du médicament ou une solution le contenant¹⁹⁹ qu'il convient de conditionner, la plupart du temps en le mélangeant à des ingrédients (thérapeutiquement inactifs) ou à d'autres principes actifs (polypharmacie) pour obtenir la spécialité que le pharmacien va s'attacher à présenter sous diverses formes galéniques de manière à en faciliter la prise par le patient (ce que le médecin appelle administrer au malade) comme nous le verrons.

¹⁹⁶ Qui concurrence fortement celle des possessions françaises St Pierre et Miquelon.

¹⁹⁷ Qui devaient pouvoir préparer à l'officine pommades, cachets et autres gélules.

¹⁹⁸ La lyophilisation n'est pas comme que on le croit souvent, à tort, une invention récente de l'industrie alimentaire. Sur François –René Curaud[e]au (1765-1813] voir Julien, Pierre. « Quelques inventions extra-pharmaceutiques de pharmaciens français sous le Ier Empire. » In: *Revue d'histoire de la pharmacie*, 1986, 74e année, N. 271, pp. 275-284. Un rapport sur des travaux sur la filtration du seul Septier figure in Bulletin de la Société d'Encouragement pour l'Industrie Nationale (SEIN,) 1850, vol 49, p 215

<http://cnum.cnam.fr/CGI/fpage.cgi?BSPI.49/234/100/703/28/646> (28/12/13). Pour Mialhe, il s'agit sans doute du célèbre pharmacien Louis Mialhe (1807-1886), voir, p ex,

<http://pointvert.ecoleforum.com/t2857-louis-mialhe-pharmacien-a-la-frontiere-de-la-medecine-et-de-la-pharmacie> (id). Sur le travail de d'Arsonval et de son préparateur Frédéric Bordas (1860-1925, BIUM) voir *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences*, 1906, t 142, p 1058, lien : <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k3096x/f1058.image.r=d%27arsonval%20bordas%201906.langFR> (id).

De nouveaux types de présentation des médicaments : les formes galéniques²⁰⁰ et leurs développements.

Sans jeu de mot, la vraie « spécialité »- au sens de savoir-faire – du pharmacien français, c'est la galénique, c'est-à-dire la forme de présentation du médicament qui est la partie la plus manifeste du monopole de fabrication et de la délivrance des remèdes, conférée au pharmacien par la loi fondatrice de « *Germinal, an XI* » (avril 1804), au point qu'on peut dire que c'est cette mise en forme qui justifie ce monopole. Cette pré-éminence de la forme fait que la « *définition [du médicament, se fait] par présentation plutôt que par fonction* » (in Dilleman, 1992, cité in collectif, 2004).

Le fait que ces spécialités deviennent assez facilement disponibles²⁰¹ créent un marché, ce qui tend à renverser le paradigme traditionnel (voir infra) et « *le patient [qui subissait] devient un consommateur* » qui, dès lors, choisit, et le premier critère auquel il s'attache est le (bon) goût, les remèdes ayant la caractéristique remarquable d'être d'un goût détestable²⁰². Aussi de nombreux pharmaciens, faute d'inventer de nouveaux remèdes, se sont ingénies à inventer de nouvelles présentation, aptes - non pas à dorer la pilule - mais à la rendre ingérable.

Ainsi Mothes et Dublanc²⁰³ déposent en **1834**, un brevet pour préparer des capsules de gélatines vides qu'ils vendent à des pharmaciens pour qu'ils les remplissent de préparations magistrales ou officinales. Le pharmacien Raquin²⁰⁴ perfectionne le système - qu'il brevète en **1836** - en fabricant des capsules, gastro-résistantes, dont la très mince paroi était faite de gluten : ce procédé sera reconnu par l'*Académie de Médecine* après un essai concluant sur 120 malades (Collectif, 2004, p 16).

Près de 40 ans plus tard, en 1872, le pharmacien S. Limousin²⁰⁵ (ou Limouzin) brevète, entres autres, une invention qui connaîtra un grand succès : le **cachet** médicamenteux : « capsule »

¹⁹⁹ Par contre, les phases finales de « présentation » ne semblent pas présenter de difficultés spécifiques, à l'exception du titrage des poudres ou des solutions que nous évoquerons par la suite.

²⁰⁰ Sur ce point, on se reportera avec profit à Lafont, 2007.

²⁰¹ Au moins pour ceux qui peuvent les acheter...

²⁰² Au point que l'on a pu dire que plus la potion est amère, plus elle est efficace.

²⁰³ François Achille Barnabé Mothes était alors étudiant en-pharmacie et Joseph Gérard Auguste Dublanc pharmacien ; voir Pariente, Liliane : *Naissance et évolution de 15 formes pharmaceutiques*, 1996, cité in Warolin, Christian. Un historique des formes galéniques [...] », *Revue d'histoire de la pharmacie*, 1997, vol. 85, n° 313, pp. 80-84 et George Griffenhagen : Tools of the apothicary, *J Am Pharm Assoc [...]*, 1956, n° 11 & 12, cité in Collard, Édouard. : Instruments de l'apothicaire [...] », id., 1957, vol. 45, n° 155, pp. 193-194.

²⁰⁴ Employé au Laboratoire Fumouze Frères, cité in Chauveau 1995. Sur l'histoire du laboratoire Fumouze, voir le site de la SHP : <http://www.shp-asso.org/index.php?PAGE=fumouze> (29/12/13)

²⁰⁵ Sur le pharmacien inventeur Euphrasie, STANISLAS Alexis Arsène Limouzin ou Limousin (1831-1887), voir le site de la SHP.

de pain azyme dont les bords sont soudés et qui peut contenir une poudre ou un liquide. Ce cachet s'obtient grâce à une machine spéciale, le « *cacheteur* », disponible dans presque toutes les officines. Cette machine sera perfectionnée puisqu'en **1920**, une seule ouvrière suffira pour produire 15 000 à 20 000 cachets/j (id).

Une autre « invention », la **dragée** - dont la fabrication consiste à enrober un mélange de liquide médicamenteux et de magnésie dans de la gomme ou du sucre²⁰⁶ a été controversée : déclarée non brevetable car déjà connue par *l'Académie*, cette invention n'en fut pas moins reconnue par le ministère compétent (id, p 16).

Par la suite, d'autres formes galéniques se développent comme les **globules**²⁰⁷, dont l'inventeur est discuté, les **granules** - à ne pas confondre avec les granulés - petites pilules, permettant un dosage très faible et régulier, dont la paternité revient à Adrian²⁰⁸ et qui sont encore, de nos jours, très utilisés en homéopathie et enfin, le **comprimé**, né en Angleterre (1840) – « (*compressed*) *tabloïds* » - s'impose aux Etats - Unis dès **1870**, où sa production sera uniquement industrielle et en Allemagne, où elle se fera parfois à l'officine. Par contre, et ce n'est pas une surprise, cette forme - anglo-saxonne - peine à se développer en France, où elle ne sera connue qu'après la première guerre mondiale et reconnue - inscrite à la Pharmacopée Française - qu'à la veille de la seconde, en **1937**, alors que, de nos jours, elle représente la majeure partie de la production pharmaceutique (collectif, 2004, cf aussi anonyme, 2012).

Plus tard, se met en place une production industrielle, avec p. ex. **des « maisons »** comme **Adrian & Cie, (1872); Goy²⁰⁹, 1876** dont le schéma persiste, grosso modo, jusqu'à nos jours : des ateliers spéciaux, des usines fabriquent « *des formes pharmaceutiques, vendues en vrac aux grossistes [...], qui les revendent aux pharmaciens d'officine* »²¹⁰ (Collectif, 2004).

Ces mêmes industriels peuvent fournir des enveloppes (p. ex de capsules) vides à d'autres

²⁰⁶ Sur ce point, voir aussi, Marchand, 2003

²⁰⁷ « *Petites capsules de gélatine sphériques, obtenues par pression* » (DHP).

²⁰⁸ Sur Louis Alphonse Adrian (1832-1911) et les firmes qu'il a fondé, voir ANNEXE Biographique

²⁰⁹ Sur la firme Goy, voir : <http://www.shp-asso.org/index.php?PAGE=GOY> (29/12/13). Selon l'auteur anonyme du notule cette industrialisation de la pharmacie, est contemporaine de celle de la chimie avec des firmes « belges » Solvay (1863), Lambiotte (Prémery, 1886, voir Wikipedia) et, plus tard, les célèbres « Usines du Rhône » (1895). Sur Solvay, voir : Bertrams, Kenneth, *Une entreprise au cœur de l'histoire. Solvay, 1863-2013*, Cambridge University Press, 2013, 201 p. Sur la Société chimique des usines du Rhône, voir : Gambrelle, Fabienne, *Innover pour la vie : Rhône-Poulenc, 1895-1995*, Albin Michel, 1995. Cayez, Pierre *Rhône-Poulenc, 1895-1975*, Armand Colin, 1997.

²¹⁰ De nos jours, des centres de production pharmaceutique sortent, le plus souvent, des “formes” conditionnées sous plaquettes, rassemblées en boîte, ce qui permet d'assurer une meilleure “traçabilité”, mais la fonction de grossiste demeure sous le nom de “grossiste - répartiteur” et qui, depuis la vogue du “ zéro stock” et les impératifs de sécurité, approvisionne le pharmacien d'officine à la demande, presque au goutte à goutte.

pharmaciens qui vont les remplir de leurs propres préparations²¹¹.

Autres « présentations » - ou formes galéniques des médicaments (c 1880)

S'il est un savoir-faire bien maîtrisé par le pharmacien, c'est bien la galénique, comme en témoigne un vocabulaire riche en termes ésotériques²¹² pour le non-spécialiste : mais l'industrialisation naissante sélectionne les formes les plus adéquates qui seront parmi les plus usitées en opothérapie (du moins pour la voie orale, mais en concurrence avec la glande « entière » à savoir :

-Tablettes / Pastilles : « *Le principe actif, emprisonné dans le sucre [...] y est soustrait indéfiniment à tout agent extérieur* ».

-Perles et capsules : Le principe actif est mis « *dans une enveloppe de gélatine, de gomme et de sucre, convient aux bitumes, huiles, [...] goudrons, poudres, mais pas aux solutions alcooliques* »,

- Cachets médicamenteux : l'enveloppe est faite de pain azyme,

- Gélatine titrée : le principe actif est incorporé dans une plaque de gélatine marquée d'une empreinte carrée, et pour chaque mg, on compte un carré. Il n'y a qu'un seul fabricant en France (Lauth, 1878).

De fait, si le marché est très concurrentiel, comme on dirait aujourd'hui, la variété se trouve plus dans la **présentation** (p ex., pour les poudres, les capsules gélatineuses Mothes perfectionnées par Capgrand²¹³ sont concurrencées par celles utilisant le procédé de compression développé par Thévenot²¹⁴) et les **marques**²¹⁵ que dans la nature des produits et

²¹¹ Cette pratique est encore actuelle, en particulier pour les gélules.

²¹² Comme, p ex, **sinapisme Rigollot** (voir DHP) dont Lauth détaille la fabrication en précisant que « *les ouvriers sont soustraits aux vapeurs délétères du sulfure de carbone* » et dont l'importance économique est loin d'être négligeable : il s'en consomme 20 T/ an ainsi que 70 T/ an de graines de moutarde pour la confection annuelle de 11, 65 millions de sacs dont les 2/3 sont exportés.

²¹³ François Barnabé Achille Mothes a déposé son premier brevet « *capsules gélatineuses à l'usage de la pharmacie et instrument propre à les fabriquer* » (avec Joseph-Gérard-Auguste Dublanc) en 1833 et un second en 1846 « *machine propre à fabriquer les capsules* » (avec Lamouroux & Cie). Il peut s'agir d'Adrien Capgrand, pharmacien, titulaire d'un brevet pour « *le blanchiment rapide de la cire* », cité in « *Le Génie industriel. Revue des inventions françaises et étrangères, annales des progrès de l'industrie agricole et manufacturière* », 1854, 7, 38 ; voir CNUM : <http://cnum.cnam.fr/CGI/fpage.cgi?P939.7/76/100/355/344/355> (12/12/13). Voir aussi Podczek (2004).

²¹⁴ Sur Charles Honoré Thévenot (1812-1894) et « ses capsules », voir RHP, 2006, **350**, 221-230.

²¹⁵ D'autant qu'en l'absence de brevet de médicament, la marque constitue, comme on l'a dit, la seule protection du savoir faire de du fabricant.

l'on retrouve toujours les mêmes ferments : pepsine, pancréatine²¹⁶, peptones²¹⁷ que l'on peut trouver sous différentes formes : « *extraits, granulés [...] vins, sirops, pilules* » (Walque, 1886, p 202) et qui permettent toutes de suppléer les insuffisances des sucs « naturels » chez les patients.

A la fin du XIX^eme : « *La pharmacie française fait un commerce considérable avec l'étranger ; elle livre spécialement aux pays de race latine [...] et slave [des spécialités] dont la forme est toujours parfaite* » (Walque, 1886, p 59) mais elle n'en est pas moins soumise, comme aujourd'hui, aux conditions politico-économique : ainsi, les extraits de viande Liebig²¹⁸ - connus depuis 1860 - sont obtenus à partir de viande importée d'Argentine²¹⁹, car, considérée comme un sous - produit de la bête dont on veut tirer la peau, elle est meilleur marché. La concurrence peut aussi s'exercer par une amélioration du produit ou la mise au marché de succédanés plus faciles à absorber comme c'est le cas avec la « *liqueur pepsinée Krommbach* » (Luxembourg) qui pourrait remplacer, pour les enfants, l'huile de foie de morue (Walque, 1886, p 202).

Naturellement, l'industrialisation de la production pharmaceutique qui constitue l'évolution majeure de ce tournant de siècle n'est pas sans conséquences sur les acteurs et c'est ce que nous allons voir maintenant.

III-3-2-B Les enjeux de l'industrialisation : spécialités et rôle du pharmacien

L'industrialisation de la production de médicaments sous forme de spécialités et la multiplication des formes pharmaceutiques font qu'au début du XX^eme siècle le chiffre d'affaires (CA) de la pharmacie industrielle représente la moitié du CA total de la pharmacie (Bourdelaïs, 2004, cité in collectif 2004) et ne peut se faire sans la mise au point de nouvelles machines toujours plus performantes - en qualité de production et en quantité produite - comme celles qui sont montrées aux Expositions universelles.

²¹⁶ Celle présentée par Th. Defresne (voir supra), semble particulièrement efficace : « *D'une dinde de 8 kg plongée dans un bocal de liquide chargé en pancréatine, il ne reste que les os et le bec* » (Walque, op cité).

²¹⁷ Dont « *les plus belles variétés sont celles du Dr. Kochs d'Argentine* » (Walque, op cité, p 194), ce qui témoigne de l'importance des échanges commerciaux à cette époque. En fait, il pourrait s'agir d'un procédé mis au point dans le laboratoire de Robert Koch (1843-1910), voir « *Pot Lid, Dr Koch Meat Peptone, Rare Maroon/Red Print* »

<http://www.ebay.co.uk/itm/Pot-Lid-Dr-Koch-Meat-Peptone-Rare-Maroon-Red-Print-/111017973596> et "History of the agar plate", <http://www.labnews.co.uk/features/history-of-the-agar-plate> (12/12/13).

²¹⁸ Extraits considérés alors comme « *condiment [...] aliment stimulateur et digestif* » comme l'indique un document (1850-1874] de la « *Liebig's extract of meat Co ltd* » fondée à Londres en 1865, lien <http://www.mot.be/w/1/files/RCB/RCB082701.pdf> (02/12/13).

L'irruption de la spécialité

Médicament préparé à l'avance et déjà conditionné pour la vente au public²²⁰ - conforme ou « inspiré » des formules du Codex²²¹ et plus rarement original, la spécialité que chaque pharmacien peut préparer sans guère d'autres contrôles²²² réels que les droits et devoirs de sa charge, est la source de l'industrialisation de la pharmacie.

Préparées de plus en plus souvent dans des établissements pharmaceutiques spécialisés, « les Maisons », elles connaissent un succès grandissant, alors même que leur statut juridique reste assez flou : leur nombre passe d'une grosse centaine en 1850 à 8500 en 1907 soit un nombre comparable à ce qu'il sera en 2009 mais avec un nombre de fabricants beaucoup plus réduit²²³. A la fin du XIX^{ème}, la production est très dispersée : sur 180 fabricants en 1885, 125 ont une seule spécialité à proposer et tous les moyens sont bons pour se faire connaître : ainsi le nombre de présents aux Expositions universelles est multiplié par 10 entre 1867 et 1878 ...

Mais la commercialisation de ces produits n'est pas toujours facile : ainsi ces spécialités sont-elles parfois refusées par des pharmaciens de campagne qui redoutent la perte de revenus engendrée par cette concurrence « déloyale » aux remèdes fabriqués à l'officine²²⁴ et, faute de produits originaux et efficaces, la concurrence est vive entre fabricants qui n'hésitent pas à recourir, s'il le faut sans vergogne, à toutes sortes de moyens publicitaires d'autant qu'alors, aucune réglementation ne la limite²²⁵ (Tixier,1990 , p 11). Pour un auteur comme de Walque

²¹⁹ Le premier transport frigorifique de viande argentine remonte à 1876 (travaux de Charles Tellier, 1828-1913).

²²⁰ Par opposition aux remèdes préparés à la demande du médecin (préparations magistrales).

²²¹ Codex Medicamentarius ou Pharmacopée Française, dès 1818.

²²² Les formules non conformes au Codex et non approuvées par l'Académie de Médecine sont considérées comme des « remèdes secrets » dont la vente est interdite mais cette interdiction ne sera réellement respectée qu'en 1926. Jusque là les fabricants préféreraient rester dans l'illégalité que de soumettre leur formules au verdict de l'Académie, ce qui les obligerait à publier leurs formules sans pouvoir les breveter (Voir Chauveau, 1999, p 20 -30)

²²³ **5 300 « produits »** ou « médicaments », soit environ **11 200 présentations**, étaient commercialisés en France en 2009. Il existait en 1930 au moins 25 000 présentations et plus de 20 000 encore en 1959. Le nombre actuel des présentations, un peu supérieur à celui de la Grande-Bretagne, est nettement inférieur à celui de l'Allemagne, du Canada, du Japon ou des États-Unis. Site du LEEM : <http://www.leem.org/article/marche-interieur> (01/07/11). En 2009 on dénombre **324 entreprises industrielles** contre près de 1 000 dans les années 50 (ne sont pas inclus les fabricants façonniers non détenteurs d'une Autorisation de Mise sur la Marché) : <http://www.leem.org/article/production> (id)

²²⁴ Sur cette problématique voir infra, aussi Chauveau 1995, aussi en ligne :

http://www.persee.fr/web/revues/home/prescript/article/hes_0752-5702_1995_num_14_4_1794 (07/11).

²²⁵ Aussi , J. Dalloz, le pharmacien rédacteur de la Correspondance Médicale (voir supra) a t-il imaginé – [et il n'est sans doute pas le seul dans ce cas] - un système de « *bon-ordonnance* » - à découper dans le journal - assez sophistiqué qui permet au Médecin - Lecteur de faire envoyer au domicile de son/ses patient(s) - client(s) la dite spécialité avec une ristourne pour le prescripteur de 30 à 50 % sur le prix normal (Tixier).

Un système similaire peut permettre : « *aux Dames de Messieurs les Docteurs* » de recevoir **gratuitement** un pot de « **Reine des Crèmes** [qui] empêchant [...] la peau de brunir, est précieuse pour les stations balnéaires, aux élégantes soucieuses de conserver la **blancheur** de leur teint »(citée par Tixier)

(1886, p 59)²²⁶, c'est cette réclame qui fait le succès de la spécialité : « *Parfois leur seul mérite consiste dans la réussite produite par une réclame éphémère. [...] Les spécialistes [au sens de fabricant] ne manquent aucune exposition parce qu'ils y trouvent une excellente occasion de publicité* ».

L'inflation médicamenteuse au tournant du XIX /XXème

L'inflation des découvertes et surtout la formidable expansion industrielle conduisent à une « *offre prolifique et hétérogène* » de médicaments à tel point qu'à la suite du rédacteur d'un journal spécialisé, on peut se poser la question : le médicament serait-il un météore ? car un nouveau médicament : « *brille en [...] temps et [...] l'heure d'un éclat aussitôt terni* » (cité in Bonah, 2005, p 41), comme cela adviendra pour le « suc testiculaire » séquardien et, de fait, depuis le milieu du XIXème siècle, l'invention de médicament « au long cours » est plutôt l'exception que la règle.

Le développement de la spécialité

Par la suite, le marché des spécialités se développera rapidement et on en recensera, dans les années 1920, entre 20 000 et 30 000 vendues, sous près de 60 000 marques (à comparer avec les 11 000 pharmaciens répertoriés en 1914) et représente, comme on l'a vu, un marché publicitaire considérable puisqu'en 1930, la réclame pour les 20 000 spécialités recensées représentait 30 % des recettes publicitaires de la presse française (Bonah, id).

La part des médicaments opothérapiques dans ce marché n'est pas négligeable mais la vraie locomotive, ce sont sans doute les fortifiants en tout genre que la réclame associe, selon Bonah (2005), aux travaux de C. Bernard ; cependant leur suprématie est menacée, à la fin des années 1920, par la montée en puissance de spécialités vitaminées dont l'archétype est sans doute l'huile de foie de morue qui, née au XIXème siècle, perdure encore au début XXIème.

La spécialité : une menace pour l'officine

Dès les années 1880, ces spécialités sont ressenties comme une forte menace par les pharmaciens d'officine, dont elles concurrencent, à la fois, la production traditionnelle (le plus souvent celles du Codex) et celle des préparations magistrales mais les pharmaciens sont tout

²²⁶Sur François de Walque (1837- 1905), Professeur à l'Université de Louvain (Belgique), voir WBIS.

de même bien obligés de les vendre pour garder leurs clients... bien qu'elles soient source de controverses non seulement du point de vue de leur efficacité thérapeutique mais surtout de celui leur méthode de vente et des transformations que leur apparition en grand nombre implique dans le rôle du pharmacien : «[...cette situation] a aussi le grand inconvénient de transformer le pharmacien presque en simple commerçant [...] , alors qu'on exige des diplômes qui ne se délivrent qu'à la suite d'études longues et difficiles [...]²²⁷ Walque, (1886, p 59).

Cette rapide expansion entraîne une sorte d'inversion du paradigme médico - pharmaceutique, comme la fait remarquer, dès 1916, un auteur comme Maurice François²²⁸, à propos « *de la propagation d'une nouvelle forme d'un médicament ou d'un [nouveau] médicament* » : en effet, l'ordre « **logique** » serait que le médecin - initiateur, inventeur [et non le pharmacien !] - fasse inscrire son médicament nouveau au Codex et que celui-ci se répande alors dans le public; mais de fait, c'est l'inverse qui se produit, ainsi dans l'ordre « **moderne** » : c'est l'industriel « *nul en thérapeutique* » qui impose sa nouveauté au public qui l'impose lui-même au médecin²²⁹ ...

Mais cette (r)évolution concoure à dévaluer le rôle du pharmacien d'officine, qui, même s'il garde une partie de ses prérogatives en assurant le contrôle de la réception des médicaments, se voit, selon M. François, réduit à vendre le produit « *tout empaqueté et qui n'aura besoin d'aucune instruction [... hormis de savoir] lire, écrire et [connaître] les 4 règles de l'arithmétique* » (id), et c'est bien, finalement, ce qui est arrivé pour le pharmacien au tournant XX/XXIème.

III-3-2-C Une marchandise vraiment pas comme les autres : contrôle, marché, publicité

L'explosion du marché du médicament grâce, entre autres, à une publicité agressive au tournant du XIXème siècle ne doit pas masquer le fait que pendant près de 150 ans, le médicament, quant à lui, reste une marchandise contrôlée soumise pour l'essentiel à la célèbre loi du 21 Germinal an XI, loi qui tout en assurant aux pharmaciens – dont l'installation est

²²⁷ Walque, op. cité mais en ce début de XXIème siècle la situation ne semble pas avoir vraiment changé.

²²⁸ Cette citation et la suivante sont extraites du *J Pharm Chim*, 1916, t.13, p.249 et p.357 (citées in collectif 2004). Sur Maurice François, pourfendeur des comprimés et des spécialités qui doivent ruiner l'Officine, voir Anonyme, 2012.

²²⁹ A en juger par certaine « affaire », ce problème est toujours d'actualité quasiment un siècle après....

soumise à un *numerus clausus*²³⁰ - le monopole de la vente des médicaments place, assez rapidement, la « *police des remèdes* » sous le **contrôle** - qui reste théorique, de l'*Académie de Médecine* et sera adaptée²³¹, souvent, *a minima* au fur et à mesure que les besoins en deviennent plus pressants (voir encadré).

En effet, comme l'écrit Bonah, « *au tournant du siècle, les innovations médicales et thérapeutiques et les pratiques industrielles mènent à la création d'un marché de produits et de services de santé en pleine expansion et désorganisation [du fait que] le système d'évaluation et de reconnaissance des médicaments par les corps professionnels (médecins, pharmaciens, Académie de Médecine) hérité du 19ème siècle, sous forme de Codex, touche à ses limites* » mais renforcer le contrôle de l'Etat pour protéger la santé des individus contre les abus s'oppose à la nécessité de ne pas restreindre la recherche et l'innovation thérapeutique. C'est dans ce contexte que seront établies les législations nationales -en particulier en France sur les « *substances vénéneuses* » (qui concerne aussi les produits à usage agricole) - ou les Conventions internationales sur les « stupéfiants » (Genève 1925)²³².

Chronologie de l'évolution de la législation sur le médicament

- 1844 : au nom de l'impératif de santé publique: les remèdes ne peuvent être brevetés.
- 1850: loi sur les remèdes nouveaux : la formule doit en être publiée au Bulletin de l'Académie de Médecine ou au Codex, avec l'accord de l'inventeur et le remède est en vente libre sans indemnisation pour l'inventeur,
- 1857 : loi sur les « marques » que les « pharmaciens industriels » utiliseront pour protéger leurs spécialités,
- circa 1880 : une analyse scientifique des spécialités est prévue,
- 1895 : sans doute portée par la vague des sérums, une nouvelle loi est promulguée qui concerne tant les sérums que les substances organiques injectables (opothérapie par injection)

²³⁰ Mais il existe des exceptions comme pour les médecins pro- pharmaciens, la pharmacie hospitalière ou les pharmacies mutualistes.. Sur ces points, voir respectivement, Langlade-Carayon, Madeleine, *Les Médecins-propharmaciens et l'Exercice de la propharmacie*, Montauban, Impr. coopérative, 3, avenue Gambetta, 1931, 64 p. ; Chast, François & al, *Cinq siècles de pharmacie hospitalière 1495-1995*, Paris : Hervas editions, 1995, Marcellin, Laure, *La pharmacie mutualiste française*, thèse de Pharmacie, Grenoble, 1989.

²³¹ Sur cette problématique, voir Chauveau, 1999 ; Astruc, 1935.

²³² Sur les substances vénéneuses, voir : Chast, François, *Les stupéfiants en France : La conscience (1845) du vice (1916) et de la vertu (1999)*, in : *Acta Congressus Historiae Pharmaciae* 2001 lien : http://www.cfs-cls.cz/Files/nastenka/page_3024/Version1/Les%20stupefiants%20en%20France.pdf (27/12/13). Sur l'historique de conventions internationales sur les stupéfiants, voir : *L'HISTORIQUE ET L'ÉVOLUTION DES PRINCIPALES CONVENTIONS INTERNATIONALES DE CONTRÔLE DES STUPÉFIANTS*, Sinha, Jay, 2001, (21 février) [BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT du CANADA] en ligne : <http://www.parl.gc.ca/Content/SEN/Committee/371/ille/library/history-f.htm> (27/12/13).

-1926 : la composition des spécialités doit figurer sur le conditionnement

-1926 : création du Laboratoire National d'Essais (LNE)

-1941 : loi sur le contrôle des médicaments : instauration d'un visa après examen par une commission des points suivants : non toxicité et propriétés thérapeutiques, conformité de la composition avec celle annoncée, caractère innovant, mais, en réalité, le comité est « *une simple d'enregistrement* » (Bonah, p 137) et la véritable « sélection » sera faite au niveau de la Commission pour le Remboursement par la Sécurité Sociale naissante.

(d'après Bonah, 2005, p 87)

III-4 Conclusion

Ce déluge de nouvelles préparations pharmaceutiques mis à leur disposition va transformer la pratique des médecins d'autant qu'au même moment, l'acte médical se formalise, du moins en pratique de ville²³³ : le diagnostic et l'indication thérapeutique posés au cours d'une consultation conduisent à la rédaction d'une ordonnance avec conseils hygiéniques, **formule(s)** (officinale ou magistrale) de médicaments, traitement complémentaires (psychothérapie, hydrothérapie, physiothérapie) (Bonah, 2005 p 31). Mais le médecin - qui n'est guère ou pas spécialisé est, sans doute bien démuni face à l'explosion des connaissances, des possibilités et offres de traitements, ce qui amène de bons auteurs à multiplier les Formulaires thérapeutiques (V. Gardette), les ouvrages sur les nouveaux médicaments (G. Dujardin-Beaumetz)²³⁴ et les traités de thérapeutique. Ainsi le « duo » Gilbert et Carnot²³⁵, que nous retrouverons à plusieurs reprises en opothérapie, publiée, en 1909-1912, une énorme « *bibliothèque de thérapeutique* »²³⁶ en 28 volumes, dont 14 sont consacrés aux « *agents thérapeutiques* » - parmi lesquels deux seulement traitent « *des médicaments chimiques et*

²³³ En médecine hospitalière, la pratique paraît différente : dans les thèses que nous avons examinées, si la posologie et les conditions d'administration sont bien mentionnées, pour éviter « l'effet de suggestion » le malade est souvent tenu dans l'ignorance du traitement administré...

²³⁴ Sur Victor Gardette (1872-1941), voir note partie A ; Sur Georges Dujardin-Beaumetz (1833-1895), voir notule BNF.

²³⁵ Sur ces deux auteurs, voir ANNEXE Biographique.

²³⁶ Emblématique par son importance encyclopédique, ce traité (Gilbert, 1909) mobilise une centaine de collaborateurs, ce qui se justifie par le fait que, selon Carnot, la Thérapeutique est la conclusion et la synthèse de la médecine. Outre, les agents thérapeutiques (dont les médicaments : chimiques (de synthèse) ou d'origine végétale, animale, microbienne, histopoïétiques, les deux autres volets sont : les médications (3 vol) qui agissent sur les symptômes et les traitements (11 vol) qui agissent rarement sur les causes (pathogénies) et qui consiste le plus souvent en une série de médications symptomatiques. Le volume « *Médicaments animaux : opothérapie* »

végétaux » et qui font une place « *non négligeable à l'opothérapie* » (id).

Malgré le fiasco de la tuberculine de Koch²³⁷, les préparations d'origine biologique - par opposition aux produits dit de « synthèse » - poursuivant un développement initié dans les années 1880 (vaccin anti - rabique, **1884**) et 1890 (sérum anti - diphtérique, **1892**) - dominant dans les trois premières décennies du XXème siècle qui voient se développer l'opothérapie, malgré les difficultés pour obtenir un principe actif plus ou moins purifié et d'une qualité suffisamment constante²³⁸, au côté de la - séro - et vaccino - thérapie comme en témoignent, entre autres, des ouvrages de thérapeutique comme ceux de L. Pron (1914) ou de P. Blum (1935)²³⁹.

Laissant de côté, malgré son importance, le développement des vaccins et des sérums, nous concentrerons notre attention sur le développement des produits d'origine animale voire humaine, en étudiant non seulement la pratique médicale et pharmaceutique mais l'évolution, pas toujours corrélative, de concepts comme ceux de sécrétions internes, de glandes endocrines, d'hormones ou autres.

du volet « *agent thérapeutique* », paru en 1910, qui comporte plus de 600 pages sera examiné, par la suite, dans ce travail.

²³⁷ Sur ce point voir note infra.

²³⁸ Sur ce point, voir, p ex les § concernant la préparation de l'insuline (infra).

²³⁹ Lucien Pron (1877- ?), Paul Blum (1878-1933, voir notice BNF).

IV- Opothérapie : contexte historique

Dans les chapitres précédents, nous avons essayé de préciser quelques éléments des conditions médicales, pharmaceutiques et sociétales dans lesquelles les quelques publications séquardiennes sur le « suc testiculaire » prennent place sans omettre d'évoquer la carrière de Brown-Séguard dont la notoriété explique la réception de ses travaux comme nous le verrons par la suite.

Au confluent de l'organothérapie traditionnelle et d'idées novatrices, bernardiennes ou autres, Brown-Séguard va imposer une conception nouvelle du rôle des glandes à sécrétion interne et finalement fonder l'endocrinologie (BC1963, Tubiana, 1997) dont de nombreux travaux historiques (p. ex ; Bynum,1993, Hazard, 1995, Medvei, 1982, 1993) vont s'attacher à retracer l'histoire alors que celle de l'opothérapie qui en est une des applications cliniques sera délaissée (à l'exception notable des travaux de Borell) au profit de celle de « l'hormonothérapie » (p. ex. Gaudillière, Oudshoorn) ou de travaux historiques sur une glande comme la thyroïde (Fragu).

La rupture conceptuelle introduite dans la médication animale traditionnelle par les travaux séquardiens génère, sans surprise, un certain nombre de confusions sémantiques qu'il convient dissiper ce que nous ferons dans une première partie alors que le regard porté par quelques historiens sur l'impact ces travaux sera évoqué par la suite.

IV-1 Glandes et tissus et leurs applications thérapeutiques : de l'ambiguïté du champ couvert

Organothérapie et opothérapie

Alors que la médication animale traditionnelle utilise essentiellement des « préparations » obtenues à partir d'organes comme le cœur ou le foie, voire dans la seconde moitié du XIX^{ème} siècle des produits sécrétés par des organes (bile) ou extraits d'organe (huile de foie de morue), le terme « opothérapie » proposé en 1895 par Landouzy²⁴⁰ qui s'imposera en

²⁴⁰ Sur Louis Landouzy (184(-1917), voir note infra

France fait explicitement référence au suc (opos qui a aussi donné opium) retiré de la glande (animale), qui émet une sécrétion interne agissant sur « le milieu intérieur » ou sur d'autres organes.

Implicitement, ce terme couvre aussi les extraits (ou la poudre) issus de la glande qui peuvent avoir ces mêmes propriétés : dans la tradition française, les médecins ont longtemps préféré l'utilisation de la glande à celle de l'extrait résultant de l'activité de pharmaciens, en particulier industriels, dont il ne maîtrisait pas les tenants et aboutissants techniques.

Dans les pays anglo-saxons, les extraits semblent avoir le même statut que la glande. En Grande-Bretagne, les médecins n'ont pas fait très bonne réception aux glandes, l'opothérapie s'est donc plutôt imposée par le biais des pharmaciens qui proposaient des extraits glandulaires.

Au plan sémantique, l'opothérapie apparaît comme une branche de l'organothérapie, entendue au sens de traitement par les organes, ou de l'histothérapie, traitement par les tissus, terme proposé sans succès par Bra (1895), ce terme n'ayant pas d'équivalent usuel dans les pays anglo-saxons. De fait, en France, l'opothérapie couvre, généralement, à la fois l'utilisation de l'organe entier (organothérapie) et l'extrait, alors que dans les pays anglo-saxons, le terme équivalent est « organotherapy » mais fait référence quasi exclusivement à l'emploi d'extraits ou de poudre d'organe, l'emploi d'organes tels quels ne paraissant guère admissible dans la culture médicale de ces pays.

Dans cette thèse décrivant l'opothérapie en France, le mot opothérapie recouvrira donc les deux notions d'organothérapie et d'opothérapie. Contrairement aux études déjà publiées concernant la réception de « l'organotherapy » dans le monde anglo-saxon, cette thèse étudiera donc à la fois les organes et les extraits qui correspondent à deux visions divergentes de la thérapeutique animale : celle de l'organe plutôt décrite par les médecins et celle de l'extrait plutôt le fait des pharmaciens.

Endocrinologie : naissance d'un champ médical

Ce terme, proposé par N. Pende²⁴¹ (Cadet, 2008), apparaît en 1915, soit plus de vingt ans après les publications de Brown-Séquard, et concerne l'étude des fonctions des glandes et de leur pathologie. C'est typiquement ce que fait Claude Bernard en étudiant le mécanisme de la

²⁴¹Sur le médecin et endocrinologue italien Nicolò Pende (1880-1970), voir Wikipedia.

fonction glycogénique du foie²⁴², même si celui-ci n'est pas considéré comme le père de l'endocrinologie mais comme celui de la « Médecine expérimentale ». Auparavant, les fonctions glandulaires se déduisaient des ablations : on enlève la glande et on regarde ce qui se passe²⁴³ et c'est ce qui explique que l'on soit passé longtemps à côté des fonctions primordiales d'une glande comme l'hypophyse. Mais ces expériences sommaires donneront lieu à de nombreuses controverses (parathyroïdes, surrénales), aussi, dès que les moyens techniques le permirent, les expérimentateurs s'essayèrent à travailler sur l'organe isolé : Claude Bernard sur le foie (in vitro) ; Bayliss et Starling²⁴⁴ sur l'intestin (in vivo) ou sur l'animal, privé de son organe, maintenu vivant ; travaux (1886-1892) de von Mering et Minkowski²⁴⁵ sur le chien dépancréaté.

L'Opothérapie, pour sa part, cherche à remédier aux dysfonctionnements glandulaires, le plus souvent en corrigeant par des apports pertinents les insuffisances sécrétoires des glandes ; elle n'a ni l'intention ni le but de comprendre le fonctionnement des glandes, c'est une médication. Mais ingérer des glandes (fraîches, desséchées ou sous forme d'extrait) a des effets qui donnent des indications pour comprendre le fonctionnement de la glande et relève de facto du champ de l'endocrinologie comme le montre un exemple bien connu, celui de la thyroïde : l'ingestion de thyroïde a permis de comprendre que des affections comme le goitre, le crétinisme et le myxœdème, étaient bien liés à une insuffisance de la fonction de la thyroïde alors que paradoxalement, une autre forme de goitre dit exophtalmique était due à un hyperfonctionnement thyroïdien !

La problématique de la voie d'administration

Le lecteur pourrait s'étonner de voir consacrer de nombreuses pages à une telle problématique que l'on a tendance à négliger mais qui s'est imposée dès les débuts de l'opothérapie : ainsi alors qu'en France, Brown-Séquard triomphait avec ses injections de suc, malgré les effets délétères qu'elles pouvaient entraîner, en Angleterre, c'est la voie orale, avec les extraits thyroïdiens, qui occupera, dès le début, la plus grande partie de la scène. En effet, par un curieux hasard, le suc thyroïdien n'est pas détruit par le tractus intestinal, alors que la plupart des autres, et notamment le suc pancréatique le sont et subséquemment apparaissaient comme

²⁴² Sur cette expérience, voir Cadet, 2008, en particulier les illustrations.

²⁴³ Sur cette méthode et ses inconvénients, voir Bange, 2001.

²⁴⁴ Sur cette expérience, voir Cadet, 2008, en particulier les illustrations. Sur les auteurs, voir ANNEXE Biographique.

inefficaces. De plus comme le verra, en France, l'injection est un acte médical – et le reste de nos jours – ce qui permet au médecin de s'imposer dans la chaîne thérapeutique alors que le comprimé, en vogue en Angleterre, ressort au monopole pharmaceutique. De fait, les effets indésirables de la voie parentérale, bien connus des médecins amèneront les Autorités à réglementer rapidement la fabrication « des liquides organiques », concomitamment avec ceux des sérums et vaccins alors que le champ restait libre pour les autres formes galéniques.

Des concepts à définir : sécrétion interne et milieu intérieur

En réalisant ses expériences sur la fonction glycogénique du foie, C. Bernard met au jour deux voire trois concepts fondamentaux : celui de sécrétion interne : substance émise par une glande comme le foie (ici le sucre) et déversée dans le sang que « *le physiologiste appelle le milieu intérieur [...] liquide organique dans lequel vit l'individu tout entier et qui contient toutes les substances qui doivent le nourrir. Le concept naît entre 1854 et 1857 (Leçon au Collège de France, 9 et 16 décembre 1857). Ce fluide, en particulier chez les animaux à sang chaud, permet aux organismes d'être indépendants à l'égard des conditions extérieures [...]* (cité in Chast, 2014) », milieu intérieur dont C. Bernard énonce également la fixité : « *Je crois avoir le premier insisté sur cette idée qu'il y a pour l'animal réellement deux milieux : un milieu extérieur dans lequel est placé l'organisme, et un milieu intérieur dans lequel vivent les éléments des tissus. L'existence de l'être se passe, non pas dans le milieu extérieur, [...] mais dans le milieu liquide intérieur formé par le liquide organique circulant qui entoure et où baignent tous les éléments anatomiques des tissus; c'est la lymphe ou le plasma, la partie liquide du sang, qui, chez les animaux supérieurs, pénètrent les tissus et constituent l'ensemble de tous les liquides interstitiels, expression de toutes les nutriments locales, source et confluent de tous les échanges élémentaires [...]* » résultant d'une **régulation dont le mécanisme n'est guère précisé** : « *La fixité du milieu intérieur est la condition de la vie libre et indépendante... le mécanisme qui le permet est celui qui assure dans le milieu intérieur, le maintien de toutes les conditions nécessaires à la vie des éléments. Dans la vie constante, l'être vivant paraît libre et les manifestations vitales semblent produites et dirigées par un principe vital intérieur affranchi des conditions physiques ou chimiques extérieures. Cette apparence est une illusion. Tout au contraire, c'est particulièrement dans le mécanisme de la vie constante ou libre que ces relations étroites se montrent dans leur pleine évidence* (cité in Suc, 2014) » même si, à la fin de sa vie, C. Bernard évoque une **relation avec le milieu**

²⁴⁵Sur le clinicien et physiologiste d'origine russe Oscar Minkowsky ou Minkowski (1858-1931), voir BC1963 ;

extérieur : « *La fixité du milieu intérieur suppose une perfection de l'organisme de telle sorte que les variations externes sont à chaque instant compensées et équilibrées. Ainsi, loin d'être indifférent au monde extérieur, l'animal supérieur est au contraire dans une constante et savante relation avec lui de telle manière que son équilibre résulte d'une compensation continue et subtile, établie par la plus sensible des balances (id) ».*

Plus tard des physiologistes comme E. Gley²⁴⁶ (1910) et d'autres mettront en exergue le rôle d'organes comme le foie (fonction hématopoïétique), du poumon et surtout du rein (outre son rôle dépurateur) et le pouvoir fixateur des tissus dans ce maintien du milieu intérieur. Par la suite, W. B. Cannon (1929) développera son concept d'homéostasie, admettant des petites variations autour d'un point d'équilibre, homéostasie qui reste cependant très bernardienne et métabolique, ainsi « *l'idée de message et de communication [...] n'est guère plus explicite chez Cannon que chez Claude Bernard bien que Starling ait dès 1905 développé ses conceptions sur le rôle des hormones comme messagers chimiques (Sinding in Michel, 1991) ».* En fait, « *la nouveauté viendra avec l'apparition de la notion d'Organe Cible introduite par Rémy Collin de Nancy²⁴⁷ à la fin des années trente suivie par celle de « **Feed Back** » qui date des années quarante attribuant un rôle régulateur du taux plasmatique de chacune d'entre elles sur la sécrétion des hormones impliquées dans la composition du Milieu Intérieur (Suc, 2014) ».*

On peut donc dire que si Claude Bernard a identifié que le sucre était stocké dans le foie et que plus il y avait de sucre à l'entrée, plus le foie en stockait, et qu'à l'inverse le foie relarguait alors le sucre considéré comme sécrétion interne, c'est Brown-Séquard qui modifiera fondamentalement (1891) ce concept en voyant dans celles-ci des substances grâce auxquelles « *les cellules du corps sont rendues solidaires les unes des autres par un mécanisme autre que le système nerveux²⁴⁸ »* anticipant ainsi le concept d'hormone qui n'apparaîtra qu'en 1905 (Canguihem, 2002), mais ce positionnement n'est pas exclusif car, dans le même temps, Brown-Séquard pouvait prétendre que le suc testiculaire avait un rôle dynamogénique sur le système nerveux.

sur le physiologiste Joseph von Mering (1849-1908), voir Wikipedia.

²⁴⁶ Sur Marcel, EUGENE, Emile Gley (1857-1930), voir ANNEXE Biographique.

²⁴⁷ Sur Rémy Collin (1880-1957), voir http://professeurs-medecine-nancy.fr/Collin_R.htm (16/02/14).

²⁴⁸ *Archives de Physiologie Normale et Pathologique*, 1891, III p 41 (cité in Canguilhem, 2002).

IV-2 Opothérapie et endocrinologie dans l'histoire générale de la médecine

On peut, donc, s'interroger pour savoir si au travers, des travaux d'historiens des sciences ou de ceux des sciences médicales, on peut lire en filigrane une histoire qui pourrait être celle de l'opothérapie mais il apparaît rapidement que technique médicale ou thérapeutique, l'opothérapie n'a guère d'existence propre dans le champ historique post-séquardien²⁴⁹ : à l'origine aux confins de la physiologie et de la médecine, elle reste le plus souvent, et même pour l'historien de la médecine, une fille cachée de l'endocrinologie²⁵⁰ alors que, pour l'historien de la pharmacie, les « pilules » opothérapeutiques ne sont ni plus ni moins que de bien ordinaires pilules²⁵¹ ; et, de fait, les études historiques « autonomes » portent sur des champs connexes de l'opothérapie comme les greffes²⁵², la transfusion sanguine ou les vaccinations²⁵³, indiquant ainsi qu'aux yeux des historiens, la médication opothérapeutique ne constitue pas un domaine.

Certes, on ne saurait s'étonner que dans l'ouvrage dirigé par René Taton (1957-), où l'histoire des sciences de la vie et des sciences médicales s'intègrent dans une histoire générale des sciences, l'opothérapie ne soit pas mise en regard d'autres techniques médicales, et s'efface derrière le cours de l'endocrinologie et ce d'autant que le parti-pris de l'auteur de scinder son traité en parties avant et après 1900 brouille quelque peu ici les perspectives. Mais, pas plus dans l'ouvrage de Bariéty & Coury (1963) que dans celui de Bynum (1993) ou de Medvei (1982), l'opothérapie n'existe comme champ autonome. Elle est en quelque sorte masquée par le traitement historique du concept de sécrétion interne dans les années qui précèdent l'annonce séquardienne et par celui de la définition du rôle des glandes endocrines et de leurs implications hormonales par la suite. C'est donc, essentiellement au travers de l'émergence de l'endocrinologie puis de l'hormonologie que des historiens comme Bynum (1993) et Taton

²⁴⁹Par contre, on connaît plusieurs études historiques sur l'emploi des médicaments animaux, comme Girod, Paul, *Les poissons d'après Aristote; leurs applications à l'hygiène et à la thérapeutique, d'après les médecins grecs d'Hippocrate à Actuarius ...*, Paris, A. Parent, 1880 ou Maugendre Philippe et al, Chast François. De la sangsue à l'hirudine : une thérapeutique qui n'en démord pas. Utilisation à Paris du XVIIIe au XXe siècle.

In: *Revue d'histoire de la pharmacie*, 1996, 84e année, N. 312, Actes du XXXIe Congrès International d'Histoire de la Pharmacie (Paris, 25-29 septembre 1995) pp. 385-388.

http://www.persee.fr/web/revues/home/prescript/article/pharm_0035-2349_1996_num_84_312_6256_31/12/13

²⁵⁰ Voir infra la position d'un historien comme Bynum.

²⁵¹ Néanmoins, on peut trouver, dans la « *Revue d'Histoire de la Pharmacie* » plusieurs articles rétrospectifs sur le sujet.

²⁵² Que les médecins de l'époque assimilent à l'opothérapie. Au plan historique, voir Küss, 1992.

²⁵³ Sur ces deux points, voir les travaux de A. M. Moulin.

(1957-) vont évoquer la progression des découvertes de « *l'Homme hormonal* » pour reprendre le beau titre de Hazard (1995) en séparant la période des « sécrétions internes » de celles des hormones avec en charnière les travaux (1902) de W. N. Bayliss & E. H. Starling²⁵⁴.

IV-2-1 La lente gestation des concepts de sécrétions internes et de glandes endocrines

Si comme l'écrit Bynum (op cité, p 484), le développement de l'endocrinologie « *s'enracine* » dans la période **1890 - 1905**, il faut néanmoins pointer quelques faits significatifs des périodes antérieures, dont les moindres ne sont pas les effets connus – au moins depuis l'Antiquité - de la castration chez l'animal et l'homme :

- au XVIIIème siècle, A. von Haller à Berne puis à Göttingen décrit les glandes **thyroïde**, le **thymus**, et la **rate** comme des glandes sans conduits (excréteurs) versant des **substances spéciales** dans la circulation²⁵⁵, tandis que Th. de Bordeu (1722-1776)²⁵⁶, à Montpellier et Paris, considère, quant à lui, que tous les organes déchargent des **émanations** dans le sang.

Au plan expérimental, le « *brillant chirurgien* » (Sournia, 1997, p 188) J. Hunter, à Londres, observe le maintien des caractères sexuels secondaires chez le coq²⁵⁷ castré, puis greffé à un autre endroit, observation confirmée en **1849**, par A. Berthold²⁵⁸, à Göttingen, ce qui l'amène à conclure que le « contrôle » (de ces caractères) s'effectue via le sang, mais ces travaux, quoique pertinents, restent ignorés jusqu'en **1910**.

- enfin et surtout on ne peut que souligner, à nouveau, l'importance exceptionnelle des travaux de C. Bernard sur la fonction glycogénique du foie - où le glucose est synthétisé puis sécrété via la « *veine porte* », ce qui démontre que le foie possède deux types de sécrétions

²⁵⁴ Bayliss, W. M., Starling E.H., The mechanism of pancreatic secretion, *J. Physiol.* 1902 Sep 12; 28(5):325-53, cite in <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1665254> (31/12/13)

²⁵⁵ Ces glandes à sécrétion interne seront appelées, au milieu du XIX ème, « glandes vasculaires sanguines » : dans l'ouvrage de Longet, François-Achille (1811-1871), *Traité de physiologie*, Paris : V. Masson et fils, 1850-1861, on peut lire « **FONCTIONS DES GLANDES VASCULAIRES SANGUINES.** [...] nous avons exposé les raisons qui obligent à faire une classe à part de la rate, des capsules surrénales, du thymus et du corps thyroïde, sous le nom de glandes vasculaires sanguines. Celles-ci possèdent également, il est vrai, des cellules ou des vésicules propres, mais dont les produits, faute de canaux excréteurs, au lieu d'être versés à la surface cutanée ou muqueuse, sont repris par les veines et les lymphatiques qui les emportent dans le torrent circulatoire : ces produits de sécrétion sont supposés avoir pour principal rôle de changer la constitution microscopique et chimique du liquide sanguin »

²⁵⁶ Sur Albrecht von Haller (1708-1777) et Théophile de Bordeu (1722-1776), voir BC1963.

²⁵⁷ L'histoire du rôle de cet animal dans les études endocrinologiques reste sans doute à écrire. Sur John Hunter (1728-1793), voir BC1963.

²⁵⁸ Sur Arnold Adolph Berthold (1803-1861), voir Wikipedia.

interne et externe (la bile).

IV-2-2 Des sécrétions internes aux hormones : le tournant du XIX/XX siècle

De fait, l'émergence de l'endocrinologie (et des domaines connexes) se lit sur deux plans traités séparément et inégalement : le plan physiologique et le plan des maladies.

Au plan physiologique : un aperçu historique sur le système endocrinien permet à Bynum (1993, p 144) de mettre en exergue trois points particulièrement remarquables :

- les travaux de Brown-Séquard, en particulier ceux sur la fonction testiculaire qui seront confirmés, plus tardivement, par ceux (1927)²⁵⁹ de L. C. Mc Gee sur la crête de coq castré ;
- ceux de E. A. Schäfer/Schaefer et G. Oliver²⁶⁰ qui en **1894**, ont rapporté les effets d'extraits de la zone médullaire des glandes surrénales²⁶¹ (d'où sera isolée l'adrénaline).
- et surtout ceux de E .H. Starling et W. N. Bayliss qui, en **1902**, ont mis en évidence le fait que la muqueuse intestinale, sous l'action d'un acide, relargue un « *facteur chimique* » - baptisé « **sécrétine** » qui, lui-même, induit, via **le circuit sanguin**, la sécrétion de l'enzyme pancréatique. C'est ce facteur chimique qui sera la première « **hormone** ».

Le concept d'hormones et ses implications

Selon la conception dominante à la fin du XIX^{ème} siècle, la plupart des réponses de l'organisme sont liées à un stimulus nerveux : ainsi, les effets physiologiques de l'extrait surrénalien sont attribués, dans un premier temps, à l'action « *drug-like* » d'un principe qu'il contient, en l'occurrence de l'adrénaline (qui sera isolée par la suite), ce qui entrave l'accès à ce qui sera le concept d'hormone. Il faudra attendre les travaux de Bayliss et Starling montrant qu'un **extrait de muqueuse duodénale** (sécrétine) injecté dans la **circulation sanguine** d'un animal commande la sécrétion d'un **pancréas isolé nerveusement** pour imposer ce concept : par ces expériences, les **sécrétions internes** acquièrent un nouveau statut en tant que « *chemical effectors* » avant qu'en **1905**, Starling introduise le mot « **hormone** », pour désigner ces « nouveaux agents » et ce nouveau concept se révèle d'autant plus fécond

²⁵⁹ Ou 1927 selon Hazard (1995). Pour un rappel chronologique de ce type de travaux, voir p ex KEARNS, Walter M. « THE CLINICAL APPLICATION OF TESTOSTERONE », *JAMA*. 1939;112 (22):2255-2258. (résumé en ligne) : <http://jama.ama-assn.org/content/112/22/2255.extract> (01/01/14). Ce point est rarement évoqué dans la littérature, la tendance étant plutôt au septicisme.

²⁶⁰ Sur le physiologiste anglais E. A. Schaefer/Schäfer/Schaffer (1850-1935), voir Borell (1978). Sur George Oliver (1841-1915), voir Wikipedia; pour les ref de son travail avec Schaefer, voir Hazard, 1995.

²⁶¹ Travaux cités in : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1514629/> (à1/01/14).

qu'il permet d'expliquer de nombreux phénomènes incompris jusqu'alors (Borell, 1985, p 10).

Au plan des maladies : le contexte médical dans lequel va évoluer Brown-Séquard (Taton, 1957-) est surtout marqué par les travaux de C. Bernard, puis de ceux d'auteurs comme W. Gull (1873) et V. Horsley (1883)²⁶² sur le crétinisme et l'ablation thyroïdienne, de J. L. Reverdin (1882) et de Th. Kocher (1883) sur la cachexie strumiprive²⁶³, de Graves (1835) et Basedow (1840) sur le goitre exophtalmique²⁶⁴ ou encore les observations cliniques d'Addison (1855) sur la « *maladie bronzée* »²⁶⁵ dont les travaux expérimentaux de Brown-Séquard (1856) et d'autres permirent de confirmer l'origine surrénalienne « revendiquée » par Addison. En revanche, si Taton évoque le rôle d'Itard²⁶⁶ - et ces observations sur les énuques (1799 – 1800) - dans la genèse de l'endocrinologie, celui de Brown-Séquard semble ignoré à ce stade.

De son côté Bynum (p 411), traitant des **affections diathésiques** (“constitutional”) et **héréditaires**, telles que le goitre²⁶⁷ fait remarquer que, bien que réalisés en **1866**, donc contemporains, entre autres, de nombreux travaux de Brown-Séquard, ceux, fondamentaux, de **Mendel**²⁶⁸ ne furent publiés qu'en **1900**, ce qui peut/pourrait expliquer les errements que nous rencontrerons dans la pathogénèse du **goitre** - affection fortement « visible » dont les deux causes principales seraient (Bynum, p 480) : le manque d'iode (dès 1820-1830) ou une infection selon A. Hirsch (1885)²⁶⁹ mais ce n'est qu'en 1920 que la distribution systématique de sel **iodé** dans certaines régions « carencées » des Etats – Unis, s'avérera une prophylaxie efficace.

Quelques autres sécrétion internes importantes : à côté des nombreux travaux sur l'extrait

²⁶² Sur Sir William Wiltey Gull (1816-1890), voir BC1963 et infra. Sur le neurochirurgien anglais, Sir Victor Horsley (1857-1916), voir Encl. Britt.

²⁶³ Sur ces auteurs, voir note infra. Kocher désigne sous le nom de cachexie strumiprive, le myxoedème opératoire qu'il attribue faussement aux lésions des nerfs (Gilbert-Litré, 1908 : <http://www2.biusante.parisdescartes.fr/livanc/index.las?dico=dico&cote=27898&chapitre=cachexie&p=1&do=page> (01/01/14)

²⁶⁴ Ces travaux seront évoqués plus en détail par la suite, voir aussi Hazard, 1995. Sur K. A. von Basedow, voir ANNEXE Biographique. Sur R. J. Graves, voir note infra.

²⁶⁵ Sur ces points, voir, entre autres, Hazard, 1995. Sur Th. Addison, voir ANNEXE Biographique

²⁶⁶ Sur Jean Marc Gaspard Itard (1774ou 75 -1838), voir BIUM.

²⁶⁷ Cette origine possible est mentionnée in Gilbert, 1908. Pour un point de vue d'historien sur le goitre et la thyroïde, voir les travaux de P. Fragu.

²⁶⁸ Sur ce célèbre moine botaniste et généticien, voir le lien :

http://www.larousse.fr/encyclopedie/personnage/Johann_en_religion_Gregor_Mendel/132693

²⁶⁹ Sur ce point, voir, p ex, Grmek Mirko Drazen : Géographie médicale et histoire des civilisations in: *Annales. Économies, Sociétés, Civilisations*. 1963, 18e année, N. 6, pp. 1071-1097.

http://www.persee.fr/web/revues/home/prescript/article/ahess_0395-2649_1963_num_18_6_421086 (01/01/14). Sur August Hirsch (1817-1894), voir Wikipedia.

thyroïdien des années 1890, que nous évoquerons largement, on ne peut ignorer les travaux de von Mering et Minkowski (1890)²⁷⁰ sur la sécrétion interne du pancréas qui vont ouvrir la voie du traitement du « diabète sucré », ou encore ceux de Louis Prenant qui démontrera la structure de glande à sécrétion interne du corps jaune²⁷¹ alors qu'auparavant (1890), Jules Péan s'était fait le chantre de l'hystérectomie vaginale²⁷², ce qui allait ouvrir les portes de « l'opothérapie ovarienne ».

Dans le domaine du médicament « biologique » que nous évoquerons succinctement, par la suite, on doit citer les travaux fondateurs sur les enzymes (diastases ou ferments) de Payen et Persoz (1833) puis de Pelouze²⁷³ (1853) ou ceux sur la zymase, suc enzymatique complexe retiré de la levure de bière (Buchner²⁷⁴, 1897).

IV-2-3 Naissance de l'endocrinologie au début du XXème siècle

De fait, ce n'est qu'en **1905**, que la notion « d'hormone » se dégage des travaux fondateurs de Bayliss & Starling ; des travaux ultérieurs montreront que ces « médiateurs/transmetteurs » n'ont pas de spécificité zoologique²⁷⁵ et sont actives à des doses quasi infinitésimales de l'ordre du millionième de gramme (Taton, op cité, p 699) ce qui peut expliquer que les « *principes* » des extraits séquardiens aient pu avoir une certaine activité comme on le verra par la suite dans ce travail mais ce point est controversé²⁷⁶

Au delà des développements thérapeutiques induits par son invention, on doit se souvenir que Brown-Séguard et ses « disciples » ont pressenti l'interdépendance cellulaire par un/des circuit(s) extra - nervin(s), intuition que des travaux postérieurs confirmeront en montrant que « *l'équilibre glandulo-hormonal constitue [...] un véritable servo-mécanisme soumis au contrôle de l'hypophyse* » (Taton, id) qui sera un élément fort de l'endocrinologie avant la mise en exergue tardive du rôle de l'hypothalamus.

²⁷⁰ De l'Université de Strasbourg ; les travaux de ces auteurs sur la pancréatectomie (**1889**) ont montré que l'ablation du pancréas chez le chien entraînait une glycosurie et une polyurie mortelle ; cependant l'issue fatale peu être évitée en greffant sur l'animal du tissu pancréatique. D'autres travaux ont montré que les sécrétions hypoglycémiantes provenaient de cellules spécifiques du pancréas : les îlots de Langerhans. Voir aussi, Chast, op cité, p 307, 309.

²⁷¹ Cité in Taton, 1965, p 699 ; sur Louis Auguste Prenant (1861-1927), voir EL.

²⁷² Cité in Taton, 1961, p 582 ; sur Jules Emile Péan (1830-1898), voir Wikipedia.

²⁷³ Sur Anselme Payen (1795-1871) Jean-François Persoz (1805-1868) Théophile-Jules Pelouze (1807-1867), voir Wikipedia, Lestel, 2008.

²⁷⁴ Zymase dont le Docteur Hector Grasset [1866- ap 1903] voudra faire un agent thérapeutique, voir infra et Grasset (1900). Sur Eduard Buchner (1860-1917), Prix Nobel, 1907, voir le site Nobelprize.org.

²⁷⁵ Ce point de vue est actuellement discutable, ainsi « l'hormone de croissance » est bien spécifique chez l'homme, ce qui explique la nécessité de recourir, à la fin du XX ème siècle à des prélèvements sur des cadavres.

²⁷⁶ Cette question sera, bien sûr, longuement examinée dans ce travail.

IV-2-4 Endocrinologie et thérapeutique

Si dans les ouvrages d'histoire des sciences et de la médecine que nous avons évoqués, la mise en place du concept d'hormones apparaît clairement, l'attention des auteurs va se concentrer sur l'approfondissement des connaissances en endocrinologie et en particulier l'identification des hormones et les conséquences de leurs sous ou sur-sécrétion, ce qui conduit certains d'entre eux à ne considérer, du point de vue thérapeutique, d'ailleurs souvent peu développé, que l'hormone et non l'extrait glandulaire qui, du moins dans les débuts, en fait fonction²⁷⁷.

L'opothérapie : un succès injustifié ?

Les ambiguïtés du rapport entre « sciences des glandes » et applications thérapeutiques sont aussi illustrées par le fait que si certaines des conclusions tirées des travaux de Brown-Séquard étaient valables, ses idées nouvelles auraient pu (et dû) être testées sérieusement (Bynum, op cité, p 486), mais ce ne sera pas le cas : le pouvoir thérapeutique de l'extrait glandulaire sera généralement accepté, non sans critiques, et l'opothérapie, portée par la vague des succès de la thyroïdothérapie, sera exploitée pendant une quarantaine d'année sans autre forme de procès, sans doute parce qu'il n'y avait pas d'alternative.

Ou une pratique en devenir ?

Pour d'autres commentateurs, au contraire, l'opothérapie est bien basée sur la sécrétion interne et ses hormones : « *Les remarquables travaux d'AnceI et Bouin²⁷⁸ ont montré l'existence de produit spéciaux fabriqués par la glande interstitielle de l'ovaire et du testicule [...] Starling a donné le nom d'hormone à ses produits **cellulaires** qui transportés par le courant sanguin vont agir, dans des régions diverses pour le bien de l'économie tout entière [...] **L'opothérapie** est l'emploi de ces produits des sécrétions internes dans les troubles fonctionnels qui paraissent sous la dépendance d'une insuffisance endocrinienne déterminée. Cette thérapie s'est particulièrement développée ces dernières années. On a recours à des extraits d'organes non seulement pour pallier l'insuffisance de l'un d'entre eux mais aussi pour **provoquer** ou **exagérer** certaines réactions physiologiques en rapport direct ou indirect avec l'action » (cité in Bonah, 2003, p37).*

De fait, se dessine une évolution fondamentale de la pratique opothérapeutique. La notion de

²⁷⁷ Ce point est particulièrement frappant dans les travaux de Oudshoorn (1994).

²⁷⁸ Commencé dès 1903, voir in Taton, 1961 supra. Sur ces deux auteurs, voir ANNEXE Biographique

sécrétion interne s'affine : elle n'est plus le produit d'une glande, mais devient une (ou des) **hormones** produite(s) par un type de **cellules spécifiques**, annonçant ainsi le passage d'une oothérapie « grossière » à une oothérapie « affinée » voire même à une « **hormonothérapie** », très sélective qui, en outre, n'a plus seulement un rôle curatif mais est /sera un moyen pour atteindre un but et porte en germe les **utilisations de « convenance »** dont le dernier quart du XX siècle et le début du XXI ème seront friands : contraception, traitement de la ménopause, “fivete”, dopage ...

Du naturel à l'artificiel ?

Apparaît alors un discours, tendant à monter que la « chimiothérapie » s'est imposée, face à l'oothérapie à base d'extraits naturels : triomphe de l'artificiel sur le naturel, pour reprendre l'ancienne problématique aristotélicienne et ce même phénomène peut se constater, bien sûr, dans d'autres champs de la thérapeutique comme la « vitamino-thérapie ».

A cet égard, la découverte de l'insuline marque un tournant : un long travail de mise au point permettra bien d'isoler, dès les années 1920, le principe actif (hormone) de la sécrétion pancréatique régulant la glycémie, mais on s'apercevra que l'insuline telle quelle n'est guère utilisable et il faudra inventer une forme artificielle (avec le complexe protamine-zinc) pour quelle le soit...et ce sera le cas avec d'autres hormones, où les produits artificiels s'avéreront supérieurs aux produits naturels, ce qui contribuera encore un peu plus à masquer l'intérêt de la médecine oothérapique qui a pourtant connu un développement spectaculaire avec Brown-Séguard puis « son heure de gloire » au tournant du XIXe et XXe siècle et, enfin, va perdurer jusqu'à nos jours.

C'est donc une histoire de l'oothérapie/organothérapie que nous allons tenter d'écrire dans les prochains chapitres mais avant cela nous allons aborder/évoquer la place de l'oothérapie dans les recherches des historiens contemporains à travers deux exemples : la réception des travaux de Brown-Séguard aux Etats-Unis et les hormones sexuelles qui intéressent de nombreux chercheurs.

IV-3 L'opothérapie dans l'histoire contemporaine : la réception des travaux de Brown-Séguard et les débuts de l'organothérapie Outre-Manche et Outre-Atlantique

Certes de nombreux auteurs²⁷⁹ et chercheurs anglo-saxons se sont penchés tant sur la vie de Brown-Séguard (qui séjourna à plusieurs reprises tant aux Etats-Unis qu'en Angleterre) que sur les débuts de l'endocrinologie ou l'histoire des glandes, mais peu d'entre eux semblent s'être intéressés à la réception des travaux séguardiens²⁸⁰ ou au début de « l'*organotherapy*²⁸¹ ». C'est ce qui fait l'intérêt, entre autres, des travaux de M. Borell dont la thèse malheureusement non publiée²⁸² portait sur la naissance du concept d'hormone en lien avec les recherches en physiologie (1889-1905), mais qui a publié, entre autres, plusieurs articles sur ce sujet, qui ont, bien sûr, retenu notre attention.

IV-3-1 Les débuts de l'organothérapie en Grande-Bretagne

IV-3-1-A Les médecins anglais et la réception de l'organothérapie testiculaire

La publication que fait paraître Brown-Séguard lui-même dans le déjà réputé *British Medical Journal (BMJ)*²⁸³ ne passe pas évidemment pas inaperçue et dès le 22 **juin 1889**, ce même journal²⁸⁴ publie un « *pamphlet* » critique sur la méthode « séguardienne » qui n'est qu'une résurgence de pratique moyenâgeuse et cet « *élixir de longue vie (elixir vitae)* » n'a pas grand intérêt dans un pays – « civilisé et modernisé »²⁸⁵ - comme la Grande Bretagne.

Ce qui heurte violemment l'opinion médicale, c'est, outre la pratique de la **vivisection**²⁸⁶, celle « dégoûtante (discuting) » de l'injection du sperme d'un animal et surtout la possibilité d'un recours qu'on ne peut que « désavouer (repudiate)²⁸⁷ » à la masturbation, outrage

²⁷⁹ On peut citer, parmi les plus récents, Aminoff, 2011, Celestin, 2014.

²⁸⁰ Alors que celui-ci a fait l'objet de plusieurs études, voir bibliographie.

²⁸¹ La littérature anglo-saxonne utilise le plus souvent ce terme, celui d'opotherapy n'apparaît guère que comme la translittération du terme français proposé- « imposé » - par L. Landouzy (BC1963).

²⁸² Voir note in Borell (1978) : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1082277/pdf/medhist00102-0054.pdf> ; elle est référencée sous Borell, 1976 dans notre bibliographie.

²⁸³ Sur ce journal fondé en 1840, et son « concurrent », *The Lancet*, (fondé en 1823), voir Wikipedia.

²⁸⁴ En ligne sur le site : « *BMJ Archive* », voir aussi infra.

²⁸⁵ C'est nous qui soulignons.

²⁸⁶ Les ligues antivivisectionnistes sont puissantes des deux côtés de la Manche, voir, p ex, LALOUETTE, Jacqueline. Vivisection et antivivisection en France au XIX e siècle. *Ethnologie française*, 1990, p. 156-165. ou encore le conflit conjugal chez C. Bernard signalé par ses biographes ; voir aussi infra

²⁸⁷ Comme l'indique une lettre pétition de protestation, publiée en juillet 1889 (avec 6000 signatures) considérant ces expériences comme inadmissibles. Pour ce qui est du recours à la masturbation, nous ne connaissons pas

impardonnable dans la société victorienne²⁸⁸. Mais Brown-Séquard, lui-même ne paraît pas très combatif comme le montre l'article qu'il publie, toujours en 1889, dans le « concurrent » du *BMJ*, le *Lancet*²⁸⁹ (Borell, 1976b, p 240) et il faudra attendre 1893 pour que le Maître publie, dans le *BMJ*²⁹⁰, un nouvel article qui suscite une réponse mitigée de « l'éditeur » : si celui-ci doit reconnaître les effets positifs de l'organothérapie thyroïdienne dans le myxoedème (Murray, 1891 et autres)²⁹¹, le scepticisme reste de vigueur dans les autres cas et ce pour trois raisons principales: le « **modus operandi** » est inconnu, de même que la **composition chimique** des extraits, et de plus, **les injections** à répétitions, exigées alors par la méthode peuvent être dangereuses voire toxiques, ce qui peut paraître justifié mais relève d'exigences qui ne semblent guère avoir cours par ailleurs.

Néanmoins, après les travaux de Massalongo²⁹², d'une part et d'Oliver et Schaefer²⁹³ d'autre part démontrant que l'injection d'extrait surrénalien détermine une réponse physiologique spécifique (1894) qui se trouve être – au contraire de celles d'autres extraits - physiquement mesurable (voir encadré), les « éditeurs » du *BMJ* ne peuvent guère entraver la vague d'enthousiasme que suscite cette nouvelle thérapeutique (Borell, 1976b, p 252).

Les preuves des effets physiologiques des glandes endocrines

Si les effets physiologiques de la sécrétion testiculaire rapportées par Brown-Séquard

l'origine de ces accusations : en effet, dans les publications originales de Brown-Séquard que nous avons consultées la pratique de recueil de sperme animal - et a fortiori humain – n'est évidemment pas mentionnée et la publication de Variot (1889) sur le sujet est correctement rapportée dans la presse médicale anglaise.

²⁸⁸ Et pas seulement, d'ailleurs: selon une ancienne conception « médicalo - morale, la masturbation – soi-disant nécessaire à la récolte du sperme - est censée conduire l'organisme sur les chemins de l'affaiblissement (“débilité”). En France également, pour un médecin (et journaliste, nom de plume : Aristide Roger) comme Jules Rengade, (1841-1915 ; voir Wikipedia), l'onanisme à des conséquences apocalyptiques (cité in Poirier, 2001, p 126), voir aussi Tissot (1760) et ses multiples rééditions ; Lallemand (1836). Sur la médecine victorienne, voir, p ex French, Richard D, *Antivivisection and Medical Science in Victorian Society* (Princeton, NJ: Princeton University Press, 1975).

²⁸⁹ Voir Brown-Séquard, C. E. NOTE ON THE EFFECTS PRODUCED ON MAN BY SUBCUTANEOUS INJECTIONS OF A LIQUID OBTAINED FROM THE TESTICLES OF ANIMALS, *The Lancet*, 1889 [20 July] Vol. 134, n° 3438, pp 105-107) non disponible en ligne. Le rejet de la méthode séquardienne n'est pas lié à une question de patriotisme ou de nationalisme : le père de l'organothérapie est considéré comme sujet de Sa Majesté, puisque né à l'Ile Maurice et qu'il ne prendra la nationalité française qu'en 1878, ce qui ne l'empêche pas de figurer dans l'édition de 1910 (ou 1911) de la prestigieuse *Encyclopedia Britannica*. De même la méthode séquardienne (et la Sequarine) prendront bien pied aux Etats-Unis, comme on le verra.

²⁹⁰ BROWN-SEQUARD, C E., [M.D.Paris, F.R.C.P.LOND., Membre de l'Institut do France; Professeur au Collège de France.], *ON A NEW THERAPEUTIC METHOD CONSISTING IN THE USE OF ORGANIC LIQUIDS EXTRACTED FROM GLANDSAND OTHER ORGANS*., *BMJ*, 1893 (03/06/1893)

²⁹¹ Sur ces auteurs, voir note infra.

²⁹² Sans doute Robert[o] Massalongo (1857- 1920 ; BIUM) dont deux publications sont à la BNF.

²⁹³ Oliver est clinicien et n'a pas hésité à tester certains nouveaux extraits sur son propre fils; Schaefer est Physiologiste, Borell fait remarquer que si vers 1893 clinicien et physiologiste collaboraient, la tension entre eux constituent un thème majeur dans l'histoire ultérieure de l'endocrinologie. Cette problématique se retrouve dans les travaux d'auteurs comme J. P. Gaudillière.ou C. Sinding. Sur les travaux de Schäfer et sa rencontre avec Oliver, voir Borell, 1978, aussi Hazard, 1995.

s'avèrent discutables, c'est aussi parce qu'à l'heure où une « nouvelle » médecine commence à réclamer des preuves objectives, il n'y a pas d'effets mesurables : c'est dans cette optique, tout en travaillant dans un champ différent qu'un praticien « inventif » - et disposant de loisirs – comme Oliver (Hazard, 1995) met au point deux appareils destinés à être utilisés dans le champ de la circulation sanguine :

- un « hémodynamomètre »²⁹⁴ destiné à lire les variations de la pression sanguine, et
- « l'artériomètre » destiné à mesurer le diamètre de l'artère radiale ou d'une quelconque artère superficielle. De fait, ces divers travaux vont permettre de démontrer le rôle vasoconstricteur (sur l'artère) et hyper tenseur de l'extrait glycéro-surrénalien.

Comme l'écrit Borell (1985), il s'agit là d'un changement méthodologique majeur : désormais, l'investigation médicale ne suffit plus, il faut une preuve physiologique sur l'animal de laboratoire qui peut amener à réviser certaines conceptions. Ainsi, grâce son « *Kymographe*²⁹⁵ » - Schäfer/Schaefer pourra mettre en évidence non seulement les variations de la tension artérielle, sous l'influence des extraits surrénaux mais surtout ceux d'extrait pituitaires permettant de mettre au jour certaines des trop nombreuses propriétés de l'hypophyse.

IV-3-1- B Les problématiques de la sécrétion interne et les positions de Schäfer/Schaefer

Si l'existence de ces sécrétions est désormais admise, cela ne veut pas dire pour autant que les problèmes posés sont résolus, en particulier celui du lien entre la glande et la composition du sang où la sécrétion se déverse pour lequel Schäfer propose cette hypothèse : « *on peut considérer qu'un organe sécrétoire prélève dans le sang certaine(s) substance(s) qu'il y reverse, après lui/leur avoir fait subir quelques transformations*²⁹⁶ » et cette transformation pourrait être opérée dans n'importe quel organe comme l'avaient suggéré, dès 1891, Brown-Séquard et d'Arsonval.

Reste que la position de Schäfer/Schaefer est ambiguë car, s'il admet, dans le cas du pancréas, l'effet **direct** de la sécrétion interne, il le conteste dans le cas du testicule, considérant que : «

²⁹⁴ Il s'agit probablement d'un appareil proche du **tensiomètre**, ou **sphygmomanomètre**, un appareil de mesure de la pression (tension) artérielle, inventé par le médecin italien Scipione Riva Rocci, en 1896, voir « *La Nature* » (1902). <http://cnum.cnam.fr/CGI/fpage.cgi?4KY28.58/401/100/532/0/0> (07/11).

²⁹⁵ Cet appareil proche de l'hémodynamomètre d'Oliver, est muni d'une sorte de cylindre rotatif - qui permet d'enregistrer graphiquement les variations d'un phénomène physiologique ou des mouvements d'organes dans leurs phases successives. Selon l'Encyclopaedia Universalis, le Kymographe (équivalent à l'hémodynamomètre d'Oliver (voir supra) a été inventé en 1847 par l'allemand CARL FRIEDRICH WILHELM LUDWIG (1816 - 1895, voir aussi BC1963.). On trouvera un schéma de cet appareil dans Arsonval, d',(1901) en ligne sur Gallica lien <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k5844522k/f381.image.r=kymographe.langFR> (09/01/14).

*le changement (observé) est, sans l'ombre d'un doute, produit à travers le système nerveux et n'est pas connecté à la sécrétion interne de la glande »*²⁹⁷ et va jusqu'à **nier l'émission** de sécrétion interne par les glandes génitales.

De part l'importance de ses travaux, Schäfer se positionne comme un personnage clé dans l'endocrinologie naissante, ce qui nous amène à examiner ses positions sur les sécrétions thyroïdiennes et surrénales.

La sécrétion thyroïdienne

Comme on le verra par ailleurs, pas moins de trois théories s'affrontent pour tenter d'expliquer les effets de la sécrétion thyroïdienne ou de son absence, à savoir :

- **l'ablation** de la thyroïde pourrait influencer les structures nerveuses voisines : cette théorie est infirmée par les résultats « *totalelement négatifs des greffes* » mais, comme le fait remarquer Borrell (1976, p 262), cette position est contradictoire avec ce que ce même Schäfer écrit à propos de la sécrétion testiculaire (voir ci - dessus),
- le mécanisme **d'auto-intoxication**²⁹⁸ apparaît comme une hypothèse française, émise à la suite des études comparées de la toxicité du sang d'animaux éthyroïdés et normaux,
- mais c'est l'hypothèse de l'attribution des troubles observés à **l'absence de sécrétion interne** (normalement véhiculée par le sang et le système lymphatique) qui a la faveur de Schäfer/Schaefer, ce dernier faisant remarquer que les glandes ne semblent pas des entités isolées en mettant en avant, les effets des sécrétions internes du couple glande thyroïde-glande pituitaire où la première dilate les artères radiales (de l'avant bras) alors que la seconde contracte les artères cardiaques²⁹⁹.

La sécrétion des glandes surrénales

A la suite des travaux antérieurs guère concluants d'auteurs comme Brown-Séquard, Vulpian³⁰⁰ et autres, Schäfer et Oliver montrent (1894, voir supra) que l'extrait aqueux de la *medulla* contient un principe organique dialysable, soluble dans l'eau, très puissant

²⁹⁶ Communication de Schäfer au Congrès de **1895** de la British Medical Association (in Borell, 1976b, p 260).

²⁹⁷ Rejoignant ainsi, par certain côté, les idées de Brown-Séquard sur la dynamogénèse, voir partie A.

²⁹⁸ Vers 1900, un auteur anonyme, cité in Bonah, 2005 écrit : « *le sang n'est pas seulement, le véhicule d'anti-toxines d'origine microbienne, il renferme d'autres substances anti-toxiques ou utiles à l'organisme qui seraient sécrétés par les glandes endocrines* » : ce concept de sécrétion glandulaire « anti - toxique », qui sera largement évoqué par la suite.

²⁹⁹ Sur ce point, voir infra.

³⁰⁰ Auteur à qui Chast (op cité, p.117) attribue la découverte de l'adrénaline (1856) dans la médullo-surrénale.

physiologiquement avec en particulier un puissant effet vaso-constricteur. Ces effets – qui par certains côtés peuvent se rapprocher de ceux du curare ou de l’atropine - différent entièrement de la paralysie d’auto - intoxication observée après ablation de la glande chez l’animal; ce qui amène nos auteurs à penser que le dit extrait aqueux obtenu diffère certainement de la substance (ou du principe) qui est supposé s’accumuler dans le sang après l’ablation des capsules surrénales (théorie de l’auto-intoxication, supra). Les effets observés sont uniques et dus à l’action directe de la substance - à la dose **de 1 millionième de g** substance active **par kg de poids**³⁰¹ - sur les muscles (des vaisseaux).

Sécrétions internes, organothérapie et mise en place d’essais physiologiques

Pour Borell (1976b), c’est la généralisation (1891) par Brown-Séguard et d’Arsonval du champ d’application des extraits glandulaires, fondée sur les analogies entre glandes et la conviction que toute cellule vivante sécrète des produits - non spécifiques de l’espèce³⁰² - utiles à l’organisme qui fonde **l’organothérapie** comme méthode de traitement de maladies **d’étiologie inconnue** et de **pathologie corrélée** à un tissu ou à un organe particulier.

Néanmoins des divergences subsistent et si pour ses fondateurs, l’organothérapie se justifie essentiellement par les données cliniques, pour Schäfer/Schaefer³⁰³, elle l’est grâce aux nouvelles preuves physiologiques, établies par des mesures ou des observations effectuées dans les conditions usuelles de cette discipline.

Mais la suite montrera que le progrès des connaissances mobilise aussi bien les médecins cliniciens (ou non) que les physiologistes ou les pharmaciens, en particulier dans les cas où comme pour les **glandes génitales**, les effets objectifs des traitements glandulaires ne sont ni mesurés³⁰⁴ ni même mesurables ainsi suppositions et preuves - “ *Expectation and Evidence* ” - sont souvent en conflit (Borell, op cité).

IV-3-1-C Bilan et perspectives

Si, au tournant du siècle, la théorie des sécrétions internes apparaît comme une voie

³⁰¹Cité in Borell, 1976b, p 264) .C’est sans doute une des rares fois où une **valeur chiffrée** apparaît dans les documents examinés, mais cette valeur est près de mille fois inférieure à celle retenue par Taton.

³⁰²Cette non spécificité est généralement sous entendue mais il s’avérera qu’elle n’est pas absolue et la compatibilité homme animal sera un des problèmes qui se posera à la fin du XXème siècle et conduira à l’abandon de certains traitements.

³⁰³ Le fait que Brown-Séguard soit médecin et Schäfer, physiologiste n’est certainement pas étranger à cette divergence de point de vue.

fructueuse pour examiner le domaine inexploré de la physiologie animale, les années suivantes vont amener une évolution notable : en effet, le problème associé aux sécrétions internes va **passer progressivement** du mécanisme de la régulation du métabolisme du corps à celui de la **communication cellulaire** par les **messagers chimiques** : ce changement sera accompli par Bayliss et Starling, tous les deux collègues de Schäfer/Schaefer, avec la découverte des hormones (Borell, id)

Au plan thérapeutique, certes le médecin doit reconnaître l'existence de sécrétion glandulaire interne et utiliser, à bon escient, les extraits d'organes animaux - qui pourraient même remplacer les médicaments d'origine végétale et ouvrir un important champ de recherche (Schaefer, in Borell, op cité) - mais la problématique de la guérison n'est pas encore élucidée, même s'il est clair que l'effet de « suggestion »³⁰⁵ n'a plus rien à y voir. Ce n'est donc que quand le *modus operandi* de l'organothérapie sera compris que l'on aura les bases pour construire une médication rationnelle (Borell, 1976b, p 265).

Au plan épistémologique, on notera que si Borell évoque l'organothérapie, elle ne l'est que comme une application des sécrétions internes et ne fait pas l'objet d'une étude per se qui en donnerait les contours, les usages et les implications.

IV-3-2-La réception de la méthode séquardienne aux Etats-Unis

Contrairement à la Grande-Bretagne, les Etats-Unis sont concernés par l'extraordinaire succès de la méthode séquardienne qui en, deux ans, s'est répandu de Cleveland à «Bucharest» mais la vague reflue tout aussi rapidement et à la fin de la décennie, il ne reste guère en usage, selon Borell (1976a) que les médications thyroïdienne et surrénalienne³⁰⁶.

Cette percée n'est, sans doute, pas sans lien avec la célébrité de Brown-Séquard³⁰⁷ - bien avant ses travaux sur le liquide testiculaire³⁰⁸ - auprès de certaines autorités universitaires et

³⁰⁴ Bien que Brown-Séquard ait rapporté l'augmentation, sous traitement, de la longueur de son jet d'urine et de sa force mesurée au dynamomètre !

³⁰⁵ Evoquée dès le début par la plus part des critiques de la méthode.

³⁰⁶ Néanmoins, en France, subsistent de nombreuses autres organothérapies comme on le verra.

³⁰⁷ Notre (éminent) médecin est aussi membre de nombreuses sociétés savantes des deux côtés de l'Atlantique, comme on l'a vu : *Royal Society* (1860); *the American Academy of Arts & Sciences* (1867); *the National Academy of Sciences* (1868); *l'Académie des Sciences* (1886) et celle de *Médecine* en France (membre correspondant, (Rouget, 1930)

³⁰⁸ Citant Olmsted (1946), « *Koch, lymph; Brown - Séquard, fluid* » Borell estime que les travaux du savant

médicales des Etats-Unis. Ainsi, comme on l'a dit, dans les années 1850 et 60, il est « lecteur » dans différentes universités réputées comme Philadelphie, New-York et Boston³⁰⁹. L'engouement pour la méthode testiculaire, pourtant contestée, est aussi probablement, lié à l'appétence des lecteurs de journaux américains des années 1885 et suivantes pour les nouvelles thérapeutiques (Hansen, 1999), renforcées par les publicités afférentes³¹⁰ (voir infra) et, dans une moindre mesure, aux publications faites pour la promouvoir comme les écrits de Brown-Séguard ou ceux de William A. Hammond³¹¹.

En effet, comme il l'avait fait lors de ces précédents « séjours –conférences », Brown-Séguard accompagne l'introduction de sa méthode en co-écrivant, avec G. Variot³¹² un ouvrage dirigé par N. Dunbar (1889) : « *Elixir of the Life* » (voir partie A) et publié à Boston, ce qui est d'autant plus remarquable que si Brown - Séguard a publié des centaines d'articles³¹³, il n'a jamais pris le temps de rédiger un ouvrage en français³¹⁴, son projet avec d'Arsonval n'ayant jamais vu le jour, ce qui n'est pas le cas de ses imitateurs comme Goizet avec lequel il eut fort à faire³¹⁵.

La mise en place de l'organo - et de la séro - thérapie aux Etats - Unis

Mais Brown-Séguard n'est pas le seul médecin à traverser l'Atlantique pour promouvoir ses idées. Ainsi, le Dr P. Gibier³¹⁶ - qui a travaillé avec Pasteur trois ans auparavant, en 1886 et, à titre officiel, a visité les laboratoires de Koch en Allemagne en 1885 - ouvre une clinique à

français sur les testicules ont pu être stimulés par ceux de Robert Koch 1843-1910) sur la tuberculose (1890). Pour un point de vue, sur la réception de ces deux « nouveautés » aux E. U. voir, Hansen, 1999, lien [http://www.usrf.org/news/TRT/Hansen,%20Bull.Hist.Med.%201999%20\(Brown-Sequard\).pdf](http://www.usrf.org/news/TRT/Hansen,%20Bull.Hist.Med.%201999%20(Brown-Sequard).pdf) (06/01/14).

³⁰⁹Philadelphie est, alors, la plus ancienne et plus influente Ecole de Médecine aux E. U. (Olmsted, 1946, p 53) mais le niveau des études médicales américaines n'est guère relevé à cette époque et les médecins viennent finaliser leur formation en France. On trouvera quelques éléments sur les premières universités médicales américaines in Picard, Jean-François, *La fondation Rockefeller et la recherche médicale*, Paris, P. U. F. 1999.

³¹⁰On trouvera la reproduction d'une « *publicité extravagante* » pour la « SEQUARINE » - préparée par L.H. GOIZET soi-disant « collaborateur de Brown-Séguard » parue dans un journal médical américain en 1911 in Hazard,, op cité, p 199.

³¹¹HAMMOND, William A. *The Elixir of Life. The North American Review*, 1889, vol. 149, no 394, p. 257-264. Sur les activités scientifiques et commerciales en organothérapie de W. A. Hammond (1828-1900, BC1963), voir Blustein, Bonnie Ellen *Preserve Your Love for Science: Life of William A. Hammond American Neurologist*, Cambridge, U.K.: Cambridge University Press, 1991.

³¹² Sur G. Variot et ses travaux, voir partie A.

³¹³ Environ 500 articles, dans 25 revues différentes (Rouget, 1930).

³¹⁴ Et ce bien qu'il se soit, de prime abord, destiné à littérature. Si la BNF recense pas moins de 31 publications de Brown-Séguard, il s'agit -à une ou deux exceptions près- de tirés à part ou de traduction d'ouvrages parus en anglais.

³¹⁵Voir sa correspondance, in Delhoume, 1939. Sur Louis Henri Goizet (av 1864-ap 1931) et ses travaux, voir partie A.

³¹⁶ Sur Paul Gibier (1851-1900), voir le lien <http://www.answers.com/topic/paul-gibier> (06/01/14).

New - York en 1889, où il veut traiter la rage selon la méthode pastorienn³¹⁷. Plus tard, cette structure s'intègre dans le "New-York Pasteur Institute for the preventive treatment of Hydrophobia and for the studies of Contagious Diseases"³¹⁸. P. Gibier lance aussi une publication qui s'avérera éphémère bien qu'elle ait eu jusqu'à 100 000 lecteurs ! et comporte de nombreux encarts publicitaires (voir encadré) pour ses propres productions biologiques - suivant un concept transposé de celui des journaux médicaux français³¹⁹ - des articles sur la nouvelle thérapeutique à base d'extraits animaux proposés par un certain Savinius³²⁰ qui se réclame, lui aussi, de la méthode séquardienne.

Encarts publicitaires (exemple)	
Brown - Sequard's method	
(1893) Extracts of animals organs	Price for 25 injections: 2,50 \$³²¹ (a)
Testicles [...]	
Grey Matter	Syringe special dose : 3 cubic c: 2,5 \$
Thyroid	
 (1897) Locomotor Ataxia, Neurasthenia	
Extracts of animals organs	
Testicle, Grey Matter	Vial 25 cc : 250 \$

En conclusion, on peut admettre avec Borell qu'aux Etats-Unis, la montée en puissance de l'organothérapie et de la sérothérapie sont des phénomènes étroitement liés alors qu'en verra

³¹⁷ Sur ce point, voir Hansen, 1999.

³¹⁸ Pour ce qui est de sa « clinique », P. Gibier la transfère dans les environs et en confie la gérance à son neveu Georges Gibier - Rambaud (1898), tandis que lui - même ouvre un Sanatorium, une station expérimentale et une ferme tout en conservant un bureau à New-York et en poursuivant l'édition de son journal. Mais le décès de Gibier en 1900 entraîne l'arrêt de cette publication. Toutefois l'Institut, quant à lui, continue à fonctionner sous le nom de "New - York Biological et Vaccinal Institute " au moins jusqu'en 1917. La réputation de G. Gibier-Rambaud (1875- ?, voir WBIS) est telle qu'en 1913 (20 ans après), il est cité dans le who's who des médecins pour ses travaux sur les vaccins et les sérums (Borell, 1976a). Voir aussi le lien : <http://www.pasteurfoundation.org/institutes.shtml> (09/11).

³¹⁹ Voir supra, aussi Chauveau, 1999. A l'inverse, n trouvera dans Hazard, 1995, la reproduction d'une publicité pour l'extrait organique de Brown- Séquard et d'Arsonval « pour expérience scientifique » fournit gracieusement.

³²⁰ Sur lequel Borell (1976a, p 313) n'a pu réunir aucune information et qui n'est pas cité par Hansen.1999, mais deux notes publiées en 1893 dans un journal médical New-Yorkais sont référencées in LEGATO, Marianne, J, *Principles of Gender-Specific Medicine*, Amsterdam [etc.] : Elsevier Academic Press 2004 [2 vol].

qu'en France, ils apparaissent comme plus concomitants que véritablement imbriqués.

IV-4 Opothérapie, endocrinologie, sexe et genre le regard historique

Etoile montante des études sociologiques, la problématique du genre³²² inspire également un certain nombre de travaux d'historien(nes) contemporains³²³ qu'il paraît difficile d'ignorer dans le cadre d'une histoire de l'organothérapie ; cette première médication des troubles gynécologiques est, par les recherches qu'elle a contribué à susciter dans le domaine des hormones sexuelles, le point de départ de la longue route menant à la dissociation des fonctions sexuelles et reproductives, révolutionnant ainsi durablement les rapports homme-femme. C'est le regard de ces historiens que nous allons traiter dans ce chapitre.

IV-4-1 une histoire des hormones sexuelles

« Invention » du suc testiculaire et sexualité

Dès l'Antiquité, un auteur comme Aristote³²⁴ fait plus ou moins le lien entre les ovaires et le développement sexuel des animaux femelles, la castration des truies « *refroidissant leur ardeur sexuelle et stimulant leur croissance et leur adiposité* » mais cette relation reste confinée au domaine de l'élevage agricole³²⁵.

De même, la connexion gonades masculines/masculinité est très ancienne et si le traitement gonadique a finalement disparu de la médecine savante - avant d'être relancé, pour quelques temps, par les publications séquardiennes, il est resté dans la médecine populaire. Le lien persistant entre masculinité, sécrétion testiculaire et sperme, conforte l'idée populaire à l'ère Victorienne (1832-1901) que sa perte via les relations sexuelles ou pire la masturbation affaiblit l'homme (Oudshoorn, 1994).

Dès l'origine la médication séquardienne est marquée sexuellement³²⁶ : certes, la controverse

³²¹ On peut admettre qu'à l'époque, un \$ correspond à 5 F- Or, et 1 F-Or à 2,5 € ou 3 €.

³²² Cette approche se développe aussi en France, voir p. ex. les travaux de Llana Löwy, ou les textes publiés dans la revue : *Les cahiers du genre*.

³²³ Dont certaines historiennes qui ont une approche duale/dualistique de l'histoire des sciences médicales telle que clinicien/chercheur (Sinding,) ou médecin/physiologiste (Borell).

³²⁴ Sur ce célèbre auteur (384-322, av J-C), voir BC1963.

³²⁵ Cette pratique - largement répandue au Moyen Age - aurait perduré jusqu'à la fin du XIXème (Oudshoorn).

³²⁶ Brown-Séguard ne s'est guère préoccupé du suc ovarien : néanmoins, il aurait rapporté les essais de traitement - effectués par une sage-femme parisienne - de cas « *d'hystérie, d'affections utérines, de débilité liée à l'âge* » par de l'extrait ovarien. Voir Corner, G, W: « the early history of oestrogenic hormones », *Proceed Soc Endocrin*, 1965, 33, 3-18, aussi: *J Endocrinol*. 1965 Jan;31:III-XVII (cité par Oudshoorn, 1994).

sur l'emploi du suc paraît opposer l'enthousiasme des médecins de terrain au scepticisme des autorités qui ne voient pas comment cela peut fonctionner et aux yeux de qui cette méthode apparaît comme un retour aux pratiques ancestrales, balayées par la nouvelle clinique, qui n'a rien de bon et dont les prétendus effets sont ceux de la suggestion³²⁷ et qui, surtout, apparaît comme le fruit d'une perversion sexuelle (Yvan Crozier³²⁸ in Löwy, 2003).

Aussi, bien qu'effectuées un demi-siècle après les premières expériences (1849) de A. Berthold sur le coq castré³²⁹, les auto-expériences de Brown-Séquard qui « *changent les idées sur le fonctionnement des glandes sexuelles [... car elles] confèrent un rôle de régulation physiologique à des sécrétions chimiques* » (Borell, cité in Löwy, 2003), choquent fortement les antivivisectionnistes, et, heurtant la sensibilité dominante par rapport à la sexualité, créent une polémique qui va retarder les travaux des physiologistes³³⁰ sur les glandes sexuelles qui ne commenceront que vers 1900.

L'élaboration des hormones sexuelles : un cheminement inversé ?

C. Sinding³³¹ (in Löwy, 2003) écrit que : « *les extraits thyroïdiens [...puis, par la suite] pancréatiques ont été utilisés comme outils thérapeutiques reconnus pour leur efficacité et secondairement comme objet d'étude pour les physiologistes et les chimistes qui en ont isolés les principes actifs [...alors qu'] au contraire, l'organothérapie, à base **d'extraits de glandes sexuelles**, en vogue [...] mais controversées - plus pour des raisons morales que scientifiques ne trouvera une utilisation **médicale légitime*** » qu'après l'isolement et la purification par les physiologistes et les biochimistes des hormones et leur production de façon industrielle, ce qui s'explique par des facteurs tant socioculturels que biologiques comme la difficulté à classer ces hormones dans un schéma binaire conventionnel mâle/femelle (existence d'états intersexués) et la potentialité d'usage de ces hormones sexuelles non seulement comme « *outils thérapeutiques* » mais aussi moyen de « *régulation des populations* ».

Mais on pourra objecter que ce schéma ne prend peut-être pas suffisamment en compte les

³²⁷ Comme ceux rapportés, peu de temps auparavant (et après d'autres) par un observateur comme H. Bernheim (1886). Sur Hippolyte Bernheim (1840-1919), voir EU.

³²⁸ La sexologie et la définition du normal entre 1860 et 1900, in : Löwy et al : La distinction entre sexe et genre [...]. *Cahier du genre*, 2003, n° 34. Sur ce point, voir les réactions du corps médical anglais, in Borell, (supra)

³²⁹ La ré-implantation des testicules permet de conserver les caractères sexuels secondaires chez l'animal, ce qui n'est pas le cas chez le témoin non ré-implanté, ces expériences ne seront confirmées par celles d'Emil Knauer (1867-1935) que vers 1900. Sur E. Knauer, voir: Sengoopta, Chandak. *Otto Weininger: Sex, science, and self in imperial Vienna*. University of Chicago Press, 2000. Sur Arnold Adolph Berthold (1803-1861), voir Wikipedia.

³³⁰ Ce retard est aussi imputable au célèbre Schäfer qui, soutenant assez longtemps « *que les effets post-castration étaient d'origine nerveuse* (Sinding in Löwy, 2003, voir aussi Borell supra), préférera travailler sur les surrénales.

³³¹ Le sexe des hormones : l'ambivalence fondatrice des hormones sexuelles in Löwy, op cité.

échecs rencontrés dans l'utilisation des extraits pancréatiques avant l'isolement d'une « insuline » suffisamment pure ni l'efficacité des extraits ovariens dans certaines pathologies, bien avant l'isolement des hormones et pour laquelle il ne semble pas avoir de controverse « morale »

L'organothérapie et le début de la recherche au laboratoire

Selon une problématique développée par des auteurs comme Borell (1985) ou Sinding (1991), cliniciens et chercheurs de laboratoire s'affrontent sur la question des preuves de l'existence et de l'efficacité des sécrétions internes : si les médecins admettent que l'on puisse mimer les effets de l'absence de ces sécrétions par la pratique de l'extirpation, les expérimentateurs physiologistes hésitent à attribuer une influence « chimique » à des sécrétions glandulaires tant que les effets de l'administration d'extraits de ces mêmes glandes ne sont pas quantifiés chez l'animal.

En pratique, les extraits glandulaires sont testés alors même que leurs effets physiologiques et pharmacologiques ne sont ni connus ni compris et que, malgré les controverses, la théorie physiologiste de la voie nerveuse continue à se développer dans les dix premières années du XXème siècle. Ainsi la découverte (1903) de la sécrétine – première « hormone » - qui stimule les sécrétions internes et externes du pancréas « fascinent » les physiologistes, séduits – et, sans doute, surpris - par l'idée que des produits chimiques aussi bien que les nerfs puissent avoir de tels effets. L'**hormone** apparaît donc comme un « **dérivé chimique** », ayant un effet spécifique, alors que la « **sécrétion interne** » serait une entité « **hypothétique** » dont l'absence entraîne une maladie ; pour les physiologistes – qui, entre-temps ont pris leur indépendance par rapport aux médecins et aux anatomopathologistes -, ce composé chimique devient un outil supplémentaire dans leur panoplie (Borell, 1985, p.1).

Ainsi, en démontrant l'effet vasoconstricteur de l'adrénaline (1894), Schaefer devient une sorte de champion de la sécrétion interne : il espère ainsi enlever le **fardeau** de la **preuve** des mains des cliniciens pour le déposer sur la pailleasse du physiologiste, ce qui n'empêche que la tension entre prévisions (et/ou) attentes d'une part et les résultats de l'expertise technique, d'autre part, monte et persiste pendant deux décennies (Borell, 1985, p 4).

Gonades, hormones et sexe : l'arrivée des physiologistes

On a vu qu'au milieu du XIXème siècle, se répand l'idée que des troubles nerveux persistants et débilitants résultaient « d'abus » sexuels et de la masturbation : pour les éviter, il convient

de conserver son sperme en pratiquant les rapports sexuels avec parcimonie. Conjointement avec celles qui découlent de son analyse des effets de la castration, cette idée est peut-être présente chez Brown-Séquard quand il affirme que le « principe actif » de la sécrétion interne testiculaire est **essentiel** à la nutrition et la santé du système nerveux mais cette analyse des conséquences physiologiques de l'activité sexuelle masculine n'est plus partagée par les « expérimentateurs de laboratoire » du début du XX^{ème} siècle et, par exemple, Schäfer, attribue les séquelles de la castration à l'interruption des nerfs innervant les gonades (Borell, 1985, p 8).

Paradoxalement, c'est au moment où l'intérêt pour la médication testiculaire retombe, et que Schäfer délaisse le sujet, que les gynécologues viennois E. Knauer et Joseph Halban³³² s'emparent du pendant féminin de la sécrétion gonadique en décrivant (vers 1896-1900) la sécrétion de substances chimiques par les ovaires et relancent ainsi non seulement la théorie séquardienne de l'action à distance par une voie non nerveuse mais aussi une dynamique qui fera que, d'une façon générale, les gynécologues s'attacheront au nouveau concept d'hormone qui explique mieux les désordres féminins que les explications antérieures qui les liaient à des troubles « nerveux » et amènera un changement drastique du paradigme de la physiologie qui, dès lors, bascule d'une régulation nerveuse à une régulation chimique. Ainsi les hormones sexuelles deviennent, aussi, les messagers chimiques de la masculinité et de la féminité (Oudshoorn, 1994, p.17).

L'impact du concept d'hormone et la reproduction

Par la suite, la quête de ces substances hormonales par les chercheurs de laboratoire se révélera une méthode bien supérieure à celle des « méthodes thérapeutiques non spécifiques », comme l'opothérapie en usage chez les « expérimentateurs médecins » et ce, malgré les difficultés de mise en œuvre d'essais adéquats, liées au manque de connaissances voire à l'ignorance dans plusieurs champs de la physiologie et en particulier dans celui de la reproduction. Ainsi à l'époque, on ne sait presque rien sur les **processus de différenciation sexuelle ou sur le cycle menstruel féminin** alors qu'une bonne connaissance de ces phénomènes est le préalable indispensable à toute recherche pertinente³³³. De fait, ce sont les histologistes qui vont déterminer les séquences de ce processus et permettre aux gynécologues de vérifier la pertinence des théories des sécrétions internes des glandes génitales (Borell, op

³³² Sur Joseph Halban (1870-1937), voir Hazard, 1995, Medvei, 1993.

³³³ Ainsi, dès 1870 des chercheurs germanophones auraient dressé le catalogue des effets de la castration

cité, p 10).

Mais ces travaux ne se font pas sans remises en cause : ainsi Schäfer, qui avait rejeté l'hypothèse de sécrétions internes émises par les ovaires ou les testicules, doit - à la suite des travaux de Marshall et Jolly (**1905**) montrant que l'ovaire produit en réalité deux sécrétions internes différentes - l'une pour *l'œstrus*, l'autre pour la grossesse - réévaluer, avec des techniques nouvelles adaptées³³⁴, le rôle des gonades et surtout, après les nouveaux travaux (**1907**) des mêmes Marshall et Jolly sur la greffe ovarienne, il doit abandonner la théorie de l'influence nerveuse sur le cycle reproductif, qui comme il le reconnaît lui-même ne paraît plus plausible, pour la nouvelle théorie hormonale – l'hormone gonadique qui circule dans **le sang** et influence un organe **distant** - seule à même d'expliquer les phénomènes observés³³⁵ (Borell, op cité).

Les débuts de la recherche endocrinologique

De fait, ces années **1900/1910** marque un tournant dans la recherche endocrinologique avec la publication de deux ouvrages fondateurs : celui de A. Biedl (1903) consacré à la science émergente de l'endocrinologie³³⁶, où il examine les sécrétions de divers glandes comme le thyroïde, le thymus, les capsules surrénales, l'hypophyse, la glande pinéale (épiphyse), le pancréas, le rein et les gonades aussi bien que celle des muqueuses gastriques ou intestinales et celui de F. Marshall (1910) qui est le premier ouvrage moderne entièrement dévolu à la physiologie de la reproduction³³⁷ (Borell, 1985, p 17).

(Borell).

³³⁴ Pour Schaefer, de nouvelles études se révèlent donc indispensables, notamment, parce que les physiologistes n'avaient pas étudié l'influence des extraits d'ovaires et de testicules sur le développement des jeunes animaux (voire des embryons). Mais ses travaux vont nécessiter de tout autres moyens que ceux utilisés pour la recherche des effets de l'adrénaline ou de la sécrétine (Borell).

³³⁵ Chez l'animal, on observe la dégénérescence de l'utérus après une ovariectomie : dans la théorie nerveuse, c'est la coupure de l'influx nerveux transporté par les nerfs ovariens et testiculaires vers les centres nerveux gouvernant la nutrition et la croissance de l'organe, qui est impliquée dans cet arrêt ; les travaux de Marshall et Jolly montrent que la greffe de l'ovaire prévient cette atrophie utérine, voir bibliographie. Sur Francis Hugh Adam Marshall (1878 -1949) et William Adam Tasker Jolly (1878-1939), voir WBIS. Sur les relations entre Schaefer et Marshall, voir Borell, 1978..

³³⁶ Sous le titre « *Innere Sekretion* », l'ouvrage sera révisé en 1910 puis en 1913 et traduit en anglais à ce moment là sous le titre explicite : *The internal secretory organs: their physiology and pathology*. Sur Artur Biedl, (1869-1933) voir BC1963 et aussi le site « whonamedit » où l'on précise que bien que médecin, il refusera de faire de la clinique au lit du malade à Prague en 1913 : <http://www.whonamedit.com/doctor.cfm/3081.html> (10/01/13).

³³⁷ L'ouvrage est paru sous le titre « *the physiology of reproduction* » et est disponible sous forme électronique sur le net. Il a été très souvent réédité et mis à jour sous le titre : « *Marshall's physiology of reproduction* ». Selon Borell, Marshall « coupe à travers champs » en voulant unifier les domaines de recherche aussi divers que ceux de l'agriculture, de la morphologie et de la physiologie sous celui de la physiologie reproductive, exclue jusqu'alors des études antérieures des physiologistes, par suite du divorce, au XIX ème siècle, entre la physiologie et l'anatomie. C'est aussi le sens des éléments biographiques qui sont disponibles en ligne.

L'exploration de ces nouveaux domaines de recherche reste longue et difficile et ce même dans le cas où le but à atteindre est bien « ciblé », comme pour les recherches sur **l'insuline**³³⁸ ; et si les recherches en physiologie reproductive aboutissent, dans ces années 1920 – p. ex avec l'élucidation du cycle de *l'oestrus* normal - c'est dans un contexte social complètement différent de celui de l'époque de Brown-Séquard où l'effort sexuel - "*sexual exertion*" - n'est plus considéré comme une menace pour la santé et la moralité³³⁹ mais plutôt comme un atout et un enjeu de pouvoir.

Par la suite, l'élucidation des fonctions endocrines permettra de mettre au jour l'extrême complexité du système et ses intrications. Dans un premier temps, cela permettra de mettre au point des traitements opothérapeutiques plus efficaces qui seront par la suite, concurrencés par des traitements à base d'hormones plus ou moins purifiées. Mais, dans le cas de la reproduction féminine, il s'avérera plus ou moins rapidement que des hormones « artificielles » sont souvent plus efficaces que les produits retirés des gonades ou d'autres sources comme les urines (cf infra).

Les trois sexes de l'Homme

Dans les années **1920 -1930**, au moment où commence la production industrielle d'hormones féminines, les expérimentateurs s'aperçoivent que les hormones mâles peuvent avoir des effets « féminins » et qu'à l'inverse, les hormones féminines peuvent se trouver chez des mâles³⁴⁰. Plus tard, divers travaux mettent en exergue le fait que chaque individu serait porteur de **trois** sexes qui ne coïncident pas toujours : génétique lié au caryotype chromosomique (XX ou XY), gonadique, morphologique, révélant en quelque sorte, « *l'ambiguïté sexuelle et l'ambivalence hormonale* » de l'individu (Sinding, op cité, p 48).

Hormones : perspectives individuelles et contrôle social

³³⁸ Voir infra et Marchand, 2003.

³³⁹ A noter que dans la suite de son article, Borell développe sa vision des rapports entre l'endocrinologie reproductive et la société, que nous n'avons pas repris ici.

³⁴⁰ Travaux d'Otfried Fellner à Vienne qui montrent que l'action d'un extrait testiculaire sur l'utérus de la lapine est semblable à celle d'un extrait ovarien (1921). Plus tard, B. Zondek révèle la présence d'hormone œstrogène dans l'urine d'un étalon (1934), battant ainsi en brèche la conception « post-séquardienne » de la dualité homme-femme dans laquelle les hormones sexuelles sont homologues (voir Oudshoorn, 1994, p 24). Sur Bernhard. Zondek, voir note infra ; aussi BC 1963. Sur Otfried O. Felner (1873 - ?), voir Simmer, HH : On the history of hormonal contraception II. Otfried Otto Fellner (1873-19??) and estrogens as antifertility hormones, *Contraception*, 1971, 3 (1), pp 1-20.

Mais cet individu -sans doute, tout autant effrayé par l'hécatombe de la guerre³⁴¹ qu'enhardi par les progrès des sciences veut se croire sinon immortel du moins éternellement jeune³⁴² et vingt ans après sa découverte des hormones, E. Starling³⁴³ en revient à l'idée de Brown - Séquard « *d empêcher le vieillissement, [...de] mourir en pleine possession de ses moyens* ».

Par delà cet objectif individuel, le progrès des connaissances permet –en se libérant, le plus souvent, des contraintes de l'organothérapie (voir Gaudillière in Löwy, 2003) - la production « industrielle » d'hormones et fait de ces dernières des « **agents doubles** [...] **outils thérapeutiques et outils de contrôle et de régulation des corps individuels et sociaux** [...] *comme l'illustre la montée en puissance de la contraception hormonale* » (Sinding, id)³⁴⁴.

IV-4-2 De l'opothérapie à la fabrication des hormones sexuelles

Le cadre historique

Jusque dans les années 1920, les pharmaciens industriels vont proposer des médicaments opo-/organo-thérapeutique à base d'extraits de glandes sexuelles (ovaires et corps jaune) ou non, ou de tissus, seuls ou en « association » en s'approvisionnant via les circuits de collecte dans les abattoirs comme nous le verrons par la suite mais la situation va changer dans les années **1925-1935** : sous l'impulsion, en particulier, en Europe, des Laboratoires **Schering**³⁴⁵ ou d'une firme comme **Organon** (voir infra) - qui jouent un rôle primordial dans l'isolement et la caractérisation des hormones – la production d'hormones sexuelles se développe considérablement pour atteindre, dans les années 1930-40, une dizaine de kg/an - tant pour la seule testostérone que pour les œstrogènes³⁴⁶ (Gaudillière, in Löwy, 2003, p 73). **Cela n'est possible que grâce à deux « révolutions techniques ».**

Dans un premier temps, ces médicaments organothérapeutiques sont remplacés par des spécialités pharmaceutiques supposées ne contenir que les hormones stéroïdes tenues pour caractéristiques des sécrétions des ovaires, corps jaunes ou testicules : ainsi, pour les premières, les ovaires de truie sont remplacés par un traitement chimique d'hormones

³⁴¹ Comme le rappelle Borell (1985), c'est dans ce contexte que naissent les débats sur l'eugénisme (voir Carol, 1995) et la régulation des naissances (voir Ferroul, 1997, Netter, 1985) où, scientifiques de laboratoire, médecins, chercheurs en sciences humaines ("social scientists") s'impliquent.

³⁴² On peut faire le rapprochement avec p. ex. les travaux de Serge Voronov (1866-1951) où les expériences d'autotransfusion ou d'autoinjection pratiquées à la même époque (voir partie B).

³⁴³ Sur E. Starling, et sa philosophie, voir Sinding, 1989.

³⁴⁴ Sur les hormones sexuelles voir Oudshoorn, 1990,1994 et infra.

³⁴⁵ Sur ce laboratoire d'outre -Rhin, voir Gaudillière 2004, on peut également citer Organon au Pays- Bas (Oudshoorn, 1994), voir infra.

retirées (par des procédés spécifiques et complexes) de quantités massives d'urine de jument gravide, ou de femmes enceintes³⁴⁷, ce qui amène chercheurs et industriels à adopter de nouveaux comportements (voir encadré).

Dans un deuxième temps (1939), la synthèse *ex cholestérol*, matière première plus accessible va s'imposer avant que de nouvelles synthèses (ou de nouveaux produits) ne les supplantent, à leur tour, dans la seconde moitié du XXème siècle.

L'accès aux matériaux de recherche

Le passage au XIXème siècle d'une science « *descriptive et morphologique* » à une science « *expérimentale* » marque – tout particulièrement dans les sciences de la vie – un changement considérable dans les besoins des expérimentateurs : ainsi les endocrinologistes devront-ils avoir recours à des matériaux tout à fait inhabituels comme les ovaires et les testicules (Oudshoorn, 1994).

Dans les années 1900-1910, il ne s'agit que déterminer les fonctions biologiques des extraits gonadiques et des quantités assez faibles de l'ordre du kg suffisent : la pratique – parfois quasi systématique dans les années 1870 - des ovariectomies permet aux gynécologues de fournir les ovaires nécessaires. Sinon les chercheurs se tournent vers des sources comme le placenta ou les ovaires animaux, après avoir exploré les possibilités offertes par les animaux de laboratoire tels que cochon d'inde –comme l'a fait Brown-Séguard - lapins, rats et souris ou parfois autres (coq). Néanmoins, à cette époque, les trois groupes d'intervenants identifiés – gynécologues, physiologistes et pharmaciens industriels (qui eux-mêmes ont des liens étroits avec les abattoirs³⁴⁸) – opèrent séparément.

Mais la situation évolue rapidement car il s'avère que les substances actives hormonales se trouvent en quantité extrêmement faible dans les organes³⁴⁹ et les endocrinologues ont désormais besoin de tonnes de gonades et de fait, ce sont les pharmaciens industriels qui vont monopoliser l'accès aux rares ressources en se réservant les matériaux d'abattoir obligeant

³⁴⁶ Ce qui est assez considérable, compte tenu de l'activité des produits.

³⁴⁷ Les chercheurs ont bien mis en évidence la présence des hormones sexuelles dans ces excreta (voir note infra).

³⁴⁸ Comme on le verra par ailleurs.

³⁴⁹ Comme le fait remarquer Clarke (1987), « *le passage d'une approche descriptive et morphologique à une approche expérimentale* » transforme radicalement, au tournant du XXème siècle, les besoins des scientifiques opérant dans le domaine des sciences de la vie. En outre, du fait des concentrations extrêmement faibles des principes actifs dans les tissus, le passage –au cours des années 1920-30 - de la détermination de l'effet biologique de l'extrait à l'isolement et à la caractérisation du principe actif inclus multiplie par mille les besoins en gonades Oudshoorn estime qu'il faut 1 kg de testicules pour obtenir un extrait dont on peut mesurer l'effet

ainsi gynécologues et chercheurs à en passer par eux, du moins dans des pays comme l'Allemagne et les Etats-Unis (Oudshoorn, id, p 68)³⁵⁰.

Au Pays-Bas, le cas est un peu différent puisque c'est E. Laqueur³⁵¹, alors Directeur du Laboratoire de Pharmaco-thérapeutique de l'Université d' Amsterdam qui prend contact avec le directeur d'un abattoir néerlandais – qui cherchait un débouché pour les glandes non comestibles – pour fonder, en 1923, ce qui deviendra Organon.

La course aux glandes

Premiers adeptes du nouveau paradigme hormonal, les gynécologues - qui connaissent bien les effets des castrations sur leur patientes - se font, en quelque sorte, les chantres de l'organothérapie ovarienne³⁵², rapidement rejoint par les pharmaciens industriels que l'engouement pour les poudres de glandes³⁵³ ne peut laisser indifférent.

Par contre, apparemment gênés par les tabous liés à la sexualité et la reproduction³⁵⁴, les physiologistes – travaillant en laboratoire - sont les derniers à rentrer – avec beaucoup de prudence - dans la course aux glandes car « *le concept d'hormones [leurs] fournissaient un nouveau modèle heuristique* ». Ce faisant, les physiologistes font des recherches sur les gonades, une simple « *branche de la biologie générale (Corner, 1965), ébranlant du même coup la frontière traditionnelle [...] avec les gynécologues* » (Oudshoorn, 1998, p.781).

Néanmoins, à cette époque, chaque groupe peut mener ses propres recherches car il dispose des techniques et des matériaux nécessaires : les gynécologues peuvent disposer des ovaires extirpés à leurs patientes castrées³⁵⁵ (et plus tard de placenta et d'ovaires animaux), les physiologistes recourent aux animaux de laboratoire (Clarke, 1987) alors que les industriels de la pharmacie, dépourvus de filière traditionnelle propre, doivent recourir aux collectes d'organes dans les abattoirs³⁵⁶.

biologique alors qu'il en faut plusieurs tonnes pour obtenir quelques mg d'hormones (voir aussi supra). Ainsi les chercheurs britanniques n'ont pas hésité pas à « commander » une baleine bleue (Oudshoorn, 1994, p 65).

³⁵⁰ Pour ce qui concerne la France, voir ce que nous écrivons par ailleurs.

³⁵¹ Sur le « *pharmacologiste et biologiste d'origine autrichienne* » (BC1963) Ernst Laqueur (1880-1947), voir Wikipedia.

³⁵² Cette opothérapie est assez longuement examinée dans la partie suivante de ce travail.

³⁵³ Oudshoorn estime qu'au tournant du XX^e siècle, les poudres d'organes sont préparées par des sages-femmes et des médecins, le cas français (voir ce travail) est différent dans la mesure où les médecins préfèrent souvent les organes entiers aux poudres et où les sages-femmes ne semblent pas autorisées à prescrire.

³⁵⁴ Oudshoorn, citant Borell (1976) rapporte l'impact négatif des affirmations séquardiennes sur les effets de l'extrait testiculaire sur ce type de recherche.

³⁵⁵ Sur cette pratique voir infra.

³⁵⁶ Ce point est développé dans la suite de ce travail.

Chercheurs de laboratoire et compagnies pharmaceutiques

La constitution de réseaux entre ces acteurs permet à ceux-ci de s'imposer dans la course aux hormones comme le montre le « tiercé gagnant » de l'isolement de l'hormone œstrogène : E. Doisy et Parke-Davis³⁵⁷, aux Etats-Unis, A. Butenandt³⁵⁸ et Schering-Kahlbaum en Allemagne (1929) et E. Laqueur et Organon aux Pays-Bas (début 1930)³⁵⁹. Cependant, aux Pays-Bas, le financement du laboratoire de Laqueur par Organon est controversé et Laqueur dut s'en expliquer devant les Autorités Municipales³⁶⁰, bailleur de fonds attiré du laboratoire. De fait, dans les années 1920, si les compagnies pharmaceutiques sont en position de force pour l'approvisionnement en matières premières biologiques, les scientifiques comme les biologistes sont les seuls à pouvoir mettre au point les méthodes pour contrôler et garantir la qualité des hormones commerciales : du coup, les relations entre les différents partenaires (scientifiques, gynécologues, industriels) évoluent dans le sens de l'interdépendance (Oudshoorn, id).

La recherche d'ovaires et d'urine femelle

Le coût très élevé des gonades de bovins – celles de chevaux sont meilleur marché mais plus rares dans les abattoirs – pousse les chercheurs à poursuivre leur quête pour de nouvelles matières premières et les amène, dans un premier temps, à collecter le placenta - qui sécrète lui-aussi des hormones sexuelles « femelles »³⁶¹ - plus disponible et moins coûteux, mais les extraits placentaires restent plus difficiles à purifier et la substitution n'aboutit pas.

Le vrai changement se produira quand, grâce aux travaux de S. Aschheim et B. Zondek³⁶² (1926), on mettra en évidence « les hormones femelles »³⁶³ dans l'urine de femme enceinte, ce qui permettra aux gynécologues de réoccuper une position-clé dans le réseau « hormones femelles » puisqu'il faut en passer par eux pour obtenir l'indispensable liquide, abondant et bon marché et qui plus est, permet d'obtenir assez aisément – il est plus facile à traiter et peu pollué par des produits inertes - les précieux extraits hormonaux.

³⁵⁷ Sur le physiologiste et biochimiste Edward Adelbert Doisy (1893-1986), Prix Nobel (1943-44) voir le site « Nobelprize ». Sur Parke-Davis, voir note infra.

³⁵⁸ Sur A. Butenandt, voir ANNEXE Biographique. Sur Schering, voir Gaudillière 2004.

³⁵⁹ Oudshoorn ne cite pas les travaux de Robert Courrier (1895-1986) qui travaillait au Collège de France et ne rentre guère dans ce schéma, voir note infra.

³⁶⁰ L'Université d'Amsterdam est une Université municipale, financée par la ville jusque dans les années 1960, voir Wikipedia.

³⁶¹ Voir infra.

³⁶² Sur Semar Aschheim (1878-1961) et Bernhard Zondek (1891-1966), voir note infra.

³⁶³ Sur l'oestrone (folliculine) et la véritable hormone - l'oestradiol - voir Hazard, 1995, p 67.

L'accès plus facile à ces produits stimule la recherche et amène un changement de position parmi les chercheurs travaillant au laboratoire : les biochimistes possèdent une technique que les biologistes n'ont pas : ils peuvent rendre visibles les invisibles hormones et trois ans après les publications d'Aschheim et Zondek, des équipes américaines et européennes rapportent l'isolement et l'identification de l'hormone femelle dans l'urine de femme enceinte (Oudshoorn, id, p 74).

Cependant, malgré leur position éminente, les chercheurs de laboratoire deviennent dépendant des firmes pharmaceutiques qui les fournissent soit en matière première extractible soit en hormones extractives. Mais les positions des groupes intervenants évoluent rapidement : ainsi, l'annonce par Zondek de la présence d'hormone femelle de meilleure qualité dans l'urine de jument gravide fait perdre leur primauté aux gynécologues³⁶⁴ et Organon organise rapidement la collecte de ce précieux liquide qu'il paye aux éleveurs au prix du litre de lait ; du coup, les cliniciens gynécologues perdent tout pouvoir et désormais, la recherche sur les hormones³⁶⁵ s'organisera, après la disqualification des physiologistes, autour du couple biochimistes de laboratoire et industriels de la pharmacie.

A la recherche de testicules et d'urine mâle

Si les chercheurs peuvent se procurer des ovaires féminins, cela n'est guère été possible pour les testicules humains³⁶⁶ et bien qu'on ait mis en évidence la présence d'hormone masculine dans les urines, la collecte de celles-ci reste difficile car il n'existe pas de clinique « andrologique » semblable aux établissements spécialisés pour les femmes et, de plus, par malchance, les urines animales sont très pauvres en hormones. Reste donc aux chercheurs à essayer de collecter les urines dans des établissements à prédominance mâle comme certaines usines et surtout les établissements militaires et pénitentiaires³⁶⁷. Ainsi Butenandt devra collecter 25000 litres d'urine de militaires encasernés à Berlin pour obtenir seulement 50 mg « androstérone » cristallisée (1931), hormone qui s'avérera ne pas être la véritable hormone

³⁶⁴ A noter qu'en France, la collecte d'urine de femmes enceintes se poursuivra bien après la seconde guerre notamment chez Byla (communication personnelle, 2014).

³⁶⁵ La seconde hormone féminine, la progestérone, est extraite du corps jaune en 1934 : travaux de Butenandt en Allemagne et de Oskar P. Wintersteiner (1898-1971) et Willard Myron..Allen (1904-1998, Wikipedia) aux Etats-Unis, Sur O Wintersteiner, voir Simoni, Robert D. et al. : Purification of progestin(s) [...], *J Biol Chem*, 2002, 277, 42, 66, en ligne : <http://www.jbc.org/content/277/42/e30.full.pdf+html> (02/12). On notera que O.

Wintersteiner est considéré par Simoni comme « *microchimiste* » et Allen comme physiologiste.

³⁶⁶ Oudshoorn n'évoque pas ici la collecte de testicules animaux.

³⁶⁷ Plus tard, Laqueur et Organon obtiendront l'autorisation des autorités néerlandaises de collecter les urines nécessaires à la fabrication de l'Hombreol® (voir infra) dans de tels établissements, Schering fournissant le complément d'hormones (Oudshoorn).

mâle³⁶⁸. Mais la véritable révolution viendra de la chimie, avec la caractérisation et la synthèse des hormones mâles (1936)³⁶⁹ puis la synthèse d'hormones synthétiques modifiées, promues au rang « *d'objet construit dans le laboratoire* » (Oudshoorn, p 78), mettant au jour le fait que dès le début, l'étude des hormones mâles est sous la coupe d'un binôme : scientifiques de laboratoire et pharmaciens industriels.

Matériaux de recherche et support des savoirs

Au début des recherches sur les hormones sexuelles, les trois groupes d'intervenants que nous avons mentionnés se focalisent sur des sujets différents : les gynécologues sur le contrôle hormonal des fonctions féminines (ovulation, menstruation, grossesse), les pharmaciens, à leur suite, sur la fabrication à usage thérapeutique de telles hormones, et les chercheurs, plus généralement, au rôle des hormones mâles et femelles dans le développement corporel et, en particulier, la différenciation sexuelle, en leur accordant un égal intérêt. Par la suite, les transferts de matériau de recherche d'un groupe à l'autre, entraîne l'apparition de prééminence parmi les sujets de recherches (« *knowledge claims* ») : ainsi le passage de la recherche sur la femelle animale à celle sur la femme rend indispensable le recours aux cliniques où opèrent les gynécologues, ce qui – comme il n'y a d'équivalent du côté mâle - amène une prééminence de la recherche sur les hormones femelles, prééminence qui sera renforcée quand on saura retirer ces hormones de l'urine femelle et conduira progressivement à ce que les trois groupes s'intéressent en priorité aux fonctions féminines, la femme et la reproduction devenant – depuis les années 1920 - le sujet central de cette période. En se concentrant sur ce sujet de recherche, le triangle gynécologie-laboratoire-industrie pharmaceutique fera quasiment disparaître le mâle du front de la recherche et, alors même que la majorité des acteurs sont des hommes, l'andrologie ne réapparaîtra comme spécialité médicale que dans les années 1960 (Oudshoorn, p.79).

Résumé/Conclusion

Les faits décrits démontrent que les scientifiques ne peuvent construire les faits et les artefacts³⁷⁰ hors du contexte social : isolés, derrière les murs de leurs laboratoires, ils

³⁶⁸ C'est un métabolite de la véritable hormone, la testostérone isolée par Laqueur en 1935.

³⁶⁹ Travaux de Butenandt et L. Ruzicka (1887-1976), voir note infra.

³⁷⁰ Au sens de « *phénomènes qui n'existaient pas avant l'intervention des chercheurs* », voir (Oudshoorn, 1998).

n'auraient pu mener ces recherches et c'est leur travail en réseau qui a permis d'étendre les connaissances et dans cette construction, le rôle des matériaux de recherche est primordial car il constitue, en réalité, le pivot de ce réseau qui non seulement a permis l'extension des connaissances théoriques mais surtout leurs applications à la pratique médicale.

IV-4-3 De l'opothérapie aux hormones sexuelles : le cas « Organon »

Une revendication : la science avant tout

Dès les années 1920 jusqu'à la deuxième guerre mondiale, la firme Organon³⁷¹ occupe une position dominante sur le marché pharmaceutique et reste encore, dans les années 1990 dans le peloton de tête sur le segment des hormones³⁷². Se targuant d'une approche scientifique – « *science-based company* » - la compagnie se lance sur le marché de l'insuline, dès 1923, avec la volonté de se démarquer de l'image peu flatteuse que présentaient, alors, les extraits animaux souvent assimilés à des remèdes de charlatans malgré leur popularité. Ainsi, dans ses mêmes années 1920, les praticiens hollandais sont en première ligne du combat contre le charlatanisme et les Pays-Bas sont un des premiers pays à se doter (1920) d'un Institut pour le contrôle de la qualité et de l'efficacité des médicaments³⁷³. Cette « institutionnalisation » du contrôle pharmaceutique pousse Organon à adopter une stratégie tournée vers le médecin et non vers le public et « *les préparations hormonales seront promues comme des médicaments scientifiques et non populaires* » (Oudshoorn, 1994).

Les hormones féminines

Mais les préoccupations matérielles et commerciales ne vont pas tarder à réapparaître et si Organon se lance sur le marché des hormones sexuelles, c'est aussi, parce qu'aux yeux de ces promoteurs, la fabrication et la vente de telles hormones apparaît comme une véritable poule aux œufs d'or, d'autant qu'il s'avère que la source la plus intéressante d'une de ces

D'une manière plus générale, l'examen des faits historiques amène à revisiter la problématique de la découverte des faits scientifiques qui fait de celle-ci non pas le résultat « *d'observation d'ingénieux chercheurs* » mais le « fruit » qui d'un « *processus interactif* » au sein d'un réseau de compétences dans le - et hors du - laboratoire, comme le montre, entre autres, les travaux de B. Latour.

³⁷¹ L'auteure a eu accès à certaines archives de la Société.

³⁷² Aujourd'hui, « Organon International », Oos, Pays-Bas, filiale de Merck & Co depuis 2009, voir Wikipedia et aussi : « *Perspectives on twentieth-century pharmaceuticals* », Quirke, Viviane et al, Peter Lang (Oxford, N Y), 2009.

³⁷³ Rappelons qu'en France, un contrôle administratif « sérieux » ne sera mis en place qu'en 1941, voir, p ex Chauveau, 2004.

hormones³⁷⁴ se trouve dans l'urine de jument grévise et qu'ainsi les chimistes d'Organon et de l'équipe de Laqueur ne sont pas loin de réaliser le rêve de l'alchimiste : transformer une matière vile en une mine d'or ; en outre, partisan du modèle hormonal dualistique³⁷⁵, Laqueur et Organon pensent pouvoir vendre un traitement non seulement contre tous les troubles gynécologiques mais encore capable « *d'induire une éternelle féminité* » (Oudshoorn, id, p 88), pendant du « rajeunissement » promis par certains « disciples » de Brown-Séquard.

Les hormones masculines

En opposition avec ce qui se passe pour la ménopause femelle, l'intérêt pour la « *ménopause mâle* » décroîtra de la fin du XIX^{ème} aux premières décades du XX^{ème} siècle au fur et à mesure que le concept hormonal de la virilité s'efface de l'esprit des scientifiques et que les revendications « princeps » des traitements rajeunissants par les préparations testiculaires (Brown-Séquard) ou les greffes d'organes (Eugen Steinach)³⁷⁶ tombent graduellement dans le royaume du charlatanisme tout en restant vivace³⁷⁷ dans les écrits destinés au « Grand Public » (Oudshoorn, p 103).

Certes, Organon met sur le marché (1924) une préparation organothérapique faite à partir de testicules (Testanon®)³⁷⁸ mais la firme ne commercialisera l'hormone mâle qu'en 1931, soit cinq ans après la folliculine. De fait, ce retard est dû autant à des difficultés techniques (problèmes d'étalonnage, accès aux matières premières, contamination par l'hormone femelle) qu'à un manque d'intérêt : en l'absence d'essais cliniques, Organon, au contraire de Laqueur, ne semble guère convaincu de l'intérêt d'un produit qui, de part ses « antécédents » risquerait d'être mal vu des scientifiques dont la firme justement, recherche la confiance.

Finalement, après bien des atermoiements, à l'instigation de Laqueur, Organon promouvra la préparation hormonale – Hombreol®³⁷⁹ - dans un domaine spécialisé, a priori, inattendu :

³⁷⁴ Oudshoorn utilise les termes de « *female sex hormone* » au singulier ou au pluriel sans donner de noms autres que commerciaux et encore rarement. C'est la folliculine (oestrone) qui se trouve dans l'urine de jument.

³⁷⁵ Hormone « sexe-spécifique » en origine et fonction (voir supra)

³⁷⁶ Sur les travaux d'Eugen Steinach (1862-1994) dans ce domaine, voir, outre Wikipedia, <http://www.chups.jussieu.fr/polys/capacites/capagerontodocs/annefondamentale/vieillissementneuroendocrinienJEPPELBAUM.pdf> 01/12)

³⁷⁷ Comme en témoigne l'ouvrage de Paul de Kruif : « *the male hormone* » (1945) qui évoque « *un éternel âge viril* » [« *eternal manhood* »] grâce à la testostérone. Ce livre, plusieurs fois traduits à l'étranger n'est pas disponible en France. Sur le microbiologiste américain Paul de Kruif (1890-1971), voir Wikipedia.

³⁷⁸ Cet extrait n'était pas étalonné par une méthode biologique (Oudshoorn). Actuellement ce terme semble désigner un sel de testostérone en vente par le circuit internet.

³⁷⁹ L'hormone est commercialisée dès 1931 alors que Laqueur ne publiera qu'en 1934, dans « *Het Hormone* », une évaluation positive des essais cliniques : 2/3 de réponses favorables (Oudshoorn), ce qui répète ce qui s'est produit pour l'hormone femelle et peut se comprendre si l'on admet que l'hormone est « la substantifique moelle de l'extrait ». Actuellement, le terme « Hombreol® » désigne la dihydro-androstérone, lien :

l'hypertrophie de prostate, faisant ainsi basculer l'hormone mâle du domaine de l'endocrinologie à celui de l'urologie (Oudshoorn, 1994, p.98).

Résumé/conclusion

Décrites comme des médicaments à la recherche de maladies – « *drug looking for diseases* » (Oudshoorn, 1994, p 108) - la mise au marché des hormones sexuelles n'a pu se faire que grâce à la coopération triangulaire entre chercheurs au laboratoire, entrepreneurs pharmaciens et cliniciens permettant l'organisation d'essais cliniques et la détermination du profil thérapeutique du médicament ; et si finalement, la mise au marché des hormones femelles apparaît comme une « *success story* » -associant « *big science* » et « *big business* » - c'est aussi grâce à la préexistence de structures spécialisées comme les hôpitaux et cliniques gynécologiques³⁸⁰ et de fait, dans les années 1920 et 1930, le corps féminin devient l'enjeu majeur du traitement hormonal et du coup, le corps féminin se construit comme un corps hormonal³⁸¹.

Néanmoins, il ne faut pas perdre de vue l'importance des normes culturelles de la féminité et de la masculinité dans la définition du profil thérapeutique des hormones : ainsi, de peur d'altérer l'image « scientifique » d'Organon, Laqueur laissa tomber les recherches sur l'andropause et la contraception féminine et ces contraintes culturelles affectèrent les recherches sur la reproduction aussi bien en Europe qu'aux Etats-Unis et dans une moindre mesure en Grande Bretagne.

Finalement, il apparaît que la mise au marché des hormones sexuelles a été essentiellement conditionnée par les facteurs culturels et institutionnels³⁸² (Oudshoorn, id, p.110).

<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=15818> (17/01/14)

³⁸⁰ A contrario, c'est l'absence de structures adaptées équivalentes qui expliquent le peu de succès des hormones mâles (Oudshoorn, 1994).

³⁸¹ C'est ce qu'Oudshoorn (1998) appelle la « *médicalisation du corps féminin* » en rajoutant « *Aux femmes la pilule, aux hommes le pécule* ».

³⁸² Dans les derniers chapitres de son livre, Oudshoorn (1992) traite de « *La transformation des hormones sexuelles en Pilule* » et du : « *pouvoir de structures pré-existantes* », aspects qui dépassent notre propos.

Première partie : La mise en place de
l'opothérapie de 1889 à 1905

Partie A1 : Les travaux de Brown-Séguar et
de ses suiveurs (1889-1895).

Comme on l'a vu, les travaux de Brown-Séguard s'inscrivent, entre autres, dans l'histoire de la découverte des fonctions des glandes dont, selon un contemporain (Jacquet, 1893), les principales dates sont :

- 1853 : C. Bernard découvre la fonction glycogénique du foie,
- 1856 : Brown-Séguard montre l'importance de la sécrétion des capsules surrénales³⁸³,
- 1874 (?) : Malassez³⁸⁴ met en évidence de la fonction hématopoïétique de la rate,
- 1889 : O. Minkowski et J. von Mehring puis R. Lépine³⁸⁵ celle du pancréas

Ces travaux montrent le rôle capital des sécrétions internes dans le bon fonctionnement de l'organisme, et l'idée fondamentale de la nouvelle médication à base de suc (extraits de glandes ou de tissus) revient, en fait, « à rendre à l'organisme ce qui lui manque » et Brown-Séguard, le premier, tente d'évaluer les effets thérapeutiques d'injections d'extraits testiculaires d'animaux de laboratoire par des essais qu'il rapporte dans sa fameuse communication à la Société de Biologie³⁸⁶, le 1^{er} juin 1889 puis dans d'autres ultérieures.

Dans les années qui suivent, les médecins commencent à pratiquer toute sorte d'essais avec des extraits de différentes glandes et, au moment où Jacquet écrit (1893), ont été testés, entre autres :

- le suc **ovarien**, qui agit comme le suc testiculaire mais avec beaucoup moins de puissance³⁸⁷,
- le suc **de capsules surrénales**, chez les Addisoniens³⁸⁸ mais sans résultats précis,
- le suc de **pancréas** pour suppléer l'insuffisance de pouvoir glycolytique, responsable de l'augmentation du taux de sucre, dans le diabète

³⁸³ On se rappellera aussi les tentatives de greffes de cobaye (organes ou en entier) sur des chiens faites par Brown-Séguard en 1875 aux Etats-Unis et qui échouèrent sauf une (Dunbard, 1889, p.23).

³⁸⁴ Voir Malassez et al : « *Sur la formation des globules dans la rate* », Ste de Biol (1878) cité in « Ranvier L., Malassez. Laboratoire d'histologie du Collège de France. In : *Rapport sur l'École pratique des hautes études, 1877-1878, 1878-1879.* 1877. pp. 93-96. http://www.persee.fr/web/ouvrages/home/prescript/article/ephe_0000-0002_1877_num_1_1_18934 (Consulté le 13 novembre 2012). Sur Louis Charles Malassez (1842-1909), alors Directeur adjoint du Laboratoire d'Histologie au Collège de France, voir BC1963

³⁸⁵ Sur le clinicien et physiologiste allemand d'origine russe Oscar Minskowski (1858-1931) et sur le physiologiste allemand Julius von Mering (1849-1908) voir BC1963, Wikipédia. Sur Raphaël Lépine (1840-1919), voir notule BIUM.

³⁸⁶ Pour un bref historique de cette Société Savante, fondée en 1848, voir MONOD, Hughes (Février 1990) : <http://www.societedepysiologie.org/content/view/28/1/1/1> (26/11/12), Brown-Séguard en est alors le président (1887-1892).

³⁸⁷ D'ailleurs Brown-Séguard prône l'utilisation du liquide orchitique chez la Femme.

³⁸⁸ Malades atteints de la **maladie d'Addison**. Cette maladie ou Maladie Bronzée est « *caractérisée par une asthénie profonde avec hypotension artérielle, à laquelle se joignent des douleurs lombaires, des troubles gastriques; une coloration bronzée de la peau et des taches pigmentaires des muqueuses* » (GARNIER-DEL. 1958)in *TLFI*. Elle correspond à une atteinte (tuberculeuse) des surrénales, ce que le clinicien anglais Thomas Addison (1793-1860) fût le premier à mettre évidence (voir annexe biographique)

-la substance cérébrale de C. Paul³⁸⁹ (voir Briand, 1898), qui n'a eu qu'un succès éphémère, et d'autres sucs (rein, moelle, rate, corps pituitaire / hypophyse, liquide extrait d'os) – inspirés des « pharmacopées » médiévales – qui n'ont guère eu plus de succès (Jacquet 1893, p 52) et de fait, ce sont les essais avec les sucs de **testicule et surtout de thyroïde** qui donnent les résultats les plus importants au plan thérapeutique.

De fait, pour la période 1889-1895, nous évoquerons dans cette première « sous partie » les travaux de Brown-Séguard et de ses « suiveurs », la seconde traitant du cas de la thyroïde.

Nous aborderons ici successivement

- les premières expériences de Brown-Séguard sur les extraits testiculaires, leur réception par la presse politique et scientifique et les écrits des contemporains tant à Paris qu'en province ou à l'étranger,
- l'évolution vers une production « de masse » avec les différents modes opératoires,
- les différentes maladies traitées par les extraits testiculaires,
- les premières controverses françaises ou étrangères.

Les travaux de Brown-Séguard sur les effets thérapeutiques des injections d'extraits testiculaires d'animaux de laboratoire, présentés dans ses premières communications, ont un retentissement tout à fait extraordinaire que l'on peut attribuer non seulement à sa célébrité - déjà bien établie (voir sa biographie) - mais surtout aux fascinantes perspectives qu'il ouvre, à son corps défendant, en : « *cherchant à rénover à son profit la formule de l'élixir de Jouvence*³⁹⁰ [...] » (BC1963, p 669)³⁹¹ à une époque où la Science paraît toute puissance et où tout – et dirions nous n'importe quoi ? – paraît possible³⁹².

Mais la controverse surgit aussi immédiatement, d'autant que l'expérience rapportée est unique et les critères d'efficacité pour le moins subjectifs, ce qui n'impressionne guère Brown-Séguard qui seul, puis avec d'Arsonval saura y répondre avec succès puisqu'ils auront

³⁸⁹ Sur le clinicien, médecin des hôpitaux, spécialiste des maladies cardiaques. et membre de l'Académie de médecine Constantin Paul (1833-1896), voir notule BIUM.

³⁹⁰ Ce dont Brown-Séguard se défend (voir infra).

³⁹¹ Cet acronyme désigne ici l'ouvrage fondamental de M. Bariéty et Ch. Coury : « *Histoire de la Médecine* », Paris, 1963 et les auteurs de poursuivre à propos de Brown-Séguard : « *il a même inauguré l'opothérapie sexuelle et posée plus ou moins inconsciemment les principes de la gériatrie* » (*id.*). Notons que le terme profit peut prêter à confusion car Brown-Séguard s'est toujours refusé, malgré les offres qu'on a pu lui faire, à vendre les produits fournis par son Laboratoire du Collège de France (sur cette dernière institution, voir annexe « biographie »).

³⁹² En témoignage quelques dates : 1882 : bacille de la tuberculose (Koch), 1886 : vaccination contre la rage (Pasteur), 1889 : la pellicule photographique (G. Eastman ; 1889 : Exposition Universelle à Paris ; 1891 : Sérum anti-tétanique (von Behring) ; 1895 : les Rayons X (Roentgen), etc ...

toute les peines du monde à satisfaire les innombrables demandes de médecins pour le miraculeux extrait.

I- Les travaux de Brown-Séguard sur les sucx animaux et leurs retombées

I-1 Les publications princeps (1889-91) de Brown-Séguard

Savant reconnu mais quelque peu brouillon, Brown-Séguard publie beaucoup et ses travaux sur le suc testiculaire (ou très rarement autre) font l'objet de plusieurs publications successives qui essayeront tout autant de répondre aux objections soulevées par les lecteurs ou les auditeurs présents aux séances que de présenter au fur et à mesure les résultats obtenus, comme l'indique la chronologie ci-dessous :

Tableau 2 : Chronologie des premières publications de Brown-Séguard sur les extraits orchitiques (1889-91).

Année	Titre	Auteurs	Journal	Abrév.
1889 (01/06/89)	<i>Des effets produits chez l'Homme par des injections sous-cutanées d'un liquide retiré de testicules frais de cobaye ou de chien.</i>	Brown-Séguard	CRSB ³⁹³	BS1889a
1889 (15/06/89)	<i>Seconde note sur les effets [Ibidem],</i>	id	CRSB	BS1889b
1889 (22/06/89)	<i>Troisième note sur les effets des injections sous-cutanées de liquides testiculaires</i>	id	CRSB	BS1889c
1890	<i>Exposé des effets produits chez l'homme par des injections sous-cutanées d'un suc retiré des testicules d'animaux vivants ou venant de mourir, Extrait des « Archives de</i>	Brown-Séguard	APNP	BS1890a

³⁹³ *Comptes rendus hebdomadaires des séances et mémoires de la Société de Biologie.* Pour les références complètes, voir Bibliographie. Cette Société Savante est fondée en 1848 par deux jeunes chirurgiens, Follin et Houel, et le naturaliste histologiste et lexicographe Charles Robin, (1821-1885). Le médecin et dermatologue, Pierre Rayet (1793-1867) sera le premier président de la Société, Claude Bernard et Ch. Robin, les premiers vice-présidents. Brown-Séguard sera président de 1887 à 1892, (voir le lien : http://www.pasteur.fr/infosci/archives/f_sbi2.html (20/08/14)).

	physiologie normale et pathologique » [APNP]. Octobre 1889 et janvier 1890			
1890	<i>Exposé de faits nouveaux à l'égard de l'influence sur les centres nerveux d'un liquide extrait de testicules d'animaux</i> (p 443)	Brown-Séguard	APNP	BS1890b
1890	<i>Remarques sur les effets produits sur la femme par des injections sous-cutanées d'un liquide retiré d'ovaires d'animaux.</i>	Brown-Séguard	APNP	BS1890c
1891	<i>Recherches sur les extraits liquides retirés des glandes et d'autres parties de l'organisme, et sur leur emploi en injections sous-cutanées comme méthode thérapeutique</i> ; Extrait des « Archives de physiologie normale et pathologique » n° 3, juillet 1891	Avec d'Arsonval	APNP	BSA1891a
1891	De l'injection des extraits liquides provenant des glandes et des tissus de L'organisme comme méthode thérapeutique. <i>CR Soc. Biol.</i> , 1891, vol. 43, p. 248-250.	Avec d'Arsonval	CRSB	BSA1891b

I-1-1 Les publications de 1889 : des idées en vrac

Comme président de la Société de Biologie, Brown-Séguard estime, sans doute, qu'il faut communiquer ses observations à ses collègues presque qu'au jour le jour ou, du moins, occuper le terrain, en ces temps d'Exposition Universelle ou encore ne pas se laisser oublier face à la gloire de Pasteur qui a créé, l'année précédente, son Institut (financé par souscription publique).³⁹⁴ Toujours est-il que depuis 20 ans qu'il s'intéresse aux testicules avec, entre autres, des expériences de greffes assez extravagantes faites aux Etats-Unis (voir biographie), c'est en juin 1889 qu'il publie, en un mois, trois notes successives, assez confuses à vrai dire, sur ses nouvelles expériences d'injection testiculaire.

Comme il l'écrit lui-même, ces travaux lui sont inspirés par sa réflexion tant sur les effets de la castration, la « physiologie » des eunuques que ceux de la perversion sexuelle : « *les vrais [eunuques] sont remarquables par leur faiblesse, leur défaut d'activité physique et intellectuelle [...et] des déficiences analogues s'observent chez les hommes qui abusent du coït et de la masturbation*³⁹⁵ [BS1889a,c] ». Cette sorte de gaspillage de la sécrétion testiculaire ne permet plus à l'organisme de fonctionner normalement, car : « *les testicules fournissent au sang - soit par résorption de certaines parties du sperme, soit autrement - des principes qui donnent de l'énergie au système nerveux et probablement aux muscles* », d'où l'idée fondatrice de la médication orchitique d'injecter du sperme dans les veines de vieillards dont la sécrétion serait « épuisée ».

La préparation de l'injection

L'extrait testé s'obtient à partir de testicules et de canaux déférents de Chien broyés au mortier, dans un minimum d'eau (2 à 3 vol./poids) pour en faire sortir le « jus »³⁹⁶. Après dilution au 1/8ème, la suspension (un mélange de sang, du sperme, du suc de glande) est filtrée et sert à préparer l'injection, sans autre précaution particulière pour assurer la **stérilité** de la préparation injectable mais ce point sera rapidement revu à la suite des essais de Variot (1889) et plus tard, Brown-Séquard déclarera qu'il est impératif d'injecter le liquide après filtration sur un filtre de Pasteur³⁹⁷, pour ne pas faire courir un risque de septicémie au patient.

Dans sa première expérience, Brown-Séquard a préparé un extrait de testicules de Chien et 5 de Cobaye, préparés dans les mêmes conditions que *ci-dessus*, ce qui correspond en tout à 10 injections (dans les jambes). La quantité totale injectée correspond au 1/5ème du volume total du macérat avant filtration (BS, 1890). Par la suite, il conseillera d'utiliser des testicules de cobaye, de bélier ou de veau plutôt que celles de chien ou de lapin, qui sont plus souvent contaminés.

³⁹⁴ Sur Louis Pasteur (1822-1895), voir BC1963, Latour (2001). Sur l'Institut Pasteur, voir EU.

³⁹⁵ Sur les dangers supposés de ces pratiques, voir notre introduction et infra ; aussi Dechambre 1864

³⁹⁶ De fait, ce liquide provient de trois sources : « sang, veines testiculaires [...] tissu propre des testicules et du sperme contenu, y compris celui des canaux excréteurs » (BS1889a).

³⁹⁷ D'après un document postérieur « *Thérapeutique de guerre. Petit guide formulaire du médecin mobilisé, méthodes et formules de traitement* », Gandy, P. (Dr), 1916, il s'agit : « d'un filtre [à bougie] de porcelaine de Chamberland, dit filtre Pasteur », voir :

<http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k56187330/f72.image.r=%22filtre%20de%20Pasteur%22.langFR> (21/11/12)

-(a)- Le liquide testiculaire et ses effets

Reste à valider cette théorie par des expériences où Brown-Séquard sera son propre « cobaye » : ainsi après avoir testé l'innocuité de sa préparation sur un « *vieux chien* », il se l'injecte bien que ce geste soit douloureux³⁹⁸ ; et le résultat ne se fait pas attendre : âgé de 72 ans, fatigué au point de devoir se coucher de bonne heure, il retrouve dès la première injection, son « ancienne » vigueur coutumière, comme en témoigne aussi bien les mesures effectuées au dynamomètre³⁹⁹, l'augmentation de la « longueur » de son jet d'urine que ses possibilités de déféquer sans l'aide de laxatifs ou sa plus grande facilité de travail intellectuel.⁴⁰⁰ On pourra noter ici le mélange des genres pour la mesure de la performance : le dynamomètre - qui se veut un appareil scientifique - coexiste avec des critères dignes de ceux des médecins de l'Antiquité.

-(b)- « *Travail nutritif* » et effets des injections de liquide testiculaires

Au vu des effets des injections, la question se pose de savoir si : « *en répétant fréquemment et avec persévérance pendant de long mois les injections testiculaires [...] on arriverait à changer l'état des muscles, des nerfs, des muscles [ou] des centres nerveux* » (BS1889b).

De fait, le « travail nutritif » de l'organisme « *qui existe depuis l'état embryonnaire jusqu'à la mort de vieillesse est très certainement fatal et irréversible* » (id) mais comme les muscles qui, affaiblis après une maladie, peuvent retrouver un état normal, des changements liés à la vieillesse pourraient disparaître et dans ce cas, les injections de « liquide séquardien » **pourraient arrêter ou diminuer les transformations des tissus liés à l'âge.**

³⁹⁸ Cette problématique reviendra souvent dans les écrits sur l'opothérapie.

³⁹⁹ Pour une illustration de l'emploi médical de cet instrument vers 1890, voir in Rainal, 1905 <http://cnum.cnam.fr/CGI/sresrech.cgi?M9939/0292> (29/11/12). Cette firme, dénommée aussi Léon & Jules Rainal frères est citée près d'une vingtaine de fois comme auteur d'ouvrages sur les appareillages médicaux (29/11/12).

⁴⁰⁰ Plus précisément : Brown-Séquard observe un changement radical dans son état de santé : il peut travailler toute la journée et une fois rentré chez lui, se remettre à travailler sur ses mémoires, ce qui ne s'était jamais produit depuis 20 ans ! Malgré son âge, il peut : remonter les escaliers quatre à quatre, recouvrer sa force musculaire et la puissance de son jet urinaire, ce qui démontre que « *la puissance d'action de la moelle épinière sur la vessie a augmenté considérablement*, se remettre à déféquer normalement, sans recourir à « *une assistance mécanique ou à des lavements* », et faire son travail intellectuel plus facilement (BS1890).

Ce serait donc cette « *influence* » et cette action frénatrice qui expliqueraient l'action du liquide testiculaire dont la grande presse⁴⁰¹ va s'emparer pour en faire un soi-disant « *Elixir de longue vie* » au grand dam de l'inventeur qui s'en défend : « *je n'ai jamais ni par écrit ni par la parole, exprimé l'idée que ces injections [de liquide testiculaire] pourraient « réparer des ans, l'irréparable outrage* », j'ai seulement dit et je le crois encore qu'il est possible de « *réparer des ans les outrages réparables* » (BS1890).

-(c)- De nouvelles pistes

-Ainsi l'injection d'extrait testiculaire stimule la puissance des activités de la moelle épinière et du cerveau (action dynamogénique), comme c'est le cas lorsque se produit **une érection sans éjaculation** ; ces principes du liquide testiculaire⁴⁰² - « *influence la moelle épinière sur toute sa longueur* » mais on ignore quels sont ceux composant le suc (sang, vésicules séminales, sperme) qui agissent réellement, en conséquence, on peut légitimement se demander si le suc d'autres glandes à conduits excréteurs comme le rein, peut modifier le sang comme les glandes « *sanguines* » ? (BS1889b).

Sans répondre pour le moment à ces questions, Brown-Séguard ouvre de nouvelles pistes de travail comme l'emploi du suc ovarien chez la Femme et la détermination des constituants isolés de l'extrait testiculaire.

I-1-2 Vers le pourquoi et le comment des effets du suc testiculaire

Face aux retombés « médiatiques » (que nous examinerons par la suite) de ses premières communications, Brown-Séguard tient, dès 1890, à faire le point et à préciser sa pensée sur les effets et les vertus réelles de l'extrait testiculaire.

I-1-2-A La puissance dynamogénique des extraits : un argumentaire

Pour justifier cette notion, Brown-Séguard (1890) développe un argumentaire en plusieurs points que nous résumons ci – après :

-(a)- Les observations chez l'homme

⁴⁰¹ Voir, p ex, ces deux articles du « Gaulois » : <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k526900x.texte.langFR>, 1889/06/15 (Numéro 2482). : Samedi 15 Juin 1889 ; <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k526923r.texte.langFR>, 1889/07/08 (Numéro 2505). 8 Juillet 1889, voir aussi infra.

⁴⁰² Qui risquerait de ne pas franchir la paroi intestinale si l'on les administrait par voie orale, d'où la nécessité de les injecter (Brown-Séguard).

Aux yeux de l'illustre savant, il est clair que les hommes dont les testicules sont affectés par la maladie ou non descendus, « *sont bien inférieurs aux autres hommes* » de même que « *ceux qui abusent du coït ou souffrent de pertes séminales [...éprouvent] une grande diminution des forces physiques et morales* »⁴⁰³ alors qu'à contrario « *plus l'activité spermatique est grande, plus la puissance des centres nerveux l'est aussi* ».

Pour Brown-Séguard, cette perte de force est liée au fait que : « *le sang, à cause des émissions spermatiques fréquentes, ne contient pas en quantité suffisante les principes [« actifs »] que les testicules lui fournissent par résorption* », ce qui le conduit à attribuer à l'extrait orchitique un « *pouvoir* » dont il s'efforce de démontrer l'existence en multipliant affirmations et postulats validant, du moins à ses yeux, sa théorie. Ainsi écrit-il que : « *les hommes bien organisés de 20 à 35 ans [qui sont/restent] sans communication sexuelle ou sans dépense de semence [...] sont dans un état d'excitation s'accompagnant d'une activité mentale et physique - morbide peut être - mais très grande* » ou encore qu'on a pu observer, à plusieurs reprises, que la puissance physique ou intellectuelle diminue après le coït et remonte après, ce qui montrerait qu'aussi bien par excès que par défaut, la puissance dynamogénique est « *corrélée* » aux principes séminaux.

-(b)- Les observations sur l'animal

Dans la continuité des travaux évoqués dans sa biographie, Brown-Séguard, en injectant à des animaux malades, âgés et faibles, de l'extrait testiculaire d'animal jeune assure en avoir montré le caractère « *revigorant* »

-(c)- La négation de l'influence de l'auto-suggestion

Pour Brown-Séguard, ces observations montrent qu'il est « *évident que la puissance d'action des centres nerveux et surtout de la moelle épinière se sont notablement et rapidement améliorées* » sous l'influence de **la puissance dynamogénique** du liquide testiculaire,

⁴⁰³ Rappelons, que si ces affirmations peuvent faire sourire aujourd'hui, elles étaient dans l'air du temps, à l'époque où notre savant écrit (voir notre introduction). Plus précisément, dans le monumental *Dictionnaire Dechambre*, 1864, à l'article « *Spermatorrhée* » (c 1885), on peut lire : « *la spermatorrhée est une cause d'affaiblissement de l'organisme moins par la fatigue de l'ébranlement nerveux que par le fait de la déperdition de quantités considérables d'un liquide très riche en principes azotés et en éléments figurés [...]* Son état général devient celui d'un anémique névropathe [...] Toutes les causes de dépression du système nerveux et spécialement les excès de coït et l'onanisme peuvent amener la spermatorrhée » mais pour l'auteur de l'article « *Onanisme* » de ce même dictionnaire, les dangers n'existent que si l'onanisme est accompagné de véritables « *excès vénériens* », voir :

<http://www2.biusante.parisdescartes.fr/livanc/index.las?p=24&dico=dico&cote=extbnfdechambre&chapitre=onanisme&do=page> (15/11/12). Ce même dictionnaire indique que le somme (1836) de François Lallemand (1790-1853) sur les pertes séminales (spermatorrhée) est l'un des plus remarquables de la médecine de l'époque.

puissance d'autant moins contestable, qu'à l'arrêt des injections, on observe une perte de force graduelle, ce qui constitue « *une nouvelle preuve de l'heureuse influence [...] des injections [...] du liquide retiré des testicules* » (BS, 1890) mais face au scepticisme d'autres auteurs, Brown-Séquard n'a guère d'autres arguments que d'affirmer que tant cette décroissance de l'effet observé que les faits rapportés par d'autres observateurs ne peuvent être dus à **l'autosuggestion**, telle que l'a décrite D. Hack Tuke, (1884)⁴⁰⁴.

-(d)- Dynamogénie, travail nutritif et retour d'expériences

Mais, si le succès « marketing » de l'extrait est incontestable et stimule les appétits des contrefacteurs⁴⁰⁵, il manque une base théorique à l'action de l'extrait, base que le Maître va s'efforcer de trouver, hors du champ de l'autosuggestion qu'il dénie, en prétendant montrer que les effets observés sur l'organisme après l'injection du suc ou de l'extrait testiculaire ne sont pas dus à une simple stimulation des effets normaux de la sécrétion testiculaire⁴⁰⁶ mais à une augmentation de la puissance d'action de cette sécrétion liée

-d'une part, à **la dynamogénie**, changement rapide de dynamique,

-d'autre part, à l'amélioration du travail nutritif, une activation de ce travail⁴⁰⁷.

Au-delà de ses explications qui paraissent pour le moins alambiquées, Brown-Séquard (1890, p 13) sait aussi reconnaître les insuffisances de son discours : ainsi, refuse-t-il de discuter de la nature des substances contenues dans le suc testiculaire, faute d'expériences adéquates, et reconnaît-il que, bien que patents à ses yeux, les effets physiologiques du suc testiculaire sur l'homme sain, n'ont pas été déterminés.

Face aux attaques de ses adversaires et (peut-être) conscient de la faiblesse de son argumentation - qui ne comporte qu'une seule donnée quantitative : la mesure de la force au dynamomètre - Brown-Séquard justifie également l'efficacité de sa thérapeutique en évoquant, les essais conduits et publiés dans la presse scientifique par d'autres praticiens en

De fait les dangers de l'onanisme ont été surtout popularisé par Samuel –Auguste / Simon André Tissot (1728-1797) dans « L'Onanisme » (1775) ; voir aussi Vigarello (1999).

⁴⁰⁴ Sur Daniel Hack Tuke (1827-1895), voir Wikipedia.

⁴⁰⁵ Ainsi, dans Le Matin du 5 Décembre 1889, on peut lire cet encart : « *Santé, Energie, Jeunesse. Transfusion de la force, Perfectionnement de la méthode Brown-Séquard Les PILULES DE TAUREAU du Dr de Lignières centuplent la force vitale, ressuscitent tous tes organes, guérissent radicalement toutes les maladies aiguës et chroniques,* ».

⁴⁰⁶ L'injection ne supplée pas une quelconque défaillance sécrétoire et « *les animacules spermatiques ne participent [pas]* » à l'effet du suc injecté (Brown-Séquard).

France (Variot, 1889 ; Villeneuve, 1889) ou à l'étranger (Brainerd, Hammond, Loomis, 1889 aux Etats-Unis, Suzor etc), travaux que nous commentons ci-après.

Ces essais montrent aussi le caractère assez universel de la méthode séquardienne qui permet de traiter plusieurs sortes de « débilites » : Brainerd et Suzor prétendent avoir obtenu la guérison d'alcooliques ou d'opiomanes et avoir revigoré les **femmes** comme les hommes, ce qui interpelle notre savant car il ne se l'explique guère de prime abord. Aussi, s'interroge-t-il sur le rôle d'un éventuel liquide testiculaire résiduel « post coïtal » présent en quantité au moins aussi importante que celle injectée à la patiente ou sur celui de la « *dynamisation* » par le suc (BS, 1890, p 19).

Manifestement, face à un effet inattendu, notre savant ne se démonte pas et a réponse à tout et les échecs de la nouvelle thérapeutique ne peuvent être dus qu'à la durée insuffisante du traitement : ici, persévérer est bien.

-(e)- Suc testiculaire et Spermine de Poehl : le point de vue de Brown-Séguard

A la suite des travaux de Brown-Séguard, de nombreux chimistes d'Europe et d'Amérique s'interrogent sur la nature, chimique ou autre, du principe « dynamogène » à l'origine des effets observés. Certains comme Poehl⁴⁰⁸ et plusieurs autres, pensent que la substance chimique cristallisable mal connue dite spermine (ou spermatine)⁴⁰⁹ pourrait : « *être le principe actif de la solution du suc que j'extrait des testicules et des canaux déférents d'animaux venant de mourir [... mais combien même] la spermine de Poehl serait douée de propriétés analogues à celle du liquide testiculaire tel qu'on la prépare au Collège de France, il ne serait pas démontré que c'est à ce principe cristallisable qu'est due la puissance de ce liquide [...]* » (Brown-Séguard, cité in Goizet, op cité, p 271).

⁴⁰⁷ Pour Brown-Séguard (BS1890), les agents physiques, comme les substances médicamenteuses ou les poisons, produisent, sur l'organisme deux sortes d'effets qui s'opposent soit une stimulation suivie d'une mise en jeu de la partie irritée, soit un accroissement suivi d'une diminution de la puissance d'action.

⁴⁰⁸ Sur le chimiste et pharmacien Alexander Wassiljewitsch Poehl ou Al. Von Poehl (St Pétersbourg, 1850 - Berlin, 1908), auteur de près de 150 ouvrages, voir Wikipédia (en allemand).

⁴⁰⁹ Poehl, A von, « *Spermin, cin neues stimülans* ». Satnt-Petersburg, 1890 (Brown-Séguard, in Goizet, op cité) ; voir aussi ce que nous en disons à propos de la réception de travaux séquardiens aux EU. Trouvée à l'origine dans le sperme, la spermine (voir MI1989) - dont le nom est aussi associé à celui de Charcot - est, selon Poehl, présente dans la plupart des organes, le sang, les leucocytes ; en injection, elle agirait dans l'organisme : « *comme un ferment d'oxydation [... qui] facilite la défense contre les auto-intoxications naturelles et les intoxications microbiennes, infectieuses (...)* » (Mossé, 1898p 39). Pour un point de vue plus actuel, voir Giraud-Tassy, Marie, *Contribution à la biochimie de la spermine et de la spermidine, données analytiques et application à la détermination des catinoïdes dans les tissus d'animaux normaux et soumis à des anémies expérimentales*, Thèse Pharm. Marseille, 1966.

En effet, pour préparer cette spermine, ces auteurs : « *emploient le sperme total, c'est-à-dire les animalcules spermatiques, les cellules dont ils proviennent ainsi que le liquide dans lequel se trouvent ces éléments anatomiques* » et rien n'indique l'origine précise de cette spermine alors que le liquide séquardien, soigneusement filtré, ne comporte aucun « *élément figuré* » visible au microscope et ces éléments « *n'ont donc rien à faire avec la puissance dynamogénique du liquide du Collège de France* » même si des injections de sperme entier ont pu « *rappeler à la vie, à trois reprises différentes, la femme d'un jeune médecin* » et de fait, si, comme le pense Brown-Séguard, « *le principe actif du liquide [...testiculaire] est le même [que celui] qui provient par résorption du liquide spermatique dans les testicules, dans les vésicules séminales et dans les conduits déférents [...], ce principe ne peut [...] pas consister en une substance que l'on trouve partout, non seulement chez l'homme, mais aussi chez les femmes atteintes d'anémie ou de leucocythémie* » (cité in Goizet, op cité, p 271).

En conclusion, il apparaît que ni les sels de spermine identifiés par Charcot et d'autres ni la spermine isolée par Poehl n'ont de pouvoir équivalent au principe actif du suc testiculaire dont la nature chimique reste à déterminer⁴¹⁰.

I-2 La réception des premiers travaux de Brown-Séguard dans le monde

Malgré des moyens de communications assez rudimentaires, les premières publications séquardiennes (1889) soulèvent un exceptionnel enthousiasme mondial, particulièrement marqué dans « *la presse politique⁴¹¹ des deux mondes* » au grand dam de Brown-Séguard (BS

⁴¹⁰ Sur ce point, voir la présentation historique qu'en fait Dixon quelques années plus tard : Dixon, Walter E « A note on the physiological action of Poehl's spermine » *J Physiol.* 1900 [August 29]; 25(5): 356–363 ; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1516704/?page=1>. Aussi du même : « The composition and action of orchitic extracts », *J Physiol.* 1901 [February 28]; 26(3-4): 244–276, où il s'efforce à l'aide d'une impressionnante batterie d'essais de déterminer le « principe actif » de l'extrait orchitique. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1540515/?page=1> (23/12/12). Sur Walter Ernest Dixon (1871-1931), voir Wikipedia. Sur Jean-Martin Charcot (1825-1893), voir BC1963.

⁴¹¹ Par ce terme, Brown-Séguard entend la presse « Grand Public » comme en France Le Figaro ou Le Matin. Ainsi dans le Figaro 1889/07/09, on peut lire une soi-disant histoire drôle où une jeune fille suggère au Baron qui lui fait la cour d'aller voir le docteur Brown-Séguard, voir <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k280816d.r=brown-seguard.langFR> (16/11/12). De même, dans Le Matin du 4 Juillet 1889, on peut lire : « *L'élixir de longue vie, essayé par M. Brown-Séguard sur lui-même, a fait beaucoup de bruit. Disons à ce sujet, qu'à la deuxième séance de la Société de biologie, un des membres de la Société, M. Variot, a donné connaissance de plusieurs expériences qui corroborent celles de M. Brown-Séguard* ». Dans le n° du 21 Novembre 1889, pour la présentation d'une piécette de théâtre, on peut lire : « *Le prologue se passe chez un rival de M. Brown-Séguard, [on] amène au praticien un vieux bonhomme cassé et ratatiné qu'il s'agit de transformer en compère moderne et présentable. Grâce au sang d'un coq transfusé dans la veine du compère [...], celui-ci redevient pimpant, allègre et lesté, il offre le bras à sa commère et ils partent*

1890, p.12), parfois relayé par des acteurs inattendus et des contradicteurs⁴¹². Tous ces contributeurs s'emparent d'autant plus facilement du sujet qu'il peut paraître scabreux, souvent en l'embellissent et en font une nouvelle fontaine de Jouvence, proclamations qui, associées à la notoriété de Brown-Séguard, font de l'injection séquardienne un succès tel que des milliers d'essais seront effectués sans que pour autant les résultats en soient exploitables, car il n'y aura que peu de d'observations émanant de médecins ou d'autres injecteurs publiés dans la presse scientifique. Mais celles-ci, « *dignes de foi* », vont servir à Brown-Séguard pour valider sa méthode et à l'étendre au traitement d'affections diverses, et ce sont ces témoignages qui proviennent aussi bien de France que de l'étranger que nous présentons ci-dessous.

I-2-1 La réception dans le milieu non médical

Outre des articles de la presse politique déjà évoqués, les « supposées » proclamations de Brown-Séguard font aussi les délices des conférenciers et hommes de théâtre : ainsi Mme Marie Huot⁴¹³ fait une conférence en avril 1890 pour fustiger le « *grand vivisecteur* » qui, refusant de prendre sa retraite pour pouvoir conserver son salaire, fait cours devant des « amphes » vides, alors qu'il est l'objet d'une enquête de l'Académie des sciences. Mais cela n'arrête pas l'éloge massif de la presse et l'enthousiasme du public qui souhaiterait, dit-elle, lui dresser une statue place de la Concorde... Le milieu artistique n'est pas à la traîne : Antony Mars s'inspire de l'aventure séquardienne dans « *Les vieux Maris* », le célèbre G. Feydeau (1890) lui consacre une piécette et L. Xanroff⁴¹⁴ une chanson.

A l'étranger, si la méthode séquardienne est condamnée par une assemblée d'évêques en Grande Bretagne, elle est acceptée bruyamment aux Etats-Unis – pays où sévissent « *médicastres et charlatans* » disait Brown-Séguard – où elle provoque un massacre de lapins et de « moutons » (Huot, 1890).

pour Paris ». Pour le cas des pays anglo-saxons, voir notre introduction bibliographique, en particulier Borell, aussi infra.

⁴¹² On peut noter avec Goizet que si un certain nombre d'ignorants et de savants sceptiques manifestent en France sarcasmes et ignorance face à cette importante communication, c'est sans doute parce qu'il s'agit de testicules et non de glandes salivaires ou du pancréas, cela explique que ces détracteurs n'y voit qu'un aphrodisiaque inventé par un savant atteint de « *folie érotique* » (Goizet 1891, p 22) alors qu'à l'étranger, de nouvelles expériences sont entreprises immédiatement.

⁴¹³ Sur Marie Huot (1846-1930), alors Présidente de la Ligue Populaire contre la Vivisection, voir http://traditionalistblog.blogspot.fr/2010/12/date-of-death-of-marie-huot_15.html (01/12/12)

⁴¹⁴ « Les Vieux maris, comédie-vaudeville en 3 actes. [Paris, Renaissance, 3 février 1890.] » Paris : Tresse et Stock, 1890 In-18, 163 p. Sur Mars, Antony (1861-1915), auteur dramatique, voir notice BNF. Sur Georges Feydeau (1862-1921), voir EU. Sur Léon Xanroff (1867-1957), voir Wikipedia.

I-2-2 Les premiers essais thérapeutiques et leurs échos dans le milieu scientifique et médical

-(a)- La Société de Biologie et les premières polémiques

Lors de ses interventions devant **la Société de Biologie** (1889), Brown-Séquard se voit objecter deux points :

-les effets observés ne sont qu'un effet de sa propre imagination (autosuggestion)

-ces effets ne sont dus qu'à une « *irritation* » traumatique provoqués par l'injection, concept singulier mais soutenu par plusieurs auteurs à l'époque⁴¹⁵, objections que Brown-Séquard balaye en argumentant que les mêmes effets sont rapportés par d'autres que lui et que les effets diminuaient puis cessaient à l'arrêt des injections, ce qui, semble-t-il, en convaincra quelques-uns mais n'empêchera pas les controverses postérieures.

Les essais de G. Variot (1889) publiés, dès le 5 juillet dans les C. R. de la Société de Biologie⁴¹⁶, très peu de temps après les articles princeps de Brown-Séquard, concernent trois patients affaiblis, âgés de 55 à 65 ans, auxquels Variot a injecté (à 2 ou 3 reprises) du liquide obtenu (après décantation) par broyage, avec un peu d'eau de testicules de lapin et de cobaye mais présenté aux patients comme un simple fortifiant : ces derniers retrouvèrent une meilleure condition⁴¹⁷ et se dirent satisfaits du traitement.

Ces faits permettent à Brown-Séquard d'argumenter que les effets observés sont bien dus à **l'action dynamogénique** du liquide sur les centres nerveux et particulièrement sur la moelle épinière et non à une **quelconque autosuggestion** et de préciser, en réponse aux nombreux courriers reçus, que ce traitement convient aussi bien à des « débilites » liés à l'âge (comme dans son premier essai) que dans celles liées aux pertes séminales, aux désordres testiculaires ou aux excès vénériens, spécialement ceux qui surviennent à un âge avancé.

-(b)- L'Académie de médecine

⁴¹⁵ Intervention du [Dr] Dumontpallier, membre de S. d. B, qui rapporte avoir rappelé à la vie deux malades en leur injectant un mélange de chloroforme et d'éther avec des survies de quelques jours pour l'un et quelques années pour l'autre. Il s'agit certainement de Victor Alphonse Amédée DUMONTPALLIER (1826-1899) ; voir BIUM. Les effets d'injections essentiellement salines seront discutés par la suite (§ 1895-1905).

⁴¹⁶ C R Ste Biol du 05/07/1889, p 451, cité [en anglais] dans plusieurs journaux anglophones comme *Science* (New York, N.Y.) 1889 Aug 2; 14(339): 83-4 ou le BMJ, 1889, v2 n1488 (Jul. 6, 1889), 29 aussi in Dunbar, (1889, p 43). Sur Gaston Variot (1855-1930), voir BIUM.

⁴¹⁷ Variot note une excitation génitale dans 2 cas sur 3. Par la suite, Variot traitera un confrère dont l'état sera très amélioré (BS 1890).

La réaction des membres de l'Académie de médecine, telle qu'elle transparait dans certaines communications où les travaux de Brown-Séquard sont évoqués est plus mitigée et c'est surtout son rôle d'éveilleur ou d'initiateur qui est mis en exergue : ainsi Lancereaux⁴¹⁸ (1891), après avoir noté le caractère « *bizarre* » de la théorie séquardienne écrit : « *Mais dans ces derniers temps, M. Brown-Séquard et M. d'Arsonval ont étudié les organes qui paraissent ne servir à rien, les capsules surrénales, la rate, la thyroïde. L'ablation de ces organes amène une perturbation profonde dans l'économie. On le savait pour la glande thyroïde. Aujourd'hui, se pose une question générale : l'influence de ces divers organes, de rôle inconnu, sur la nutrition* ». Un peu plus tard, C. Paul (1892), qui se fait l'apôtre de la « transfusion nerveuse », théorie quand même inspirée des concepts séquardiens, après avoir exposé la situation (1892), s'exprime en ces termes : « *Ce récit [séquardien] tenait du merveilleux, et s'il n'eût été fait par un homme dont la haute valeur scientifique et l'habileté expérimentale ne sont contestées par personne, on n'y aurait pas ajouté foi. Le monde médical scientifique resta froid et fit ses réserves. Mais la nouvelle de cette déclaration, transmise aux journaux à sensation, fit une profonde impression sur le public. Plus d'un vieillard se réjouit en apprenant que la formule de l'eau de Jouvence était retrouvée* » et poursuit en faisant part de son scepticisme vis-à-vis du concept de **dynamogénie** : « *Mais les savants restèrent sceptiques, et j'avoue que je fus du nombre. Je dois confesser que je n'ai jamais pu m'assimiler la théorie de M. Brown-Séquard sur la dynamogénie; car, dans la nature, rien ne se crée ni ne se perd; la loi est aussi fatale pour les forces que pour la matière, et si l'on apporte de la force, il faut l'avoir empruntée quelque part* » (id). Par la suite, C. Paul amendera son jugement en mettant la médication testiculaire parmi les quatre méthodes à base de liquides organiques (dont la sienne) qui ont un intérêt médical. Mais les contestations les plus fortes viendront d'auteurs qui soutiendront que l'action du liquide testiculaire ne diffère pas de celle due à l'injection de solutions salines appropriées (voir infra).

-(c)- Les journaux médicaux de province

Publié, dès août 1889, dans « *Marseille Médical* » par L. Villeneuve (1889)⁴¹⁹, cet article – qui témoigne de la rapidité de diffusion de sa méthode – et est invoqué par Brown-Séquard (1890)

⁴¹⁸ Sur Etienne Lancereaux (1829-1910), voir BC1963, Chast, 2002

⁴¹⁹ Louis André Félix Villeneuve, est professeur à l'École de Médecine de Marseille (Goizet, 1891). De fait, bien qu'auteur de l'article, il ne fait que rapporter les observations d'autres médecins.

pour justifier certains de ses dires - traite des effets d'injections d'extraits de testicules et **d'ovaires** chez des malades hospitalisés, atteints **de troubles divers**.

Si la revendication du caractère dynamogénique de l'extrait testiculaire a conduit les expérimentateurs à le tester sur des patients « *débilités*⁴²⁰ », l'emploi de l'extrait **ovarien**⁴²¹ semble résulter de la seule initiative des expérimentateurs et de leur seul désir de « voir » car, sinon comment expliquer son administration à un homme⁴²² ?

Des cas traités et des résultats obtenus dans des affections diverses⁴²³, on ne peut guère tirer de conclusions particulières sur l'efficacité du traitement séquardien dans telle ou telle maladie mais on peut comparer l'efficacité selon la nature de l'extrait:

Tableau 3 : Efficacité de la méthode séquardienne selon la nature de l'extrait (Villeneuve, 1889)

Nature injection	Nb de cas	Succès	Echec	Douteux
Testicules (chien)	2	2	0	
Lapin	2		2	
Ovaire (Cobaye)	5	2	2	1 (chez un homme)

Sur 11 cas, on observe 7 insuccès et seulement 4 résultats positifs – soit à peine 36 %, ce qui est loin de confirmer les commentaires enthousiastes de Brown-Séguard sur l'efficacité de sa méthode.

Il est vrai que l'absence de méthodologie - que l'on retrouvera par ailleurs - et de suivi médical – 1 ou 2 voire 3 injections seulement chez un patient qui « disparaît » dans la nature - rendent, à nos yeux, ces résultats pour le moins aléatoires et c'est, sans doute, pourquoi Villeneuve, plus prudent que « l'inventeur », n'en tire pas de réelles conclusions.

-(d)- l'utilisation du sperme humain

⁴²⁰ Selon Dechambre, (op cité), ce terme renvoie à un « trop faible degré d'énergie vitale ».

⁴²¹ **Le liquide organique injecté** est préparé selon des indications de Brown- Séguard (1889) donc injecté non stérilisé : les testicules - **et les ovaires** - prélevés sont broyés au mortier, chauffés au Bain-Marie et additionnés de 10 à 20 cm³ d'eau, filtrés sur papier; le filtrat est administré en injection sous – cutanée.

⁴²² Si cette démarche peut nous surprendre, elle semble assez répandue à l'époque : en l'absence de traitements efficaces, le médecin estime, probablement, avoir le droit de tester toute thérapeutique non nuisible et ce même à l'insu du patient, surtout s'il est hospitalisé. Sur ce point, voir Bonah, 2007 ; Marks, 1999.

⁴²³ Résumés dans le tableau « *Villeneuve, 1889, ax* » en ANNEXE.A.

Comme nous l'avons vu, on a pu attribuer le rejet du liquide testiculaire en Grande-Bretagne à la nécessité de recourir à la masturbation pour la collecte du liquide testiculaire sans que nous ayons retrouvé d'autre origine de cette assertion qu'une simple allusion faite par Brown-Séquard dans un texte où il indique que le Dr Gley⁴²⁴ lui a rapporté qu'un jeune ami médecin a injecté à sa femme : « *tombée dans un état d'excessive faiblesse et de dépression* » son propre sperme, - recueilli, après le coït, dans un ballon de baudruche, et non dilué- en injections sous-cutanées qui la remirent d'aplomb en quelques heures, à tel point que, quelques jours après, cette dame pouvait encore visiter l'Exposition universelle.

Néanmoins, précise aussitôt Brown-Séquard, l'utilisation du sperme (contenant les animalcules)⁴²⁵ n'apporte aucun effet supplémentaire par rapport au suc usuel – et « *il n'y a donc pas de raison pour se servir plutôt de sperme humain que d'un suc extrait de testicules d'animaux, excepté que plusieurs femmes pourraient avoir une répugnance invincible contre ce dernier liquide, tandis qu'elles accepteraient une injection de liqueur séminale de leur mari* » (Brown-Séquard, 1890 in Goizet, op cité , p 156).

C'est, peut-être, une large diffusion de cet unique essai - modifié pour les besoins de la cause ? - qui a pu contribuer à générer la « répugnance » britannique vis-à-vis de la médication séquardienne.

-(e) -L'injection de suc ovarien chez la femme

Ce problème – qui s'est posé rapidement - est évoqué succinctement par Brown-Séquard qui rapporte les expériences d'une femme-médecin d'origine américaine (diplômé de la Faculté de Paris) qui faisant « *des recherches sur un grand nombre de femmes [atteintes de troubles divers...] s'est servie d'ovaires de lapines, presque aussitôt après avoir retiré ces organes de l'abdomen d'animaux vivants pour préparer un suc ovarien suivant la méthode décrite pour le suc testiculaire [...avec filtration sur filtre Pasteur ou papier...et l'injecter] en conditions antiseptiques* » et poursuit en affirmant « *que [si] le suc ovarique agit comme le suc testiculaire, [... par une influence dynamogénique exercée sur les centres nerveux ...] mais avec moins de puissance [...] les faits déjà très nombreux et qui sans cesse s'accroissent, montrent que c'est le suc testiculaire qui devrait toujours être employé comme agent*

⁴²⁴ Voir « *Archives de physiologie [1890]* » in Goizert, op cité p 156. Il pourrait s'agir du célèbre physiologiste Eugène Gley ou d'un homonyme.

⁴²⁵ Brown-Séquard précise que l'innocuité de cet éventuel procédé devrait être vérifiée préalablement sur des animaux.

dynamogénique chez la femme comme chez l'homme » (Brown-Séquard in Goizet, op cité, p.173-5). Ainsi, selon ce texte, le suc ovarique n'aurait pas de spécificité sexuelle.

1-2-3 La réception des travaux de Brown-Séquard aux Etats-Unis

Certes, il peut paraître curieux de mesurer l'impact des premières publications séquardiennes à travers un ouvrage (Dunbar, 1889)⁴²⁶ que Brown-Séquard a cosigné, mais ce texte comporte en « supplément » des indications précieuses comme les reproductions d'articles parus dans la presse médicale locale quelques temps à peine après ses premières communications de Brown-Séquard, ce qui justifie que nous le présentions ici.

-(a) L'impact sur le public

D'une façon générale, les médecins s'insurgent contre la place prise dans la presse « Grand-Public » par le soi-disant « Elixir de Vie », comme l'écrit (en substance)⁴²⁷ l'un d'entre eux : « *après la secousse engendrée par la découverte de Koch, le monde médical est à nouveau interpellé par les proclamations séquardiennes que le grand public considère comme un Elixir de Vie mais sur les effets duquel les rapports des médecins divergent notablement* ». « *La presse « séculaire », jour après jour, regorge de commentaires, interviews et autres déclarations sur ce traitement prometteur et les goûts du public sont flattés jusqu'à la nausée et nous médecins sommes contraints de nous interroger : comment cela ? Pourquoi ces discussions sur un sujet normalement tabou ? S'il est traité délicatement, il n'en excite pas moins l'imagination des lecteurs qui veulent savoir de quoi il retourne face à ce nouveau business et envahissent les cabinets médicaux pour connaître l'avis de leur praticien* ». Et cet afflux a des conséquences inattendues : « *jamais jusqu'à ce moment, le corps médical n'avait réalisé que plus de la moitié des consultants hommes croyaient leur organes génitaux très en dessous de la normale et que leurs propriétaires étaient prêts à accepter une opération chirurgicale mineure et souffrir pour avoir un petit espoir de remonter leur standard à un niveau qui les satisferait* »

⁴²⁶ Ce livre qui est disponible (libre de droits en ligne) comporte 3 parties : (1) une (auto)biographie de Brown-Séquard, avec portrait mentionnant sa qualité de « Fellow of Royal Society (FRS »), et un extrait de la liste de ses travaux antérieurs, (2) la présentation des trois communications de Brown-Séquard à la Société de Biologie en 1889, d'après un article paru dans «The Lancet» du 20 juillet 1889 (y compris, le C. R. des essais de Variot), (3) un « supplément » reprenant les articles de presse américaine. Voir <http://ebooks.library.ualberta.ca/local/elixiroflifedrbr00dunbuoft> (24/11/12). Pour un autre point de vue, voir Borell (1976a).

⁴²⁷ « *Cincinnati Lancet Clinic* », (17/08/1889) cité in Dunbar (1889, p 90).

Mais cet engouement peut avoir des effets sur la structure de l'organisation médicale : « *la découverte récente que les maladies mineures des femmes étaient dues aux dysfonctionnements utérins ou connexes amena l'essor de la gynécologie comme une spécialité à part entière et désormais nous devons conduire nos patients hommes à la porte du spécialiste des maladies génitales du mâle* » et de conclure « *la transfusion du fluide vital de l'animal à l'homme devra être investiguée et son utilité prouvée ou alors cet Elixir devra être relégué au rayon des rêves évanouis* » mais, en attendant « *la meilleure part du soi-disant Elixir de Vie sera la création d'un corps de spécialistes des maladies génitales mâles* ».

-(b)- Travaux de médecins et scepticisme

Pour ce qui est des effets proprement dits de la liqueur séquardienne, les médecins états-uniens paraissent moins enthousiastes que leurs confrères français et certains n'y voient qu'un retour à la médecine médiévale⁴²⁸, comme nous allons le voir maintenant.

Dans une contribution que le rédacteur du journal juge remarquable⁴²⁹, le médecin New-Yorkais, Henry P. Loomis expose les résultats qu'il a obtenu chez 10 patients âgés (5 informés et 5 non informés de la nature de l'extrait) traités par injection⁴³⁰ de « *fluide testiculaire* » : le fluide – qui doit être utilisée avec prudence - exerce bien une **action tonique ou revigorante** « **inexpliquée** » temporaire sur les centres nerveux - non suivie de dépression comme avec d'autres stimulants - qui peut être bénéfique dans certains cas. Mais, aux yeux de l'auteur, l'attribution des effets à des « *modifications nutritives* » pouvant compenser les troubles musculaires observés chez le patient, comme le fait la théorie séquardienne, reste une hypothèse controversée qui demande des expérimentations complémentaires pour être ou non confirmée.

Rapportant des cas plus ou moins nombreux, d'autres médecins paraissent plus ou moins enthousiastes ou convaincus : si Brainerd (in Dunbar, 1889) à Cleveland, publie d'abord vingt-cinq observations (dont cinq chez des femmes) avec des résultats presque tous favorables obtenus (comme pour les autres expérimentateurs états-uniens, avec du suc

⁴²⁸ Ce retour est aussi dénoncé en Grande Bretagne, voir § Introduction.

⁴²⁹ « *Medical Record* », 24/08/1889 cité in Dunbar (1889, p 81), ces travaux sont aussi cités par Brown-Séguard dans ses publications en France comme justificatif de sa thérapeutique.

⁴³⁰ Sur le Pr Henry P. Loomis (1859-1906), voir WIBS. C'est sans doute pour éviter certaines réactions physiologiques parasites que les patients ne sont pas informés. L'auteur précise qu'en opérant proprement, il n'y a pas de danger de septicémie.

testiculaire de « mouton ») puis, plus tard, deux cents autres⁴³¹, d'autres médecins se contentent apparemment de quelques cas pour se faire une opinion que l'on peut supposer favorable⁴³².

Par contre, des praticiens, sceptiques au départ, ont plus ou moins changé d'avis au vu des résultats obtenus : ainsi Wm A. Hammond⁴³³ (in Dunbar, 1889), d'abord méfiant vis-à-vis des vertus de la liqueur séquardienne, estime, après avoir réalisé plusieurs expériences - qui semblent conforter les assertions séquardiennes - que celles-ci doivent être poursuivies pour que l'on puisse en tirer des conclusions valables.

Enfin d'autres, s'ils s'insurgent contre ceux qui traitent Brown-Séquard de « radoteur », laissent percer leur scepticisme sur l'effet de la liqueur séquardienne dans la sénilité, tout en reconnaissant qu'elle peut avoir un effet stimulant, valable et puissant, utilisable dans des affections qui ne répondent pas aux autres stimulants : c'est la position, semble-t-il, d'un ancien collaborateur de Brown-Séquard, Ernest Laplace⁴³⁴, qui estime que le physiologiste français est en pleine possession de ses moyens, que son opinion doit être respectée et sa théorie examinée avec impartialité mais il n'en demeure pas moins qu'avec l'âge, le déclin est aussi inévitable que la ronde des saisons et que, malgré de nombreuses tentatives, rien n'a pu être découvert pour prolonger la vie.

-(c)- Adversaires et controverses

Si nous devons rapporter une preuve de l'honnêteté de Brown-Séquard (et de son éditeur), ce qui suit en serait un bon exemple : en effet à, plusieurs reprises, on trouve dans « *The Elixir of*

⁴³¹Nombre porté ultérieurement à 200 dont 9 femmes (Brainerd, 1889). A noter le travail de Fell, George E. "Microscopical Examination of and Experiments with Glandular Secretions According to Method of Dr. Brown Sequard" in *Proceedings of the American Society of Microscopists*, 1889, Vol 11, p 155-159 qui a utilisé des testicules d'agneau puis de "veau" avec des résultats contradictoires : <http://www.jstor.org/stable/3220418?seq=2> (13/12/12).

⁴³²Comme un certain Purman (Indianapolis) qui a injecté (seulement 2 h après la tuerie et en présence de deux témoins dont un médecin,) à un patient (50 ans) atteint de « débilite » et volontaire, un liquide filtré, préparé à partir de testicules (prélevés directement sur un agneau du parc à bestiaux) : laissé abattu dans la salle d'attente, il peut rentrer chez lui et monter deux volées d'escalier, 4 h après l'injection et se trouve revivifié (cité in New York « *Sun* », Dunbar, p 99) ou John W. Palmer de Détroit qui obtient des résultats remarquables sur deux patients de 60 et 70 ans en opérant dans des conditions antiseptiques avec des animaux en bonne santé (cité in Boston « *Globe* » Dunbar, 101)

⁴³³ Cité in « *JAMA* », Chicago, (21/0/12) (Dunbar, 1989) ; Hammond - qui utilise un liquide soigneusement filtré à base de testicules d'agneau- est aussi cité par Brown-Séquard pour conforter ses dires. Mais ce même Hammond avait estimé auparavant qu'en portant suffisamment d'attention à ses besoins physiques et mentaux, il n'y avait pas de raisons physiologiques à ce que l'homme meure...

⁴³⁴ Cité in « *Times & Register* » (1/08/1889; Dunbar, p.86). Sur Ernest Laplace (1861-1924) qui fut élève de Pasteur, voir WBIS.

Life » des articles qui contredisent les effets bénéfiques de sa liqueur. Ainsi un article comme celui de Loomis (voir supra) n'est certes pas passé inaperçu et le même jour, ce journal reproduit un article⁴³⁵ qui dénigre les travaux de Brown-Séquard en ironisant sur les vertus qu'il attribue aux testicules : « depuis 20 ans, Brown-Séquard semble croire que les testicules ont, dans certaines conditions, une valeur autre que celle nécessaire à l'imprégnation de l'ovule, en particulier de rajeunir les personnes âgées. Cette idée continue à germer dans le cerveau de l'érudite mais excentrique physiologiste comme le montre ses travaux sur les greffes de tissus testiculaires⁴³⁶ et maintenant ses communications à la Société de Biologie de Paris : ainsi pense-t-il avoir découvert une sorte « d'Elixir de Vie » dont, cependant, la formulation – à partir de testicules broyés de jeunes animaux - est plus simple que celles des élixirs moyenâgeux comparables. Mais Brown-Séquard ne semble guère avoir convaincu ses auditeurs comme en témoigne le scepticisme et les objections de personnalités comme Dumont-Pallier et Féré⁴³⁷ ». La position de la Société de Biologie est aussi implicitement critiquée : « la Société n'a pas discuté ces résultats suffisamment sérieusement pour se demander ce qu'il en serait des injections de liquide ovarien chez le mâle et du suc testiculaire chez la femelle », et l'auteur de conclure abruptement en faisant allusion encore une fois à ce que colporte la presse américaine : « Plus tôt les lecteurs des quotidiens - et surtout les septuagénaires – comprendront qu'il n'y a aucun moyen de combattre le vieillissement⁴³⁸, mieux cela sera » (note du 15/08/1889, citée in Dunbar, 1889).

D'autres médecins vont jusqu'à considérer l'Elixir comme un simple bouillon de culture voire un poison : ayant examiné la fameuse liqueur au microscope, l'un d'entre eux s'avoue : « réticent dès l'abord et surtout face aux proclamations miraculeuses qui s'étalent ad nauseam dans la presse » et poursuit, après avoir procédé à plusieurs expérimentations : « j'ai pu confirmer ma conviction [d'inefficacité] vis-à-vis de cet « Elixir de Vie » qui est plus un liquide vivant qu'un liquide de vie et dont même les préparations récentes paraissent souvent abondamment contaminé par la flore microbienne⁴³⁹ ».

Un autre expérimentateur n'est guère plus tendre en écrivant (en substance) : « cette théorie [séquardienne] est opposée à toutes les lois de la physiologie et de la chimie : pire, ces injections relèvent d'un procédé dangereux et il est temps pour la réputation des médecins, de

⁴³⁵ Paru précédemment dans le « *Boston Medical & Surgical Journal* » (11/07/1889), cité in Dunbar.

⁴³⁶ Voir notre biographie.

⁴³⁷ Sur Amédée Dumont-Pallier /Dumontpallier (1826-1899), voir note supra. Il s'agit probablement de Charles Samson Féré (1852-1907), voir BIUM, WBIS.

⁴³⁸ Même si certains produits peuvent agir comme stimulants ou nutriments, ils n'ont aucune action contre les dégénérescences liés à l'âge (auteur).

désapprouver ces expériences d'introduction d'un violent poison dans l'organisme ». Et de poursuivre : « *si l'on chauffe la mixture pour éviter la contamination, elle perd son efficacité si tant est qu'elle n'en ait jamais eue. Ce liquide n'a aucune action et ceux qui l'ont testé n'expliquent nullement les résultats obtenus, on en revient à la médecine du Moyen Age* » et de conclure sur l'inutilité de ce genre de pratiques : « *Les gens ne vivent pas plus vieux qu'auparavant et la plus grande longévité observée est due au progrès des sciences sanitaires et au plus grand soin que les gens prennent d'eux-mêmes*⁴⁴⁰ ».

-(d)- Méthode séquardienne et firmes pharmaceutiques

Si dans la France de 1889, la diffusion du liquide testiculaire reste, sauf exception, très artisanale, il n'en paraît pas de même aux Etats-Unis⁴⁴¹, où une firme pharmaceutique –non dénommée- se vante⁴⁴², à peine deux mois après la publication séquardienne, non de fournir en quantité le dit liquide mais d'en avoir isolé le principe actif : « sous forme concentrée » à savoir la « vieille » spermine⁴⁴³, alcaloïde cristallisable qui, bien que normalement présent dans l'organisme et particulièrement dans les testicules, présente, à juger par les tests effectués par la firme, les mêmes propriétés que le liquide séquardien⁴⁴⁴ sans en avoir les inconvénients puisqu'on peut l'administrer sous forme d'un sel cristallisé.

Pour justifier sa production, la firme se fait le défenseur de Brown-Séquard et de ses affirmations qui n'ont pas encore été contredites par des expériences probantes⁴⁴⁵ mais, au contraire, sont confirmées presque chaque jour par des expérimentateurs sérieux et non par des laudateurs inconséquents qui sévissent dans une « presse laïque » [lay press] avide de sensationnel. De même, beaucoup de charlatans qui ne visent qu'à servir leurs propres intérêts cherchent à jeter le discrédit sur la physiologie et la pathologie expérimentales et leurs

⁴³⁹ A. Shaw in « *Weekly Medical Review* » (17/08/1889).

⁴⁴⁰ Allen McLane Hamilton (New York), cité in Dunbar, 1889.

⁴⁴¹ Sur ce point voir, aussi, les travaux de Borell (1976) que nous avons examinés en introduction.

⁴⁴² « *The Rationale of the Brown-Sequard treatment* » in « *Medical Age* » (26/8/1889) cité in Dunbar, 1889

⁴⁴³ De fait, la firme utilise un chlorhydrate de spermine dont l'injection, si elle est correctement faite, n'est pas dangereuse. L'histoire de la découverte et des propriétés de la dite spermine sont évoquées dans la suite du texte mais non repris ici ; sur ce point voir MI1999.

⁴⁴⁴ Poehl soutiendra une théorie semblable, voir, p ex Poehl, 1892. Pour sa part, le rédacteur du « *Medical age* » développe des arguments assez similaires à ceux de Brown-Séquard et en particulier le fait que la perte de spermine augmente dans nombre de maladies, ce qui justifie son emploi en thérapeutique car en paillant les pertes, on augmente la vitalité.

⁴⁴⁵ Dans le texte original, on peut lire que le savant est en butte aux attaques de certains membres de « L'Académie française », ce qui, selon le rédacteur est d'autant plus paradoxal que celle-ci a pris parti pour Pasteur et ses « *fumeuses assertions* » (sic). Pour notre part, nous n'avons trouvé trace de ces attaques académiques contre Brown-Séquard. Le rédacteur a estimé comme Brown-Séquard, que les échecs sont liés au non respect du mode opératoire.

prétentions exagérées ou extravagantes détournent des professionnels – qui prennent leur avis dans la presse (grand) public(que) - du champ de l'expérimentation et de la recherche, et en conçoivent une opinion entièrement erronée tant sur Brown-Séguard que sur ces revendications ; mais Brown-Séguard n'est pas comme on l'accuse, le héraut d'un « Elixir de Vie ou d'une Fontaine de Jouvence – sortis tout droit d'un cerveau journalistique. – mais le « découvreur » d'un nouveau neurostimulant - tourné vers le système nerveux central - caché ou contenu dans la sécrétion spermatique⁴⁴⁶.

Néanmoins, il ne faut pas perdre de vue que le liquide séminal est par nature extrêmement instable et que, mélangé au sang, il tend à se décomposer rapidement ; de même, s'il n'est pas préparé correctement, immédiatement après la mort de l'animal, soigneusement filtré et stérilisé avant d'être injecté, il peut en résulter les pires dommages comme les cas de septicémie rapportés par certains auteurs.

En résumé, les expériences⁴⁴⁷ de ce laboratoire pharmaceutique anonyme montrent que le chlorhydrate de spermine, employé comme stimulant hématique et nerveux, est un ajout remarquable à la matière médicale (les agents thérapeutiques) de l'époque.

1-2-4 La diffusion mondiale de la médication séquardienne et ses conséquences

Dès les premières publications séquardiennes, des essais sont entrepris en Allemagne, en Hongrie et en Russie comme l'indique Brown-Séguard sans oublier les travaux connexes de Poehl sur la spermine ou encore ceux entrepris au Japon, en Amérique Latine ou par un médecin français en Australie⁴⁴⁸.

⁴⁴⁶ Selon cette source, l'administration de sécrétions testiculaires aux étalons que pratique certains éleveurs de l'époque semblent bien efficaces (Dunbar, 1889).

⁴⁴⁷ Ainsi, injectée à la dose de ¼ de grain à un chien de 13 livres, il provoque des effets marqués sur l'activité physique et mentale et une puissante et prolongée stimulation de l'appareil génital. et les effets de cette expérience répétée plusieurs fois ne peuvent être attribués à l'imagination ou à une influence psychique car le test de contrôle (témoin) est négatif (auteur). Cette action est bien due au chlorhydrate de spermine et non à celle d'un autre sel dont les cristaux ont un aspect bien différents. Contrairement à ce qu'affirment certains auteurs, l'injection d'un sérum (eau salée) ne produit aucun effet comparable ; sur ce dernier point, voir note supra.

⁴⁴⁸ Pour l'Allemagne, de nombreuses publications sont signalées dans le catalogue mondial « Worldcat ». Au Japon, voir : « 呼氣ノ毒性Brown-Sequard & d'Arsonval, Journ. Chem. Soc. Abstr.1889, p.629, paru in : *Tokyo Kagaku Kaishi*, 1889, v 10: 117-119. En Amérique du Sud, dès 1891, un certain Herculano D. Ferreira Penna Jr soutient à (Rio de Janeiro), une thèse de médecine consacrée à la méthode de Brown-Séguard. Pour l'Australie, la Hongrie, la Russie, voir BS (1890), Goizet (1891).

Le Dr Suzor⁴⁴⁹, à l'île Maurice, l'île natale de Brown-Séguard, a traité – en dehors du champ d'action déjà balisé du liquide testiculaire – deux lépreux et un paludéen dont l'état s'est bien amélioré, ce qui illustre, aussi, la rapidité et l'étendue de la diffusion de la pratique séquardienne.

Cette diffusion de la médication séquardienne va avoir pour conséquences non seulement de fournir des arguments à Brown-Séguard pour, par la suite, défendre sa méthode face aux attaques de ses adversaires mais aussi de justifier l'extension de son champ d'application (voir encadré).

Les bases d'une médication testiculaire universelle

De ses réflexions sur les différences de « vitalité » entre eunuques, patients atteints de pertes séminales et jeunes hommes sains d'une part, de ses observations sur lui-même et de celles qui lui sont rapportés, d'autre part, Brown-Séguard retire des arguments pour étendre le champ d'application de sa méthode du traitement des troubles de la sénilité à celui de toutes sortes d'affections, extension qu'il justifie ainsi : *« de même que les hommes vigoureux, jeunes et en bonne santé reçoivent, par résorption, des éléments de leur sperme, qui servent à maintenir leur vigueur et leur santé, de même l'injection sous la peau d'un liquide extrait de testicules de mammifères en bonne santé peut, chez l'homme malade, produire deux effets :*

-le premier consistant en un accroissement de forces,

-le second en une amélioration ou une guérison d'états morbides variés, grâce à une augmentation des forces des centres nerveux» (Brown-Séguard in Goizet, p 298).

Ici le sperme n'apparaît plus comme une simple sécrétion externe mais comme un constituant physiologique contribuant, par l'intermédiaire « d'éléments » - équivalents, sans doute, des « principes » évoqués antérieurement - au bon fonctionnement de l'économie ; c'est la « transfusion » - pour reprendre le terme qui sera choisi par C. Paul - de ses « éléments » de l'animal à l'homme malade qui en le revigorant –sans agir sur les lésions organiques – permet, en quelque sorte, d'effacer les effets des dites lésions.

⁴⁴⁹ Il peut s'agir du Dr Jean-Renaud Suzor, auteur de : *La rage : contenant la collection complète des communications de M. Pasteur sur ce sujet, avec un court résumé historique de la question, la technique et les résultats statistiques et autres de la nouvelle méthode de prophylaxie, suivie de quelques courtes considérations générales ...* Paris : H. Jouve, 1887.

1-3 Goizet et la méthode de Brown-Séguard

L'immense écho des communications séquardiennes encourage certains praticiens à se faire non seulement les zélotes de la nouvelle médication mais aussi à essayer d'en tirer profit, à l'inverse du professeur du *Collège* qui le fournit gratuitement ou presque quand il ne paye pas les animaux de sa poche...

Ainsi, se faisant le héraut de la toute nouvelle médication testiculaire, L. H. Goizet⁴⁵⁰ - qui se présente comme un élève voire un « chargé de mission » de Brown-Séguard - ce qui n'est pas l'avis de ce dernier qui le considérerait plutôt comme un contrefacteur (Delhoume, 1939) - cherche néanmoins à se démarquer tant de la propagande des « *journaux politiques* » que du produit du Collège de France en rédigeant un ouvrage pour faire valoir l'efficacité de son « vaccin » selon trois axes :

- la validité de la méthode séquardienne aussi bien à travers les (trop) nombreuses communications du Maître (reprises dans le corps de l'ouvrage) que des expériences faites par Goizet ou rapportées dans la littérature médicale mondiale,
- la justification des modifications/améliorations apportées à la méthode originelle,
- les résultats obtenus par le dit « vaccin » dans de nombreuses maladies (et en particulier la tuberculose) qui, cela va sans dire, offrent de nombreux débouchés à la production de « l'Institut » dirigé par Goizet.

Ainsi précise-t-il de prime abord, à ses lecteurs, que son « *vaccin séquardien n'est pas seulement un aphrodisiaque, [mais que] c'est un régénérateur, une force et non un excitant. [et que s]'il ne guérit aucune maladie* », ce soi-disant vaccin⁴⁵¹ permet de lutter contre les

⁴⁵⁰Le Dr Louis Henri Goizet, de Paris (avant 1864- ap 1931) est l'auteur d'une bonne vingtaine d'ouvrages relatifs aussi bien à la cure marine qu'à l'hygiène des vêtements mais surtout à la manière de prolonger la vie qui ont eu un succès certain, à en juger par les nombreuses traductions en anglais, allemand, italien, grec ou danois qui sont recensées dans le Worldcat.. Nous nous intéresserons ici à son premier ouvrage sur ce sujet : « *La vie prolongée au moyen de la méthode de Brown-Séguard : force et santé* », 1891 (Goizet, 1891), réédité en 1892 et 1893 où il se dit disciple de Brown-Séguard et Directeur de « l'Institut de la rue de Berri », sur lequel nous n'avons aucun renseignement. Un cas similaire est celui du Dr Soutoul (1894), ouvrage en ligne sur Gallica, qui propose, lui aussi, une méthode améliorée de préparation d'un liquide séquardien, la « tauréine » dont il rapporte les nombreux résultats favorables obtenus personnellement dans des affections diverses dont certains sont résumés, avec d'autres cas cités par l'auteur, sous « Soutoul, 1894, ax » en ANNEXE A. Ces produits, du « Laboratoire Spécial de Paris » (même adresse que la Pharmacie) dont les conditions de vente sont précisées (la tauréine est vendue 0,33 F le gramme), sont disponibles à la « Pharmacie Normale St Honoré » 40 rue Faubourg St Honoré à Paris.

⁴⁵¹L'emploi de ce terme injustifié de « *vaccin séquardien* » n'a probablement pour but que de permettre à Goizet de se démarquer pour des raisons juridico-commerciales du « liquide testiculaire » produit et distribué par le Collège de France ou fabriqué par les médecins selon le procédé décrit Brown-Séguard. qui s'il a initié Goizet à cette technique (voir infra) n'en déplore pas moins l'exploitation commerciale qu'en fait ce dernier (voir correspondance in Delhoume, 1939). On peut aussi penser que ce terme de vaccin renvoie à la protection qu'il

débilités, sources de nos maux et de les faire disparaître car « *c'est un principe de vie plus efficace que la transfusion de sang et autres* » qui, en maintenant les forces, permet de « *prolonger la vie, [d']éviter les infirmités provenant de la sénilité et [de] rendre plus douce la dernière phase de la vie* » (Goizet, 1891, p 6).

I-3-1 Le pourquoi et le comment de l'action du suc testiculaire : les apports de Goizet

Même s'il s'en inspire et le cite abondamment, Goizet cherche aussi à se démarquer de Brown-Séguard en traitant des points passés sous silence (comme, p.ex. le choix des animaux) ou en affinant les proclamations de son mentor dans des domaines particuliers comme la thérapeutique. Aussi tente-t-il, ici, de classer les effets du suc testiculaire selon la nature de l'individu « injecté » et de l'organe sur lequel il agit.

-(a)- La « puissance intérieure » du suc testiculaire

L'observation chez l'homme, avec Brown-Séguard, de l'affaiblissement lié aux pertes séminales maladives ou volontaires ou, a contrario, le « dynamisme » généré par la continence, de même que, chez un animal harassé, l'effet revigorant d'une présence femelle⁴⁵², amène Goizet (1891, p 41) à écrire que ces phénomènes ne peuvent s'expliquer que par l'action momentanée d'une force intérieure, « *force [qui] n'est autre que le suc sécrété par le testicule qui diffuse dans l'organisme tout entier* » et cette force doit pouvoir revigorer les individus affaiblis de tout âge, comme le montre le premier essai entrepris⁴⁵³ et

est censé assurer contre les débilités séniles ou autres. Ce terme est également employé par le Dr Limperopoulo dans une série d'articles parus en 1893/1894 dans la « Science Française » qui déplore in fine la fermeture (01/12/1892) du Laboratoire du Collège de France qui fournissait gratuitement ce produit alors que ce Laboratoire comme l'Institut Pasteur « *est appelé à rendre de grands services à la science* », voir <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k116371s/f199.image.r=vaccin%20séguardien.langFR> (12/12/12).

⁴⁵² Plus précisément, les individus atteints de troubles testiculaires ou de pertes séminales ou « *qui abusent du coït ou s'adonnent à la masturbation* » souffrent généralement d'une grande diminution des « *forces physiques et morales* » due à ce que leur sang « *ne contient pas en quantité suffisante les principes que les testicules lui fournissent par résorption* » (op cité, p 37). A l'inverse, ceux qui épargnent leur semence peuvent avoir une très grande activité mentale et physique et ces faits « *démontre[nt] aussi bien la puissance dynamogénique des principes séminaux résorbés quo les faits d'anémie spermatique* » (id). Chez les animaux, on peut faire des observations semblables : ainsi un chien extenué rentrant de la chasse ou un cheval harassé par une longue montée retrouvent toute leur vigueur en présence d'une chienne pour le premier ou d'une jument pour le second.

⁴⁵³ Le cas décrit par Goizet (1891) est celui d'un voisin, client de longue date, atteint de troubles nerveux et autres qui l'amènent à garder la chambre puis à être à deux doigts de l'issue fatale : grâce aux injections de liquide séguardien (préparé par Albert Henocque du Collège de France) faites, en respectant les consignes d'asepsie et d'antisepsie pendant dix de jour, le patient peut se lever et reprendre son activité le 12ème jour..

pas seulement ceux affaiblis par l'âge comme Brown-Séguard l'avait annoncé dans un premier temps.

Le vaccin séquardien et son « principe » actif

Le « suc » recueilli est en pratique un mélange de sang, de sperme et du « suc spécial qui se produit dans l'appareil génital mâle en présence de la femelle ». Il est donc légitime de s'interroger pour savoir lequel de ces constituants contient réellement le « principe produisant » les effets observés : une série d'essais conduit par Goizet (1891, p 62) l'amène à tester chaque constituant sur de vieux chiens et les résultats obtenus lui permettent de confirmer que le produit actif est bien le suc « spécial » (testiculaire) proprement dit.

-(b)-les effets physiologiques chez l'homme

Si le suc n'a pas d'effets physiologiques notables sur l'homme jeune et en parfaite santé, ceux sur les vieillards, les faibles ou les malades sont particulièrement remarquables :

-(1) « *le vieillard qui ne se plaint que de sénilité* » reconquiert une grande partie de ses forces perdues, mais si cette méthode « *retarde l'échéance et [...] rend les dernières étapes [de la vie] plus lentes et plus douces en les exonérant des infirmités si pénibles [...]* » (Goizet, p. 109), elle ne confère nullement l'immortalité comme charlatans et journaliers ont pu le prétendre.

-(2)-« [Chez] *les faibles de toutes catégories et de tous âges* » (quelque soit la cause de leur faiblesse) qui ne présentent aucune lésion organique « *en dehors, bien entendu de la maladie, le vaccin régénérateur trouve [...] son application et produit de prompts et de merveilleux effets* ».

-(3)-« *Chez les malades, c'est-à-dire dans les cas pathologiques, le vaccin séquardien trouve encore son utilité ; mais dans ces cas, il devient un auxiliaire plus ou moins puissant de la thérapeutique ordinaire Le vaccin agit toujours de la même manière comme régénérateur de la force* » (id, p 111).

Si le « vaccin » séquardien peut apparaître comme une véritable panacée, c'est parce qu'il n'agit pas directement sur les agents de la maladie, mais redynamise le corps malade qui peut

Après une alternance de période de cure et de pause (2 mois), le patient paraît pratiquement guéri et si quelques ennuis mineurs apparaissent une ou deux piqûres de rappel les effacent (communication de Goizet à la S. d. B. 7/11/1890, citée par l'auteur).

alors lutter contre les dits agents : c'est cette action indirecte ou par rebond qui justifie l'emploi du vaccin séquardien même dans des affections dont l'agent pathogène est bien identifié et parfaitement insensible à l'action du soi-disant vaccin comme la tuberculose (voir *infra*)⁴⁵⁴.

-(c)- les effets sur les organes

Comme on l'a vu avec les travaux de Brown-Séguard, le « vaccin » de Goizet agit sur les centres nerveux et un certain nombre d'organes :

(1)- la moelle épinière⁴⁵⁵ (et subséquemment les organes qui en dépendent) : « *une des manifestations les plus certaines et les plus promptes [...de l'action du vaccin est] le retour de la faculté d'érection tant que la virilité n'a pas complètement disparu* » (Goizet, id, p 116) mais il y a beaucoup, d'autres effets comme celui sur la tonicité musculaire (mesurable au dynamomètre) ou celui sur le cœur comparable, si l'on en croît Poehl, à celle de la digitale,

-(2)- sur le cerveau sain : où les effets « *se traduisent par une activité plus grande [...], une plus grande aptitude au travail, par le retour de la mémoire, [...] l'assurance pendant la marche, l'énergie des résolutions, la rapidité de la conception et la facilité d'élocution, [...] la faculté de supporter sans fatigue l'éclat des lumières, le bruit des foules, une longue soirée théâtrale, les nuits de jeu, etc., etc.* » (Goizet, p 117) ce qui n'empêche pas que le dit vaccin améliore aussi le sommeil des insomniaques voire l'état des patients atteints de maladies diverses d'origine cérébrale comme p. ex. les aliénés mentaux (travaux du Dr Mairet, voir *infra*) ou les hypochondriaques traités par Goizet lui-même (id, p 118).

-(d)-Nature et origine de l'effet : une problématique récurrente

A ceux qui objectent à Goizet, comme auparavant à Brown-Séguard, que les effets soi-disant thérapeutiques de son « vaccin » ne sont que ceux de la suggestion, Goizet répond astucieusement que si cette suggestion peut avoir un effet bénéfique, il n'y a pas lieu de s'en priver mais que, dans le cas du suc testiculaire, comme dans ceux d'autres médicaments d'origine animale (huile de foie de morue dans le rachitisme), d'origine végétale (la digitale

⁴⁵⁴On est clairement ici hors de champ de l'opothérapie glandulaire substitutive comme l'opothérapie thyroïdienne qui prendra son essor quelques années après.

qui agit sur le cœur) ou chimique (la quinine contre les fièvres), il s'agit bien d'un effet thérapeutique, comme le montre, entre autres, les expériences menées par Goizet (id, p.125) : une vingtaine des patients atteints de troubles divers ont reçu d'abord du suc testiculaire puis, quand l'effet favorable s'est manifesté, le suc a été remplacé, à leur insu, par de l'eau distillée, ce qui amena la disparition de l'effet, effet qui réapparut quand on leur réinjecta le vaccin⁴⁵⁶.

Pour Goizet, comme pour d'autres médecins, les effets du suc testiculaire apparaissent comme indiscutablement liés à la présence d'un principe qui agit sur le système nerveux et permet de traiter de nombreuses affections directement liés à son dysfonctionnement ou qui peuvent être influencées favorablement par sa « dynamisation »⁴⁵⁷, comme nous le verrons par la suite.

Suc orchitique et ovarique : une controverse

Alors que les travaux de Brown-Séguard (cité in Goizet) montrent « *la puissance dynamogénique considérable sur les centres nerveux et particulièrement sur la moelle épinière [...de] solutions de suc extrait des glandes sexuelles male et femelle* », il importe de souligner que, pour Goizet, l'extrait d'ovaire est inefficace tant chez l'homme que chez la femme.

I-3-2 Remédier aux inconvénients de la première méthode séquardienne

Fort de ses lectures et expériences, Goizet, cherchant à se démarquer des préconisations de son mentor, propose un certain nombre d'améliorations techniques tant sur le plan de l'approvisionnement en matières premières que dans les techniques d'injection.

-(a)- Choix des animaux et méthode de prélèvement des organes

⁴⁵⁵ Goizet pointe également l'action du vaccin sur les organes qui dépendent du nerf dit « Grand Sympathique » qui s'en différencie assez mal.

⁴⁵⁶ On verra que plusieurs auteurs prétendront que les effets observés sont comparables à ceux obtenus par des injections salines. Ce point a été aussi soulevé par Dumontpallier à l'encontre de Brown-Séguard, voir supra

⁴⁵⁷ C'est ce qu'exprimait Brown-Séguard en écrivant en 1890, en commentaire des essais de Brainerd et Suzor qu'il vient de rapporter (voir supra) : « *il faut admettre que l'injection sous-cutanée d'un liquide retiré du testicule parfaitement frais d'un cobaye, d'un chien, d'un lapin ou d'un mouton, chez un homme ou chez une femme, débilité par maladie ou par sénilité, agit souvent en augmentant notablement la puissance d'action du système nerveux, et surtout celle de la moelle épinière. Il est clair aussi qu'il s'agit là d'une augmentation de force, d'une dynamogénie, et non du simple effet d'une excitation, c'est-à-dire une mise en jeu de puissance.* » (BS, 1890, repris in Goizet, 1891, p.148).

Des expériences non référencées menées tant par Goizet que par ses confrères montreraient que les sucres les plus efficaces proviennent en premier lieu de singe et de chien et en dernier lieu de chat, malgré une action remarquable dans la paraplégie et dans l'ataxie locomotrice⁴⁵⁸, car ce suc provoquait une excitation trop grande chez le patient ! Le suc retiré de testicules d'oiseaux n'ayant aucun effet, ce sont finalement les testicules de cobaye - animal abondant et bon marché - qui semblent les plus adaptés à la méthode séquardienne, à condition de les prélever au bon moment, c'est-à-dire quand : « *l'animal atteint le plus haut degré de la surexcitation génésique [...comme l'ont montré] les expériences personnelles nombreuses [...qui] ont donné [à Goizet] la certitude que, dans la majorité des cas, l'inégalité dans les effets produits [par le suc] n'a pas d'autre cause qu'un choix inopportun du moment de l'ablation* »⁴⁵⁹ (Goizet, 1891, p88).

C'est une telle méthode d'excitation⁴⁶⁰ que Goizet pratique quotidiennement pour les besoins de son Institut où il « *élève cent cinquante à deux cents cobayes installés confortablement et selon les conditions les plus favorables à leur hygiène* » : chaque matin, une femelle est jetée au milieu des mâles⁴⁶¹, c'est le plus rapide qui est prélevé avant la copulation et ainsi de suite jusqu'à que les besoins de vaccins de l'Institut soit satisfait.

-(b)- La préparation du suc

Tel qu'il est préparé, le produit présente une certaine « *causticité* », qui rend l'injection douloureuse et surtout, même la filtration fine faite avec l'appareil d'Arsonval (filtre dit Pasteur sous pression de CO₂)⁴⁶² qui devrait assurer la stérilité du « vaccin » n'empêche pas la « fermentation » du vaccin après quelques jours. Aussi, après quelques essais complémentaires, Goizet propose-t-il de compléter la filtration en filtrant à nouveau le liquide sur des scories ferrugineuses dites mâchefer en présence d'un courant continu (sic), et cette méthode efficace contribuera à « *la vulgarisation de la méthode* » (Goizet, p. 68).

⁴⁵⁸ **Ataxie locomotrice** : Abolition de la coordination des mouvements volontaires, sans perte de la force musculaire causée par une perturbation des fonctions nerveuses d'origine médullaire, voir aussi « *tabes dorsalis* » (TLFI, BC1963).

⁴⁵⁹ Sans aller jusque là, plusieurs auteurs insisteront sur l'importance de l'état « d'activité » de l'animal au moment du prélèvement mais, en pratique, pour des raisons économiques, on utilisera des bêtes destinées à l'abattoir, sans doute beaucoup plus en état de stress qu'en état « glandulaire » optimum.

⁴⁶⁰ Qui n'est pas sans rappeler certaines « recommandations » pour le prélèvement d'organes émises par la suite par quelques auteurs (voir infra).

⁴⁶¹ Pour Goizet (id, p 91), le principe régénératoire du suc n'est sécrété par le mâle qu'en présence de la femelle.

Une méthode américaine

Goizet n'est pas le seul à vouloir améliorer les conditions de fabrication du suc : un médecin d'Outre-Atlantique a aussi modifié cette méthode pour obtenir un extrait peu ou pas contaminé : les testicules sont prélevés, après avoir été isolés de la circulation sanguine et tous les **instruments au contact ont été « désinfectés »** au sublimé corrosif (bichlorure de mercure, antiseptique) et ne sont, donc, pas contaminés par la présence de bactéries (BS, 1890).

-(c)- Les problèmes des injections

Alors que de nombreux « *Charlatans* » tentent de s'affranchir des contraintes liées aux injections (actes médicalisés)⁴⁶³ qui entravent la diffusion massive du vaccin, en proposant des préparations ingérables - dont Brown-Séquard nie l'efficacité⁴⁶⁴ - Goizet, s'efforce d'améliorer les conditions opératoires en employant des aiguilles plus fines et un liquide plus dilué (avec augmentation corrélative de la dose) pour réduire les douleurs et, surtout, dans les périodes où le patient doit retourner régulièrement voir son médecin, ce qui peut être compliqué et coûteux, il se propose de faire livrer le vaccin – préalablement conditionné en flacon verre contenant la quantité suffisante (qsp) pour plusieurs injections - chez le patient ou son praticien⁴⁶⁵.

I-3-3 Les applications thérapeutiques de la méthode

I-3-3-A Le cas de la tuberculose

Ce fléau préoccupe à juste titre des médecins comme Goizet (1891, p.299) qui écrit : « *Depuis plus de 20 ans, je n'ai pas perdu de vue la terrible maladie [qu'est la tuberculose] qui, seule, entre pour un quart dans le chiffre de la mortalité de nos grandes villes* », et poursuit en

⁴⁶² Voir d'Arsonval, 1891, et infra.

⁴⁶³ Suivant une idée de Brown-Séquard (BS1890, reprise in Goizet, 1891, p 170), Goizet propose aussi de fournir un vaccin que l'on peut administrer par voie rectale (alors bien considérée), ce qui permet aussi d'éviter ces complications.(id, p 103).

⁴⁶⁴ Communication de Brown-Séquard à la Société de Biologie, 20/12/1890, in Goizet, op cité.

⁴⁶⁵ Celui-ci n'aura alors qu'à prélever au fur et à mesure la quantité nécessaire à une seule injection suivant la méthode indiquée par Goizet qui, prétend-il, évite les risques de contamination et permet de satisfaire les besoins d'utilisateurs aux quatre coins du monde : voir <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k57250031/f76.image> (10/12/12). A noter que ce type de conditionnement avait été retenu pour une récente campagne vaccination contre un certain type de grippe qui défraya assez longtemps la chronique des années 2010.

soulignant la difficulté du combat à une époque « où le traitement des phtisiques se résume :
1°-A attaquer le bacille de Koch avec un ou plusieurs antiseptiques ;
2°-A soutenir ou à relever les forces des malades par des agents divers afin de donner aux antiseptiques le temps de chasser ou de tuer le bacille. ». Cette préoccupation explique pourquoi certains médecins dont Goizet vont tester la médication testiculaire dans cette redoutable affection.

-(a)- Des résultats à confirmer

Parmi les très (ou trop) nombreux médecins qui ont testé le suc testiculaire, on trouve : « un médecin distingué de Saint-Pétersbourg, le Dr Uspensky [... qui a fait] ses essais sur des tuberculeux aux divers degrés de la maladie, et [qui] ne les aurait pas encore fait connaître si le bruit fait à l'égard de la découverte de M. Koch ne l'y avait conduit »⁴⁶⁶. Les patients – tenus dans l'ignorance de la nature des injections pour éviter l'effet de suggestion - les ont bien supportées et n'ont pas subi de complications mais si « **l'influence dynamogénique des injections a été très notable chez tous [... de l'avis du médecin] leur guérison [... est] loin d'être] certaine** » ce qui s'accorde avec l'opinion de Brown-Séguard que « **le liquide testiculaire [...n'est pas] un spécifique contre la tuberculose pulmonaire** » et que « les effets curatifs observés dans tant d'affections différentes » (Goizet, id) ne sont dus qu'à l'effet dynamogénique du liquide testiculaire.

-(b)- Vers des traitements de longue durée

Pour confirmer ces résultats, Goizet va, à l'instigation de Brown-Séguard, procéder à des essais complémentaires où un traitement antiseptique complète les injections « vaccinales » : au vu des résultats, il va considérer les patients traités comme guéris. Par contre, ces observations directes, associées à des dizaines d'autres rapportées, interrogent Brown-Séguard qui, finalement, semble vouloir en déduire que : « malgré la persistance plus ou moins complète de certaines lésions organiques, le suc testiculaire peut faire disparaître les effets

⁴⁶⁶ Ce Médecin - qui est probablement l'auteur de : « *Quelques remarques sur les théories de l'ataxie locomotrice progressive* », Paris :A. Delahaye,1869, ce qui expliquerait sa relation avec Brown-Séguard – venait de présenter son travail « à la Société d'hygiène populaire à Saint-Pétersbourg », (Brown-Séguard in Goizet, op cité.). Ce que rapporte Goizet à propos des travaux de Koch (dès 1882) est à mettre en relation avec le contexte historique de l'époque ; voir aussi infra.

que ces lésions avaient produits » mais pour obtenir ces résultats il faut des injections répétées (jusqu'à une par jour) et sur une période assez longue (jusqu'à plusieurs semaines).

-(c)- Goizet et le traitement des phtisiques

Sur les deux points évoqués ci-dessus, Goizet va se montrer novateur en préconisant comme **antiseptique** le phosphate de cuivre⁴⁶⁷ dont il a démontré la puissance réelle et comme **soutien** le « si puissant » liquide testiculaire. Cette nouvelle combinaison lui a permis de traiter avec succès six patients⁴⁶⁸ tuberculeux, fondant ainsi « de grandes espérances » dans la lutte contre cette terrible maladie et au-delà de démontrer que les injections séquardiennes en dynamisant le système nerveux « sont, par excellence, l'élément de force et de vie » (Goizet, 1891, p 313).

Goizet et le début des essais cliniques

Sans vouloir examiner les relations entre médecine privée et médecine hospitalière⁴⁶⁹ à l'époque, on doit noter que Goizet considère comme un grand succès d'avoir fait tester son vaccin séquardien dans les services hospitaliers des « pontes » de l'époque : « *Aujourd'hui, ces hommes les plus éminents⁴⁷⁰ se portent garants de l'efficacité du nouvel agent régénérateur et s'en font les vulgarisateurs* » ; cette caution, jointe aux qualités propres du vaccin et à son faible coût ne peuvent, sans doute, qu'assurer le succès de la méthode et de son promoteur.

⁴⁶⁷ A la fin du XX^{ème} siècle, le phosphate de cuivre est encore considéré comme fongicide (MI1989).

⁴⁶⁸ Goizet s'en prend à cette occasion à Koch en écrivant : « *Sans les résultats déplorable des injections de la lymphé de Koch, qui ont, à juste titre, jeté la panique chez tous les malades, j'aurais aujourd'hui, au lieu de six résultats acquis (en comptant les derniers succès obtenus sur les deux malades qui font l'objet des observations qui suivent) j'aurais, dis-je, plus de vingt cas à publier. Mais presque tous les malades qui étaient en traitement ont, affolés par la peur, abandonné la médication.* » tout en soulignant que son traitement bien conduit est sans danger : « *Pourtant, on ne saurait trop le répéter, les injections de suc testiculaire pratiquées avec tout le soin qu'elles réclament sont d'une innocuité absolue.* » Goizet, p. 313). Sur l'affaire de la « Lymphé de Koch », voir Wikipedia. Pour un point de vue contemporain des écrits de Goizet, voir SIMON, Paul (1857- ?), 1891.

⁴⁶⁹ Voir, entre autres, BONDET, Adrien. *De l'organisation de l'assistance hospitalière il y a un siècle et de l'organisation actuelle: la loi du 15 juillet 1893 et la réforme hospitalière*, Waletener, 1894 et notre biographie.

⁴⁷⁰ Goizet rapportent plusieurs observations à l'appui de ses dires : p. ex celles de Variot, Hôtel-Dieu de Paris : tuberculose et autres, Dumontpallier, Hôtel-Dieu de Paris, Henocque, Hôpital de la Charité de Paris : chacun 4 cas de tuberculose, Mairet, Hôpital de Montpellier, femme dépression complète mentale et physique. Ces observations sont rarement datées et peuvent avoir déjà été rapportées mais un observateur anonyme précise bien que le « vaccin » a été fourni gracieusement par Goizet. Voir aussi infra.

I-3-3-B L'extension du champ thérapeutique de la méthode séquardienne

A travers différents cas cités et observations personnelles, Goizet s'efforce de justifier l'emploi de son vaccin dans des troubles généraux comme la sénilité, l'anémie, les rhumatismes, ou plus spécifiques à un système comme le système nerveux central qui concerne, en réalité, un étonnant éventail de troubles comme l'aliénation mentale (rapport du Dr Mairet⁴⁷¹ à Montpellier), ataxie locomotrice (Dr Depoux et Goizet⁴⁷² à Paris) avec des résultats très mitigés ou des grandes névroses (hystérie, épilepsie, hypochondrie)⁴⁷³ que Goizet prétend traiter avec succès. D'autres affections touchant des organes comme la peau, le cœur, ou ceux du système digestif comme l'estomac peuvent aussi bénéficier du vaccin de Goizet, mais la grande affaire, c'est le traitement des affections respiratoires et notamment de la tuberculose pulmonaire, comme on vient de le voir.

I-3-4 « Le vaccin séquardien » : l'avenir radieux d'une méthode universelle

Loin des « théories qui ne font que paraître et disparaître », la méthode thérapeutique que préconise Goizet est basée sur « des faits, encore des faits, toujours des faits » et c'est cette

⁴⁷¹ « Leçon » parue dans le « *Bulletin médical de Paris* », (1890) [mercredi 12 février], p. 141 » présentée et commentée par Brown-Séquard en janvier 1890, reproduite in Goizet, op cité. : « *Ce médecin [Mairet] s'est acquis une haute position comme savant et comme praticien. On lui doit, en particulier, de belles recherches sur l'élimination de l'acide phosphorique, chez l'homme sain, l'aliéné, l'épileptique et l'hystérique* » (Brown-Séquard, cité par Goizet. Pour éviter l'effet de suggestion, les malades ignorent la nature du traitement. Il s'agit probablement de Jean Albert Mairet (1852-1935), voir WBS.

⁴⁷² Depoux : « *Observation d'un cas d'ataxie locomotrice guérie par les injections sous-cutanées d'un suc retiré des testicules de cobayes venant de mourir* » ; communication faite, dans la séance du 30 mai 1891, à la Société de biologie in Goizet, op cité. Goizet : Observations personnelles communiquées à la S. d. B., le 30 mai 1891, in Goizet, op. cité, p 252 : « *Quatre ataxiques ont été soignés par moi avec la méthode des injections de suc testiculaire; trois de ces malades ont abandonné le traitement après une série de séances variant de six à dix et n'ont obtenu aucun soulagement. Le quatrième a persisté. Ce malade en est aujourd'hui à sa vingt-quatrième séance et chaque fois il a reçu dix injections d'un centimètre cube de liquide testiculaire. Je n'ai obtenu aucune amélioration bien appréciable dans la solidité de la marche, mais pourtant les effets du traitement, à d'autres égards, m'encourageaient à persévérer, [... car, p. ex.] le malade qui faisait douze à quinze injections de morphine, par vingt-quatre heures au moment où il a commencé les injections de suc testiculaire, n'en fait maintenant qu'une seule par jour. Ce malade a été traité régulièrement pendant dix-huit mois par la suspension sans le moindre succès* ». De fait, devant l'échec du traitement par « suspension », Goizet estime que liquide testiculaire reste l'unique espoir des ataxiques. Sur ce traitement par suspension, voir, entre autres, CHARCOT, J. M. De la suspension dans le traitement de l'ataxie locomotrice progressive et de quelques autres maladies du système nerveux. *Progres Med*, 1889, vol. 9, p. 50-51.

⁴⁷³ **Hystérie** : Névrose aux tableaux cliniques variés, où le conflit psychique s'exprime par des manifestations fonctionnelles (anesthésies, paralysies, cécité, contractures...) sans lésion organique, des crises émotionnelles avec théâtralisme, des phobies. **Hypochondrie** : Syndrome caractérisé par des préoccupations excessives et angoissées du sujet sur son état de santé en rapport avec des sensations subjectives. *Oui, c'est de la mélancolie et même de l'hypochondrie!* (...). *C'est donc une maladie imaginaire, dans ce sens que cet état d'âme exagère tous les ennuis, tous les soucis et tous les sujets d'inquiétude* (AMIEL, *Journal*, 1866, p. 164) : in TLFi, voir aussi BC1963.

méthodologie, « *celle des Claude Bernard et des Brown-Séguard, qui ont fait de la médecine une science aussi positive, aussi précise qu'un axiome de géométrie* » (Goizet, p 127) qui sous-tend –prétend-il – ses travaux (et ceux de ses confrères) et qu'il invoque pour justifier le succès de sa méthode dont les atouts sont nombreux comme l'indique son promoteur :

« *D'une innocuité absolue, [... d'une] conservation parfaite et indéfinie, facile à expédier, il arrive aux extrémités les plus reculées des cinq parties du monde en pleine possession de ses précieuses propriétés dynamogéniques. [... Son] administration en est si simple⁴⁷⁴ que chacun, même sans le secours du médecin, peut, sans le moindre danger, pratiquer sur lui-même les injections du suc testiculaire, s'il observe les instructions rigoureuses relatives à l'asepsie de la peau et de ces instruments* » (Goizet, p 129).

Fort des témoignages reçus de médecins opérant indépendamment dans de nombreuses villes du monde entier, Goizet ne doute plus des pouvoirs quasi miraculeux de son vaccin et, s'efforçant d'en réduire le coût, il le rendra accessible à toutes les bourses à tel point que, dans un avenir proche : « *dans toutes les familles, depuis la plus riche jusqu'à la plus pauvre, on trouvera en réserve, au même titre que le feu, le pain et le sel, une ampoule remplie du précieux agent régénérateur [dans lequel] à toute heure du jour ou de la nuit on y pourra puiser, en cas de besoin, la force et la vie* » (id, p 131).

Mais, sans doute conscient que l'éloge dithyrambique de son vaccin et de son action « dynamogénique » sur les centres nerveux lui ferait finalement tort, Goizet se reprend et poursuit « *Faut-il conclure de là que le suc testiculaire guérit tout? Non, pas le moins du monde ; il suffit quelquefois à lui seul pour guérir, mais dans la plupart des cas il a besoin d'être aidé par le traitement que réclame chaque maladie* » (id, p 133) et en conclusion, loin d'être la panacée annoncée, la méthode séquardienne, revue et corrigée par Goizet se révèle une « *méthode [qui] donne ce qu'elle peut donner. Beaucoup sont appelés à en ressentir les salutaires effets; et les exceptions n'empêcheront pas la découverte de Brown-Séguard d'être un des bienfaits les plus grands dont notre siècle ait doté l'humanité* » (id, p 349).

⁴⁷⁴ Ce qui est contradictoire avec ce que Goizet annonçait précédemment : « *La mise en œuvre du vaccin est délicate et doit être faite avec la plus grande rigueur et les résultats sont là comme en témoigne la correspondance reçue* »

II- Les publications conjointes de Brown-Séguard et d'Arsonval et l'extension du champ de la méthode séquardienne (1891-1894)

Avec l'arrivée de d'Arsonval (1891)⁴⁷⁵, le rythme des publications séquardiennes (qui paraissent dans plusieurs périodiques) semble s'accélérer et surtout celles-ci prennent un tour plus technique comme le montre le récapitulatif ci-dessous :

Tableau 4 : Chronologie des publications de Brown-Séguard et d'Arsonval- (1891-1893)

Année	Titre de l'article	Auteurs	Journal	Abréviations
1891	<i>DE L'INJECTION DES EXTRAITS LIQUIDES PROVENANT DES GLANDES ET DES TISSUS DE L'ORGANISME COMME MÉTHODE THÉRAPEUTIQUE, Note de MM. BROWN-SÉQUARD et D'ARSONVAL,</i>	BS Avec d'Arsonval	CRSB, 18/04/91, t3 p 248	BSA1891b
1891	<i>ADDITIONS A UNE NOTE SUR L'INJECTION DES EXTRAITS LIQUIDES DE DIVERS ORGANES, COMME MÉTHODE THÉRAPEUTIQUE; par MM. BROWN-SÉQUARD et D'ARSONVAL.</i>	BS Avec d'Arsonval	CRSB, 25/04/91,t 3, p 265	BSA1891c
1891	<i>Recherches sur les extraits liquides retirés des glandes et d'autres parties de l'organisme, et sur leur emploi en injections sous-cutanées comme méthode thérapeutique, » Paris : G. Masson, (1891) [Extrait des Archives de physiologie</i>	BS Avec d'Arsonval	APNP	BSA1891

⁴⁷⁵ Sur Arsène d'Arsonval (1851-1940, voir notre annexe biographique, aussi Vayre (2006).

	<i>normale et pathologique."N° 3, juillet 1891</i>			
1891	<i>Emploi du gaz carbonique liquéfié pour la filtration et la stérilisation rapide des liquides organiques</i>	D'Arsonval	CRAS, 1891, t 111, p 867	D'Arsonval, 1891
1892	<i>De l'injection des extraits liquides provenant des différents tissus de l'organisme, comme méthode thérapeutique; Technique de la préparation de ces extraits</i>	D'Arsonval	Bull Acad Med, 1892, t 27, p 250	D'Arsonval, 1892a
1892	<i>Historique de la méthode thérapeutique basée sur l'injection des extraits organiques</i>	D'Arsonval,	Bull Acad Med, 1892,t 27, p 858	D'Arsonval, 1892b
1892	<i>Effets physiologiques d'un liquide retirés des glandes sexuelles et surtout des testicules</i>	Brown-Séguard	CRAS, 1892, t 114, p 1237	BS1892a
1892	<i>Effets produits sur de nombreux états morbides par des injections sous-cutanées d'un extrait liquide retiré de testicules</i>	Brown-Séguard	CRAS, 1892, t 114, p 1318	BS1892b
1892	<i>Note sur le traitement du cancer et du choléra par le liquide testiculaire</i>	Brown-Séguard	CRAS, 1892, t. 115, p 1337	BS1892c
1893	<i>Effets physiologiques et thérapeutiques d'un liquide extrait de la glande sexuelle mâle;[par MM. Brown-Séguard et d'ARSONVAL].</i>	Brown-Séguard & d'Arsonval	CRAS, 1893, t. 116, p 856	BSA1893a
1893	<i>Note sur la préparation de l'extrait testiculaire concentré par M. A. d'Arsonval, suivie de règles relatives à l'emploi du liquide testiculaire, (d'Arsonval & Brown-Séguard) Paris : G. Masson, 1893</i>	Brown-Séguard & d'Arsonval	APNP	BSA, 1893b

	[Extrait des "Archives de physiologie"]			
--	---	--	--	--

II-1 Nouveaux concepts, nouvelle thérapeutique

C'est en **1891** que **Brown-Séguard** et A. d'Arsonval⁴⁷⁶ publient, dans les « *Archives de Physiologie Normale et Pathologique* » un article dont le titre banal : « *recherches sur les extraits de liquides retirés des glandes* » (BSA, 1891) cache l'importance pour le futur de la médication glandulaire dont il redéfinit, assez clairement les concepts de base.

-(a)- Nature et fonction de la sécrétion testiculaire

Le premier point est l'affirmation que le testicule émet bien deux liquides différents : le sperme (qui véhicule les spermatozoïdes) et un autre, « *la sécrétion interne* »⁴⁷⁷, qui contient les constituants actifs (redonnés au sang) et dont, c'est le second point, la « médiation » manifeste une « *solidarité entre les cellules de l'économie* »⁴⁷⁸, concept qui s'applique à toute glande et, au-delà, à tout organe non glandulaire.

-(b)- Vers une théorie de la « suppléance »

Un autre point crucial est qu'en généralisant le principe du traitement séquardien, sans en reprendre tous les tenants et aboutissants, nos deux auteurs mettent en exergue le fait que « *toute glande, avec ou sans canal [excréteur], donne au sang des principes utiles dont l'absence se fait sentir quand celle-ci est extirpée ou détruite par une maladie* », absence à laquelle on peut remédier par des introductions volontaires de liquides appropriés : « *Les arguments sont maintenant surabondants qui établissent que les glandes produisent quelque chose d'utile à l'organisme et que l'on peut - quand leur activité fait défaut - la remplacer à l'aide d'injection de sucs dilués, retirés d'organes similaires pris chez des animaux sains [...]* La démonstration est complète quand aux testicules et aux ovaires [...] » (BSA, 1891) posant

⁴⁷⁶ Qui est alors professeur suppléant au Collège de France (voir Vayre, 2006).

⁴⁷⁷ Sur cette notion voir notre introduction bibliographique. Sur les travaux de C. Bernard à ce sujet, voir son ouvrage de 1872.

⁴⁷⁸ Au sens d'économie animale, voir Dechanbre (1864).

ainsi les principes **de la médication glandulaire** et comme on le verra **de la thérapeutique des tissus**⁴⁷⁹.

-(c)-Du concept de solidarité à la médication séquardienne

Alors que l'ablation « totale » de certaines glandes comme les surrénales entraînent des désordres mortels⁴⁸⁰, on observe qu'après des ablations partielles de thyroïde et de pancréas, ce n'est pas le cas, montrant par là que les sécrétions « résiduelles » peuvent être suffisantes pour maintenir l'organisme affecté en vie (BSA, 1891, p 2), ce qui tend à montrer l'existence d'une « *solidarité* » interglandulaire.

Mais « *la production de quelque chose d'utile à l'organisme* » n'est pas le fait des seules glandes, c'est un phénomène général : « *Nous [les auteurs] avons pensé que tous les **organes non glandulaires** sont semblables aux glandes et que **chaque partie** élémentaire distincte dans l'organisme est un lieu de production de quelque chose d'utile à nombre d'autres parties, sinon à toutes [...]* ».

Ces concepts vont pouvoir aboutir à la mise en place d'une nouvelle thérapeutique : « *Les manifestations morbides qui dépendent chez l'Homme de la sécrétion interne d'un des organes doivent être combattues par des injections **d'extraits liquides** de cet organe pris chez un animal en bonne santé*⁴⁸¹ » thérapeutique qui découle d'une pratique naturelle puisque : « *Tous les **tissus** ont une sécrétion interne spéciale qui - soit par influence favorable, soit en empêchant des actions nuisibles de se produire*⁴⁸² – *semble être d'une grande utilité pour maintenir l'état normal de l'organisme* » (BSA 1891, p.14).

-(d)-Une préfiguration de la notion d'hormone ?

⁴⁷⁹ Sur cette thérapeutique, voir, p ex. Bra (1895).

⁴⁸⁰ Dans une communication de 1856 à l'Académie des sciences, Brown-Séquard montre que l'extirpation des surrénales, effectuées sur plus de 60 animaux d'espèces différentes, est rapidement mortelle et que « *du sang pris sur un lapin en bonne santé fait revivre pendant quelques heures d'autres lapins [extirpés] à l'agonie [...mais] ce travail [...] quoique d'excellente qualité ne reçoit pas l'accueil qu'il mérite* » (Hazard, 1999, p 200). Voir aussi la biographie de Brown-Séquard.

⁴⁸¹ Une illustration exemplaire de ce concept sera la médication thyroïdienne.

⁴⁸² Les auteurs semblent anticiper ici la notion de sécrétion « antitoxique » que nous verrons par la suite.

Dans la conception séquardienne, la sécrétion interne n'est pas une propriété limitée à un organe ou à une partie d'organe, c'est une propriété universelle de la cellule vivante qui « [...] doit certainement, elle aussi, sécréter des produits dont l'activité n'est pas moindre. Ces produits solubles spéciaux pénètrent dans le sang et viennent influencer [...] les autres cellules [...] de l'organisme. Il en résulte que les diverses cellules de l'économie sont ainsi rendues **solidaires** les unes des autres et par un mécanisme **autre** que les actions du système nerveux » (cité in Bra 1895, p.14).

Ainsi chaque cellule émet et reçoit des messagers « chimiques - produits solubles spéciaux » - qui assurent, en quelque sorte son « bon » fonctionnement par une sorte de « rétro- contrôle » sanguin généralisé, indépendant de celui géré par le système nerveux, ce qui fait qu'au niveau « supérieur » : « Tous les tissus sont des modificateurs du sang par une sécrétion interne qu'entraîne le sang veineux⁴⁸³ [...] » (id).

A la lecture de ce qui précède, on peut estimer que Brown-Séquard & d'Arsonval ont non seulement fondé la médication par les sucs de glandes mais aussi initié le processus de découverte des « hormones »⁴⁸⁴ quelques années plus tard.

II-2 Vers une production « en grand » du liquide testiculaire: évolutions techniques et difficultés médico-pharmaceutiques

II-2-1 Les améliorations des procédés de fabrication des extraits

Malgré les réserves de quelques-uns, le succès de l'extrait testiculaire ne se dément pas, et même avec le renfort de d'Arsonval, le laboratoire du *Collège de France* n'arrive guère à répondre à la demande des nombreux médecins alertés sur les bienfaits de la thérapeutique testiculaire (orchitique) et qui souhaitent en faire profiter leurs patients.

Si Brown-Séquard a pu paraître léger comme dans ses premières expériences d'injection du suc, il veille désormais avec d'Arsonval, sans doute plus sensibilisé aux questions techniques, à ne fournir (face à la « concurrence » de Goizet) que des produits de qualité et tant la

⁴⁸³ Voir infra ce qui concerne les « critères de Gley ».

⁴⁸⁴ Selon les conceptions récentes, les hormones sont des signaux chimiques formés dans des cellules spécifiques (le plus souvent réunies en glandes endocrines) déversés dans le sang et transportés par lui jusqu'à un organe cible où ils exercent des fonctions physiologiques et régulatrices (voir p. ex Koolman 1997, p 230).

fabrication que la fourniture du précieux liquide⁴⁸⁵ sont au centre des préoccupations des deux compères (ou mieux associés) comme le montre l'examen de leur correspondance telle qu'elle a été publiée (voir Delhoume, 1939)⁴⁸⁶.

Si globalement les méthodes décrites respectent le schéma initié par Brown-Séguard, le procédé type « pilote » décrit dans la publication de 1893 (BSA1893b)⁴⁸⁷ marque un changement d'échelle et, partiellement, de lieu (avec recours à l'abattoir) par rapport à celui de 1891 (BSA1891) qui, tout en introduisant et rationalisant la filtration stérilisante de l'extrait, étape « escamotée » dans les premières publications de Brown-Séguard, et la conservation au froid de l'extrait final, reste à l'échelle du « petit » laboratoire (et du cobaye)⁴⁸⁸. Ce sont les deux phases du procédé « industriel » que nous décrivons ci-après.

. -(a)-Obtention de l'extrait filtré (liquide organique)

Les testicules de taureau - et non plus de cobaye - sont prélevés à l'abattoir, après ligature du cordon, de manière à obtenir un organe « **gorgé de sang** », puis lavés avec de la liqueur de Swieten⁴⁸⁹, puis à l'eau, coupés en 4 ou 5, « *perpendiculairement à l'axe* » et mis à macérer 24h dans de la « *glycérine à 30°* »⁴⁹⁰, à raison d'un litre de glycérine par kg de testicules, en les retournant de temps en temps. On ajoute ensuite 1/2 l d'eau bouillie salée et on laisse

⁴⁸⁵ Ainsi d'Arsonval (1892a) fait part devant l'Académie de médecine, de la distribution pour essais de divers extraits glandulaires à différents médecins dont C. Paul (avec qui les relations semblent assez tendues) auquel le Laboratoire du Collège de France a fourni deux extraits de substance nerveuse, soigneusement préparés par d'Arsonval et Hénocque eux-mêmes. Sur Albert William Léon Hénocque ou Henocque (1840-1902), voir Bianchon, Horace, *Recueil. Dossiers biographiques Boutillier du Retail. Documentation sur Albert Hénocque* [sd].

⁴⁸⁶ Sur Léon Delhoume (1887-1965), voir BC1963, BIUM

⁴⁸⁷ En réponse à une communication de C. Paul, voir infra, devant l'Académie de médecine (1892), d'Arsonval signale divers essais en cours avec des extraits organiques non testiculaires et décrit des méthodes très similaires à celles-ci pour la préparation des liquides organiques, voir d'Arsonval, 1892.

⁴⁸⁸ Dans ce procédé, les organes (cobaye) à extraire sont broyés aux ciseaux puis mis à macérer (1/2 h à 1h) dans trois fois leur poids de glycérine, remis à macérer après ajout de six volumes d'eau puis filtrés sur papier. Le filtrat (liquide au 1/10) est ensuite stérilisé sur bougie spéciale avant utilisation – la stérilisation sous pression de CO₂, pourtant mise au point par d'Arsonval s'est finalement révélée insuffisante pour éviter les abcès lors de l'injection – et se conserve quelques mois en l'état ou en glacière garnie de glace produite grâce à la machine à ammoniac de Carré (BSA, 1891). Sur ce dernier point, voir infra. La glycérine est un bon dissolvant des « principes » organiques, et en plus on lui prête à l'époque des vertus « stérilisantes » auxquelles d'Arsonval (voir sa correspondance) ne croit guère.

⁴⁸⁹ Sur cette liqueur mercurielle, voir : Bourrinet Patrick, Guyotjeannin Charles. « *Van swieten (liqueur de)* in: Revue d'histoire de la pharmacie, 2004, 92e année, N. 342. p. 366, lien: http://www.persee.fr/web/revues/home/prescript/article/pharm_0035-2349_2004_num_92_342_8710 Consulté le 20 novembre 2012. Sur Gérard van Swieten (1700-1772), voir Wikipedia.

⁴⁹⁰ Cette indication de degré dit Baumé (mesuré à l'aréomètre) montre qu'il s'agit de glycérine quasi anhydre dont les propriétés antiseptiques sont rapportées in : DEMARQUAY, Jean Nicolas. *De la glycérine. De ses applications à la chirurgie et à la médecine*. Paris P. Asselin 1863. Selon Taton (op.cité, p.599), l'ajout de glycérine au vaccin antivariolique a permis sa meilleure conservation et a facilité son transport à longue distance (Travaux indépendants de Levy (?) et de St-Yves-Mainard (1846-1909), voir, pour ce dernier : Académie de médecine, Fond Robert Fasquelle.

macérer une 1/2 h puis on filtre sur un papier filtre Laurent⁴⁹¹ (n° 8), préalablement lavé à l'eau bouillante⁴⁹². Cette filtration qui doit être doublée si l'on ne filtre pas à nouveau lors de la stérilisation, peut être, en outre, accélérée en chauffant la glycérine vers 40°C sans dépasser cette dernière valeur. Le filtrat obtenu doit être conservé en flacon verre bouché à l'émeri.

-(b)- Stérilisation du liquide organique⁴⁹³

Elle s'effectue selon l'une ou l'autre des méthodes suivantes :

-(1) : stérilisateur filtre : ce filtre, p. ex. celui de la marque Ducretet, se compose d'une enveloppe tarée à « 100 atm. » contenant une bougie filtrante en alumine gélatineuse de type d'Arsonval⁴⁹⁴. Le liquide introduit est soumis à la pression (du gaz carbonique) pendant 1h, puis s'écoule à travers le filtre.

-(2) : autoclave à gaz carbonique (CO₂) : pour les extraits testiculaires ou autres qui auraient été préalablement filtrés, une simple stérilisation sous gaz carbonique suffit, stérilisation que l'on peut opérer

- soit dans l'appareil précédent, dépourvu de sa bougie filtrante,

- soit dans un appareil spécial, l'autoclave à CO₂, dans lequel on place le liquide filtré qui est ensuite soumis à une pression de 53 atm. pendant 2h à une température de 15°C. On peut aussi mettre l'autoclave dans un bain-marie à 42°C : la pression du gaz carbonique s'élève alors à 90 atm, ce qui permet de détruire, en quelques instants, les germes sans toucher aux albuminoïdes⁴⁹⁵ (considérés alors comme faisant parties des principes actifs glandulaires).

⁴⁹¹ « Les marques centenaires LAURENT & PRAT-DUMAS ont toujours été réputées pour la qualité de leurs papiers filtres. Le choix des matières premières utilisées, pâtes pures spécialement mises au point pour la filtration, ainsi que le soin apporté au triage et au plissage sur machines spéciales (invention LAURENT), assurent à ces filtres une régularité et une fiabilité parfaites », voir www.pratdumas.com/catalog.doc (20/11/12)

⁴⁹² On notera ici l'importance que les auteurs attachent au travail dans des conditions aseptiques.

⁴⁹³ D'Arsonval a présenté dès 1891, à l'Académie des sciences, une communication intitulée : « *Emploi du Gaz Carbonique liquéfié pour la filtration et la stérilisation rapide des liquides organiques* » (d'Arsonval, 1891) où ce type de filtre est représenté : <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k3068q/f667.image.r=brown-sequard.langFR> (02/12/12).

⁴⁹⁴ Le modèle de filtre Ducretet est reproduit par les auteurs, mais lors de notre propre consultation, nous n'avons pu en avoir copie. Il est vraisemblable qu'il s'agisse d'un appareil construit dans les ateliers d'Eugène Ducretet (1844 -1915). : voir : « *Eugène DUCRETET, pionnier français de la Radio* », Montagné, Jean-Claude, Bagneux (35 rue Salvador Allende -92220), J.-C. Montagné, 1998, 191 p.-[16] p. de pl. Sur cette « bougie », voir aussi Bra, 1895, lien :

<http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k5728113p/f66.image.r=bougie%20filtre%20d%27arsonval.langF> (20/11/12)

⁴⁹⁵ **Albuminoïde** : « on désigne sous ce nom un groupe de corps azotés neutres, incristallisables, décomposables au feu, putrescibles, assimilables, et par conséquent nutritifs » (1865), en fait, ce terme désigne « les substances azotées d'origine animale ou végétale; dites [...], *matières protéiques ou protéines* » (TLFI).

-(3) : filtration à la bougie : cette méthode est moins efficace que les précédentes mais est à la portée de tous les praticiens - et l'on retrouve ici cette volonté des auteurs de mettre à la disposition de tous, leur extrait⁴⁹⁶.

Cet appareil, par ex. celui de la marque Galante (à Paris), permet de stériliser le liquide par filtration sur une bougie adéquate⁴⁹⁷ grâce au vide obtenu par une pompe à main ou par un jeu de ballons superposés, reliés entre eux par une bougie, le vide dans le ballon inférieur s'obtenant par ébullition d'un peu d'eau et condensation des vapeurs. Préalablement, le matériel doit être lavé à l'eau bouillante. Enfin, le liquide final doit être dilué à l'eau bouillie salée pour obtenir une « *solution glycinée à 15° Baumé* »⁴⁹⁸, » sachant que normalement « *1 kg de testicules abandonnent à la glycérine 500 à 600 g d'eau* ». Ce liquide, correctement conditionné, se conserve plusieurs mois.

II-2-2 Difficultés médico-pharmaceutiques

Si, dans une phase expérimentale, l'efficacité n'est guère un critère de choix de la méthode thérapeutique, il n'en est pas de même d'autres conditions comme le respect du mode opératoire recommandé pour la préparation du liquide, les dosages⁴⁹⁹ et la stérilité du liquide injectée, conditions que nous venons d'évoquer ou de point qui restent à préciser comme la non-toxicité (innocuité) du liquide de l'injection⁵⁰⁰.

On doit également souligner que d'Arsonval condamne, sans trop s'en expliquer, l'addition de tout antiseptique, contrairement à ce qui se pratique et se pratiquera assez souvent par la suite : « *Et d'abord, il faut rejeter l'emploi de tout antiseptique mélangé à l'extrait, sous peine de voir ce dernier perdre presque toutes ses propriétés [...] comme nous l'avons établi M.*

⁴⁹⁶ Cela sous-entend que le praticien prépare lui-même le liquide organique administré à son patient ou, du moins, le fasse préparer en tant que préparation magistrale par un pharmacien d'officine.

⁴⁹⁷ Ce nom de constructeur est mentionné à de nombreuses reprises dans la littérature de l'époque, voir, p. ex. Lavabo à pédale : <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k5430184t/f5.image> in « *Galante fils... Inhalateur à réservoir d'air du Dr de Crésantignes pour l'anesthésie par le bromure d'éthyle, le chlorure d'éthyle, etc., dans les opérations de courte durée* » Crésantignes, Albert-Roland-Paul-Émile Lucas de (Dr), impr. de Chaix (Paris) 1902, ou encore le manomètre du shygmonomètre du Dr P. Bouloumié de Vittel : <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k6102924k/f104.image.r=galante%20filtre%20bougie.langFR> (20/11/12) in : « *Clinique de Vittel. Artériosclérose et arthritisme* » Bouloumié, Pierre (Dr) ; Paris, F. de Rudeval, 1907. In-8°, 152 p.. On pourra également consulter : « *Revue des instruments de chirurgie ; bulletin mensuel illustré des instruments et appareils en usage dans les sciences médicales* » ; Galante, Emile dir , Paris, sn, 1896, qui contient de nombreuses « réclames » pour Galante & Fils. Les auteurs précisent que les bougies type Pasteur ne conviennent pas car la filtration du liquide est trop lente.

⁴⁹⁸ Soit une masse volumique à 15° C de 1,115 (MI1989) correspondant à une concentration de 45-50 % , voir : http://msdssearch.dow.com/PublishedLiteratureDOWCOM/dh_0032/0901b80380032282.pdf?filepath=glycerine/pdfs/noreg/115-00656.pdf&fromPage=GetDoc (16/03/14).

⁴⁹⁹ P ex, un maximum de 4g d'extrait au 1/10 ème pour un cobaye de 400 g (auteur).

⁵⁰⁰ Etant entendu que le traitement ne doit pas nuire au patient : « *primum non nocere* »

*Brown-Séguard et moi-même dans une communication à la Ste de Biologie, 1891 (Arsonval, 1892a)*⁵⁰¹ ».

-(a)- Des notions peu claires : toxicité, nocivité

Des travaux antérieurs, connus des auteurs, montrent qu'à l'exception des extraits testiculaires, ovariens, et dans une certaine mesure de moelle épinière, les injections d'extraits d'organes (poumon, foie) se révèlent, le plus souvent mortelles chez l'animal. Mais, comme l'indiquent les auteurs, ces observations ne constituent pas un obstacle à la diffusion de la nouvelle thérapeutique : en effet, selon les conceptions conventionnelles en toxicologie⁵⁰², ces effets délétères s'expliquent par l'action des « *principes toxiques* » contenus dans les organes à des doses (élevées) qu'il suffit de réduire pour que ces effets délétères ne se manifestent pas (BSA, 1891). Par la suite, dans une communication à l'Académie de médecine (Arsonval, 1892a), les effets toxiques des différents sucs glandulaires et tissulaires seront beaucoup plus simplement attribués à l'absence de stérilisation des dits sucs avant injection, montrant par là que la pratique thérapeutique de l'injection d'extrait ne doit pas être rejetée mais strictement encadrée en respectant les préconisations indiquées (BSA, 1891).

-(b)- Prévention des risques liés au geste de l'injection.

Indépendamment des problèmes de stérilité du liquide injecté que nous venons d'évoquer, il existe des risques d'infection et de douleur lié au geste opératoire⁵⁰³ qui constituent des obstacles certains à la diffusion de la médication que la déploration de la pusillanimité des patients ne suffit pas à résoudre, d'autant que le traitement doit durer au moins 3 ou 4 semaines, parfois de 2 à 3 mois (scléroses de la moelle épinière, les myélites ou encore les tumeurs fibreuses de l'utérus)⁵⁰⁴ voire *ad vitam eternam* dans les cas les plus graves comme la

⁵⁰¹ Si cette réflexion semble viser les travaux de C. Paul, elle contredit également les assertions de Goizet dans le traitement de la tuberculose.

⁵⁰² C'est le principe de Paracelse (1493-1541): la dose fait le poison. (cf, Chast, 2002); aussi BC1963.

⁵⁰³ Concrètement, l'injection doit se faire sous la peau, après que toutes les parties au contact aient été lavées à l'eau phéniquée à 2 % (de même, après l'injection), avec un liquide préalablement dilué, à l'aide d'une seringue de Pravaz (BSA, 1893b). Comme le mentionne nos auteurs à plusieurs reprises, il est possible de s'affranchir de ces contraintes en traitant les patients par voie rectale avec un extrait 10 à 20 fois plus concentré (soit l'équivalent de 2 testicules). Sur la seringue « Pravaz » et son inventeur Charles-Gabriel Pravaz (1791 – 1853), voir Voinot, Jacques : « d'Anel à Pravaz : une histoire de seringue mal attribuée » http://sofia.medicalistes.org/spip/IMG/pdf/La_seringue_d_Anel_et_la_seringue_de_Pravaz_dr_Jacques_Voinot.pdf (22/11/12).

⁵⁰⁴ Ces indications de durée sont tirées par les auteurs des essais qui leurs ont été rapportés. Sur les scléroses, voir Dechambre, op cité.

tuberculose, le cancer la lèpre et les maladies d'Addison ou de Parkinson⁵⁰⁵ ou encore les cas de sénilité.

II-3 Brown-Séquard et d'Arsonval devant les académies : les nouvelles applications de la médication séquardienne (1891-1893)

Si, dans les débuts, Brown-Séquard a limité sa communication à son premier cercle journalistique (Société de Biologie et Archives de physiologie normale et pathologique)⁵⁰⁶, l'arrivée de d'Arsonval comme auteur ou co-auteur marque un tournant dans la communication séquardienne : désormais, il faut occuper le terrain et multiplier les exposés devant les assemblées influentes comme l'Académie de médecine ou celle des sciences⁵⁰⁷, quitte à pratiquer redites et annonces de prochains résultats, ce qui ne facilite en rien la compréhension des concepts développés.

II-3-1 La marche triomphante du suc testiculaire

II-3-1-a Une première vague de succès

-(a) les sucres gonadiques et la réaffirmation des premières conceptions séquardiennes

Dans sa communication du 23 mai 1892 à l'Académie des sciences⁵⁰⁸, Brown-Séquard (1892a) expose, outre ses idées sur le caractère général et le rôle des sécrétions internes⁵⁰⁹, celles sur les glandes génitales : ovaires et testicules qui ont trois ordres de fonction : reproductrice, influence des « *principes résorbés* » qui donne à chaque sexe « *ses caractères*

⁵⁰⁵Pour un point de vue de l'époque sur le cancer et ses « traitements », voir nos notes sur Livet (1896) et Niquet (1895) en ANNEXE A. Le nom de « maladie de Parkinson » est loin de s'être imposé comme l'indique Dechambre, 1864- : « *nom quelquefois donné à la « paralysie agitante » décrite en 1817 par le médecin anglais James Parkinson* »: voir

<http://www2.biusante.parisdescartes.fr/livanc/index.las?p=2&dico=dico&cote=extbnfdechambre&chapitre=parkinson&do=page> (23/11/12). Sur James Parkinson (1755-1824), voir Whonamedit : <http://www.whonamedit.com/doctor.cfm/392.html> (id).

⁵⁰⁶ Dont Brown-Séquard est respectivement Président et Directeur et co-fondateur.

⁵⁰⁷ D'Arsonval est membre de la première depuis 1888 et sera élu à la seconde en 1894. Brown-Séquard est membre de l'Académie des sciences (depuis 1886) et de celle de médecine.

⁵⁰⁸ La version en ligne des « CRAS » ne référence que les pages et non les dates des communications qui sont indiquées par une note de l'auteur.

⁵⁰⁹ « *Les glandes ont des sécrétions internes et fournissent au sang des principes utiles sinon essentiels* », énoncé qu'il date de 1869 (cours à la Faculté de médecine).

physiques, moraux et intellectuels » qui lui appartienne en propre et surtout « *une action tonifiante spéciale qui augmente certaines puissances d'action de la moelle épinière et du cerveau* », action qui, comme on l'a dit, découle de certaines de ces observations⁵¹⁰ et l'ont amené à pratiquer les auto-injections de suc testiculaire avec les conséquences que l'on sait.

Il n'en demeure pas moins que si l'efficacité des injections testiculaires ne fait guère de doute, Brown-Séguard n'est pour l'heure pas encore en mesure (et il le reconnaît) d'en fournir une explication claire, se contentant d'affirmer que « *ce qui a lieu, c'est une augmentation de ces transformations de forces auxquelles nous devons les puissances diverses de la moelle épinière et du cerveau* » (1892a) et que le mode d'action n'est pas celui d'un excitant ou d'un stimulant mettant en jeu des forces préexistantes - car, dans cette hypothèse, on observerait secondairement, un « *épuisement plus ou moins grand* », ce qui n'est jamais le cas.

-(b)- une « success story » à la recherche de justification

Paradoxalement, alors que le suc séguardien se répand dans le monde, Brown-Séguard se fait modeste devant la docte assemblée où il expose (30 mai 1892) les résultats favorables des injections testiculaires dans de nombreuses affections (voir in Goizet, 1891), arguant qu'il est presque certain qu'on ne lui a communiqué ou qu'on a publié que les résultats favorables⁵¹¹ sur les quelques vingt mille injections pratiquées avec les extraits fournis par le Laboratoire du Collège de France qu'il reste quand même à expliquer.

Pour Brown-Séguard, il y a deux ordres d'explications : « *une incontestablement vraie et [qui] semble bien démontrée* » et une autre, encore à l'état d'hypothèse. La première, c'est que « *l'influence tonifiante du liquide des glandes séminales [injecté ...] assurément bien établie* » (BS1892b) fait cesser ou diminuer l'état de faiblesse antérieur du patient qui, par un processus complexe⁵¹², peut influencer d'autres symptômes que ceux liés à la faiblesse. La

⁵¹⁰ Concept suggéré par l'étude de personnes des deux sexes castrées dans l'enfance et de ceux (et celles?) qui « *s'épuisent dans la masturbation ou les excès sexuels [...] et perdent considérablement de leur puissance* » alors qu'à l'inverse, chez les vigoureux abstinents complets « *les puissances du cerveau et de la moelle épinière s'exagèrent souvent jusqu'à atteindre un état morbide* »

⁵¹¹ Ainsi, sur un échantillon de 35 cas connus personnellement de Brown-Séguard, 7 (soit 20 %) sont des échecs (BS1892b).

⁵¹² Ce processus peut se résumer ainsi : -(1)-de travaux (non référencés) « *publiés il y a plus de 35 ans* », Brown-Séguard a tiré une loi non contestée indiquant que: « *la facilité de mise en œuvre de la faculté réflexe est en raison inversement de la puissance des centres nerveux* », -(2)- « *les symptômes de la tuberculose [toux, fièvre ...] sont surtout des effets réflexes provenant de l'irritation du viscère malade* » et, en conséquence : « *les actions réflexes morbides symptomatiques de cette irritation* »

seconde explication est **l'hypothèse d'une action directe ou indirecte** (par l'influence sur la nutrition) – au moins dans certains cas - du liquide testiculaire sur les microbes qui « *seraient tués ou modifiés d'une façon favorable* » mais nous ignorons comment cette hypothèse a été perçue par l'assemblée.

En résumé, Brown-Séguard, qui s'est persuadé de l'efficacité de sa méthode à base de suc testiculaire, en recommande l'emploi tant chez les vieillards « *dont les glandes spermatiques ont notablement perdus de leur fonction* » que dans toutes les maladies où le patient est affaibli.

II-3-1-B 1893 : un feu d'artifice de résultats pour la médication orchitique mais guère d'explications

Pour leur dernière communication à l'Académie des sciences (1er semestre 1893, BSA 1893a), rompant avec une certaine modération de leurs précédentes interventions, nos deux auteurs se font, sous couvert d'un vernis scientifique, les chantres non d'une médication mais d'une véritable panacée partie à la conquête du monde entier, rappelant par là même les revendications et proclamations de leur « concurrent » Goizet mais sans en adopter, Académie oblige, le caractère extra-ordinaire (strico-sensu) voire mystique que ce dernier leur a parfois donné.

-(a)- Des essais à grande échelle

Forts des « *effets physiologiques et thérapeutiques* » obtenus - et exposés en mai 1892 à l'Académie (voir supra), nos auteurs avaient décidé de soumettre cette médication à un « *suffrage universel intelligent* »⁵¹³ : les résultats engrangés dépassèrent toutes leurs attentes car non seulement les effets physiologiques attendus furent obtenus « *plus rapidement et plus fréquemment* » mais encore d'autres maladies « *ont été [...] l'objet des plus favorables*

sont atténués et disparaissent – même si l'irritation persiste – au fur et à mesure que la puissance des centres nerveux augmentent en vertu de la loi (1),

-(3)- Cette augmentation de puissance entraîne également une meilleure nutrition du patient qui, elle-même, entraîne une nouvelle augmentation de puissance d'où un nouvel affaiblissement de l'irritation.

Dans d'autres maladies – « *ataxie, lèpre, diabète, paralysies ou contracture dues à des lésions organiques des centres nerveux* » - où l'effet favorable des injections testiculaires est observé, le mécanisme est le même : « *c'est l'augmentation de puissance de ces centres, et par suite, la cessation des actes reflexes morbides et l'amélioration de la nutrition qui font disparaître l'état symptomatique malgré la persistance des lésions organiques* ».

⁵¹³ Les auteurs avaient convenu de fournir gracieusement l'extrait testiculaire à tout médecin qui en ferait la demande à condition que celui-ci y joigne l'histoire clinique du patient, futur cobaye et s'engage à transmettre ses observations au fur et à mesure du déroulement de l'essai.

changements » car de nombreux malades apprenant – on ne sait comment- les effets de cet « *agent physiologiquement thérapeutique* » (BSA,1893a) ont lourdement insisté « *auprès de [leur] médecin incrédule* » pour être « injectés » ce qui donne d'autant plus de poids aux témoignages des médecins-injecteurs, obligés de constater des faits qu'ils auraient préférer ignorer et tendraient donc à en dire moins que plus⁵¹⁴.

-(b)- les retours d'expérience

Les auteurs s'efforcent, alors, de mesurer l'impact de la médication orchitique⁵¹⁵ sur différentes affections. En premier lieu, l'ataxie locomotrice⁵¹⁶ : sur 342 cas clairement identifiés (sur plus de 400 soumis aux auteurs), « *314 ont été considérablement améliorés ou guéris* » soit plus de 90%, puis les autres scléroses de la moelle (p ex sclérose en plaque) : 117 cas certains et 80 à 90% de succès. En second lieu, la tuberculose : 67 cas avec 80% d'améliorations considérables, puis les cancers⁵¹⁷ superficiels (107 cas) avec des améliorations notables chez la plupart des patients mais les tumeurs persistent et les patients les plus atteints ne sont que prolongés, suivi de la « paralysie agitante » (maladie de Parkinson) où l'on observe « *des résultats étonnants* » (25 cas sur 27). S'en suit une longue liste d'affections où la médication orchitique donne des résultats favorables, liste qu'il est impossible de résumer ici mais aussi une « short list » d'affections comme la neurasthénie⁵¹⁸ - « *affection à la mode [...et] très fréquente* » où le traitement donne des résultats relativement assez décevants avec « seulement » 50 à 60% (sur 80 cas) de résultats favorables. En conclusion on peut dire, « *qu'ainsi que le montrent les faits mentionnés [ici...], il n'est guère de maladie dont les effets n'aient été combattus avec un succès plus ou moins grand à l'aide des injections [de liquide orchitique]*».

-(c) Tentatives d'explication

Reste à expliquer cette action quasi universelle du liquide testiculaire car, si dans un premier temps, les auteurs peuvent justifier les résultats obtenus essentiellement grâce à « *l'action tonifiante énergique [...qu'il] produit sur les centres nerveux* », variante actualisée du

⁵¹⁴ L'essai qui a duré environ un an, a touché, selon les auteurs, 1200 médecins.

⁵¹⁵ « *Du mot latin orchis (dérivé du grec) qui veut dire testicule [...] d'où est retiré le liquide dont nous avons fait usage* » (BS1893).

⁵¹⁶ Due à la sclérose d'une certaine partie de la moelle épinière (auteur) ; voir aussi note supra. Sclérose : durcissement pathologique du cerveau [...] de tout organe ou tissu » (LITTRÉ-ROBIN), 1858 in TLFi.

⁵¹⁷ Sur le traitement du cancer et du choléra voir aussi BS1892.

⁵¹⁸ « *Maladie caractérisée par un mélange de phénomènes de dépression et d'excitation du système nerveux, sans lésion organique appréciable* » (Littré, 1905). Sur la neurasthénie à cette époque, voir, p ex Bablon, 1996, lien : http://www.persee.fr/web/revues/home/prescript/article/roman_0048-8593_1996_num_26_94_3158 (30/12/12).

pouvoir dynamogénique, cela n'explique pas tout, comme ils le reconnaissent en écrivant : « de même que « le Système Nerveux peut produire des altérations [...] dans l'état dynamique et [...] organique des différents tissus », (BSA,1893a), on peut comprendre qu'à l'inverse, une augmentation de puissance des centres nerveux puisse ramener les tissus à leur état dynamique normal mais les « modifications heureuses » concomitantes de l'état organique, pourtant prouvées (p ex disparition de tumeurs fibreuses voire cancéreuses) ne s'expliquent guère, d'autant qu'une « action locale directe du liquide orchitique » semble, après expérimentation, exclue. Aussi nos auteurs, faisant référence à des travaux en cours « ailleurs », imaginent que le dit liquide orchitique « fournit au sang des éléments des éléments formateurs de nouvelles cellules », et de ce fait « l'action rénovatrice du liquide [...] semble due [...] à l'entrée de ces éléments [nouveaux] dans le sang et à l'augmentation d'énergie des puissances des centres nerveux (sic)[en lien avec]l'influence tonifiante spéciale [du liquide] ». Mais en s'abstenant de donner quelque information que ce soit sur ces hypothétiques « éléments formateurs » véhiculés par le précieux liquide, nos auteurs savent qu'ils prennent le risque d'être «attaqués », aussi prennent-ils les devants en assurant, sans preuves, qu'il serait aussi vain de chercher dans le liquide des principes chimiques responsables des actions qui lui sont attribuées que de chercher à « découvrir dans le spermatozoïde ou [...] l'ovule le principe chimique qui doit former le foie [...] ou un organe quelconque ».

Pour Brown-Séquard et d'Arsonval, les centaines voire le(s) millier(s) d'observations rapportant les effets quasi miraculeux du liquide orchitique ne jettent pas le trouble sur la validité d'une telle médication mais les renforcent dans leurs convictions de détenir là une véritable panacée qui, si elle « n'a pas d'influence curative directe sur les divers états morbides peut [...] guérir ou améliorer considérablement les affections organiques ou non, les plus variées ou au moins en faire disparaître les effets » et ces phénomènes s'expliquent finalement par la double action du liquide orchitique

-d'une part sur le système nerveux qui « devient capable d'améliorer l'état dynamique ou organique des parties malades », et

-d'autre part sur le sang, par l'apport de « matériaux nouveaux » qui permettent « la formation de nouvelles cellules ou autres éléments anatomiques » favorisant la guérison.

-(c)- Combattre la théorie de la « suggestion »

Un deuxième point développé par d'Arsonval (1892b) concerne l'intérêt de tester le suc sur les animaux pour éviter toute interférence humaine. Sont ainsi à l'étude la thermogénèse et les échanges respiratoires qui « *sont des phénomènes objectifs mesurables sur laquelle la suggestion propre à l'expérimentateur ou à l'expérimenté n'a aucune prise* » et dont les résultats permettent d'argumenter contre les partisans de la « suggestion ».

Pour sa part, Brown-Séquard (1892a), s'il ne cherche pas à nier l'influence du moral sur le physique, s'efforce de démontrer que les effets observés ne sont pas dus à une quelconque autosuggestion mais bien « *à une action physique et directe du « liquide testiculaire sur les centres céphalo-rachidien et surtout la moelle épinière* » comme l'illustre les expériences faites en injectant, à l'insu du patient, de l'eau à la place du suc au cours d'un essai⁵¹⁹.

II-3-2 les prémices d'une thérapeutique substitutive par les suc

-(a)- Vers une thérapeutique substitutive

En décalage avec les déclarations de Brown-Séquard que nous venons de voir, dans une première communication (février 1892) à l'Académie de médecine, d'Arsonval (1892a) annonce les essais menés avec le suc d'organe dans des affections en lien avec une supposée insuffisance sécrétoire de celui-ci : pancréas dans le diabète, glandes surrénales dans la maladie d'Addison, thyroïde dans la cachexie strumiprive⁵²⁰ (au lieu de la greffe intra-abdominale) etc. dont les résultats, publiés dans une seconde communication (juin 1892 ; Arsonval, 1892b), confirme les concepts basiques de la thérapie glandulaire, à savoir que la défaillance de la sécrétion interne est l'origine démontrée de troubles pathologiques, et que l'on peut faire disparaître cette défaillance par un apport extérieur adéquat et sans danger d'extraits : « *L'expérimentation physiologique vient de prouver en effet que les glandes en général, avec ou sans conduits excréteurs, ont une sécrétion interne dont la suppression amène des troubles pathologiques qu'on fait disparaître en rendant au sang ce qui lui manque. La clinique commence à confirmer les données de la physiologie. Enfin, grâce à la technique que nous avons fait connaître, nous avons la certitude que les extraits des organes les plus divers peuvent être injectés sans aucun danger à l'homme par la voie hypodermique*».

⁵¹⁹ Dans un essai sur un groupe de vieillards affaiblis, l'un d'entre est seul à ne pas recevoir les injections testiculaires puis reçoit des injections soi-disant revigorantes (en réalité des injections aqueuses), comme celles reçues par ses « cothurnes » et ne regagne des forces que sous l'influence des véritables injections séquardiennes sans qu'il ne soit informé du changement ; dans un autre groupe traité par des injections de principes actifs chimiques sans effets notables, les patients retrouvent des forces sous l'emprise d'injections testiculaires sans que ceux-ci soient informés du changement de nature de l'injection (BS1892a).

-(b)- une occasion manquée ?

A la lecture de ces communications, on notera l'apport essentiel de d'Arsonval : en gardant à l'esprit la théorie séquardienne, il la « civilise », en quelque sorte, en mettant l'accent sur le concept de suppléance applicable à toute glande, concept nettement plus compréhensible que celui de dynamogénie cantonné au domaine des gonades, et en s'enfermant dans le rôle de physiologiste (et de fournisseur de « liquide » d'essai), il se met « hors jeu », et par là, sort de l'ambiguïté - que l'on pourrait appeler trois en un - de Brown-Séquard à ses débuts : sujet, objet et fournisseur de liquide⁵²¹.

De fait, si Brown-Séquard et d'Arsonval ont bien conscience que l'administration d'un extrait de glande homologue peut pallier une insuffisance sécrétoire et remédier aux troubles subséquents, ils n'en ont guère tiré de conclusions au plan thérapeutique, l'offre de fourniture de liquides organiques (ci-dessous) n'ayant guère eu de succès semble-t-il. Du coup, les deux savants ne paraissent s'intéresser qu'au suc testiculaire où ce schéma ne s'applique pas, laissant Brown-Séquard s'enfermer dans une vision « mécaniste » (force et puissance) et « nutritionnelle » de l'action du suc.

-(c)- Valider la méthode en multipliant les essais cliniques

Se tenant volontairement hors du champ de la clinique, d'Arsonval ne peut qu'inciter ces confrères auditeurs à essayer ces liquides qui leurs sont fournis gracieusement : « *Depuis deux années le laboratoire de médecine du collège de France a pu mettre gratuitement ces liquides à la disposition des cliniciens qui en ont fait la demande. M. Brown-Séquard a personnellement supporté les frais de ces préparations que je n'ai pas voulu confier à d'autres mains que les miennes*⁵²². Nous continuerons à agir de même tant que durera la période des essais, et cela dans l'intérêt de la science et des malades traités » (d'Arsonval, 1892b).

Par la suite, conscient des difficultés que cela pose, Brown-Séquard insistera pour que les médecins produisent eux-mêmes leurs propres extraits grâce « *aux appareils si simples et si*

⁵²⁰ Myxœdème postopératoire : myxœdème qui se développe après l'ablation de la glande thyroïde (Litré, 1905).

⁵²¹ Ce n'est sans doute pas un hasard, si c'est d'Arsonval et non Brown-Séquard qui s'exprime devant les médecins de l'Académie alors que c'est le plus souvent l'inverse devant l'Académie des sciences.

⁵²² Cette précision vise naturellement les imitateurs se réclamant de la méthode séquardienne et en premier lieu Goizet (voir supra). On notera aussi que la grande misère de la recherche française ne date donc pas d'aujourd'hui !

ingénieux » de d'Arsonval (BS1892b), sans tomber dans l'excès d'une filtration de l'extrait sommaire et dangereuse, ce qui leurs éviterait de tomber sous le coupe de commerçants par trop intéressés.

II-4 Les réactions du monde médical et scientifique (1891-1894)

Contrairement à ce qui s'était passé lors des premières communications de Brown-Séquad, et loin de l'impact des distributions du liquide orchitique, peu d'auteurs semblent avoir réagi à l'encontre des tonitruantes revendications du duo du Collège de France, du moins du vivant de Brown-Séquad.

Ainsi, dans le « *Bulletin de l'Académie de Médecine* » comme dans les « *Comptes-Rendus de l'Académie des Sciences* » quelques auteurs seulement se sont manifestés et souvent pour comparer leur propre méthode à la médication orchitique. Par la suite comme le verra, les auteurs de thèses sont très majoritairement favorables à la médication à base d'extraits glandulaires même s'il s'avère que l'extrait testiculaire en deviendra le parent pauvre (voir période 1896-1905).

II-4-1 les réactions dans les journaux médicaux

-(a)- D'autres liquides injectables ont-ils des propriétés analogues ?

Certains auteurs prônent une thérapeutique à base d'injections salines : ainsi le Dr Jean Crocq fils⁵²³, de Bruxelles, dans une communication présentée devant l'Académie de médecine par E. Lancereaux, prétend que son traitement à base d'injections de phosphate de soude est supérieur, au moins par sa facilité d'emploi, aussi bien à celui de Brown-Séquad qu'à la « *transfusion nerveuse* » de C. Paul (1892). Comme le liquide de Brown-Séquad, la solution de Crocq est un pur « *tonique du système nerveux* » agissant comme « *curateur dans les affections [...uniquement liés] à des troubles fonctionnels de l'axe cérébro-spinal [...et uniquement] palliatifs lorsqu'il existe des lésions organiques des centres nerveux* » (Crocq, 1892) ce qui n'est pas très éloigné de certains énoncés séquardiens (voir supra).

C'est aussi le point de vue de A. Luton (et on le verra de Cheron, 1892) qui publie en 1892 dans les *C. R. de l'Académie des Sciences* un article (non localisé) indiquant que des :

⁵²³ Jean Crocq et Jean Crocq fils. sont les auteurs d'une dizaine d'ouvrages médicaux.

« solutions salines ont les mêmes propriétés que le liquide de Brown-Séguard »⁵²⁴ et laissant penser que les résultats revendiqués par Brown-Séguard ne sont pas liés aux propriétés intrinsèques du liquide testiculaire.

-(b)- Une controverse sur la dynamogénie

Dans un contexte tout autre que celui de la médication orchitique, puisqu'il s'agit d'un problème chirurgical de suture de nerf, L. Le Fort (1893) évoque les travaux de physiologie et les concepts d'inhibition et de dynamogénie nerveuses que Brown-Séguard (voir BS, 1882 et supra) et propose pour expliquer les effets des injections testiculaires : « *Mais quand il s'agit d'expliquer les faits cliniques de réapparition immédiate de la sensibilité après la suture, on ne peut accepter les explications si faciles et si simples données par M. Brown-Séguard. Qu'on me pardonne cette forme un peu familière lorsqu'il s'agit des idées d'un savant qui a fait sur le système nerveux de si admirables travaux. Pour M. Brown-Séguard, la clinique se simplifie. Le malade reçoit un coup, la paralysie survient, c'est de **l'inhibition**. Il reçoit un autre coup six mois, un an après, la paralysie cesse, c'est de la **dynamogénie**.* » Si les chirurgiens se donnent beaucoup de peine pour intervenir sur les nerfs, « *c'est pour M. Brown-Séguard faire preuve de naïveté. Nous pouvons faire nos incisions à tort et à travers, [...] ; un coup de bistouri donné aux environs du nerf coupé et dont les deux bouts sont cicatrisés isolément, suffit pour mettre en action la **dynamogénie** et pour ramener la sensibilité et le mouvement disparus par **l'inhibition**. On ne s'étonnera pas qu'un clinicien qui a passé quarante-cinq ans de sa vie au lit des malades, [...] **ne croie pas devoir discuter des théories aussi extraordinaires et que la clinique repousse d'une manière absolue***⁵²⁵ ».

-(c)-Une méthode à évaluer

A la mort de Brown-Séguard, si certains auteurs œuvrant dans les C.R. à l'Académie de sciences reconnaissent la qualité des multiples travaux de physiologie de leur « *éminent confrère* » comme, p. ex., l'hypothèse de la sécrétion intense du rein (in CRAS,1892) confirmée par les travaux de E. Meyer (1893)⁵²⁶, d'autres sont plus réservés en observant comme l'un deux : « *Il [Brown-Séguard]est parti de là [des faits] pour émettre des théories d'un caractère hardi et conjecturales et sur lesquelles il serait prématuré de porter dès*

⁵²⁴ Cité in CRAS, 1892, t 115, p 400 avec la mention renvoyé en section « Médecine & Chirurgie ». Sur Alfred Luton (1830-1896) qui s'est fait le propagandiste des injections hypodermiques – en particulier pour le traitement du goitre par la teinture d'iode- voir WBIS.

⁵²⁵ Sur Léon Clément Lefort (1829-1893), voir WBIS.

maintenant un jugement » et de poursuivre en s'interrogeant sur la vraie nature de la méthode testiculaire qui « a conquis l'adhésion [...aussi bien des malades que] de plusieurs des hautes autorités scientifiques », en ces termes : « *L'inoculation hypodermique des liquides organiques n'est-elle qu'un de ces toniques que préconise à tout instant la mode [...] ou sera-t-elle dans la thérapeutique le prélude d'une révolution analogue à celle qui, au XVIIIème y introduisit les substances chimiques ?* » (Anonyme, 1894).

Cet avenir incertain est aussi pointé par A. Mossé qui dans un travail (non localisé)⁵²⁷ commente la méthode séquardienne en ces termes : « *quelques résultats positifs semblent acquis mais on ne peut porter un jugement définitif sur la valeur de cette méthode, ni assigner aux injections séquardiennes une place définitive parmi les agents mis à la disposition des médecins pour soulager et guérir* ».

II-4-2 Dans la presse de vulgarisation scientifique

Dans un article de *La science française* (1893-94)⁵²⁸ consacré au « vaccin Séquardien », A. Limpéropoulo, après avoir déploré la cessation de la fourniture gratuite et dans un but scientifique du liquide orchitique par le Collège de France aux médecins, pointe l'insuffisance des observations cliniques : « *dans son état actuel, nous pensons que cette méthode peut servir de base sérieuse aux applications thérapeutiques [...et qu'on pouvait] espérer que, la méthode étant en étude, des idées nettes et précises pourraient être substituées aux observations cliniques insuffisantes qu'on possède seules maintenant* ». Aussi « *au nom de l'humanité souffrante [et de...] la gloire française* », demande-t-il au ministre de reconsidérer sa position, demande qui n'a apparemment pas eu de suite.

Quand à la revue *La santé pour tous*⁵²⁹, elle publie, en novembre 1893, un numéro spécial sous le titre alléchant : « *La Médecine de l'avenir. Les nouvelles doctrines médicales : la microbiologie, l'antisepsie et la méthode brown-sequardienne devant le monde moderne... Méthode pour devenir centenaire* »⁵³⁰ qui, sous ce titre vendeur, contient, comme on va le voir, un pamphlet vengeur contre la médication séquardienne. D'emblée, le rédacteur annonce

⁵²⁶ Sur Edouard Meyer (1860-1923), voir BIUM

⁵²⁷ Mossé : *La méthode séquardienne, notes et réflexions* cité in *Bull Acad Med*, 1894, t 31, p 142.

Sur Alphonse Aron Mosse (1852-1936), qui écrira, en collaboration, un manuel d'opothérapie (1898), voir BIUM.

⁵²⁸ *La Science française* : revue populaire illustrée, Paris : [s.n.], 1890-19?? Lien :

<http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/cb328659030/date> (05/01/13)

⁵²⁹ Cette revue ne figure pas au catalogue de la BNF.

la couleur : il considère la méthode séquardienne comme une fille de doctrines obsolètes au même titre que la saignée, ou **que le virus inoculé à titre préventif**⁵³¹, car non *seulement* « dans cette doctrine, tout est étrange [... mais encore], **l'indécence même du liquide [extrait d'organes] fut un des éléments de sa renommée** » (Santé 1893, p 9). Pourtant, malgré le « parfum de scandale » qu'elle répand, la médication testiculaire peut s'inscrire dans la lignée des remèdes animaux, découlant d'une pratique médicale, certes moyenâgeuse mais encore utilisée à l'époque où l'auteur écrit, comme par exemple le bouillon de cœur de chèvre ou de jument pour lutter contre les palpitations, le sirop ou pastilles de poumon contre la pneumonie, la cervelle de mouton ou de lapin contre les faiblesses de l'esprit voire la langue contre les embarras de paroles. Est-ce cette paternité moyenâgeuse ou cette « indécence » qui indispose notre auteur ? Toujours est-il qu'il affirme haut et fort son scepticisme et reprend à son compte les conclusions du Dr Chéron (1893, cf infra) qui écrit : « *A condition qu'ils ne soient pas toxiques, tous les liquides injectés sous la peau produisent des effets identiques* » (cité in Santé, 1893) et un simple sérum artificiel, composé de phosphate et de sulfate de soude, de sel marin et d'un analgésique, comme l'acide phénique (phénol, aussi antiseptique) aurait, sans doute, le même effet que le liquide séquardien... Mais notre polémiste est prudent et veut, sans doute, éviter de se heurter de front à Brown-Séguard et à ses disciples : aussi - après quelques digressions - concentre-t-il ses attaques sur d'autres médications d'origine biologique comme celles à base de diastases⁵³², de **pepsine(s)** ou de **peptones**⁵³³ qui sont (et seront) très présentes non seulement dans la thérapeutique de l'époque mais dans celle des décennies suivantes⁵³⁴.

⁵³⁰ Ce n° spécial est le seul disponible à la BNF, et la revue ne figure pas au catalogue de la BNF, il pourrait s'agir en fait de la revue : « *La médecine usuelle ou la santé pour tous* », journal populaire d'hygiène et de médecine vulgarisée, Genève, Impr coopérative. (Worldcat)

⁵³¹ Ce qui semble faire de l'auteur un adversaire des vaccinations, pratique alors (et toujours) controversée mais qui a quand même (et heureusement) fait son chemin.

⁵³² « **Ferment soluble**, présent en quantité infime dans les tissus vivants, animaux ou végétaux, où il agit comme catalyseur biologique. [...Par exemple] : *La digestion des albuminoïdes est réalisée par des sucs digestifs contenant des diastases protéolytiques* (PLANTEFOL, *Bot. et biol. végét.*, t. 1, 1931, p. 363). Synonyme. Moderne : **enzyme** » (TLFI). On verra que Jacquet (1893) admet que les diastases que contient le suc orchitique sont à l'origine de son action.

⁵³³ **Pepsine** : « Enzyme produite par les cellules de la muqueuse gastrique des Vertébrés, qui transforme les protéines en **peptones**. Un gramme de pepsine cristallisée peut, en deux heures, digérer cinquante kilos de blanc d'œuf, coaguler cent mille litres de lait (J. ROSTAND, *La Vie et ses probl.*, 1939, p.20). [Aussi] Médicament à base de cette enzyme, employé comme stimulant de la digestion gastrique » (TLFI). En tant que médicament, le terme de peptone prendra, par la suite, un sens plus restrictif, voir Cerbelaud (1920).

⁵³⁴ Voir, p ex, Cerbelaud (1920). Lien : <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k5834339w/f613.tableDesMatières> (05/01/13)

III- La médication orchitique : travaux et controverses, partisans et contradicteurs.

Malgré les réserves du monde médical, notamment après la mort de Brown-Séguard que nous venons d'évoquer, la médication testiculaire – le « vaccin » séquardien - a ses partisans et ses adversaires qui, s'ils ne s'affrontent pas directement, le font à travers leurs travaux comme nous allons le voir maintenant.

III-1 les travaux des partisans

III-1-1 L'implication d'un pharmacien : les travaux de L. Jacquet à Lyon

Dans son ouvrage consacré à la « *Méthode du Pr. Brown– Séguard [...]* », le Dr Léon Jacquet (1893)⁵³⁵ veut faire le point sur cette nouvelle méthode et ses applications en traitant dans une première partie les principaux problèmes liés à la mise en œuvre de la méthode sur lequel Jacquet a quelques opinions personnelles que nous soulignerons, et dans une seconde des applications du « *Vaccin Séquardien* » dans un grand nombre d'affections différentes.

III-1-1-A Le vaccin séquardien est-il efficace ? la réponse de Jacquet

Jacquet, qui est directement intéressé (cf. infra) à la diffusion du liquide ne peut que s'enthousiasmer des succès du « *Vaccin Séquardien* » tant dans les hôpitaux français qu'à l'étranger, succès confirmés par les « *milliers de faits* » rapportés depuis quatre ans, « *de Mexico, de New York, de St Pétersbourg, de Vienne, de Berlin, et d'autres Capitales Européennes* ». (Jacquet 1893, p.45). « *[Ce] suc testiculaire [...] est une force d'une puissance incomparable* » - qui convient à chaque fois qu'un organisme est affaibli, quelque en soit la cause, et que l'on peut toujours rajouter comme « *un auxiliaire très puissant* » dans les cas compliqués qui nécessitent l'emploi « *d'agents thérapeutiques ordinaires* ».

Reste que Jacquet, après d'autres, s'interroge de savoir si l'efficacité de la médication orchitique est bien due aux vertus propres de l'extrait ou à un autre effet comme, p. ex.,

l'injection ce qui amène Jacquet, qui veut faire la preuve des vertus de son vaccin, à procéder à un essai de ce qu'on peut appeler « de contrôle témoin » : un malade d'environ 30 ans, en assez «bonne santé», atteint, à la suite d'une grippe, « d'une neurasthénie de convalescence » subit, à son insu et successivement, une injection de liquide testiculaire qui amène une amélioration très temporaire de quelques heures suivie de trois injections différentes qui, elles, n'auront strictement **aucun effet** : phosphate sodique à 2 %, sérum artificiel⁵³⁶ et extrait de cerveau de mouton (méthode de C. Paul). Pour Jacquet, cet essai est une preuve du bien fondé de la méthode séquardienne, alors même que les conditions dans lesquelles il l'a effectué ne correspondent nullement aux bonnes pratiques qu'il a lui-même élaborées (voir encadré infra).

III-1-1-B La mise en œuvre du traitement séquardien et ses spécificités

Pharmacien de son état et producteur du « vaccin séquardien » (comme Goizet, 1891), Jacquet a quelques idées personnelles que nous soulignons ici :

-concernant les principes « agissants » du suc (qui ne contient ni spermatozoïdes ni spermine), loin des hypothétiques « éléments nouveaux » suggérés par Brown-Séquard dans ses derniers travaux, Jacquet estime que ce sont des **diastases** qui sont responsables de l'activité du vaccin, diastases qu'une filtration inappropriée pourrait retenir et rendre par là le liquide inopérant (Jacquet, id, p.23).

-Pour la préparation de l'extrait, il fait comme d'autres le choix du cobaye comme animal à prélever⁵³⁷ et reste réticent vis-à-vis de l'emploi de testicules de taureau que préconise le *Collège de France* - qui produit l'extrait en grande quantité et le vend deux fois moins cher⁵³⁸ - arguant que les testicules sont difficiles à se procurer car Jacquet rejette les animaux de boucherie souvent de mauvaise qualité, ce qui n'est guère contestable, comme on le verra⁵³⁹,

-Pour la préparation du liquide, les seules variations significatives à noter, outre l'utilisation des testicules et des canaux déférents, sont la filtration sur bougie filtrante en

⁵³⁵ Le Dr Léon Jacquet est pharmacien de 1^{ère} classe et a travaillé, ex qualité, aux Hôpitaux de Lyon. Il publiera, par la suite, un ouvrage sur le traitement d'affections rénales par l'extrait de rein, Jacquet (1897).

⁵³⁶ A base d'un mélange salin : chlorure de sodium, phosphate de soude, sulfate de soude.

⁵³⁷ Le cobaye fourni à Jacquet, par l'Ecole vétérinaire [de Lyon], est « très préférable » car il y a un bon rapport entre « la fécondité de la femelle et la puissance virile du mâle ». Le **choix des animaux** à prélever est l'une des premières questions que soulève la production « industrielle » du liquide séquardien ; cette problématique sera, bien sûr, présente tout au long de l'histoire de la médication séquardienne et sera abordée par la suite.

⁵³⁸ C'est la première fois, qu'une telle mention est faite dans les documents consultés, Brown-Séquard a toujours dit fournir l'extrait gratuitement pour les essais (voir supra) mais il est possible que le *Collège* facture les frais d'envoi ou autres.

alumine qui ne retient pas les diastases actives solubles et le conditionnement en tube scellé (fermé à la lampe), préconisé et non « *en grande ampoule, comme le fait le Collège de France, [car cela] fait courir des risques de septicémie* » au patient dès la première injection car l'ouverture de l'ampoule peut entraîner la contamination du liquide⁵⁴⁰.

Conduite du traitement Séquardien

Cette conduite proposée par Jacquet (1893, p 41) est représentative de ce que d'autres auteurs peuvent proposer par ailleurs : elle a donc un rôle d'illustration et c'est pour cela que nous l'avons retenue.

Pour un liquide dilué au 1/10, la dose optimale est de 2 cm³ par injection, avec un maximum [quotidien ?] de 6, atteint au terme d'une augmentation progressive; en ce cas on obtient « *des résultats magnifiques* »; l'emploi de tubes (voir supra) plus grands ou de solutions plus concentrées est possible et permet, d'ailleurs, un traitement plus économique⁵⁴¹. Sans entrer dans des détails d'administration du médicament - ce qui serait hors sujet - nous devons remarquer que Jacquet préconise ici l'application de deux principes qui seront des constantes dans la médication séquardienne - au moins pour la période considérée dans ce travail :

- l'augmentation progressive des doses,
- le respect de « pauses thérapeutiques ».

Aussi convient-il de suspendre le traitement de temps en temps et de ne le reprendre qu'à la réapparition des symptômes; ces périodes « d'abstention thérapeutique » sont normalement de plus en plus longues dans un traitement bien conduit.

⁵³⁹Et on n'imagine guère d'élever un taureau pour ses seules parties, comme le fait Jacquet avec ses cobayes ! Un problème similaire se posera pour l'isolement de l'hormone mâle.

⁵⁴⁰Ce point de vue est partagé par Porte (1893) qui fait remarquer que l'ouverture/fermeture de l'ampoule - méthode pourtant recommandée « *par les spécialistes de Paris et même le Collège de France* » ne permet pas une conservation stérile du liquide, contrairement à la méthode préconisée par Jacquet (1893) qui fait appel à des tubes scellés, ouverts au moment de l'emploi, qui, elle, permet une conservation adéquate pendant une dizaine de jours. Jacquet (1893) poursuit par une série de recommandations au médecin injecteur : stériliser sa seringue, vérifier la limpidité du liquide avant ouverture et de s'assurer que celui - ci mousse bien à l'ouverture comme du champagne à cause de la présence de CO₂., médecin qui pourra traiter le malade sans lui faire courir le risque d'infections. Si on peut s'étonner de lire de telles recommandations dans les années 1890, du moins montrent-elles que les idées pastoriennes ne sont sans doute pas systématiquement traduites dans la pratique quotidienne des médecins. Et pour les malades trop débilités ou pusillanimes, on pourra faire des **lavements** avec ce « Vaccin ».

⁵⁴¹On se souvient que Jacquet est producteur et qu'à cette époque les médicaments sont chers mais la problématique du coût des traitements opothérapeutiques sera une constante, au moins pendant la première moitié du XX^{ème} siècle.

III-1-1-C Les essais de traitements par le suc testiculaire

-(a)- Une méthodologie discutable

D'un auteur comme Jacquet (1893, p.62) qui affirme avoir « *délivré* », en moins d'un an, soixante mille injections séquardiennes, on aurait souhaité un bilan soigné de « *l'infinité d'observations* » mais celles-ci ne « *seront publiées [qu'] ultérieurement* ⁵⁴² » et ici Jacquet se contente de « produire » une simple recension de cas déjà publiés en nous glissant au passage qu'il ne retient que **les cas favorables** car sinon, écrit-il, « *on prouverait, une fois de plus, que la puissance humaine a, même en médecine, des limites que l'on ne franchira, sans doute, jamais* » et ceci sans compter aussi bien les cas « *des malades réfractaires à toute thérapeutique* » que les cas désespérés, où le patient a attendu trop longtemps pour ce faire soigner.

-(b)- De quelques effets du traitement séquardien

De la longue liste des cas recensés par Jacquet (1893, p.65), on peut retenir les résultats favorables obtenus dans les maladies plus ou moins liées à la « *débilité* » (voir supra) comme la « *sénilité simple* » (première revendication de Brown-Séquard) et « *le réveil des fonctions génitales* ⁵⁴³ », dans « *l'anémie* » ou la tuberculose ⁵⁴⁴ voire, pour un cas, dans le cancer. D'autres cas concernent les **maladies nerveuses** ⁵⁴⁵ (ataxie, neurasthénie, voir infra), **des maladies diverses**, (Jacquet 1893, p.111) comme l'**aménorrhée** où « *les injections sont souvent un emménagogue très énergique* », le **rhumatisme articulaire chronique** où « *les faits prouvent jusqu'à l'évidence l'action du suc testiculaire* », certaines **affection du cœur** ⁵⁴⁶, **les affections digestives** où le traitement procure « *une action immédiatement bienfaisante* », la **cachexie palustre** (trois cas rapportés dont un avec des extraits testiculaires de **singe** à Port Louis, Ile Maurice), le **choléra** où « *les guérissons sont assez fréquentes* » et même des **troubles visuels** (presbytie) qui répondent au traitement.

La querelle de la tuberculose : tuberculine contre extrait testiculaire

⁵⁴² Malheureusement, nous n'avons pas trouvé trace de cette compilation, si tant est qu'elle ait été publiée.

⁵⁴³ Jacquet cite aussi les travaux de Goizet, voir supra.

⁵⁴⁴ Les cas correspondants à ces deux dernières affections sont détaillés dans le tableau: « JACQUET, 1893, ax », en ANNEXE A. Dans la tuberculose, un résultat favorable amène le malade, se croyant guéri à sortir de l'hôpital mais ce traitement peut aussi échouer (voir encadré).

⁵⁴⁵ Dont de nombreux cas figurent également dans le travail de Porte, 1893 (voir ci-dessous).

Pour ce qui est de la **tuberculose**, Jacquet, (1893, p.79) se fait écho de la controverse provoquée par « *l'introduction fameuse et bruyante de la tuberculine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire* » (cité in Eloy, 1893, p.158), introduction (1890) qui coïncide pratiquement avec la découverte des propriétés de l'extrait testiculaire. Mais cette tuberculine [de Koch, un allemand]⁵⁴⁷ ne peut « *qu'accélérer la consommation des malades tuberculeux débilisés alors que l'extrait testiculaire « dynamogène [...] la retarde par ses moyens eutrophiques* » comme l'on montré de nombreuses expériences en France, à Tunis et à St Pétersbourg, alors que traitement par le suc orchitique qui « *soutient l'état général, la respiration et les mouvements du cœur* » rend de grands services au 1^{er} et 2^{ème} degré mais échoue dans la phtisie du 3^{ème} degré⁵⁴⁸.

Pour revenir au cas de l'**ataxie locomotrice**⁵⁴⁹, si « *l'expérience a montré [...] que c'est maladie] la plus justiciable du traitement séquardien* » les résultats sont des plus variables - « *avec quelques guérisons [...] presque miraculeuses* », ce qui s'accorde à la diversité des origines et les degrés d'atteinte. Et finalement la meilleure réponse à l'hétérogénéité des résultats obtenus avec le « vaccin séquardien » n'est-elle pas de combiner ce nouveau traitement avec les « anciens » comme le traitement ioduré ou mercuriel, comme le préconise l'auteur ?

Les résultats du traitement de la **neurasthénie** par le « vaccin » de Jacquet (1893, p.86) sont l'occasion pour celui-ci de se faire une publicité discrète : ainsi il affirme que son traitement donne « *des résultats merveilleux dans au moins 50 % des formes de cette maladie* », ce qui est un (très) bon résultat, car l'examen des cas publiés par d'Arsonval (voir supra) montre que « *le liquide de Taureau, aseptisé à l'autoclave, méthode rapide et économique [de d'Arsonval] est bien moins efficace que le liquide de cobaye, filtré à la bougie* » que préconise Jacquet. Mais ce dernier point de vue est contredit par celui de Porte (1893) qui,

⁵⁴⁶ Ainsi : « *très atteint, en état de mort imminente* », le malade ressuscite grâce au traitement, mais est emporté par une congestion cérébrale quelques semaines plus tard.

⁵⁴⁷ Sur ce point, voir p. ex., sur le site de la BU Santé /Paris le texte d'Henri Boisvert : « *La découverte du bacille de la tuberculose par Robert Koch* » présenté à la SFHM, le 24/04/1982, où l'on trouve une biographie de R. Koch ; lien :

<http://www.biusante.parisdescartes.fr/sfhm/hsm/HSMx1982x016x002/HSMx1982x016x002x0093.pdf>
(02/01/13)

⁵⁴⁸ Ces degrés correspondent au stade d'avancement de la maladie, voir Simon, 1906. Ce médecin prétendait traiter la tuberculose par des injections isotoniques d'eau de mer.

⁵⁴⁹ Pour d'autres méthodes de traitement, voir Hirschberg, 1893. Sur Rubens Hirschberg (1862- ?), auteur de plusieurs ouvrages médicaux, voir notice BIU Santé.

d'après les observations rapportées et les siennes propres⁵⁵⁰, concernant essentiellement la chorée, estime que, si les injections d'extraits testiculaires donne « *des résultats évidents et incontestables [...] avec une amélioration de la nutrition et de l'état général* » voire excellents chez les choréiques⁵⁵¹, l'extrait préparé par Jacquet est moins efficace que celui « *préparé par ces Messieurs du Collège de France* ».

-(c)- Conclusion

Léon Jacquet qui fabrique, lui aussi, son propre extrait testiculaire, prétendument plus performant que celui (moins coûteux) du *Collège de France*, estime que ce sont les propriétés **dynamogéniques** (qu'il ne conteste pas) du liquide orchitique⁵⁵² qui expliquent les résultats généralement satisfaisant observés dans les cas rapportés.

III-1-2 Psoriasis et médication testiculaire

Le travail de Floris Bouffé⁵⁵³ (1895) que nous examinons ici est assez exceptionnel du point de vue méthodologique car il pointe non seulement le pourquoi du traitement mais aussi la justification des résultats obtenus.

-(a)- Le pourquoi

Maladie cutanée invalidante dont l'origine reste encore mal connue⁵⁵⁴, le psoriasis est l'une des premières affections pour laquelle le traitement orchitique est envisagé : après avoir constaté l'échec du traitement topique chez ces patients « *psoriasiques, nerveux, arthritiques, [...subissant] une viciation de la nutrition ou [...porteurs] d'une tare héréditaire* », Bouffé essaye d'agir sur le système nerveux, dont le dysfonctionnement peut être à l'origine de la maladie. Dans un premier temps, le traitement « conventionnel » pratiqué entraîne, entre

⁵⁵⁰ Le résumé des observations figurant dans le tableau « *Porte, 1893, ax 3* » en ANNEXE-A : **dans la chorée** sur un total de 15 cas, on observe 12 cas favorables et 3 échecs, soit une efficacité de 75 % ; dans les 3 cas d'**ataxie**, on n'observe pas d'améliorations ; dans les 4 cas d'**affections de la moelle épinière** (Porte), on note 2 améliorations et 2 échecs. Au total, sur 21 cas mentionnés (en réalité, 22), y compris les divers, on compte 6 échecs, ce qui correspondrait à une efficacité de 71 %..

⁵⁵¹ Choréique, malade atteint de chorée. **Chorée** : Maladie nerveuse qui consiste en des mouvements involontaires et irréguliers. Synonyme : *danse de Saint-Guy* (TLFI).

⁵⁵² Jacquet évoque aussi les traitements par d'autres sucs comme nous le verrons.

⁵⁵³ Comme l'indique le titre complet, cet exposé qui complète des publications antérieures fait l'objet d'une certaine « publicité » puisque Bouffé le présente aussi bien au congrès de « *l'Association Française pour l'Avancement des Sciences (AFAS)* » (Caen 1894) qu'au 1er « *Congrès français de Médecine Interne* » (Lyon, 1894). Bouffé est l'auteur de plusieurs autres publications sur la médication testiculaire. Sur l'AFAS, voir <http://histsciences.univ-paris1.fr/databases/afas> (03/12/13).

autres, une aggravation des phénomènes cutanés psoriasiques, d'où l'idée, dans un deuxième temps, de faire appel aux injections organiques, en particulier à celles du liquide orchitique⁵⁵⁵ qui se comporte, on l'a vu, comme un remontant général de l'organisme tout en étant un sédatif du système nerveux⁵⁵⁶.

-(b)- Les résultats et leur justification

Chez les patients psoriasiques traités par des doses croissantes d'extrait testiculaire, on observe au niveau de

-l'état général : des effets mesurables comme l'augmentation des forces (dynamomètre) et de la pression sanguine et d'autres comme la réapparition du sommeil ou l'amélioration des fonctions excrétoires (miction et défécation)⁵⁵⁷,

-de la peau : la disparition du prurit, et une amélioration générale qui va jusqu'à la guérison, sans récurrence pendant 3 ans, si le traitement est suivi régulièrement,

-de la formule sanguine : les altérations sanguines engendrées par le psoriasis sont/seraient « sous contrôle » grâce au traitement orchitique, ce qui, compte-tenu d'une théorie récente⁵⁵⁸, lui permet d'affirmer le rôle primordial du système nerveux dans la pathogénie du psoriasis.

Plus précisément, sur la quinzaine d'observations (dont 11 personnelles) que Bouffé note, on enregistre : 10 cas guérisons, 3 dont la guérison est/paraît assurée, et seulement 2 insuccès (mot nettement préféré à celui à échec) qui ont entraîné la suspension de la médication.

Résultant de troubles nerveux affectant le système nerveux grand sympathique, le psoriasis se traduit par des troubles essentiellement cutanés qui régressent généralement sous l'action du liquide orchitique qui agit comme un tonique du système nerveux, régularise les échanges nutritifs et la formule sanguine et dans ces conditions, Bouffé considère que la question de la **guérison du psoriasis est résolue.**

⁵⁵⁴ Voir <http://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-hematologie-pneumologie/dossiers-d-information/psoriasis> (03/12/13).

⁵⁵⁵ Les doses administrées vont de 3 à 10 cm³/j à raison de 3 à 4 injections/semaine.

⁵⁵⁶ Cet effet sédatif est illustré par le cas d'un ataxique, alité depuis 5 ans, et sous morphine, l'administration de 280 cm³ de liquide en 6 semaines, a permis un retour des forces et la disparition des douleurs fulgurantes. Les doses administrées par Bouffé vont de 3 à 10 cm³/j à raison de 3 à 4 injections/semaine.

⁵⁵⁷ On se souvient que cette amélioration a été mentionnée par Brown-Séquard (1889) parmi les preuves de l'efficacité de son extrait.

⁵⁵⁸ A ce sujet, Bouffé (1894, p.10) fait le rapprochement avec les travaux de l'*Ecole de Vienne* qui ont/auraient établi une « *relation constante entre les maladies éosinophitiques (qui augmentent le taux sanguin de cellules éosinophiles) et les troubles du système nerveux grand sympathique* ».

-(c)- l'irruption de la photographie médicale

Pour nous l'intérêt du travail de Bouffé n'est pas tant dans ces observations que dans le fait que Bouffé illustre son compte-rendu par des photos (assez spectaculaires, aux yeux d'un profane) prises avant et après traitement et des résultats de mesures démontrant qu'à l'opposé de raisonnements médicaux alambiqués comme ceux qui transparaissent dans les communications séquardiennes, la problématique de la preuve scientifique (épreuve au dynamomètre, photographie, analyse chimiques et biologiques) est ou du moins semble désormais indispensable à la crédibilité du discours médical.

III-2 Travaux et contradicteurs

Dès les premières communications séquardiennes, la polémique s'est installée et nous en avons trouvé l'écho essentiellement dans les journaux que nous avons examinés. Mais les contradicteurs - qui estiment généralement que les effets observés à la suite des injections du liquide séquardien ne sont pas dus au liquide injecté lui-même mais à l'injection elle-même - publient aussi des ouvrages académiques (ou non) dont nous allons étudier quelques exemples dans ce chapitre.

III-2-1 Injections de liquide testiculaire et injection saline : y a-t-il un principe actif dans l'injection séquardienne ?

Le travail que J. Chéron⁵⁵⁹ (1893) présente comme une « *introduction à l'étude des lois générales de l'hypodermie, physiologie et thérapeutique* » (1893) est, en fait, un véritable somme (plus de 500 pages) sur « *l'hypodermie* » - « *injections sous – cutanées* » - qui y fait l'objet d'un examen approfondi et dont la conclusion définitive est mentionnée sur la couverture : « *Toutes les injections hypodermiques produisent des effets identiques, quel que soit le liquide introduit sous la peau, à la condition que ce liquide ne soit pas toxique. La différence ne porte que sur l'intensité plus ou moins grande du phénomène produit* ».

⁵⁵⁹ Jules Chéron (1837-1900) esr Docteur ès sciences et en médecine (Paris, 1866). Médecin de Saint-Lazare (1870-), il est l'auteur d'une dizaine d'ouvrages catalogués à la BNF, dont un au titre surprenant : « *Les victimes de la guerre et les progrès de la civilisation* » (1870) qui figure également dans les collections de l'Arsenal. Selon la microfiche du WBIS, on lui doit la généralisation de l'emploi des « *transfusions de sérums artificiels* ».

Cette « technique » - qui consiste à transférer à un patient un liquide provenant d'une source extérieure – peut s'inscrire dans la filiation des transfusions sanguines et des récents travaux de Luton (1892, voir supra) mais les expériences de Chéron (1893, p 42) l'amènent à préconiser un sérum salin deux fois plus concentré que celui de Luton soit 15 %⁵⁶⁰.

III-2-1-A A la recherche des « lois générales de l'hypodermie »

Sans doute Chéron (1893, p.45) pense-t-il qu'une nouvelle technique - même ou surtout - thérapeutique ne peut durablement s'imposer que si elle est capable de faire les preuves de son efficacité non seulement par la revendication de résultats plus ou moins spectaculaires - à la manière de la médication séquardienne - mais encore en faisant la preuve qu'elle est régie par des lois, à la manière d'autres sciences qu'il est convenu, aujourd'hui, d'appeler « dures » Dans un premier temps, Chéron examine les divers travaux de ses prédécesseurs médecins, en essayant de montrer que les résultats obtenus découlent de « lois » qui pourraient s'appliquer dans les différentes sortes de liquides injectés :

-(1)- « *les extraits liquides de divers organes* » : l'idée forte de Chéron est d'estimer que les effets enregistrés par les praticiens pratiquant les injections de tels liquides, ne peuvent être attribués « *à des quantités infinitésimales [de substance comme] la Spermine (suc testiculaire) ou de Nervine (suc nerveux)* » - si tant est que l'on ait pu les mettre en évidence dans les dits liquides et qu'en conséquence, du point de vue de l'effet observé, la **nature** du liquide injectée n'a pas d'importance, ce qui constitue, on le voit, un sacré pavé dans la mare de la médication séquardienne naissante⁵⁶¹.

-(2)- « *injections hypodermiques de sang [...ou de sérums de sang] d'animaux* » : pratiquées lors d'essais de traitement de la **tuberculose**, elles ont (ou auraient) un effet « stimulant » sur l'organisme, mais n'ont aucun effet sur le bacille tuberculeux, contrairement à l'idée initiale de certains auteurs relative au pouvoir bactéricide du sérum animal d'animaux soi-disant réfractaires à cette maladie.

-(3)- huiles et vaselines : les conclusions sont les mêmes que pour le sang ou le sérum.

⁵⁶⁰ A savoir pour 100 g d'eau distillée : chlorure de sodium : 2 g, sulfate de sodium : 8 g, phosphate de sodium : 4 g, acide phéniqué (neigeux) : 1 g. Les développements historiques de Chéron sur ces « transfusions » ne sont pas commentés ici.

⁵⁶¹ On peut rapprocher ce point de vue des conclusions de Cussons (2002) montrant que la dose de testostérone du liquide séquardien « restitué » que s'était auto injectée Brown-Séguard est dix mille fois moindre (quatre ordre de magnitude) que la dose efficace. Cette critique peut aussi viser la pratique de l'homéopathie avec ses dilutions infinitésimales qui divisent depuis une cinquantaine d'années le corps médical.

Finalement, après avoir examiné les effets relatifs à ces diverses injections, ainsi qu'à celles d'eau salée⁵⁶², Chéron dégage une loi générale : « *toutes les injections hypodermiques produisent une série d'effets **identiques** quelque soit le liquide injecté* », s'il n'est ni **toxique** ni localement **nocif**. Mais cette identité d'effet ne signifie pas que les liquides testés soient équivalents, au contraire : on observe bien des différences mais *qui « ne porte[nt] que sur l'intensité plus ou moins grande des phénomènes produits »*⁵⁶³.

III-2-1-B Mode d'action des transfusions hypodermiques

Après avoir examiné les principes, puis les techniques et les applications (Chéron, 1893, pp 66 - 478)⁵⁶⁴ de la transfusion hypodermique, reste à Chéron (1893, p.479) à proposer un mode d'action pour sa nouvelle thérapeutique qui repose sur deux concepts singuliers : « *la tonicité normale* » et « *les périphéries sensibles* » mais s'inscrit dans la tradition médicale du « *natura medicatrix* » comme il le précise en écrivant : « *La nature fait de la physiologie, nous [...] de la thérapeutique mais cette thérapeutique est rigoureusement conforme à la physiologie de la nature* » et de poursuivre : « *Contrairement à ce que pense faire Brown-Séguard, nous n'apportons pas à nos malades des forces neuves [...], ce que nous obtenons c'est le pouvoir d'utiliser à leur maximum, en vue de l'effort physique ou intellectuel, un ensemble de forces diminuées* » (Chéron, op cité, p.483). Ainsi parler de « **dynamogénie** » **et de « forces neuves** » - selon la lecture que fait l'auteur du concept séquardien - s'opposerait à parler de mobilisation de « **forces affaiblies** » et « **d'hypertonie** » comme le fait Chéron avec deux concepts précités que nous allons examiner plus précisément :

-(a)- Le concept de tonicité normale

Parler **d'hypertonie** suppose, d'abord, de définir le concept de « **tonicité normale** » de l'organisme vivant qui se définit en négatif de la conception séquardienne où cet équilibre s'explique, non seulement par l'action du système nerveux, mais aussi par la circulation

⁵⁶²Comme l'indique Martinet (1894), la première pratique de ce type d'injections- sous forme massive - est due à Arnaldo Cantani (1837-1893) qui, en **1865** à Naples, injectait par cette voie 4 à 6 l de solution saline « *pour diluer le sang des cholériques épaissi par les perles séreuses abondantes dans l'intestin* », voir aussi Chast, 2002. Sur l'auteur qui reste méconnu, voir WBIS (notices en italien et allemand), ainsi que sa nécrologie parue dans le *BMJ* 1893 [May 20]; 1 (1690): 1088, lien : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2403180/pdf/brmedj08927-0044b.pdf> (06/01/13).

⁵⁶³ Si Chéron ne partage pas les vues de Brown-Séguard, on peut remarquer que son concept « d'intensité » de l'effet produit par l'injection n'est pas sans rappeler celui « d'augmentation de puissance » liée à l'injection testiculaire (voir supra).

⁵⁶⁴ Dans ces quatre cents pages, Chéron étudie les différents aspects de la transfusion tant du point de vue technique (avec de nombreux schémas) que physiologique ou médical avec des chapitres consacrés à « *l'hypotension artérielle, les altérations sanguines* », aux patients « *neurasthéniques, déprimés, ralentis de la nutrition* » ou atteints « *d'inflammations ou suppurations pelviennes* » ou d'autres affections.

sanguine des principes actifs glandulaires ou tissulaires (voir supra ; aussi Bra, 1895) alors que pour Chéron : « *la tonicité générale [...], la vitalité [de l'organisme] se réduit [...] à un vaste ensemble de **phénomènes réflexes** incessants dont le centre de réflexion est en même temps dans la moelle épinière, dans le bulbe rachidien et dans le cerveau* » (op cité, p 484).

Ainsi, dans cette conception, les effets observés chez les patients s'expliquent par le fait que les **transfusions** hypodermiques pratiquées « *provoquent un **accroissement** de vitalité [...], de l'hypertonie* ».

- (b)- Le concept de « *périphéries sensibles* »

Chéron (1893, p.489) introduit un second concept, corrélatif du premier, en ce sens que : « *la tonicité générale de l'économie est [aussi] un phénomène réflexe dont il faut chercher l'origine aux six principales périphéries⁵⁶⁵ de l'organisme* ».

-(c)- La thérapie dynamique et la « *transfusion* »

Pour Chéron (1893, p.496), la plupart des maladies qu'il évoque semble relever d'une catégorie unique : la « **maladie à hypotension** » et les malades doivent pouvoir bénéficier des méthodes de la « *thérapie dynamique, [... qui] s'efforce de remédier à l'insuffisance ou à l'excès de l'irritation périphérique* », insuffisance ou excès à l'origine de leurs troubles⁵⁶⁶.

La « **transfusion** » (injection) hypodermique à une concentration choisie⁵⁶⁷ agit sur la seule périphérie qui échappait encore au traitement dynamique, à savoir « *les houppes nerveuses de la tunique des vaisseaux* » ce qui explique que l'injection relève immédiatement la tension artérielle, d'autant que le liquide injecté, loin de se diluer immédiatement dans la circulation générale, persiste quelque temps « *à l'état de corps étranger aseptique et légèrement irritant* » et provoque un hypertonus général.

⁵⁶⁵ Dans cette optique, il existe(ra)it « *six principaux arcs réflexes* » [entre le centre de réflexion, définit ci-dessus] et les périphéries [sensitives] : n° 1 : « *terminaisons nerveuses des sensibilités spéciales* » comme les cônes et bâtonnets de la rétine, n° 2 : les nerfs de la peau, n° 3 : « *le réseau nerveux de la muqueuse de l'appareil digestif* », n° 4 : celui des bronches et des alvéoles pulmonaires, n° 5 : celui de l'endothélium vasculaire, n° 6 : les terminaisons nerveuses du tissu conjonctif, aponévrose, tendon, « *tissu cellulaire* » ; ces « *arcs* » correspondent chacun à 2 « *activités* », l'une, **immédiate** : le tonus général : l'autre, **plus tardive** : la nutrition des tissus. Ces concepts permettent à Chéron d'expliciter le mode d'action de la transfusion et d'en proposer l'application thérapeutique.

⁵⁶⁶ Chéron (1893, p 500) établit une table qui indique, pour l'un ou l'autre des " arcs réflexes ", atteints par la maladie, le traitement dynamique correspondant (Chéron, 1893, p.500), voir le lien : <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k5696143w/f505.image> (15/03/14).

⁵⁶⁷ Dont la concentration chimique est déterminée de manière à éviter « *l'état globulicide (sic) du sérum sanguin* », état « *toxique* » qui se produirait si on injectait de l'eau pure.

-(d)- Conclusions

S'inscrivant en faux contre les partisans de la médication à base de liquide organique, Chéron (1893, p.515) considère que ces liquides (ou extraits) - testiculaires, nerveux ou musculaires - ont des effets identiques, ou plus exactement un seul effet primordial - identifié à la suite de ses propres expériences -: l'effet sur la tension artérielle, qui entraîne une accélération de la nutrition et la stimulation des centres nerveux, modifications qui induisent un rétablissement de l'équilibre « tonique » du patient et l'amélioration de son état de santé.

Dans cette optique, la thérapie proposée par Chéron ne consiste pas à suppléer une sécrétion défailante par un extrait adéquat mais à relever, par une injection hypodermique saline une tonicité insuffisante mais, au delà des mots, et bien qu'il s'en défende, peut-être n'est-il pas très loin de la conception séquardienne de l'action dynamisante du suc testiculaire.

III-2-2 Nouvelle thérapeutique, « effet de suggestion », « excitation périphérique » ?

Evoquée dès les premières publications séquardiennes par les sceptiques et les contempteurs de Brown-Séguard, cet effet a été débattu mais sans guère faire l'objet de recherche : c'est tout le mérite du travail de P. Martinet (1894), examiné ici, de tenter d'évaluer l'efficacité de la nouvelle thérapeutique avec une méritoire approche scientifique qui consiste, comme cela se ferait au début du XXIème siècle, à comparer les effets de divers liquides injectés⁵⁶⁸ sur des patients (et non sur des hommes sains) mais avec une ambiguïté de taille car Martinet comme Chéron (voir supra), prête des vertus thérapeutiques à la seule injection.

III-2-2-A Le travail expérimental de Martinet

-(a)- Le Modus operandi médical

Pour prendre un terme contemporain, Pierre Martinet (1894, p.19) « recrute » 30 patients (20 hommes et 10 femmes) atteints d'affections « représentatives » *a priori* de celles de l'époque⁵⁶⁹ qu'il va traiter par **différents liquides** et suivre pendant six mois, ce qui est, alors,

⁵⁶⁸Martinet s'efforce de bien délimiter le champ de son étude en en excluant le « *sérum sanguin* », les « *substances médicamenteuses* » **dont les effets seraient analogues par d'autres voies**, et les « *transfusions intra – veineuses* ».

⁵⁶⁹Comme la chlorose (chloro-anémie), l'anémie postpuerpérale, la cachexie cancéreuse, la tuberculose (2ème période), la neurasthénie invétérée, la paralysie générale progressive, la « *mélancolie avec stupeur* », la sclérose en plaques, l'ataxie locomotrice.

assez remarquable⁵⁷⁰ ; trois des liquides utilisés sont « minéraux » : eau distillée et eau très légèrement phéniquée, sérum artificiel et les trois autres organiques : liquide de macération de cervelle de mouton (proposée par le Dr Sabrazès)⁵⁷¹ et ce que Martinet appelle « *spermine* » mais qui est, en fait, l'extrait orchitique, préparé respectivement par Jacquet (à partir de testicules de cobaye, dilué au 1/20, voir supra) et le laboratoire de d'Arsonval (testicules de taureau, 1 seul cas traité),

-(b)- La collecte et l'enregistrement des résultats expérimentaux

Martinet (1894) se distingue d'autres auteurs contemporains en consacrant une dizaine de pages de sa thèse à des résultats numériques et à des tracés (courbes) et, si cette démarche novatrice s'inscrit dans une problématique de la preuve qui va prendre de plus en plus d'importance, malheureusement la méthodologie suivie par l'auteur pour établir ce que nous appellerions un « plan d'expérience » est critiquable, de part la multiplicité des cas de figure tant pour les patients que pour les traitements administrés⁵⁷².

-(c)- Les effets physiologiques observés

D'une façon générale, on observe des modifications plus ou moins importantes⁵⁷³ de l'état du malade, et ce, indépendamment du liquide injecté, ce qui amène Martinet (1894, p.19) à écrire que ces injections « *produisent toutes et toujours le même effet [...] aussi bien en cas de succès que d'insuccès [...]. Les malades améliorés ou à peu près guéris ont été traités avec le même succès, quelquefois avec plus de succès par l'eau distillée que par la spermine ou le sérum artificiel plus facile à obtenir [...].* Et il tire une conclusion pratique : « *On choisira*

⁵⁷⁰ Pour traiter les patients, Martinet opère, dans des conditions **antiseptiques**, avec des **quantités injectées** faibles (1 à 2 cm³ tous les 2 ou 3 jours) et à intervalles de temps assez longs.

⁵⁷¹ Le sérum est un soluté de 1 g de phosphate de soude, 0, 5 g de chlorure de sodium, 1 goutte d'acide phéniqué, dissous dans 120 g d'un mélange 1/1 d'eau distillée et de glycérine. Il s'agit probablement de Jean Emile Sabrazès (1867-1943), auteur de plusieurs dizaines d'ouvrages médicaux, seul ou en collaboration, voir aussi WBIS.

⁵⁷² De nos jours on pourrait parler d'étude « multicritères » que l'on peut faire à condition de disposer d'outils mathématiques et statistiques perfectionnés... les conclusions que tirent Martinet de ses essais semblent, dès lors, sujettes à caution, à nos yeux d'observateur du XXI^{ème} siècle. Quelques-uns des résultats obtenus figurent dans le tableau « Martinet, 1894 » en ANNEXE A.

⁵⁷³ Sans entrer dans les détails, on peut dire que injections améliorent des fonctions comme : la nutrition, la digestion, la motilité et si elles étaient précédemment amoindries, comme la sensibilité, la miction ou l'érection qui pour ces deux dernières sont citée par Brown-Séguard. Contrairement à ce que d'autres auteurs ont rapporté, ces injections ont aussi des effets positifs sur l'activité et le « moral » des patients, effets que Martinet attribue à une action des injections sur l'activité cérébrale et les fonctions intellectuelles ; par contre, elles ont des effets peu discernables sur la circulation, la tension artérielle et les fonctions respiratoires.

donc le [liquide] le moins coûteux et le moins susceptible de [... provoquer] des accidents opératoires »⁵⁷⁴ comme l'eau distillée ou la glycérine.

-(c)-Les effets thérapeutiques selon les affections traitées

Pour Martinet, on observe

- d'excellents résultats dans l'**ataxie locomotrice** et la **sclérose en plaque** : augmentation de la motricité, de la sensibilité, de la force musculaire et une amélioration des érections, mictions et défécations,
- des résultats moins nets, mais très bons dans l'**anémie** : influence favorable sur la nutrition, augmentation des forces, et meilleure "régulation" des fonctions essentielles,
- des effets favorables sur l'état général dans la tuberculose,
- des résultats négatifs dans de rares autres cas, comme la cachexie, la paralysie, la neurasthénie ou la mélancolie.

-(d)- L'interprétation des résultats expérimentaux : y a-t-il un principe actif dans l'injection ?

En conclusion du travail expérimental consistant à traiter des maladies **différentes** par des liquides **semblables** et des maladies **semblables** par des liquides **différents** qu'il a mené, Martinet (1894) estime que, dans la plupart des cas, les injections ont produit non seulement « *d'excellents effets thérapeutiques et physiologiques* » mais que, surtout, la nature des liquides injectés n'a joué aucun rôle car « *tous les liquides employés ont agit de la même façon* » ce qui semble d'autant plus paradoxal qu'en dehors de la soi-disant **spermine**, ces liquides ne pouvaient exercer - de part leur composition chimique (*voir ci - dessus*) aucune action thérapeutique⁵⁷⁵.

-(e)- le cas du suc testiculaire : un syllogisme ?

Reste que, dans le cas de la « **spermine** » (suc testiculaire et non celle dite de Poehl évoquée précédemment), Martinet avoue n'avoir (fait) effectuer aucune analyse, ce qu'il justifie en expliquant que, qu'elle contienne ou non des « principes actifs », « *le résultat sera(it) absolument le même* » ; en effet :

- si la spermine contient des « principes actifs », « *son action n'est pas due [à la présence d'un] de ces principes, puisque les liquides qui en sont dépourvus produisent le même effet* »,

⁵⁷⁴Sauf avec la cervelle de mouton, on n'observe généralement pas d'effets locaux (cutanés).

⁵⁷⁵Au sens actuel de pharmacologique.

- si elle n'en contient pas, « *la spermine est assimilable aux liquides précédents dont la composition ne joue aucun rôle* ».

Mais peut-on se satisfaire de ce raisonnement qui ressemble fort à un syllogisme ?

Aussi, alors qu'il s'était refusé auparavant à examiner les travaux d'autres expérimentateurs, Martinet (1894, p 55) fait appel, pour conforter ses dires - ici cela l'arrange - aux travaux du Dr Sabrazes (voir supra) qui a traité ses patients avec une « *macération hydro-glycérique de cervelle de mouton [...] injectée par petites quantités et [ce] avec succès* ». Or ce liquide a été analysé par Denigès⁵⁷⁶ et aucun des constituants ne s'y trouve à des doses supérieures à 0,3 mg/cm³, ce qui, aux yeux de Martinet, est tout à fait insuffisant pour justifier un quelconque effet physiologique de l'un ou l'autre des constituants.

Si la qualité ne joue aucun rôle dans l'activité des injections, la quantité n'en joue pas non plus : appelant cette fois Cheron (1893) à la rescousse (*voir plus haut*), Martinet affirme que ses injections de 1 à 3 cm³ ont produit des effets du même ordre que ceux induits par les injections « massives » - 10 g à 120 g - pratiquées par ce dernier. Alors comment expliquer les effets indéniables des injections ?

III-2-1-B Rôle et mécanisme de la méthode hypodermique

Si la nature et la quantité de l'injection ne joue aucun rôle dans l'activité revendiquée, quelle est donc la force ou le principe caché qui agit chez le patient injecté ? Pour Martinet la réponse semble évidente, si ce n'est le contenu, c'est donc le contenant : « *c'est l'introduction de l'aiguille sous la peau, l'introduction du liquide dans l'hypoderme qui provoque les résultats observés* » (Martinet 1894, p.56).

Si des modes d'action potentiels comme ceux invoqués par d'autres expérimentateurs : « *Dynamogénèse, hypertonicité, action réflexe, exagération de la vitesse nerveuse* » ne sont, pour Martinet, que des hypothèses qui lui semblent infondées, il en propose deux autres qui lui paraissent beaucoup plus pertinentes, à savoir :

- la **suggestion**, due au malade, à l'entourage, à ses lectures, à l'autorité du médecin
- l'**action directe**, due à l'excitation locale (périphérique), à l'état de veille.

⁵⁷⁶ Pour 1 cm³ de liquide, on a : Albuminoïdes : absence ; Chlorure de sodium et de calcium : 0,3 mg ; Sulfates : 0,17 mg ; Phosphate : 0,021 mg. Sur le médecin et pharmacien Georges Denigès (1863-1951), voir notre Annexe Biographique.

-(a) La suggestion

Pour Martinet, elle est le facteur dominant, comme le montre le très grand rôle joué « *par les signes **suggestifs** accusés par les 3/4 des malades [comme] : l'augmentation de l'appétit, la sensation de bien-être, la bonne humeur, le besoin d'activité, l'éveil du sens génital [... ainsi] beaucoup de malades dont l'état n'a pas changé **prétendent** se trouver mieux* ».

De plus, le rôle de la suggestion⁵⁷⁷ permet d'expliquer l'influence des injections sur « l'intelligence » des patients, influence confirmée par les « *remarquables résultats* » obtenus par des expérimentateurs comme C. Paul, Brown-Séguard, d'Arsonval, Chéron chez « *les neurasthéniques, mélancoliques, déprimés psychiques, les **ralentis de la digestion*** ».

-(b)-L'excitation périphérique

L'influence de cette excitation est prouvée par le fait que certains malades améliorés - ou non - par les injections hypodermiques sont avantageusement traités par les massages ou l'hydrothérapie ; de même les ataxiques améliorés par ces thérapies - ou par les traitements à l'électricité - peuvent l'être aussi par de simples frictions - au moins au niveau de la sensibilité.

-(c)- Conclusions

Pour tenter d'expliquer les effets observés chez des centaines ou des milliers de patients, atteints de troubles les plus divers, injectés par le liquide séquardien, Martinet (1894, p 69) traite ses propres patients par des injections hypodermiques de divers liquides ; de fait, quelque soit le liquide injecté - qualité et quantité - il observe « *une accélération de la nutrition, un relèvement des forces, des améliorations très nettes de la mobilité et de la sensibilité, et [aussi] un réveil du sens génital* » qui résultent d'une stimulation des fonctions qui sont sous la dépendance des centres spinaux.

Dans ces conditions, il est clair que le « médecin traitant » se doit de donner la préférence aux liquides simples, **peu coûteux** et inoffensifs, tels que ceux utilisés par Martinet pour ses travaux.

Contrairement à ce qu'affirment les partisans de la méthode séquardienne, les effets observés chez les patients injectés ne proviennent pas de principes actifs - que l'on ne peut doser - contenus dans l'extrait d'organe mais sont dus à une action, **non spécifique**, des liquides injectés, action qui résulte de la combinaison de deux actions « primaires »:

⁵⁷⁷ Sur ce point, voir les travaux de Cullere (Bibliographie) et « Cullerre, 1893, ax » en ANNEXE A.

- l'une « *physique* », liée à l'excitation périphérique,
- l'autre « *psychique* », due à l'effet de suggestion à l'état de veille.

Mais nous verrons que ce mécanisme proposé par Martinet n'est guère pertinent dans les cas où le traitement à base d'extrait d'organes est administré - avec succès - par d'autres voies, en particulier l'ingestion, comme ce sera le cas pour la médication thyroïdienne.

IV- Conclusion : le suc séquardien (1889-1895)

Les communications de Brown-Séquard à la Société de Biologie en juin 1889 sur les vertus revigorantes d'un extrait testiculaire animal soulèvent un enthousiasme immédiat dans la presse grand public et rencontre un écho généralement favorable dans le milieu médical mondial qui accepte volontiers de tester le « suc » fourni par le Collège de France. Les résultats communiqués tendent à accroître l'idée que le « suc » testiculaire permet de traiter de nombreuses affections plus ou moins liées à la notion de « débilité » pathologique d'origine infectieuses ou non. Brown-Séquard peine à trouver une théorie plausible pour expliquer les résultats obtenus qui, en retour, influencent les notions théoriques proposés par l'initiateur de la méthode, ce qui laisse la porte ouverte aux contradicteurs qui écrivent des textes argumentés pour attribuer les effets observés à l'autosuggestion et surtout à l'injection en elle-même.

Mais une sorte de polarisation des deux savants sur le suc testiculaire explique peut-être que, bien que Brown-Séquard et surtout d'Arsonval fassent le lien entre la défaillance sécrétoire et certaines pathologies, la thérapeutique correspondante ne se soit pas développée dans ces années-là, à l'exception de la thyroïdothérapie comme nous allons le voir.

Partie A2 : Les débuts de la médication
thyroïdienne (1889-95)

Remarqué des auteurs anciens tant dans l'Antiquité occidentale que dans les premiers empires chinois, le goitre - avec son cortège de « crétins » - même s'il semble en voie de disparition dans nos contrées reste un fléau souvent ignoré, en particulier dans les pays du « tiers-monde » pouvant toucher près de 800 millions de personnes⁵⁷⁸. D'un autre côté, les affections thyroïdiennes, même si elles sont généralement bien maîtrisées, restent un sujet sensible dans la mesure où la thyroïde - glande aux fonctions complexes - fixe l'iode radioactif lors des pollutions nucléaires.

De toutes les médications organiques, celle à base d'extraits thyroïdiens, si elle n'est pas la première - et semble peu considérée des pionniers/fondateurs comme Brown-Séguard et d'Arsonval - sera sans doute celle qui, du moins en allopathie, aura persisté le plus longtemps avant d'être récemment abandonnée, à la suite d'intoxications provoquées par des extraits, « prescrits » ou vendus comme produits amaigrissants.

A la charnière du XIXe et du XXème siècle, alors que sévissaient goitres et crétinisme⁵⁷⁹, l'extrait thyroïdien est vite apparu comme un traitement de choix et les résultats obtenus ont donné lieu à de très nombreuses publications qui ont retenu notre attention et nous ont conduit à réserver à la médication thyroïdienne une place à part tout au long de notre travail.

Tant les travaux de Poincaré (voir infra) sur les rapports entre thyroïde et nutrition que ceux des chirurgiens sur les conséquences des thyroïdectomies ou que ceux de Brown-Séguard, ont incité les expérimentateurs à tenter les ingestions et les injections de suc thyroïdien dans les affections de cette glande.

Si les premiers travaux sur la médication thyroïdienne sont d'origine britannique (Murray⁵⁸⁰), les praticiens allemands qui ont pu vérifier la validité de ce traitement dans le myxœdème, le goitre et le « *crétinisme sporadique* » (travaux de P Bruns à Tubingen et de C. A. Ewald⁵⁸¹ à

⁵⁷⁸Chiffre indiqué mais non référencé dans Wikipedia mais nous n'avons pas trouvé de données validées récentes ; à titre indicatif, on peut lire sur le site de l'Université Pierre et Marie Curie, dans un article de F. Duron, « *Les goitres* » (2001) : « *De nombreux pays sont touchés, surtout les régions montagneuses : Himalaya, Cordillère des Andes, Afrique centrale, mais aussi l'Europe (97 millions de goitreux en 1992 en Europe de l'Est, centrale et du Sud et dans notre pays, Alpes, Pyrénées, Centre). En France, une enquête nationale réalisée dans les écoles en 1986 a rapporté une prévalence globale de 16,7 % avec d'importantes disparités selon les régions* » ; <http://www.chups.jussieu.fr/polys/endocrino/poly/POLY.Chp.2.html> (17/03/14)

⁵⁷⁹ « État pathologique, caractérisé par une diminution ou une absence totale des facultés intellectuelles, une dégénérescence physique (nanisme, arrêt du développement des organes génitaux, ralentissement de diverses fonctions), et lié à une insuffisance [ou à l'absence de la sécrétion] thyroïdienne se révélant le plus souvent par la présence d'un goitre. » (TLFI).

⁵⁸⁰ Sur le médecin anglais George Redmayne Murray (1865-1939), voir Wikipedia, aussi WBIS.

⁵⁸¹ Sur les formes de crétinisme et ces travaux, voir infra. Sur le chirurgien Paul von Bruns (1846- 1916), voir Wikipedia et le BMJ (11/11/1916) : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2354982/?pageindex=1> Le Pr Carl Anton Ewald est cité in "Georg Kelling (1866-1945): the root of modern day minimal invasive surgery. A forgotten legend?", Schollmeyer, Thoralf; *Arch Gen Obs*, 2007, Vol 276, n° 5, p 505-9; lien :

Berlin) ne sont pas en reste, alors qu'ils sont particulièrement circonspects vis-à-vis de la médication testiculaire (en particulier vis-à-vis des résultats obtenus avec la spermine de Poehl qu'ils attribuent à l'effet de la suggestion). Ainsi, C. A. Ewald qui a bien conscience de la « haute valeur » d'une médication thyroïdienne (rentrant dans le cadre de « l'ORGANOTHERAPIE⁵⁸² ») met le doigt sur un point fondamental : **la nature** de l'extrait, en écrivant : « *il faut espérer que l'on parviendra bientôt à isoler l'agent actif que produisent les glandes et à établir une posologie incertaine* » (cité in Bra 1895, p XVII)⁵⁸³.

Compte tenu de l'importance des troubles liés aux dysfonctionnements thyroïdiens, on peut comprendre l'enthousiasme d'un médecin comme B. Bramwell⁵⁸⁴ qui écrit : « *la guérison du Myxœdème par le traitement thyroïdien constitue l'une des plus grandes victoires thérapeutiques de ce siècle* » et ce d'autant plus que le traitement peut être administré non seulement par injection, comme c'est l'usage, mais également « *ce qui est le plus extraordinaire [...] par la voie stomacale* » sous forme non seulement de « *glande crue ou légèrement cuite* » mais aussi et - cela fera l'affaire des apothicaires et pharmaciens – « *d'extrait liquide ou de poudre sèche* » (cité in Bra, 1895).

Ces premiers succès suscitent, on s'en doute, de très nombreux travaux qui abordent, selon le cas, d'un point de vue assez général ou, au contraire, particulier, la préparation des extraits et leurs applications thérapeutiques tant dans le domaine des affections thyroïdiennes « basiques » (myxœdème, goitre, crétinisme) que dans d'autres affections dont l'origine est attribuée à des dysfonctionnements thyroïdiens (troubles cutanés) ; ces travaux concernent encore des traitements qui, comme dans le cas de l'obésité, exploitent les effets secondaires de la médication thyroïdienne.

Ce sont ces travaux qui vont nous servir à dresser un panorama de cette médication dans les années 1889-1895 en abordant successivement :

- les connaissances et traitements des dysfonctionnements de la thyroïde avant l'opothérapie
- les extraits thyroïdiens et leurs propriétés physiologiques, les modes de préparation et d'administration de 1885 à 1895.

<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00404-007-0372-y?LI=true> (06/02/13), C. A. Ewald, (cité in Mayet, 1901), est l'auteur (en coll avec Paul. Julius. Möebius) de « *Die Erkrankungen der Schilddrüse, Myxödem und Cretinismus* », Vienne, Hölder, 1896.; de plus des lettres de Bruns et Ewald figurent en introduction de l'ouvrage de Bra, 1895. Sur Paul Julius Moebius (1853-1907), voir BC963, WBIS.

⁵⁸² C'est la première fois que ce terme apparaît dans un des ouvrages consultés.

⁵⁸³ Ce terme « *d'agent actif* » peut se comprendre comme une transcription de la notion de principe développée par Brown - Séquard ou, tout aussi bien, comme une analogie avec les principes actifs extraits des végétaux et qui commencent à être isolés en plus grand nombre à cette époque (cf. Chast, 2002).

⁵⁸⁴ Sur Sir Byrom Bramwell, (1847–1931) voir « Oxford Dictionary of National Biography », 2004, en ligne; aussi sur le site « ncbi », lien : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC382564> (id). Une lettre de Byrom Bramwell figure aussi dans l'opus de Bra 1895.

- leurs effets thérapeutiques dans les maladies « thyroïdiennes » (myxœdème, goitre, crétinisme) ou autres.

I- Histoire et état des connaissances avant l'opothérapie

I-1 Les connaissances sur la thyroïde : un bref historique

I-1-1 Les premiers écrits sur le goitre et la thyroïde

On admet généralement que, vers 1600 avant J.C., les médecins chinois ont non seulement identifié le goitre mais aussi proposé un traitement qui perdurera en préconisant la prise d'algues et d'éponges marines calcinées. Beaucoup plus tard (200 apr. J.C.), ces médecins auraient reconnu le rôle de l'eau, de certains facteurs environnementaux ou de l'hérédité et proposé des traitements à base de thyroïdes de daim ou de porc !

En Occident, l'architecte Vitruve attribue le gonflement du cou observé aussi bien chez certains habitants du Latium (région de Rome) que des bords de l'Isère, à l'eau de boisson. Cette anomalie est si fréquente dans les Alpes qu'un Juvénal peut ironiser en s'interrogeant de savoir qui pourrait s'en étonner et que, 1600 ans après, si l'on en croit un auteur comme B. Girard⁵⁸⁵, un touriste anglais - non goitreux - puisse être considéré comme « non normal » par les habitants de la région.... (Hazard, 1995, p. 225)⁵⁸⁶.

C'est à Léonard de Vinci que l'on doit (vers 1500) les premières représentations - qui resteront longtemps ignorées - de la thyroïde tant humaine⁵⁸⁷ qu'animale. Un peu plus tard (1543), l'anatomiste André Vésale⁵⁸⁸ donne la première description de la thyroïde et de sa (remarquable) vascularisation qui a, pensait-il avec d'autres, pour rôle d'humecter le larynx desséché par la respiration. Puis d'autres auteurs reconnaitront la forme en fer à cheval (et l'unicité) de la glande tout en lui attribuant un rôle de lubrifiant et de mise en valeur du cou des femmes, qui seraient d'autant plus belles qu'elles sont goitreuses.

⁵⁸⁵ Sur Marcus Vitruvius Pollio, dit Vitruve (1er siècle av J.C.), voir E.U. Sur Decimus Junius Juvenalis, dit Juvénal (fin 1er, deb 2ème s. ap. J C), voir Encycl. Brit. Barthélémy Girard : « *Lupiologie, ou Traité des tumeurs connues sous le nom de loupes, (a)...* » [Des LOUPES et non des loups comme indiqué par Hazard], Londres; Paris : Ruault, 1775. Sur B. Girard (v 1731- ?), voir WBIS.

⁵⁸⁶ Pour un développement plus complet sur l'histoire du goitre, voir Langer, 1960.

⁵⁸⁷ Après avoir disséqué avec l'autorisation papale 30 à 40 cadavres. Sur Léonard de Vinci (1452-1519) voir p ex BC1963, GEL, 1973.

⁵⁸⁸ Sur Andreas VESAL, dit VESALE (1514-1564), voir BC1963.

Un siècle après, Thomas Wharton (1656 à Londres) propose le nom de « thyroïde »⁵⁸⁹ pour cette glande qui deviendra thyroïde et dont la fonction esthétique ne serait pas la moindre. Quelques dizaines d'années plus tard, P. Lalouette, à défaut d'en être l'inventeur, décrira soigneusement (1743 à Paris) le prolongement pyramidal de la thyroïde⁵⁹⁰ auquel on donnera son nom.

1-1-2 Les connaissances sur la thyroïde au XIXe siècle

-(a)- L'anatomie

Dans l'ensemble, on peut considérer que dans ces années 1890-95, l'anatomie thyroïdienne est bien connue même si des auteurs comme A. Rivière (1893) en font une description textuelle -voire littéraire-, comme cela semble d'usage à l'époque⁵⁹¹.

Sans nous attarder sur cette question, on peut considérer que la glande thyroïde est constituée de deux lobes, reliés par un isthme formant une sorte de fer à cheval, complété au niveau du lobe gauche, par la pyramide de Lalouette. Cette glande, enveloppée dans une capsule, est très vascularisée c'est-à-dire irriguée par de nombreux vaisseaux sanguins (artères, veines) ou lymphatiques. Sans canal excréteur, elle relâche sa sécrétion interne directement dans le flux sanguin et est également connectée au système nerveux (Moricet, 1895).

-(b)- Physiologie

Au début du XIXème, la physiologie de la thyroïde relève encore du domaine de l'hypothèse comme celle de « Charles » Parry qui imagine (1825)⁵⁹² qu'elle joue le rôle de « *court-circuit vasculaire pour protéger le cerveau des variations soudaines du flux sanguin* » (cité in Hazard, 1995) ou encore de la tradition antique comme la croyance qu'elle grossit chez la femme approchée par l'homme⁵⁹³, ce qui amène Bichat⁵⁹⁴ à reconnaître en 1829 que « *les usages [de la thyroïde] nous sont absolument inconnus* » (Hazard, 1995, p.230).

De fait, cette ignorance devait durer tout au long du siècle et même au-delà, et ce malgré les

⁵⁸⁹ Du grec thyreos : bouclier en forme de papillon. Sur Thomas Warthon (1610-1673), voir le site « whonamedit » : <http://www.whonamedit.com/doctor.cfm/2046.html> (29/01/13).

⁵⁹⁰ Pour Pierre Lalouette (1711-1792), la thyroïde élabore un liquide apte à adoucir le son de la voix ... Sur cet auteur et ces travaux, voir : Elaut, L. « *nouvelle méthode thérapeutique de Pierre Lalouette* » : http://www.biusante.parisdescartes.fr/sfhm/hsm/HSMx1977x011x001_2/HSMx1977x011x001_2x0080.pdf (id).

⁵⁹¹ Un excellent exemple en est fourni par le Dictionnaire encyclopédique « Dechambre, » (op cité) qui malgré ses dizaines de volumes ne donnent à voir que de rares schémas. Sur Arthur Rivière (1867-1933), auteur de quelques publications médicales, voir BIUM.

⁵⁹² En fait, il s'agit de Caleb Hillier Parry (1755-1822) dont les travaux n'ont été publiés (1825) qu'après sa mort. Sur cet auteur, voir le site « Whonamedit ».

⁵⁹³ Croyance qui perdurerait chez les matrones, au point de mesurer le tour du cou de la jeune épouse (ibidem).

⁵⁹⁴ Sur F. X. Bichat voir note supra.

travaux de chirurgiens qui, comme Astley Cooper et T. W. King⁵⁹⁵, observent dès 1827 les effets des thyroïdectomies, ou de physiologistes réputées qui parfois se fourvoient comme Eugène Gley qui, après avoir examiné près de 300 cas de thyroïdectomies chez diverses espèces de mammifères, en déduit que cette intervention est le plus souvent rapidement mortelle (1891) ce qui n'est pas le cas comme on le vérifiera par suite⁵⁹⁶. De fait les connaissances ne progressent qu'avec les travaux de chirurgiens suisses, les Reverdin⁵⁹⁷ à Genève et Th. Kocher⁵⁹⁸ à Berne (voir infra) qui « *la même année (1883) sont frappés par les similitudes existant entre l'aspect du myxœdème⁵⁹⁹ et les perturbations cliniques provoquées par l'ablation de la thyroïde chez l'homme* » (Hazard, p 231), perturbations que Bra (1895, p.249) caractérise ainsi :

« - une altération spéciale de la peau et des muqueuses
- un état particulier des fonctions cérébrales et spinales
- un état cachectique accentué ».

Et c'est justement par l'administration soit par voie hypodermique (G.R. Murray en 1891) soit par voie buccale (F. Howitz⁶⁰⁰, 1892) d'extraits thyroïdiens à des myxœdémateux que commencera la grande aventure de la **médication thyroïdienne**.

Physiologie glandulaire et « biochimie »

L'irruption des physiologistes et des chimistes dans le champ du médical dont les médecins patentés et autres cliniciens n'auront plus seuls la clé, va de pair avec un intérêt accru pour les

⁵⁹⁵ Ce dernier auteur ou les deux (ensemble) émettent l'idée que la thyroïde sécrète une substance particulière utile à tout l'organisme, voir ::

http://www.baruch.cuny.edu/library/alumni/online_exhibits/digital/2001/swazey_reeds_1978/chap_04.htm (27/01/13). Sur Sir Astley Paston Cooper (1768-1841), voir WBIS. Sur Thomas Wilkinson King (1809-1847), voir : *Nature*, 1947, t 159, 363-65, lien : <http://www.nature.com/nature/journal/v159/n4037/abs/159365a0.html> (id).

⁵⁹⁶ Ceci peut s'expliquer, en partie, par la confusion avec les glandes parathyroïdes considérées, à tort, comme accessoires et dont l'autonomie ne sera reconnue qu'en 1891 justement voire après ; de même le rôle vital des parathyroïdes ne sera reconnu que plus tardivement encore, à la suite de divers travaux dont ceux de E. Gley lui-même.

⁵⁹⁷ Sur ces deux chirurgiens suisses, voir Henri Reverdin. *Jacques Louis Reverdin (1842-1929), Un chirurgien à l'aube d'une ère nouvelle, Revue d'histoire des sciences*, 1973, vol. 26, n° 2, pp. 177-179, sur Auguste Reverdin (1848-1908), voir le site de la Bibliothèque de Genève : [http://w3public.ville-ge.ch/bge/odyssee.nsf/Attachments/reverdin_augusteframeset.htm/\\$file/reverdin_augusteframeset.htm?OpenElement](http://w3public.ville-ge.ch/bge/odyssee.nsf/Attachments/reverdin_augusteframeset.htm/$file/reverdin_augusteframeset.htm?OpenElement) (03/09/14).

⁵⁹⁸ Sur le chirurgien suisse Emil THEODOR Kocher (1841-1917), Prix Nobel de médecine en 1909, voir le site « Nobelprize ».

⁵⁹⁹ Selon Bra (1895), cette maladie est « reconnue » vers **1876-78** mais, en pratique, le myxœdème ne sera exclusivement attribué au non fonctionnement de la thyroïde qu'en **1888**.

⁶⁰⁰ Sur le médecin, chirurgien et gynécologue danois, Frantz Johannes August Carl Howitz, (1828-1912) voir WBIS.

problèmes de nutrition qui permettent le fonctionnement de l'économie corporelle et on a vu que l'action sur la nutrition du suc testiculaire est, pour Brown-Séguard, l'une des justifications de son efficacité. Comme l'écrit Poincaré⁶⁰¹, en soumettant, dès les années 1860, « au creuset de l'analyse chimique, tous les tissus, on fit des recherches plus spéciales sur le sang, cet intermédiaire entre les produits d'absorption et ceux de la nutrition, c'est ainsi que l'on reconnut que le mot albuminoïde devenait ici musculine, ici matière collagène, ici osséine, neurine, cérébrine, spermatine⁶⁰² [...ou que] certaines matières grasses s'associent aux matières albuminoïdes pour donner naissance à la cérébrine, à la spermatine, pour terminer leur vie animale sous forme de cholestérine [cholestérol] (Poincaré 1870, p.3), ce qui entraîne les scientifiques à reconnaître qu'au-delà de ces faits ponctuels, le fonctionnement de l'économie s'apparente à un véritable maelström de produits chimiques emportés par le « torrent circulatoire ».

Ainsi de nombreuses glandes vasculaires sanguines, comme la rate, les capsules surrénales, le thymus, la thyroïde, la glande pituitaire, interviennent dans le processus de la nutrition et « sont, non pas des stratagèmes d'irrigation, mais bien des laboratoires [...] où s'élaborent les éléments morphologiques et chimiques du sang » (id).

-(c)- Le rôle de la thyroïde : un mystère qui persiste.

Pour Poincaré (1870, p.11), la **thyroïde** serait « un agent utile de la vie de la nutrition », qui, sous ce rapport, se place au même rang que la rate, et qui « [...] est appelée à élaborer les **principes** destinés à la nutrition du système nerveux ».

Si le temps passe, le mystère demeure. Ainsi, le même Poincaré (1877) publie quelques années plus tard, les observations qu'il a faites et qui portent sur 106 glandes thyroïdes prélevées sur des patients des deux sexes, décédés de maladies diverses : il met en évidence la structure en follicules clos de la thyroïde qui se rapproche de celle de l'ovaire mais aussi le fait que les glandes examinées sont rarement normales. Poincaré en fait, certes, une description minutieuse⁶⁰³ mais les anomalies observées ne sont pas rapprochées des maladies

⁶⁰¹ Sur Emile Léon Poincaré (1828-1892), voir BC1963, aussi : <http://petale.univ-lorraine.fr/notice.html?id=univ-lorraine-ori-10569&printable=true> (03/02/13).

⁶⁰² A l'exception, probablement de l'osséine et la spermatine, ces termes qui désignent des substances plus ou moins identifiées retirées des os, des nerfs, de cerveau, du sperme ne doivent pas être confondues avec les dénominations génériques des extraits opothérapiques que nous évoquerons par la suite.

⁶⁰³ Couleur (p 127), poids et volume (p 130), les vésicules (p 133), les cristaux qu'elles contiennent (p 135), les « *sympexions* » (p 138) et les dégénérescences graisseuses (p 139). **Sympexion** (-pexion, de π ῆ ξ ι ς « action d'ajuster, congélation, coagulation »), subst. fém. masse formée par de petits corps solides de composition azotée, qu'on trouve dans les vésicules de la glande thyroïde, de la rate, des ganglions lymphatiques et surtout

affectant les patients décédés ce qui, à notre sens, ne fait guère progresser les connaissances sur la glande. Néanmoins le mérite de Poincaré est de souligner le rôle et l'importance de la nutrition via les glandes vasculaires dans le fonctionnement de l'économie, point de vue partagé, un peu plus tard, par Cerenville (1898, p 6) qui écrira : « *les faits normaux ou pathologiques montrent que le suc thyroïdien exerce une action puissante sur la nutrition intracellulaire* » et intervient dans la régulation des échanges organiques.

I-2 : La théorie de l'intoxication.

Alors que les premières expériences menées montrent le caractère vital de la présence de la glande mais ne permettent pas d'avoir une idée de sa fonction, on observe (1892) qu'après une thyroïdectomie, le « *pouvoir toxique* » des urines s'accroît, ce qui amène à penser que la glande détruit une substance qui, sans elle, s'accumule dans les urines et dans le sang. Le « *corps thyroïde* » posséderait donc « *une fonction d'ordre chimique* » (Bra 1895, p. 257). De même, l'ablation de la thyroïde entraîne l'apparition, entre autres, de troubles trophiques sur différents systèmes⁶⁰⁴ qui montrent(eraient) que la glande est en relation avec d'autres glandes comme l'hypophyse, le thymus ou la rate.

Ces résultats amènent certains expérimentateurs à penser que « *la substance toxique [inconnue] qui envahit l'organisme à la suite d'une thyroïdectomie, agit sur le système nerveux* » pour y provoquer des troubles et accèdent l'idée que l'apparition du crétinisme est bien lié à une absence primitive ou à un dysfonctionnement grave de cette glande. Inversement, si l'on peut dire, la - ou l'une des - fonction(s) de la thyroïde est de « *sécréter une substance qui, entraînée dans les veines, va se fixer sur les éléments du système nerveux et les préserver des atteintes toxiques* » produites par l'organisme. La thyroïde aurait donc une fonction **antitoxique essentielle** en détruisant les poisons sécrétés par l'organisme, soit directement (*in situ*)⁶⁰⁵ soit indirectement en sécrétant un contre-poison (Jacquet, 1893, Bra, 1895, Cerenville, 1898) comme la Thyroprotéide (voir encadré).

dans les vésicules séminales » (d'apr. LITRE-ROBIN 1855; dict. XIX^es.), cité sur le site du CNTLR.

⁶⁰⁴ Troubles oculaires et respiratoires, lésions du système nerveux, des reins, des ovaires, du système osseux (ralentissement de la croissance osseuse due à la dégénérescence des cartilages épiphysaires).

⁶⁰⁵ Selon Pitre (1895, p.3), la mise en évidence récente que la conservation, lors d'une thyroïdectomie, des « *glandes accessoires* » (les parathyroïdes) évite l'apparition de la cachexie strumiprive, démontrerait le rôle de l'auto-intoxication dans l'apparition des pathologies postopératoires thyroïdiennes. Le terme de « *glandes accessoires* » est employé par E. Gley, pour qui ces « *glandules* » peuvent suppléer la thyroïde (théorie « *vicariante* ») mais cette fonction de suppléance sera un sujet de controverse chez les expérimentateurs, qui ne sauront pas toujours déterminer si l'exérèse de la thyroïde est totale ou seulement partielle (voir Hazard, 1995, p 278 et ce travail).

Dès lors, on peut concevoir que l'injection d'extrait thyroïdien aux patients dont la thyroïde est malade (atrophie, hypertrophie) donnent des résultats très favorables dans les cas de myxoedème, crétinisme et goitre exophtalmique (Jacquet, 1893) comme on va le voir.

La Thyroprotéide

Ce composé dont la nature est controversée, isolé du « Corps Thyroïde »⁶⁰⁶ diffère fortement de ceux déjà identifiés, car il a une action inverse des « principes » généralement retrouvés dans le Corps ou de celle attribuée au suc thyroïdien : c'est un poison fabriqué par l'organisme qui vient se fixer temporairement dans le Corps Thyroïde où il est détruit, transformé en substance éliminable par le produit de la sécrétion interne du Corps Thyroïde. En cas de dysfonctionnement, il s'y accumulerait au lieu d'être détruit, provoquant les nombreux troubles que l'on sait (Pitre 1895).

I-3 Les dysfonctionnements thyroïdiens : une histoire complexe

I-3-1 Les goitres

Si le goitre est une malformation visible, son lien avec un dysfonctionnement thyroïdien est tout sauf évident comme nous allons le voir : correspondant à une augmentation de volume de la glande thyroïde, localisée sur tout ou partie de la glande, il peut, aussi, concerner les « *glandes [glandules] thyroïdes accessoires* » qui sont importantes surtout chez les animaux⁶⁰⁷ et est l'un des signes de nombreuses affections spectaculaires comme le crétinisme ou le myxoedème.

Au plan purement physique, ces goitres peuvent devenir impressionnant par leur volume et, si pour de nombreux artistes, ils embellissent les femmes⁶⁰⁸, ils peuvent, surtout, perturber le fonctionnement des organes proches, notamment de la trachée et en affectant la fonction respiratoire, conduire à la suffocation du patient, ce qui sera une des raisons de la pratique de

⁶⁰⁶ L'isolement du thyroprotéide est généralement attribué à un certain Notkin(e) à Kiev, pour qui ce composé est un ferment. Voir : <http://www2.biusante.parisdescartes.fr/livanc/?cote=90014x1897x134&p=286&do=page> (09/02/13).

⁶⁰⁷ De fait, ces glandules - pour lesquelles Rivière (1895) propose la dénomination de « *glandes hyoïdiennes* » (de l'os hyoïde, cf. Corps Humain, op cité) - peuvent être localisées « *en des points très divers de la région du cou* » voire du thorax, ce qui ne facilite pas leur identification; elles seront désignées plus tard sous le nom de glandes parathyroïdes (cf Hazard, id).

l'exérèse thyroïdienne.

Au plan histologique, on peut noter qu'après avoir présenté des classifications⁶⁰⁹ de goitres selon différents critères proposées par ses prédécesseurs, un auteur comme Rivière (1893, p.73) estime que, mis à part certains types particuliers de goitre, comme les « *goitres métastatiques [...] ou adénomes malins [...] qui se généralisent et tuent la patient comme le carcinome ou le sarcome* », on peut classer les goitres en deux classes principales selon qu'ils dépendent d'une évolution des éléments de la glande thyroïde (hypertrophie simple : tous les éléments croissent et se multiplient ; vieillissement et sclérose) ou d'une néoplasie bénigne (« *prolifération d'éléments cellulaires ou embryonnaires oubliés avec les types fœtal ou adulte* »).

Néanmoins, cette classification ne nous dit rien sur l'origine de ces goitres et si, après certaines opérations au niveau de la glande, le goitre peut régresser spontanément, l'origine de ces perturbations est encore inconnue, même si, suivant « l'air du temps »⁶¹⁰, une origine microbienne paraît possible à Rivière.

Goitre simple et hypothyroïdisme : aspects historiques

Les difficultés d'interprétation de nos auteurs doivent se comprendre à l'aune de l'histoire : comme le rappelle entre autres⁶¹¹ Bynum (1993, p.498), le lien entre goitre, hypothyroïdisme et déficience en iode ne seront confirmés qu'en **1918** par D. Marine⁶¹² à Cleveland (USA). Cette carence se révèle surtout quand les besoins en hormones sont les plus élevés : puberté, menstruation, grossesse, lactation⁶¹³. Si la carence ou l'insuffisance sécrétoire persiste, le plus souvent, il se forme un goitre « simple » ou des nodules ou encore un goitre multinodulaire, mais en cas de déficience sévère, apparaît un véritable hypothyroïdisme avec les conséquences qu'on connaît. Plus tard, dans les années **1940**, on découvrira l'existence de substances chimiques (présentes dans l'alimentation ou encore administrées comme médicaments) pouvant favoriser la formation de goitre sporadique⁶¹⁴ (goitrigènes) et dans les

⁶⁰⁸ Voir les pages consacrées par Hazard à ce sujet où figurent aussi des illustrations de goitre que l'on peut trouver aussi sur le site de la BIU Santé, voir, p. ex. :

<http://www.biusante.parisdescartes.fr/histmed/image?med23949x03x0044>

⁶⁰⁹ Ces classifications sont présentées sous « Rivière, 1893, ax » en ANNEXE A de ce travail car certains termes employés se retrouvent dans les textes que nous examinerons dans la suite de ce travail.

⁶¹⁰ Sur ce point, voir notre notule « Bra » en ANNEXE Biographique.

⁶¹¹ Pour d'autres points de vue, on se référera aux travaux de P. Fragu et l'ouvrage de Hazard, 1993.

⁶¹² David Marine (1880 – 1978), BC1963, voir aussi Wikipedia.

⁶¹³ Cette déficience entraîne une diminution de la synthèse de la thyroxine qui, à son tour, augmente la sécrétion de la Thyrotrophine entraînant une hypertrophie et une hyperplasie. Quand le besoin en iode diminue ou que carence disparaît, la « tumeur » régresse (Bynum, op. cité).

⁶¹⁴ Sur ce syntagme, voir note infra.

années **1950**, on attribuera à une déficience enzymatique congénitale l'apparition du crétinisme « goitreux ».

Au plan thérapeutique, c'est l'administration de thyroxine⁶¹⁵ qui est privilégiée mais avec des résultats incertains jusque dans les années **1940** car l'emploi d'hormone synthétique lévogyre - de meilleure qualité - ne se généralisera que dans les années **1950**.

I-3-2 Crétinisme et myxœdème : aspects historiques

C'est, semble-t-il, Paracelse⁶¹⁶ qui reconnaît le premier le crétinisme endémique dans le duché de Salzbourg (1603) et l'associe au goitre endémique dans une publication posthume (1552), mais il faudra attendre plus de trois siècles pour que F. E. Fodéré⁶¹⁷, médecin savoyard, présente un lien avec l'hypothyroïdie dans un opus publié à Turin en 1792. Par la suite, trois enquêtes - que nous appellerions « épidémiologiques » de nos jours - menées en Savoie et en France entre 1848 et 1873 permettent de préciser les liens entre goitre et crétinisme mais c'est une autre enquête, menée en Grande Bretagne (1871), qui permettra de distinguer les formes endémique et sporadique du crétinisme.

Dans ces mêmes années 1870, W. W. Gull et peu après W. M. Ord⁶¹⁸ (1834 - 1902), tous deux médecins dans des hôpitaux londoniens, décrivent chez la femme adulte un état crétinoïde associé à un œdème solide affectant la face et les extrémités des membres, affection pour laquelle Ord propose le nom de « **myxœdème** » alors que Charcot⁶¹⁹ qui a observé des cas semblables sans les publier - il ne le fera qu'en 1881 - retient l'expression de « **cachexie pachydermique**⁶²⁰ » mais le rapport avec les dysfonctionnements thyroïdiens n'est pas clairement établi (Hazard, 1995, p 242).

-(a) Des chirurgiens au secours de la pathogénie

⁶¹⁵ Identifiée dès **1915** par E. C. Kendall (1886 - 1972) à la désormais célèbre *Mayo Clinic* (Chast, p 69) et dont la structure fut déterminée (1926) par C.R. Harrington (1897-1972) qui la synthétisera un an plus tard. Voir aussi supra. On trouvera une chronologie sur le lien

http://findarticles.com/p/articles/mi_m0FDL/is_2_13/ai_n17213860/pg_3/

⁶¹⁶ Sur Philippus Aureolus Theophrastus Bombast von Hohenheim dit Paracelse (1493-1541), voir BC 1963.

⁶¹⁷ Sur François Emmanuel Fodéré (1764-1835), voir BIUM.

⁶¹⁸ Sur Sir William Wiltey Gull (1816-1890), voir BIUM. Sur William Miler Ord (1834-1902), voir, p ex, la notice du *King's College London* : <http://kingscollections.org/catalogues/kclca/collection/k-o/10or25-1> (30/01/13).

⁶¹⁹ Du grec "mυxa" : morve ou à cause de la présence de mucine (glycoprotéides du mucus, DC) dans le peu des patientes autopsiés. Pour une illustration, voir :

<http://www.biusante.parisdescartes.fr/histmed/image?med85351x0024> (04/09/14). Sur J. M. Charcot, voir note supra.

⁶²⁰ Sur ce point, voir « Ridet-Saillard, 1881, ax » en ANNEXE A.

Comme on l'a vu, Th. Kocher est premier à faire le lien (1874) entre l'extirpation thyroïdienne totale (ablation d'un goitre) et les modifications de l'état mental de l'opérée⁶²¹, mais cette observation reste ignorée, comme cela est, alors, assez fréquent et il faudra attendre 1883 pour qu'un praticien anglais admette publiquement⁶²² que « *la cachexie strumipriva [...], le myxœdème et le crétinisme sont bien dues à une seule et même cause : l'insuffisance thyroïdienne* » (cité in Hazard, p 248) mais cette conclusion, considérée d'abord comme ridicule, ne sera acceptée que grâce à l'influence de Ord, alors président du comité « myxœdème » de la « *Clinical Society* » de Londres.

-(b)-Thyroïde et crétinisme

C'est encore à un autre chirurgien (anglais) T. B. Curling⁶²³ que l'on doit d'avoir associé (1850), le crétinisme sporadique (congénital) de l'enfant à l'absence de thyroïde alors que vingt ans plus tard, un autre praticien anglais, Ch. H. Fagge⁶²⁴, découvre avec étonnement (vers 1871) que le crétinisme infantile peut s'observer aussi bien en l'absence de thyroïde que si elle est hypertrophiée...

Grâce aux travaux (1880) du clinicien français D. M. Bourneville⁶²⁵, on peut, par palpation à la base du cou, détecter l'absence de thyroïde chez les enfants atteints d'idiotie myxœdémateuse (myxœdème congénital), ce qui cadre bien avec les effets de la thyroïdectomie totale observés par M. Schiff⁶²⁶ chez l'animal et par Kocher et Revedin chez l'homme mais n'explique pas l'apparition tardive de certains myxœdèmes.

Plus tard (1897), il s'avérera que la thyroïde, comme les testicules, peut être une glande ectopique (position linguale)⁶²⁷ ou n'être présente qu'à l'état embryonnaire, ce qui peut expliquer la fréquence des cas d'insuffisances thyroïdiennes néo-natales entraînant des séquelles cérébrales qui demeurent malgré l'opothérapie thyroïdienne⁶²⁸, mais ce ne sera que ¾ de siècle après, dans les années 1970, que de nouvelles techniques biologiques vont permettre d'organiser un dépistage qui sera quasi systématique dans les années 1980 (Hazard,

⁶²¹Ce cas est celui d'une jeune fille gaie et enjouée, qui devient grognon et paresseuse à la suite de l'intervention (Hazard, op cité).

⁶²²Lors du 12ème congrès allemand de chirurgie, consacré aux conséquences des thyroïdectomies, après la publication des travaux de Kocher – « *30 cas de cachexie strumipriva sur 100 thyroïdectomie* » - et des Reverdin, notamment Jacques (ibid).

⁶²³ Sur Thomas Blizard. Curling (1811-1888), voir BIUM.

⁶²⁴ Sur Charles Hilton Fagge (1838-1883), id.

⁶²⁵ Sur Désiré Magloire Bourneville (1840-1909), voir Wikipedia.

⁶²⁶ Sur le physiologiste allemand, exilé en Suisse, Moritz Schiff (1823-1896), voir « *Encyclopaedia Britannica* »

⁶²⁷ Son ablation aggrave encore les symptômes d'hypothyroïdie (Hazard, p.250).

⁶²⁸ Qui ne fait régresser que certains symptômes.

p 255).

-(c)-Thyroïde et goitre exophtalmique

Comme pour le goitre et le crétinisme, d'autres affections qui se révéleront liées à une hyperthyroïdie ont été caractérisées avant que leur lien avec une dysthyroïdie ne soit établi.

Ainsi, en 1802, le chirurgien italien G. Flaiani⁶²⁹ publie deux cas de malades avec, entre autres, de gros corps thyroïde, des palpitations et une exophtalmie. En Angleterre, C.H Parry (cf supra) avait consigné cinq cas de patients avec dilatation apparente du cœur et troubles circulatoires, associés à une augmentation du volume thyroïdien mais, comme ses autres observations, ces cas ne seront publiés (1825) qu'après sa mort. En France, c'est Charcot, qui, alerté par un de ses étudiants étranger, en publie le premier cas en 1856 (Hazard, op. cit., p. 256).

Toutefois ce sont les observations faites indépendamment, par R. Graves à Dublin (1835) et de K A. von Basedow⁶³⁰, près de Leipzig, en 1840 qui permettront d'identifier le syndrome, d'abord connu sous l'un ou l'autre nom des « inventeurs » et qui sont de nos jours, généralement associés entre eux. Cependant l'origine de la maladie n'est pas claire : les théories de l'origine nerveuse, que prônait l'école française, du trouble de la sécrétion thyroïdienne - bien que souvent évoquée - ou l'origine hypophysaire ont dû être abandonnées faute de preuves; et de nos jours il semble que cette affection soit considérée comme une maladie auto - immune (Hazard, id, p. 260).

Goitre « toxique » et hyperthyroïdisme : point de vue historique

Plusieurs troubles thyroïdiens ne sont pas dus à un hypofonctionnement thyroïdien, mais, on le sait maintenant, à un excès de sécrétion et parmi eux, le goitre exophtalmique, que C. Mayo⁶³¹ n'identifiera à un hyperthyroïdisme qu'en 1907. Dans ce cas ni l'ablation de la thyroïde – ni, a fortiori, l'administration d'iode ou d'extraits thyroïdiens - ne donne de bons

⁶²⁹ Sur Giuseppe Flaiani (1741 - 1808), voir WBIS.

⁶³⁰ Sur le médecin irlandais Robert James Graves (1797-1853), voir Encycl. Britt. Sur le médecin allemand Karl Adolph von Basedow (1799-1854), voir ANNEXE « Biographique. ».

⁶³¹ Charles H. Mayo (1865-1939), fondateur de la célèbre « *Mayo clinique* » à Rochester, (USA) (cf Sounia, op cité, p 69). Sur la dite « clinique », voir Wikipedia.

résultats et c'est Th. Dunhill⁶³², à Melbourne, qui, en 1910, mettra au point une technique chirurgicale - ablation partielle du tissu thyroïdien -donnant de meilleurs résultats (avec forte baisse de la mortalité post-opératoire) qui sera le traitement standard pendant 20 ans avant que l'on puisse, après 1942, associer cette chirurgie à une radiothérapie iodée et à une médication à base d'anti-thyroïdiens réduisant, pratiquement à zéro, le taux de mortalité (Bynum, 1993, p.499).

I-3-3 Les pathologies thyroïdiennes dans les années 1890-1895 : définitions, origines et controverses

A la fin du XIX^{ème} siècle, on identifie trois types principaux d'affections que l'on peut caractériser mais dont les causes sont controversées.

I-3-3-A Les affections et leurs définitions

-(a)- Le myxœdème :

Selon Bra (1895, p 264)⁶³³, cette maladie se caractérise par un début lent et insidieux dont les symptômes principaux sont :

- des « **altérations de la peau et du tissu cellulaire** » : la face est comparée à celle de la pleine lune, un œdème généralisé envahit tout le corps et les membres deviennent « *cylindriques* ».
- des « **troubles des fonctions cérébrales et spinales** » : qui se traduisent par une « *paresse de l'esprit* » et du corps, particulièrement marqués chez la femme (Derrien, 1893, p 9).
- un **état cachectique** qui est « *une marche lente vers la mort* ».

-(b)- le ou les crétinismes

Pour Gary (1893, p 59), le **crétinisme** se définit surtout par l'aspect physique des (jeunes) patients : des individus de petite taille, parfois nains, dont la croissance est lente ou arrêtée,

⁶³² Sur Thomas Peel Dunhill (1876 1957), voir BC1963 ; aussi <http://adb.anu.edu.au/biography/dunhill-sir-thomas-peel-6046> (29/03/14).

⁶³³ D'autres auteurs qui s'accordent, généralement, sur ces symptômes du myxœdème se sont attachés à les catégoriser selon les conditions de leur survenance : ainsi Gaide (1895) distingue le myxœdème spontané de l'Adulte, le myxœdème congénital, myxœdème (post) opératoire alors que Bourneville a caractérisé, lui, « *l'idiotie myxœdémateuse* » qui apparaît tout de suite après le sevrage et qui comporte en sus des symptômes ci

avec des membres courts et épais; leurs parties molles présentent un état myxœdémateux, et s'ils sont « *bien nourris et bien soignés, [ils] deviennent énormes* » mais, selon d'autres sources, ils sont souvent abandonnés ou cachés⁶³⁴.

En fait, sous cet aspect commun, les médecins sont amenés à distinguer deux formes de crétinisme qui n'auraient pas la même origine : le crétinisme endémique et le crétinisme sporadique⁶³⁵, ce que Gaide (1893) conteste car, pour lui, ces deux affections ne diffèrent que par l'âge de survenue de la perturbation thyroïdienne.

D'étiologie et de pathogénie complexes, les symptômes du **crétinisme endémique** - généralement associé au myxœdème spontané et au goitre (Fodéré, 1792) - fréquent dans certaines contrées, sont liés à « *l'arrêt du développement physique et mental* », certains d'entre eux sont particulièrement remarquables : aspect extérieur frappant mais très variable, hypertrophie thyroïdienne (mais qui n'existe pas dans tous les cas), état myxœdémateux des parties molles, « *facultés intellectuelles et morales* » (Gaide 1895, p 17) peu développées mais variables⁶³⁶.

Si pour Gaide (1895, p.108), on peut identifier le crétin par ces symptômes, il n'y a pas de description typique et il existe(ra)it un continuum entre les formes myxœdémateuses du crétinisme (myxœdème infantile) et les formes atrophiques (crétinisme vrai) qu'il soit sporadique ou endémique. De fait, ces formes sont liées à l'apparition des goitres tant au plan géographique qu'au plan génétique, comme l'explique (Bra, 1895, p.354) : « *Dans une même localité, il existe un rapport constant entre le développement du **goitre** et la fréquence du **crétinisme**. [...] Souvent les goitreux engendrent des crétins [...] il existe une **dégénérescence spéciale dont le goitre serait le premier terme et le crétinisme le dernier** ».*

-(c)- Hypertrophie thyroïdienne, goitre exophtalmique

- dessus, celui du marasme.

⁶³⁴ On peut aussi noter qu'ils ont la peau ridée (comme les vieux), alors que leurs organes génitaux sont souvent non développés ou sont apparus tardivement, résultat : « *d'une continuation indéfinie des caractères propres à l'enfance* » (Baillarger, cité par Gary). Sur Jules Gabriel Baillarger (1809-1890), voir BC1963.

⁶³⁵ Les termes d'endémique ou de sporadique font référence à la « fréquence » de la maladie « habituelle » ou « dispersée » mais d'autres classifications sont possibles : ainsi Bra (1895, p365) propose, de distinguer le crétinisme ou idiotie forme myxœdémateuse lié à une altération ou à une suppression des fonctions thyroïdiennes et le crétinisme atrophique lié à une atrophie de la glande elle-même.

⁶³⁶ Une sorte de portrait type se dégage de la notation de Gaide : les extrémités des membres sont froides, la démarche lente, traînante, avec balancement latéral, la parole est hésitante, souvent incompréhensible, le caractère doux et indifférent, la physionomie sans expression, le regard vague, l'impression que l'individu est plongé dans la torpeur mentale sans oublier - puisque c'est une donnée importante à l'époque - que le faciès présente une asymétrie crânienne et faciale et que le nez est épaté. Sur Laurent-Joseph Gaide (1870-1960), voir notule BNF, WBIS.

Au plan pathologique, il faut distinguer le goitre, lié aux différentes formes de myxœdème ou de crétinisme (cf. supra), de l'hypertrophie thyroïdienne telle que l'ont définie Basedow et Graves avec une « *trilogie [ou] triade* » de symptômes : tachycardie, gonflement vasculaire de la thyroïde et exophtalmie (Moricet, 1895, p.15)⁶³⁷ mais, en pratique, un des symptômes peut manquer, ce qui rend, alors, difficile le diagnostic de cette maladie parfois mortelle mais dont la pathogénie n'est pas clairement établie.

I-3-3-B Les origines des affections thyroïdiennes

-(a) Les doctrines des origines du crétinisme

Controversées, les causes du crétinisme paraissent relever des domaines de l'hygiène et de l'environnement comme « *la misère des hautes montagnes* », l'existence d'un « *principe goitrigène* » dans les eaux (en lien avec l'existence de « *goitres endémiques* »)⁶³⁸ ou encore de causes fréquemment citées à l'époque comme l'hérédité, la consanguinité, la tuberculose voire les « *émotions morales* » (sic) qui sont, en réalité, des « *causes adjuvantes* » (voir infra) car la cause première est bien le dysfonctionnement thyroïdien mais dont l'origine reste elle-même inconnue (Gaide, 1895, p 75 et 84). Néanmoins, on peut évoquer cinq causes principales qui sont discutées ci-après :

-(1)-l'ioduration insuffisante est très contestable car, si les teneurs en iode sont moins élevées dans les montagnes que dans les vallées, les crétins et goitreux sont très rares dans les villages « d'en haut »⁶³⁹ comme Gaide, lui-même, l'a constaté.

-(2)-de même, le rôle de « *l'infection miasmatique* » n'est pas déterminant, bien que Gaide ait trouvé plus de malades atteints sur les bords de l'Isère (zone humide supposée propice aux miasmes⁶⁴⁰) qu'ailleurs en Tarentaise.

-(3)-paradoxalement, Gaide ne croit pas non plus à **l'origine hydrotellurique** de l'affection, même s'il reconnaît que hypothèse est la plus « *en faveur* »⁶⁴¹.

-(4)-pour ce qui est des « *causes individuelles* »⁶⁴² comme « *l'hérédité, la consanguinité,*

⁶³⁷Qui s'inspire ici d'un article paru dans une revue médicale de Philadelphie.

⁶³⁸D'où les préconisations d'**Armaingaud** (cité in Gaide) de filtrer les eaux des régions concernées. Il s'agit, sans doute, d'Antoine Armaingaud (1842-1935), voir BIUM.

⁶³⁹Gaide qui n'évoque pas la différence de nature des sols, indique ne pas avoir rencontré de crétins lors de son périple en Haute-Tarentaise, sa terre natale où il a effectué les travaux, objet de sa thèse. Néanmoins Gaide ne rejette pas la médication « traditionnelle » iodurée - sous forme de l'iodure de potassium qui pourrait se justifier mais qui demeure insuffisante. Par contre Gary (1893 p.59) pratiquement au même moment, estime que la théorie de Chatin qui, dès 1851, incriminait l'iode, « *n'a plus cours aujourd'hui dans la science* ».

⁶⁴⁰Sur cette théorie des miasmes, voir, p ex, Wikipedia.

⁶⁴¹Fort de cet *a priori*, il n'a mené aucune recherche car il n'aurait eu aucun résultat et de toute façon, selon Gaide, il n'y a aucun lien entre crétinisme et nature du sol !

⁶⁴²Le sexe n'est pas évoqué mais comme on pourra le constater dans le tableau « *Gaide, 1895, ax* ».en

l'alcoolisme, les traumatismes, les brutalités, les émotions », elles ont pu frapper le sujet au cours de sa vie intra-utérine et induire des troubles « goitreux » et/ou de forme crétinoïdes, mais ses causes deviennent peu importantes après la naissance.

-(5)-reste alors la théorie des « **causes multiples** » qui est la seule à laquelle Gaide accorde une « *valeur scientifique* » alors qu'en fait, elle n'est qu'une accumulation de facteurs séparés dont, parfois, l'action isolée a même été niée : ainsi « *air humide et vicié, situation défectueuse des villages, malpropreté des maisons, défaut d'aération et de lumière solaire, mauvaise qualité des eaux, insuffisance de l'alimentation, mauvaise nourriture [...] toutes conditions hygiéniques et atmosphériques au milieu desquelles vivent les populations* » peuvent engendrer ces troubles : nous sommes ici dans le droit fil des idées hygiénistes de l'époque et, sans doute, comme la tuberculose - maladie « sociale des pauvres des villes », le crétinisme serait, aussi, une maladie sociale, une maladie de « pauvres des champs ».

Ainsi, comme Chopinet l'a montré pour les Pyrénées : « *l'atténuation de l'endémie est liée aux progrès de l'hygiène et à l'amélioration des conditions d'existence des populations* » dues au retour au Pays **des émigrés enrichis et « gagnés au Progrès** » (cité in Gaide, 1895)⁶⁴³. De même pour la Tarentaise, « l'éradication » de la maladie passe aussi bien par l'action de la Municipalité comme pour « *l'aménagement des eaux* » que par « *l'installation des troupes* » dans les nouveaux forts construits dans la région (sic)⁶⁴⁴.

Néanmoins, Gaide reste fidèle à sa problématique : toutes les causes évoquées sont insuffisantes : « *la cause déterminante, primordiale, occasionnelle (sic)* » du goitre et du crétinisme est le trouble de la fonction thyroïdienne : « *absence, atrophie, hypertrophie ou englobement* » et suivant le niveau croissant de perturbation de la fonction thyroïdienne, on passerait du myxœdème des adultes, au crétinisme sporadique et au crétinisme endémique⁶⁴⁵. En d'autres termes, des maladies comme le myxœdème opératoire (cachexie strumiprivo), le myxœdème spontané des adultes, le myxœdème infantile (crétinisme spontané), le crétinisme

ANNEXE -A, cette maladie touche particulièrement les femmes. De nos jours. 80% des patients présentant des « *tumeurs* » de la thyroïde sont des femmes qui consultent pour l'augmentation de volume de la thyroïde, voir : http://www.doctissimo.fr/html/sante/encyclopedie/sa_674_goitres.htm (01/02/13).

⁶⁴³ Il peut s'agir de Charles Chopinet, médecin à Saint Gaudens qui, outre sa thèse « *De la tarsalgie des adolescents* », Paris, 1874 a écrit plusieurs contributions sur les problèmes médicaux de sa région. Pour une étude cartographique, sur le sujet quelques années après, voir Mayet (1901).

⁶⁴⁴ Sur cette ligne de fortification entreprise après l'annexion (ou le rattachement) de la Savoie en 1860, voir le site : <http://www.savoie-fortifications.com/ouvrages/tarentaise.htm> (19/03/14).

⁶⁴⁵ On trouvera en annexe, « Gaide, 1895 » (cité) un résumé des statistiques publiées par l'auteur sur l'évolution du nombre de cas de goitre entre 1850 et 1895.

vrai (endémique) ont toutes une même origine, l'atrophie ou l'hypertrophie de la glande thyroïde, qui conduisent à l'insuffisance ou à la suppression de la fonction thyroïdienne que la médication thyroïdienne va s'efforcer de suppléer.

Cet enchaînement de causes est aussi pointé par Moricet (1895, p.11) pour qui la thyroïde influe sur le développement des individus ; des maladies infectieuses contractées par ces derniers peuvent entraver les fonctions normales thyroïdiennes et induire des troubles : ainsi « *fièvre intermittente et goitre coexistent* », par exemple, on a pu attribuer l'apparition d'une fièvre typhoïde et d'un goitre à la pollution de l'eau, induite par la présence d'un cimetière à proximité.

-(b)-Les origines du goitre exophtalmique et des maladies de Graves et de Basedow

Au « *centre d'une longue histoire qui illustre les rapports entre système glandulaire, immunitaire et nerveux* » (Hazard, 1995, p 259), les causes de ce goitre bien particulier divergent selon les expérimentateurs : ainsi, P. Marie (Odey, 1895, p 8) ou A. Bécclère⁶⁴⁶ (Fragu, 2000) ont mis en évidence (1894), le rôle d'une hypersécrétion thyroïdienne⁶⁴⁷ dans cette affection mais la « **cause première** » semble, pour Bécclère (et l'école française) d'origine nerveuse⁶⁴⁸, alors qu'Odey (1895), en conclusion de son travail, elle réside dans les troubles de la sphère génitale (voir infra). De son côté, Moricet (1895) - qui rejette l'ablation thyroïdienne, comme moyen thérapeutique – place, lui aussi, l'organe « *hypertrophié [...] au cœur de la maladie* », et c'est cette hypertrophie, entraînant une auto-intoxication qui pourrait expliquer les troubles apparus chez les goitreux en lien avec les travaux de G. Gauthier⁶⁴⁹ en 1886, tendant à montrer que « *la thyroïde détruit ou modifie certaines substances dangereuses*

⁶⁴⁶ Sur Pierre Marie (1853-1940) et Antoine Bécclère (1856-1939), voir BC1963.

⁶⁴⁷ Selon ce que rapporte Odey, 1895 : puisqu'on admet que myxœdème résulte de l'existence de troubles fonctionnels du corps thyroïde, on peut supposer que des porteurs de goitre peuvent devenir « *des Basedowiens* ». S'inscrivant dans cette ligne, les travaux de Marie (1894) révèlent que si dans le traitement du myxœdème - par injection de suc thyroïdien ou ingestion de glande thyroïde - les doses sont trop élevées, on observe, chez le patient, l'apparition de troubles de type Basedowien. On peut donc admettre que le goitre exophtalmique est dû à une hypersécrétion de la glande thyroïde, elle-même induite – « *primum movens* » par des troubles divers (voir in texte). A noter que Fragu (2000) attribue à Bécclère la primauté de ce genre de travail.

⁶⁴⁸ Plus précisément pour Marie, c'est une « *névrose de la région bulbo – protubérancielle, sur cette « région* », voir, p ex, Nguyen, Sy Hung (2010). L'origine nerveuse de troubles trophiques est admise à l'époque : ainsi dans une note intitulée : « *des éruptions cutanées chez les hystériques* », M. Frèche écrit : « *depuis les travaux de Brown-Séquard, de Vulpian et de Charcot, on ne songe plus à mettre en doute l'étroite relation qui existe entre les troubles trophiques des tissus et les lésions de l'encéphale, de la moelle, des ganglions spinaux et des nerfs périphériques [...] et qu'il existe des troubles trophiques qui sont indépendants de toute lésion anatomique* » (cité in Collectif, 1895, p 613).

⁶⁴⁹ Gabriel Gauthier dit de Charolles est l'auteur d'une dizaine d'ouvrages médicaux, voir aussi BC1963.

pour l'économie, [...] et que les symptômes du goitre exophtalmique paraissent être provoqués par l'**altération** des fonctions du corps thyroïde » (cité in Bra, 1895, p 380) mais pour d'autres auteurs la pathogénie de cette affection, sans doute liée à un dysfonctionnement thyroïdien, reste obscure d'autant que les résultats obtenus lors d'essais avec des extraits thyroïdiens sont fortement divergents.

I-3-4 Pathologies goitreuses et fonctions génitales

Comme l'indique des auteurs comme Gaide (1895) et Odey (1895), c'est vraisemblablement à cause des relations entre les glandes thyroïde, mammaires et organes génitaux que dysfonctionnements thyroïdiens et goitres se développent surtout chez les femmes ; certaines de ces relations sont explicitées ci-après :

-(1)- goitre et menstrues : on observe souvent « *que lors des règles, le cou [...de la femme] gonfle* », ce qui montre une influence réciproque entre la sphère génitale et le système nerveux : ainsi les perturbations menstruelles peuvent influencer le système nerveux et réciproquement, et c'est ce qui pourrait expliquer que généralement, les « *Basedowiens[nes] bénéficient de la suppression de leur règles, leurs accidents subissent une diminution de gravité très notable* » (Odey, 1895, p 20) même si, à l'inverse, on peut parfois observer une aggravation de l'état de certaines goitreuses à cette période.

-(2)- Goitre et grossesse : lors d'une grossesse, on peut observer l'apparition d'un goitre (qui ne serait le plus souvent qu'une « *congestion thyroïdienne* » (Odey 1895, p 21) ou l'aggravation d'un goitre préexistant ; dans la plus part des cas, cette congestion cesse à l'accouchement et Odey rapporte même deux cas de disparition de goitres suffocants.

-(3) Goitres et lésions utéro – ovariennes : certaines patientes atteintes de goitre, résistant aux traitements, sont très améliorées - cessation immédiate de troubles très graves - par l'ablation d'une tumeur utérine ou la castration : la réduction ou la régression du goitre est alors spectaculaire comme le démontre les six cas rapportés⁶⁵⁰ par Odey (1895, p 34)

En conclusion, Odey estime que, compte- tenu des relations existantes, entre l'utérus et le corps thyroïde, il convient de traiter les affections de la « *sphère génitale* » avant d'intervenir localement sur les affections du Corps Thyroïde.

Dysfonctionnements thyroïdien et rénal

⁶⁵⁰ Ces cas sont résumés sous l'item « *Odey, 1895, ax* » en ANNEXE-A.

Si ce rapprochement peut paraître curieux, il est à notre sens représentatif d'un certain mode de raisonnement médical répandu à l'époque que nous étudions.

Ainsi, citant un certain Joffroy (?), Odeyé écrit que « *le mal de Basedow est au Corps Thyroïde ce que l'albumine est au Rein* » et de poursuivre : « *aujourd'hui que la sécrétion interne du rein est admise et expérimentale [...], le syndrome ophtalmique - [goitre exophtalmique] - est au corps thyroïde ce que l'urémie est au rein* », ce qui signifie que comme l'urémie résulte d'un trouble sécrétoire du rein, le goitre exophtalmique résulte d'un trouble analogue thyroïdien.

II - Les traitements des maladies thyroïdiennes 1885 – 1895

Après avoir établi un état des lieux des connaissances sur la thyroïde et ses pathologies, nous allons aborder la question du traitement de ces dernières en examinant successivement le rôle de l'iode, les techniques chirurgicales, les moyens opothérapeutiques et, au chapitre suivant, les résultats thérapeutiques obtenus par la « thyroïdothérapie ».

II-1 Le rôle de l'iode

On a vu que la tradition populaire attribuait à l'absorption de produits marins calcinés un rôle dans la prévention du goitre endémique, sans que l'on soupçonna l'existence de ce métalloïde qui ne fut découvert fortuitement qu'en 1811 par le « *chimiste savonnier* » (Hazard, 1995) ou plutôt pharmacien chimiste et salpêtrier, B. Courtois et baptisé iode (en raison des couleurs violettes de ses vapeurs) par L. J. Gay-Lussac. Un peu plus tard, le médecin genevois J-F. Coindet⁶⁵¹, supputant que l'iode est le principe actif commun aux algues, varech et autres éponges marines, administre (1820) avec un grand succès de la teinture d'iode à 150 goitreux tout en signalant les intoxications (iodisme) dues au surdosage.

Alors que les goitres sévissaient, de façon endémique, dans diverses régions de France et du Monde, dès 1820, des enquêtes approfondies démontrent le lien entre leur prévalence -avec des variations spectaculaires à l'intérieur d'une même zone comme dans le Yorkshire (Grande Bretagne) - et l'absence d'iode dans l'eau de boisson ou le sel alimentaire.

Sans doute pour des raisons plus militaires que sanitaires - les goitreux étant considérés comme inaptes au Service Militaire - le gouvernement français crée (1864) une commission d'enquête qui conclut, dix ans plus tard, à la présence de « 370 400 goitreux, âgés de plus de 20 ans et environ 120 000 "crétins goitreux" pour une population de 36 millions d'habitants à l'époque » (Hazard, op cité, p.233) soit plus de 1 % de la population, ce qui confirme l'importance des carences iodées que le pharmacien A. Chatin avait mises clairement en

⁶⁵¹ Sur Bernard Courtois (1877- 1838), voir p. ex. EU. Sur Louis Joseph Gay-Lussac (1878-1850), voir p ex le site de la SCF : <http://www.societechimiquedefrance.fr/produit-du-jour/louis-joseph-gay-lussac-1778-1850.html>

évidence (1850) par de fines analyses comparatives de la teneur en iode dans l'air, l'eau et les sols des zones d'endémie goitreuse ou non mais dont les conclusions furent, malgré tout, rejetées par l'Académie des Sciences⁶⁵².

Plus tard, des essais d'administration préventive de sel iodé sont tentés dans trois départements français (Bas - Rhin, Seine - Inférieure et Haute Savoie) mais à des doses recommandées telles - près de 30 fois ce que l'on sait être aujourd'hui, la dose journalière souhaitable (300 µg/j - que les signes d'intoxication se multiplièrent et que la méthode discréditée dut être abandonnée.

Et de fait, ce n'est qu'en 1916, qu'une méthode préventive efficace (mais également à des doses trop élevées) est mise au point dans le Michigan (États - Unis) puis en Suisse⁶⁵³.

II-2 Le traitement chirurgical et ses conséquences

II-2-1- L'opothérapie avant le lettre : la greffe thyroïdienne

C'est à Horsley en **1890** (publication in *BMJ*)⁶⁵⁴ qu'est due la première tentative : il greffe un tissu sain - provenant d'un goitre (sic) - sur une femme myxoedémateuse, le praticien observe une amélioration temporaire de l'état de la patiente pendant 3 mois suivie d'une rechute. Une nouvelle tentative, dans des conditions différentes, permet d'observer une amélioration pendant 9 mois, mais la glande transplantée s'atrophie et il s'ensuit une nouvelle rechute. D'autres tentatives⁶⁵⁵ permettent d'observer des améliorations transitoires, dues au suc thyroïdien absorbé par les tissus de l'organisme, mais la glande transplantée ne peut se vasculariser et s'exfolie (Derrien 1893, p.13).

Néanmoins, le recollement des opinions des auteurs à cette époque réserve des surprises : ainsi Gary (1893, p.8) rapporte un cas favorable et Gaide (1895), un peu plus tard, considère

(04/02/13). Sur Jean-François Coindet (1777-1834), voir : « *Genève, 1820-1836 : l'Affaire de l'iode* », Dreifuss, J J in *Revue Médicale Suisse* : <http://revue.medhyg.ch/infos/article.php3?sid=1876> (04/02/13).

⁶⁵²Ce qui ne semble pas exceptionnel. Sur Gaspard Adolphe Chatin (1813-1901), voir le site de la SHP : <http://www.shp-asso.org/index.php?PAGE=chatin> (21/03/14).

⁶⁵³ Sur l'histoire et la mise en œuvre d'une prophylaxie du goitre jusqu'aux années 1950, voir Matovinovic (1960).

⁶⁵⁴ En fait V. Horsley a publié deux notes sur le sujet dans le *BMJ* de 1890. Dans la première (08/02/1890), il évoque bien la possibilité de telles greffes alors que dans la seconde (28/07/1890), il rend compte des essais effectués par le Dr. Bircher (à Aarau) publiés dans le No. 357 du *Sammlung klinischer Vortrdge* en 1890 mais réalisés en 1889: ce sont ces travaux dont Derrien parle ici. Ces deux notes sont disponibles sur le site du NIH. Sur le neurochirurgien anglais, Sir Victor Horsley (1857-1916), voir Encl. Britt.

⁶⁵⁵ Ainsi Bra (1895, p 264) rapporte sept tentatives qui n'ont apporté que des améliorations transitoires, dues « à ce que le suc de la glande thyroïde est absorbé par les tissus de l'organisme » mais que la glande a dégénéré et qu'une fois le « stock » de suc épuisé, elle n'a plus d'activité fonctionnelle. Mais la position de Bra n'est pas toujours claire : ainsi estime-t-il que, chez l'animal, la greffe péritonéale de thyroïde permet de sauver l'animal et, en outre, d'autres organes semblent pouvoir remplacer progressivement la thyroïde enlevée ou défaillante.

que si cette intervention est délicate et n'est pas exempte de dangers, elle peut donner d'excellents résultats en opérant avec de la glande de mouton greffée dans la cavité abdominale du patient⁶⁵⁶.

thyroïdo-éréthisme

Proposé par A. Poncet⁶⁵⁷ (à Lyon), cette méthode chirurgicale pertinente mais exceptionnelle consiste à introduire une tige d'ivoire dans le parenchyme pour stimuler le fonctionnement glandulaire, mais « *ce procédé fort ingénieux ne peut être généralisé* » (Derrien, 1895).

II-2-2 Le traitement de l'hypertrophie thyroïdienne

Dans un contexte où tant les fonctions thyroïdiennes que les dysfonctionnements glandulaires⁶⁵⁸, sont loin d'être clairement identifiés, l'ablation de la glande anormale (comme on le fait pour une tumeur) apparaît, ici, comme un geste à tenter mais les résultats obtenus dans les exérèses sont loin d'être convaincants ; aussi certains expérimentateurs pratiquent-ils des interventions⁶⁵⁹ plus légères qui préserveraient, au moins partiellement, la fonction thyroïdienne : c'est ce que l'on peut voir avec le travail de Moricet (1895, p 29) qui classe ses opérations en cinq catégories dont il publie quelques résultats résumés ci-après :

Tableau 5 : La chirurgie du goitre (Moricet, 1895)

	Opération	Principe	Nb de cas	Efficacité %	Commentaires
(1)	Opération bénigne	Injections interstitielles de teinture d'iode	156	97	113 guérisons ; 28 améliorations
(2)	Ligature artérielle				Pratiquée depuis 1824, pas de données
(3)	exothyropexie	Mise au jour et « gangrénisation » de la glande			Pas de données
(4)	énucléation	Enucléation du goitre			Interdite en France par

(id)

⁶⁵⁶ On peut être surpris la persistance de la greffe thyroïdienne comme moyen thérapeutique mais il faut se souvenir que dans l'optique de l'époque, le concept de barrière d'espèce n'existait pas et les médecins n'hésitaient guère à tenter toutes sortes d'opérations que la science et la morale - l'éthique - réprouveraient de nos jours. Aussi ne faut-il pas s'étonner de voir procéder à des tentatives de greffe de thyroïde de mouton sur des patients, sans doute condamnés, sans autre forme de procès.

⁶⁵⁷ Sur le chirurgien lyonnais Antonin Poncet (1845-1913), voir Wikipedia.

⁶⁵⁸ Bien que la médication thyroïdienne soit, alors, connue, elle ne donne pas toujours de bons résultats en particulier dans le goitre exophtalmique, parfois confondu avec les autres types de goitre.

⁶⁵⁹ Ces interventions peuvent entraîner des accidents immédiats comme une hémorragie, un choc opératoire, une suffocation, une dyspnée ou une crise de tétanie surtout chez la femme.

		seul qui laisse intacte la partie saine, pratiquée dès 1792 avec succès			l'Académie de Médecine, à cause des risques d'hémorragies mais pratiquée à l'Étranger
(5)	Exérèse partielle	Ablation partielle de la glande			Ne doit se faire que par « <i>nécessité</i> » (Reverdin, cité par Moricet)
	Thyroïdectomie	Ablation de la glande chez un jeune enfant goitreux			Graves suites opératoires, développement arrêté, à 11 ans, état proche de celui de crétin

De fait, il s'avère que seules les injections de teinture d'iode paraissent donner des résultats probants⁶⁶⁰.

Par contre, si le diagnostic est affiné, les résultats sont nettement plus favorables, ainsi dans le goitre exophtalmique, l'ablation partielle de la thyroïde est pratiquée avec succès, selon une statistique (1893) que présente Bra (1895, p 386) : sur 29 cas, on observe 22 guérisons complètes, 2 améliorations, 2 insuccès, un décès et un cas dont le résultat est inconnu (efficacité 83 %).

II-3 Les moyens de la médication thyroïdienne

Sans nous arrêter sur les travaux des précurseurs anglais qui ont été commentés par ailleurs (voir introduction), nous nous intéresserons aux travaux de quelques auteurs français de la période 1889-1895, en commençant par la description des méthodes de préparations et d'injections des « extraits » thyroïdiens et en décrivant les premiers essais réalisés.

II-3-1 Les propriétés physiologiques des extraits thyroïdiens

Nous devons d'abord souligner le caractère assez exceptionnel de ces recherches du moins dans le contexte de l'opothérapie naissante, même si, à rebours de la logique qui prévaudra au cours du XXème, les premiers essais thérapeutiques ont lieu plusieurs mois avant la détermination des propriétés physiologiques des extraits.

⁶⁶⁰ Pour un point de vue complet sur la chirurgie thyroïdienne, voir aussi Bérard, 1897. Sur Léon Eugène Bérard (1870-1956), voir BIUM.

-(a)- Les essais sur les animaux : une méthodologie novatrice

Après avoir montré (1891) les effets de l'injection de suc thyroïdien à des chiens éthyroïdés, E. Gley⁶⁶¹ publie l'année suivante des travaux visant à déterminer les principales propriétés de des extraits thyroïdiens⁶⁶², démarche tout à fait originale qui sera à la base du développement ultérieur de la pharmacologie. Ainsi, contrairement à ce qui se passera avec la plupart des autres extraits, on possède des données physiologiques ou toxicologiques sur le suc avant la mise en route « à grande échelle » de cette thérapeutique et ces essais permettent aussi de lever l'ambiguïté sur les causes « suggestives » des effets observés, problématique récurrente dans les premiers temps de la médication séquardienne.

-(b)- Chez l'homme sain

Le point abordé ici est assez remarquable car, dans les conditions cliniques de l'époque, il est rare d'essayer un traitement sur un sujet sain, et ce n'est, en fait qu'un demi - siècle plus tard que cette démarche sera systématisée et normalisée par les pharmaciens industriels. Dans ce type d'essais, tels que Lowitz (1894) les rapportent⁶⁶³, on remarquera, à nouveau, la montée en puissance des paramètres biologiques objectifs sinon incontestables (pouls, diurèse, excrétion urinaire, nombre de globules rouges) dans la détermination des effets, ce qui confirme la pénétration progressive de l'expertise scientifique dans le domaine de l'art médical.

En résumé, on peut dire que, **chez le sujet sain**, l'administration d'extraits thyroïdiens influence différentes **fonctions** comme la circulation (augmentation du pouls) ; la digestion (inappétence et anorexie), la respiration (plus rapide), **organes** comme la peau (desquamation et diminution de la pigmentation), le rein (augmentation de la diurèse et de l'excrétion urinaire de l'urée, du chlore et du phosphate), **systèmes** comme le système musculaire (suractivité), le Système Nerveux Central (excitation), ou des points particuliers comme l'augmentation de la température et la diminution du taux sanguin des globules rouges (Lowitz, 1894)

⁶⁶¹ Sur le physiologiste Eugène Gley (1857-1930), voir ANNEXE Biographique.

⁶⁶² Ces importants travaux, notamment au plan méthodologique, sont présentés dans la thèse de Derrien (1895, p. 23) mais ne sont pas commentés dans notre travail car ils sortent du champ de notre étude. On n'aura pas la cruauté d'opposer cette méthodologie à la façon dont Brown-Séguard a mené les siens.

⁶⁶³ Ces essais comme ceux concernant les traitements rapportés par l'auteur sont résumés dans le tableau « Lowitz (1894) » en ANNEXE-A.

II-3-2 Les premiers procédés de la médication thyroïdienne

Dès les premiers temps de l'histothérapie, après le quasi-abandon des greffes, qui présentaient de nombreux inconvénients et pouvaient se révéler dangereuses, les médecins, et à leur suite, les pharmaciens, tenteront d'administrer à leurs patients les glandes (et/ou leurs principes) sous la forme la plus efficace et la moins désagréable possible.

S'agissant aussi d'un travail en histoire des techniques, nous serons attentif aux modes d'obtention de la poudre ou de l'extrait, même si celles-ci sont restées remarquablement stables pendant des décennies, profitant des renseignements disponibles dans les thèses consultées, du moins en ce qui concernent les préparations faites sur le site d'administration, car les auteurs ne se sont guère déplacés dans les officines ou les ateliers pharmaceutiques pour écrire leur propos, ou, s'ils l'ont fait, ils ne l'ont pas écrit.

En fait, dans le cas de la thyroïdothérapie, deux méthodes seront pratiquées : l'injection, historiquement la première et l'ingestion qui se développera rapidement car elle n'affecte pas l'efficacité du traitement.

II-3-2-A- Provenance et prélèvement de la glande

Comme le pointe Pitre (1895), l'activité du liquide (extrait ou suc) employé, ne semble pas dépendre de l'espèce animale (toute chose égale par ailleurs) ce qui conforte la théorie « physiologique » de l'histothérapie car « *la glande thyroïde est essentiellement la même dans la série animale* ».

Néanmoins, Bra et d'autres auteurs recommandent la glande thyroïde de mouton⁶⁶⁴, d'une part, à cause de son immunité vis-à-vis de certaines maladies, et en particulier la tuberculose et, d'autre part, pour sa plus grande facilité d'obtention sur le marché car on peut la prélever « *sans déparer un morceau de boucherie* » et dans de meilleures conditions de travail, puisqu'on n'est pas obligé « *de travailler debout dans un abattoir* » (Bra, id, p.312). On verra, en effet, que la glande utilisée crue est, souvent, prélevée directement par un « émissaire » du médecin hospitalier prescripteur et plus tard du pharmacien.

⁶⁶⁴Les auteurs anglais semblent préférer la glande de cet animal à cause de sa morphologie proche de celle de l'homme ? Un peu plus tard, on cherchera à choisir des espèces dont la glande présente une teneur élevée en iode

II-3-2-B- Médication thyroïdienne : les préparations injectables

-(a)- Les procédés de préparation des injectables

Dès cette époque, plusieurs expérimentateurs développent des procédés basés sur les mêmes séquences : macération (aqueuse ou glycinée), filtration stérilisante ou non⁶⁶⁵, en opérant en conditions aseptiques ou antiseptiques que l'on peut résumer ainsi :

- d'Arsonval : 100 g de corps thyroïde divisé sont mis à macérer 24 h dans 100 g de glycérine ou d'un mélange glycérine-eau-salée, le tout est pressé dans une gaze, le liquide obtenu est filtré sur une bougie d'alumine sous une pression de 50 atm (5066 kPa) de gaz carbonique, puis conservé en ampoule. C'est l'une des méthodes recommandées⁶⁶⁶ par Bra (1895).

- Gley (voie aqueuse) : les glandes sont coupées et broyées (en présence de sable) au mortier dans l'eau salée, la filtration sur papier ou toile de coton permet d'obtenir un extrait plus riche en matières albuminoïdes que la filtration sur porcelaine.

- Murray : les glandes de mouton fragmentées sont mises à macérer 24 h avec 1 cm³ de glycérine et autant de solution carbonique à 0,5 %, le tout est filtré et exprimé sur un linge⁶⁶⁷. Tout le matériel utilisé est lavé à l'acide carbonique ou à l'acide phénique [phénol].

- Robin⁶⁶⁸ : le suc est extrait directement sous pression. La glande prélevée directement à l'abattoir est introduite dans une fiole - à bouchon émeri - contenant de l'acide phénique à 5 %; elle est ensuite nettoyée au laboratoire avec du matériel stérilisé, essorée dans une toile et exprimée à l'aide d'une « *pince de cordonnier* », le liquide est recueilli dans une cuillère en **argent** et conservé quelques jours en flacon stérile. Cette méthode particulièrement **simple et peu coûteuse** retient l'attention de Lowitz (1894, p 23).

-(b)- le traitement

Si chaque expérimentateur a ses propres méthodes, on peut retenir qu'un auteur comme Gary (1893, p 90) qui affiche sa préférence pour l'injection, préconise soit un traitement en deux phases : une phase dite active avec une injection tous les deux jours suivie, à la disparition des

(voir supra, le rôle de l'iode).

⁶⁶⁵ Selon Pitre (1895), les techniques de stérilisation paraissent équivalentes, contrairement à ce qui avait été observé pour la mise en œuvre du liquide testiculaire.

⁶⁶⁶ Une variante consiste à filtrer sans pression et à rajouter un antiseptique : dix à douze thyroïdes de mouton sont collectées par le laboratoire - et non par le boucher - garantie d'origine oblige - nettoyées, dégraissées, coupées et triturées dans un mortier avec du quartz blanc (lavé à l'acide chlorhydrique et de l'eau bouillante). On ajoute de l'eau et de la glycérine, on mélange et on laisse reposer 24 h à 30 ° C, avant de filtrer sur un morceau de **tarlatane** stérilisée. Refiltrer le produit de la colature et ajouter un cristal de thymol. Bien sûr, il faut opérer en asepsie. On obtient ainsi un extrait 15/85 qui se conserve 5 mois (Bra, 1895).

⁶⁶⁷ Cet extrait glyciné convient aussi pour la voie rectale.

⁶⁶⁸ Voir Robin (1892).

symptômes, d'une phase d'entretien avec une injection tous les 8 ou 15 jours soit, comme c'est le cas en Angleterre, pratiquer un régime mixte avec des injections dans un premier temps (tous les deux jours pendant 2 à 6 semaines) suivi d'un traitement par voie orale.

II-3-2-C- La médication thyroïdienne par « voie stomacale » (ingestion)

Pratiquée, d'abord, dans les pays du Nord (Angleterre, Allemagne, Norvège, Danemark), ce « régime » thyroïdien donne des résultats surprenants car on estimait que « *les matières albuminoïdes, les ferments [principes actifs du suc...] ne sauraient supporter sans risques [de dégradation ...] l'action du suc gastrique et des sucs intestinaux* » (Bra 1895, p 312) mais les faits sont là et il faut les reconnaître.

Dans ce régime exclusif ou mixte, il faut distinguer deux cas, suivant que l'on donne au malade de la glande thyroïde nature ou peu apprêtée (rôtie, bouillie) ou une préparation pharmaceutique obtenue à partir de cette même glande en extrait (glycériné ou autre) ou encore en tablettes⁶⁶⁹.

-(a)- Préparation alimentaire

Sous forme « *alimentaire* », la glande, après décorticage et nettoyage, peut être administrée :

- cuite, hachée et préparée avec l'eau de cuisson : procédés Howitz ou Ehlers (Bra, 1895)⁶⁷⁰.
- crue, hachée, et présentée sous forme de boulette, (procédé dit « *Pasteur* », id)⁶⁷¹ ou dans une assiette de bouillon (un lobe frais de tous les 5 jours).
- crue, découpée en rondelles, mise à macérer (1h à 24 h selon les auteurs) dans l'eau, filtrée et le filtrat est mélangé à du « thé de bœuf » avant administration (procédé Mackenzie)⁶⁷² ou encore
- légèrement grillée ce qui en respecte mieux les propriétés que la « coction » (Fox⁶⁷³).

Cette dernière forme alimentaire aura longtemps la préférence des médecins français : c'est le cas de Lowitz (1894, p 38) et de nombreux autres auteurs.

⁶⁶⁹ Du terme anglais : « *tablets* », (à l'origine, brevet Burrough-Wellcome) qui correspond, en fait, à nos comprimés. Sur cette firme voir ANNEXE « Biographique. »

⁶⁷⁰ Il peut s'agir du médecin Danois Edward Lauritz Ehlers (1863-1937), voir WBIS. Le traitement se déroule de la façon suivante en alternant les périodes où le malade reçoit la glande et les « pauses » : 4 lobes par jour pendant 3 semaines, puis suspension de traitement pendant 3 semaines, 3 lobes par jour pendant 2 semaines, 20 jours de suspension, 2 lobes tous les 2 jours, suspension et ainsi de suite (Bra, id).

⁶⁷¹ Nous ignorons la raison de cette dénomination que l'on retrouve chez d'autres auteurs.

⁶⁷² Sur le médecin écossais Sir James Mackenzie (1853-1925), voir Encycl Britt.

⁶⁷³ Le malade reçoit alors une glande par jour pendant 1 mois, puis 1/2 glande (Bra). Sur la méthode « thé de bœuf », voir « *Dechambre, 1864* » ANNEXE—A. Sur les travaux de Mackenzie et Fox, voir Logan (1892). E. L. Fox, médecin à Plymouth, a écrit, auparavant plusieurs contributions disponibles sur le site du Ncbi.

Mais d'autres formes, pharmaceutiques celles-là préparées à partir de la glande vont apparaître comme « *l'extrait glycérimé* », le soi-disant « *extrait sec* », ou, un peu plus tard, un et même des « *principes* » isolés de la glande et qui devraient posséder son activité.

-(b)- L'extrait glycérimé liquide

Préconisé notamment par Bra (1895) l'extrait glycérimé administré par voie orale présente de nombreux avantages tant au point de vue du dosage, plus régulier⁶⁷⁴, et de la conservation que de la facilité de la prise par le malade car cet extrait peut être mélangé à du lait ou conditionné par le fabricant sous forme de « tablettes » (Bra, 1895).

-(c)- Procédés pharmaceutiques et formes galéniques

« *L'extrait sec* » n'est pas à proprement parler un extrait, mais la « *glande totale privée d'eau* » qui, une fois obtenue sous forme de poudre, est généralement mise sous forme galénique : les procédés diffèrent essentiellement par le mode de dessiccation dont le plus simple est le séchage en étuve et le choix de la présentation galénique : ainsi Lowitz (1894, p 38) indique que les glandes sont décortiquées, lavées à l'eau, séchées en étuve ventilée à 35° C, puis lavées à l'**éther**, pilées et pulvérisées : on peut alors préparer des pastilles, des pilules, des « tablettes » Chaix & Rémy ou encore la mélanger avec un « thé de bœuf »⁶⁷⁵ (voir supra). Sans faire référence à un produit « industriel », A. T. Davies⁶⁷⁶ propose, lui aussi, d'administrer l'extrait sec thyroïdien avec du « *thé de bœuf* ».

Pour Gaide (1895), l'ingestion, outre le fait que l'on peut l'utiliser chez les crétins qui craignent les piqûres et évite le risque de contamination septique, présente l'avantage de permettre l'utilisation de préparations galéniques « industrielles » toutes faites comme celles citées ci-dessus ou d'autres fabricants comme Flourens⁶⁷⁷ : ainsi, le médecin peut confier l'administration du médicament à des personnes « **étrangères** » ce qui est particulièrement

⁶⁷⁴ Bra (1895) recommande de préparer cet extrait à partir de thyroïdes d'une **centaine de moutons différents**, ce qui permet de pallier aux variations quantitatives et qualitatives des glandes et de minimiser les dangers du surdosage.

⁶⁷⁵ Ces pilules sont faites avec de la glande desséchée (dosée à 0,05 cg) du sirop de sucre et du cacao comme désodorisant : on administre 2 à 8 pilules par jour équivalent à 1/2 thyroïde de mouton (Bra). La glande desséchée, sous forme pulvérisée, est administrée de 2 à 4 fois par semaine, soit quotidiennement à des doses de 1/8 à 1 glande, avec du « *thé de bœuf* » (Bra).

⁶⁷⁶ Sur ce point, voir DAVIES, Arthur T. « *THE TREATMENT OF MYXŒDEMA* » *The Lancet*, 1893, vol. 141, no 3624, p. 3; des firmes pharmaceutiques comme Parke-Davis commercialise de la poudre de thyroïde dès ces années.

⁶⁷⁷ Sur cette firme, voir ANNEXE « Biographique ».

appréciable dans les endroits isolés, comme les zones de montagne⁶⁷⁸ mais ce point de vue est controversé : ainsi Mossé (in Collectif,1895) prend le contre-pied de Gaide (en recommandant la glande thyroïde de mouton, crue, à des doses de 1 à 5 g - en moyenne 2 g - bien préférable, par ingestion, à la poudre (Thyroïdine⁶⁷⁹) ou au suc (voir aussi Mordagne,1895).

II-3-2-D- La voie rectale

L'administration peut aussi se faire en injection rectale ou selon une méthode mixte : injection puis ingestion.

II-3-2-E- Les extraits spéciaux et produits isolés

Dès les débuts de la médication thyroïdienne, plusieurs expérimentateurs se sont efforcés de retirer de la glande thyroïde sa « *substantifique moelle* », c à d. le ou les « principes » qu'elle contient et qui seraient à l'origine de son activité thérapeutique, de manière à obtenir un produit plus actif et plus facile à mettre en œuvre comme la Thyroéïdine de Vermehren⁶⁸⁰ qu'une poudre même « totale » ou un extrait dont l'activité pouvait varier selon l'origine et le mode préparation, ce qui ne manquera pas de poser des problèmes tant en terme de dosage qu'en risque d'effets délétères comme nous le verrons par la suite.

De fait, plusieurs produits isolés de la glande thyroïde sont ou seront préparés et testés par différents expérimentateurs et nous les examinerons dans la partie suivante consacrée à la période du tournant du siècle à la première guerre mondiale.

⁶⁷⁸ Cette argumentation est tout à fait exceptionnelle, les médecins français et non des moindres rechignent à employer ces produits tout faits (voir supra) et préféreront longtemps la glande fraîche...

⁶⁷⁹ Cette désinence –ine sera adoptée par les auteurs pour désigner la poudre de glande correspondante.

⁶⁸⁰ Ces produits sont normalement désignés par le nom que leur a donné leur inventeur mais les appellations sont voisines, les orthographes pas toujours respectées et les « francisations » pas toujours cohérentes, aussi donnerons-nous simultanément le nom de l'inventeur. Ils seront examinés dans la suite de ce travail. Le terme Thyroéïdine est souvent confondu avec thyroïdine qui est un terme générique pour la poudre de thyroïde.

III- les applications thérapeutiques de la médication thyroïdienne

Dans ce chapitre, nous examinons d'abord les traitements des affections directement liées aux dysfonctionnements thyroïdiens puis ceux des maladies diverses.

III-1 Goitres, crétinisme et myxœdème

III-1-1 Le myxœdème

D'après Bra (1895, p.289), c'est en « Angleterre et [dans] les pays du Nord » que l'on rencontre le plus grand nombre de cas de myxœdème où il y est beaucoup plus fréquent qu'en France, ce qui expliquerait que les premiers essais de traitement par l'extrait thyroïdien (voie orale) aient été initiés au Danemark en 1892⁶⁸¹ (Bra, id, p.317) et se soient rapidement diffusés dans les pays nordiques comme le montre certains des exemples que Bra cite dans son travail⁶⁸².

Les travaux français sur les effets thérapeutiques de la médication thyroïdienne sur le myxœdème sont connus par les compilations de Bra⁶⁸³ et de Derrien (1893)⁶⁸⁴ et les travaux de Lowitz (1894) et Pitre (1895).

De manière générale, tous ces auteurs constatent les effets positifs d'un traitement thyroïdien : Lowitz (1894) souligne⁶⁸⁵ que le traitement produit une amélioration rapide et manifeste de l'état du patient tant au physique: « *aspect extérieur des malades et de leurs appareils tégumentaires, troubles nerveux, intellectuels, sensoriaux [...], les modifications du pouls et*

⁶⁸¹ Peut-être par Ehlers (voir note supra).

⁶⁸² Ces cas sont brièvement présentés soit sous forme de tableau « Bra 1895 (2), ax2B », soit en quelques lignes (Bra, 1895 (2), ax 2C en ANNEXE-A. Dans le texte original, plusieurs cas sont illustrés de photographies qui montrent ou démontrent l'efficacité du traitement. On pourra se reporter à ce que nous avons déjà écrit sur cette problématique.

⁶⁸³ Qui concerne aussi bien la voie orale (voir supra) que les injections (tableau, Bra, 1895,1, ax 2 A).

⁶⁸⁴ Voir tableau, « Derrien, 1893, ax » en annexe citée. On observera que les cas recensés concernent quasi - uniquement des patientes dont l'état est généralement amélioré par la médication thyroïdienne et seuls quelques échecs sont enregistrés. Néanmoins, l'éventail des résultats est tout de même assez large puisqu'on peut aussi bien observer un échec par injection qu'un succès rapide par ingestion : ainsi, dans un cas, on observe la disparition du myxœdème après l'ingestion de 1/6 de corps thyroïde (pour une dose moyenne de 1 lobe/semaine) de mouton, 2 fois par semaine.

de la température, si caractéristiques, les altérations de la voix [...], tout cet ensemble symptomatique se modifie plus ou moins rapidement » (Lowitz, 1894, p.34) qu'au niveau des symptômes « cérébraux » : les mouvements deviennent plus vifs et plus précis, « somnolence et apathie sont remplacées par une activité cérébrale évidente », la mélancolie⁶⁸⁶ diminue, remplacée par une certaine gaité et la mémoire revient. En résumé, c'est une « transformation complète tant [...] physique [...] que] morale » du patient que l'on observe. C'est aussi le point de vue de Derrien (1893) qui accorde à la médication thyroïdienne une valeur incontestable dans le traitement du myxœdème dont elle atténue presque toujours les symptômes.

Les principaux effets du suc thyroïdien dans le myxœdème :

- diminution de la paresse physique et intellectuelle,
- élévation de la température corporelle,
- résorption des œdèmes,
- suppression de la constipation,
- amélioration de la parole et la déglutition,
- augmentation de la taille et diminution du poids,
- cessation des troubles trophiques comme le montre la *repousse des cheveux*, ce qui peut amener à penser que « tous [ces] phénomènes impliqu[e]nt une superactivité des centres nerveux sous l'influence du liquide thyroïdien » injectés aux patients. (Bra 1895, cité in Pitre 1895, p 6)

-(a)- Les effets favorables particuliers

Les auteurs se sont attachés aussi à noter l'évolution favorable d'un certain nombre de facteurs corporels comme la taille, le développement dentaire, (Pitre, 1895, p 35), la diurèse (Derrien, 1893) et, point remarquable, les règles.

Mais certains effets sont controversés : ainsi Pitre (op. cit.) énonce le pouvoir « *thermogène* »⁶⁸⁷ du suc thyroïdien, alors qu'à en croire les travaux de Mordagne (1895, cité in Mossé, 1895)⁶⁸⁸, chez des patients atteints de troubles divers, traités par la médication

⁶⁸⁵ Et que nous avons résumé dans le tableau « Lowitz, 1894, ax », en annexe citée.

⁶⁸⁶ Sur les sens de ce terme à l'époque, voir Littré (1905) :

<http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k5493983r/f1026.image.r=m%C3%A9lancolie.langFR> (07/09/14).

⁶⁸⁷ Qui permet de ramener à la quasi - normale, la température des patients qui sont en hypothermie.

⁶⁸⁸ Alphonse Aron Mossé (1852-1936) né à Sète, est l'auteur de très nombreuses publications signées « Mossé, A » (voir la liste sur le site de la BIUM). Il est reconnu comme médecin et « *anatomiste; physiologiste* », qualité

thyroïdienne, on observerait une stabilité de la température corporelle, de la diurèse⁶⁸⁹ et du poids mais une augmentation du pouls.

-(b)- Conduite du traitement

La compilation faite par Derrien (1893, p 37) montre que, dans ces débuts, le traitement est essentiellement fait par **injection de suc thyroïdien** (généralement préparé selon la méthode Murray) dont le premier essai (avorté)⁶⁹⁰ en France date de 1892 mais que dans trois cas, l'administration s'est faite par ingestion, avec des résultats favorables, ce qui surprend les expérimentateurs et implique de reconsidérer la « digestion » du principe thyroïdien

Cette efficacité indépendante de la voie d'administration est aussi relevée par Pitre (1895, p.21)⁶⁹¹ qui pointe surtout (p.35) **la rechute ou l'arrêt de l'évolution** à l'arrêt du traitement, ce qui devrait conduire à la mise en place d'un traitement d'entretien, ce que Pitre n'a pas pu faire à cause du décès prématuré⁶⁹² des patients après l'arrêt du traitement, décès qui – affirme-t-il - ne peuvent être attribués à une intoxication thyroïdienne (thyroïdisme)⁶⁹³, bien qu'aucune autopsie n'ait pu être effectuée sur ces patients soignés « en ville » et non hospitalisés.

-(c)- Une médication dangereuse

Ainsi ce traitement thyroïdien permet d'obtenir la guérison du malade « *dans un grand nombre de cas* », mais, comme le souligne Bra, des accidents graves pourraient survenir non seulement si on utilise des moyens inappropriés comme l'usage d'un suc simplement filtré sur papier, selon la méthode « *des anglais* » lors des injections mais aussi si l'on ne prend pas garde aux risques d'intoxication liés au surdosage : aussi Bra recommande-t-il de ne pas dépasser cinq lobes /jour et de commencer par les doses les plus faibles, avant de les augmenter progressivement.

-(d)-Des implications inattendues

qui lui vaut d'être élu en 1898 dans la section correspondante de l'Académie de médecine en 1898. Il meurt à Toulouse en 1936 (WBIS).

⁶⁸⁹ Avec toutefois une élévation du taux de l'excrétion uréique de 15 % et de 25 % pour celle du phosphate.

⁶⁹⁰ On a bien observé une amélioration mais le traitement est interrompu par les vacances et n'a pas été repris (Derrien).

⁶⁹¹ Qui rapporte trois cas de myxœdème congénital dont deux (enfant et adolescente) dans un état assez proche du crétinisme sont résumés sous « *Pitre, 1895, ax* », dans l'annexe citée.

⁶⁹² Que Pitre attribue au « *surmenage* » et à « *l'activité exagérée* » de patients peu habitués à une activité physique du fait de leur pathologie (absence de sensations musculaires).

⁶⁹³ Sur ce point, voir infra.

L'exceptionnelle équivalence thérapeutique de l'injection et de l'ingestion pose la question de la transformation du « principe » thyroïdien par les sucs digestifs (de l'estomac) : en fait, si on ignore comment le principe actif de l'extrait est transformé – « *modifié* » - cela montre en tout cas, que cette « digestion » ne modifie l'efficacité du « principe » actif thyroïdien.

III-1-2 Crétinisme et médication thyroïdienne

-(a) les traitements thyroïdiens et leurs effets

S'appuyant sur les essais⁶⁹⁴ conduits chez des patients atteints de crétinisme et de pseudo-crétinisme, Gary (1893, p.81) estime que si l'origine de la maladie reste encore controversée, les effets de la médication thyroïdienne sont incontestables : celle-ci améliore sensiblement non seulement l'état et l'aspect physique du patient : « affinement » des traits lourds et épaissis, reprise de la pousse des cheveux, perte de poids, reprise des fonctions organiques mais aussi ses capacités intellectuelles (intelligence plus vive).

De son côté, Bra (1895, p.354) rapporte plusieurs exemples de traitement dont nous avons résumé les plus typiques⁶⁹⁵ et décrivons l'un d'eux, plus emblématique, car émanant de **Nouvelle Zélande (1893)** : il concerne une fillette de 10 ans (en paraissant 5) qui « *ne manquait pas d'intelligence* » mais avait « *une activité mentale très retardée* », l'enfant n'ayant pas supporté un traitement à base de lobes de thyroïde crue, on instaure une médication par l'extrait glycéринé (voie orale) qui entraîne une amélioration très nette avec, entre autres, un accroissement de la taille de 3 cm en 50 jours (contre 5 cm en 3 ans auparavant).

Dans le « *crétinisme sporadique* » - qui se rencontre surtout en Angleterre - les travaux⁶⁹⁶ rapportés par Gaide (1895 p.27) montrent que si le traitement est difficile à manier, il donne généralement de bons résultats⁶⁹⁷. Il en est de même dans le « *Crétinisme endémique* » où Gaide rapporte ses observations personnelles⁶⁹⁸ : sur les 10 cas recensés, les résultats sont dans l'ensemble positifs, en accord avec les résultats dont Gaide a eu connaissance par ailleurs et ce même si la période d'observations est très courte.

⁶⁹⁴ Ces essais ne sont pas repris dans notre travail.

⁶⁹⁵ Voir tableau « Bra, 1895(2), ax3 » en ANNEXE-A.

⁶⁹⁶ Qui sont résumés dans le tableau « Gaide, 1895, ax » en annexe citée.

⁶⁹⁷ Gaide (id, p.45) relève le cas d'un malade non traité car la famille niait sa maladie et - sous l'influence des « *bonnes sœurs* » - avait donné des instructions « *pour le laisser mourir tel que Dieu l'avait créé* ».

⁶⁹⁸ Gaide précise que ce travail a été effectué pendant son congé. Né en Savoie, Gaide est élève au service de santé de la marine - et a payé les médicaments de sa poche ...

-(b) Conduite du traitement

Même si la médication thyroïdienne du crétinisme « *est [l'] une des plus belles conquêtes thérapeutiques de ce temps* » (Bra, 1895), elle reste délicate à mettre en œuvre⁶⁹⁹, ce qui implique, pour Gaide (1895), que le traitement se déroule en deux phases : (1°) : « *guérir les symptômes* », (2°) : « *maintenir les améliorations ou la guérison* » dont il faut déterminer la durée et les doses, en prenant en compte les facteurs – « *âge, sexe, durée de la maladie* »- qui jouent un rôle « *dans le succès ou l'échec du traitement* » (Gaide, id) et d'en éviter les dangers (risque d'accidents), bref d'établir ce que nous appellerions aujourd'hui « **un protocole** ».

Bien mené, le traitement thyroïdien -dont le mode d'action du traitement n'est pas déterminé- a des « *effets très heureux* » dans les deux formes de « *crétinisme* » (avec ou sans goitre) et même dans le goitre simple mais cette « *thyroïdisation*⁷⁰⁰ » s'avère, cependant, plus efficace chez les patients atteints de myxoedème infantile que chez les crétins des montagnes.

-(c)-les perspectives ouvertes par le traitement thyroïdien

Lors de son enquête, Gaide a signalé les crétins repérés aux « *Docteurs, Ecclésiastiques, Instituteurs et même à la famille (sic)* » pour qu'ils s'assurent du bon suivi du traitement et en rapportent à l'auteur. Et fort de l'efficacité du traitement thyroïdien, Gaide en propose l'extension, à titre préventif, à toute les zones d'endémie : « *Tous les sujets ayant 4 ou 5 ans, seraient obligés de se rendre tous les jours à l'école où le traitement leur serait donné très régulièrement. Cela éviterait aux familles de nombreux ennuis et les sujets eux - mêmes en retireraient de nombreux avantages. [...] On sait que plusieurs de ces pauvres êtres sont [...] abandonnés [...] accroupis dans un coin d'une écurie ou d'une grange, ou s'en vont sur les routes solliciter la pitié des voyageurs et des touristes* » (Gaide, op cité, p.101).

On pourrait, aussi, créer des petits établissements - comme ceux qui recueillent les enfants « *arriérés* » - « *destinées à accueillir tous les crétins* », d'une zone d'endémie comme p. ex. la Tarentaise. Ainsi obtiendrait-on, grâce à ce suivi imposé, « *des résultats forts sérieux* » dans la lutte contre ces affections devenues « *évitables* ».

-(d)- De la médication thyroïdienne au manifeste hygiéniste

⁶⁹⁹ Comme dans le cas du myxoedème, les accidents sont toujours possibles comme en témoigne un des cas rapportés par Gary (op. cité, p 59).

⁷⁰⁰ Qui peut se faire par l'emploi d'extraits thyroïdiens glycélinés (méthode de Murray) de Chaix & Rémy ou de Thyroïdine (« *extraits* » en poudre) de Flourens.

Si le médecin se doit de guérir, il doit aussi prévenir même si cet aspect-là n'est guère valorisé traditionnellement en France : aussi, à la suite de Chopinet, Gaide, soucieux « *d'adoucir l'existence de nos montagnards en combattant les causes d'insalubrité entretenue par la routine et l'ignorance* » préconise-t-il, en accord avec les préoccupations hygiénistes⁷⁰¹ de cette fin du XIX^e siècle : une alimentation avec « *une bonne eau de source* » ou, à la rigueur, « *un puits sain* », le percement de « *larges baies dans les murailles* » surtout au Midi allant de pair avec « *une exemption, pour cinquante ans, de l'impôt sur les portes et fenêtres*⁷⁰², **impôt meurtrier pour la santé publique** » ou d'autres mesures qui doivent permettre de combattre la maladie comme : l'installation de cheminées, le creusement des caves sous les habitations, et l'**éloignement** des étables, des porcheries, et des tas de fumiers⁷⁰³.

Pour le présent, si le traitement médical ne suffit pas, il faudra recourir à des mesures physiques comme l'éloignement des goitreux complétés par un traitement pédagogique pour « *développer à la fois les forces du corps et les facultés intellectuelles* », comme à l'hôpital de Bicêtre⁷⁰⁴. Ainsi, dans l'avenir, grâce la généralisation de l'ensemble de ces recommandations, le crétinisme endémique ne sera plus qu'un mauvais souvenir (Gaide, 1895).

III-1-3 Goitres exophtalmiques et autres

-(a) Le goitre exophtalmique

Malgré les résultats « *forts encourageants* », obtenus à Bordeaux, par le Pr Arnozan⁷⁰⁵, la plupart des auteurs partage l'opinion de Bra (1895) pour qui cette médication est généralement un échec, validant ainsi l'hypothèse que ce type de goitre « *serait dû à un fonctionnement exagéré de la glande thyroïde, ayant pour résultat une hyperthyroïdisation de*

⁷⁰¹ Sur ce point, voir Vigarello, 1999 ; Faure, 1994.

⁷⁰² Ainsi, « *la lumière pénétrant abondamment dans toute les chambres, la malpropreté, compagne obligée de l'obscurité, ne tardera pas à disparaître* » (id). L'impôt sur les portes et fenêtres a été institué en France le 4 frimaire an VII soit le 24 novembre 1798. Sous la pression des hygiénistes, sa suppression fut effective en 1926. In « *Histoire de Lucien* » : lien :

<http://babethhistoires.unblog.fr/2012/02/17/1922-impot-sur-les-portes-et-fenetres> (09/02/13)

⁷⁰³ Qui trônaient pourtant 3/4 de siècle après dans les rues des villages lorrains.

⁷⁰⁴ Sur ce point, voir, p ex : « *L'hôpital de Bicêtre : des origines à nos jours* », Bourrée, Patrice & al. [Paris] : World universities ed., 2011.

⁷⁰⁵ Ces essais sont résumés dans le tableau « *Lowitz, 1894, ax1* » en annexe citée. Le Pr Louis XAVIER Charles Arnozan (1852-1928) a écrit (seul ou en collaboration) de très nombreux ouvrages de médecine dont un concerne la médication organique : « *Cours de thérapeutique (1896-97). Sucs organiques et sérums* », Bordeaux : [s.n.], 1897 ; voir aussi BIUM.

l'organisme », ce qui sera, effectivement établi plus tard⁷⁰⁶.

On pourra noter, également, que Jacquet (1893) signale que de nombreux cas de goitre exophtalmique ont été améliorés par injections de suc testiculaire.

-(b)- Goitres divers

Plusieurs auteurs rapportent des essais sur des goitreux qui n'appartiennent pas aux types précédents ou qui ne sont pas à l'époque identifiés : ainsi Lowitz (1894, p.72) rapporte des essais de médication thyroïdienne pratiqués chez des enfants « *aliénés*⁷⁰⁷ *goitreux* » (et non sur des goitreux « *ordinaires* ») : sur 12 enfants de 12 à 14 ans, traités par administration de glande crue (mouton ou veau, en cachets ou en sandwich)⁷⁰⁸, on a observé, au niveau de l'évolution du goitre, neuf cas d'amélioration voire de guérison⁷⁰⁹ et trois échecs thérapeutiques où l'ablation ultérieure du goitre a montré qu'il s'agissait d'un « *goitre dégénéré* ».

Pour sa part, J. Mordagne (1895) rapporte que chez une jeune repasseuse de 14 ans, la médication thyroïdienne, poursuivie pendant trois semaines, à raison de 3 g /j (glande fraîche), a produit une amélioration persistante (ramollissement du goitre) un mois après l'arrêt du traitement (1895), alors que le goitre avait été résistant à la simple médication iodée (teinture d'iode).

III-2 Affections et troubles divers

Les traitements thyroïdiens d'affections comme le myxœdème, la cachexie pachydermique ou le crétinisme ont permis aux expérimentateurs d'observer des effets favorables divers sur l'organisme, ceux-ci ont donc essayé d'en tirer profit pour traiter les affections

⁷⁰⁶ Notons aussi que Lowitz (1894, p 69) ne veut pas prendre parti et attribue des origines opposées à la maladie de Basedow : le plus souvent, celle-ci serait due à une exagération de la fonction thyroïdienne, auquel cas la médication thyroïdienne serait nuisible, mais dans d'autres cas, elle serait due à une diminution de la fonction thyroïdienne, et alors, comme pour le myxœdème, la médication serait utile.

⁷⁰⁷ « *Aliénation mentale a un sens plus général que folie, parce qu'elle désigne l'idiotisme, le crétinisme et tous les troubles intellectuels sans exception, même temporaires, tels que ceux que causent l'ivresse, l'empoisonnement par certains alcaloïdes, la méningite, une passion violente, l'hystérie, la chorée, la catalepsie, etc., qui enlèvent par parfois au malade la juste appréciation de la portée de ses actes* » (Littré, 1905).

⁷⁰⁸ A raison de 5 à 10 g tous les 2 à 8 jours. Bra, (1895) qui cite ce même essai, (travaux de P. Bruns à Tubingen) précise que des tranches de thyroïde crue de mouton (6 à 7, 5 g) étaient dissimulées entre les rondelles de saucisson du sandwich ! et que ce traitement n'a eu aucune influence sur l'état mental des patients.

⁷⁰⁹ Dans 4 cas, les corps thyroïdes hypertrophiés ont retrouvé un volume normal après 3 semaines de traitement ; dans 4 cas, le goitre a complètement disparu, et dans 1 cas, le goitre parenchymateux a diminué de volume mais le kyste a subsisté (Lowitz, 1894).

« correspondantes » chez des patients atteints de troubles cutanés ou d'obésité (en lien avec l'amendement des troubles cutanés du myxoœdème) ou de troubles mentaux (crétinisme).

III-2-1 Maladies de peau et affections cutanées

Dans le cas des maladies cutanées, certains expérimentateurs ont publié des travaux concernant le psoriasis seul alors que d'autres travaux concernent toute une gamme d'affections cutanées qu'il n'a pas été possible de traiter séparément.

III-2-1-A Le psoriasis

-(a)- Premiers essais : premiers résultats

C'est sans doute à B. Bramwell, à Edimbourg, que l'on doit le premier essai (1893) de médication thyroïdienne du **psoriasis** : une jeune fille de 18 ans travaillant dans une usine de **caoutchouc** est atteinte d'un **psoriasis** résistant d'origine non professionnelle (c'est le seul cas recensé.) ; elle se voit prescrire « *l'ingestion quotidienne d'1/4 de thyroïde crue, de mouton enrobée dans du pain azyme* », ce qui produit une amélioration de son état dès le 6ème jour, mais celui-ci reste stationnaire, même après 1 1/2 mois de traitement. Après l'échec d'une médication arsenicale, on reprend l'administration de thyroïde qui produit une rémission du psoriasis et **une prise de poids**⁷¹⁰ qui incite à la poursuite du traitement. Par la suite, Bramwell rapportera (Bra 1895, p.271) des effets favorables dans 13 cas et 5 échecs qu'il attribue à une dose insuffisante d'extrait thyroïdien pulvérulent (thyroïdine).

-(b)- Nouveaux travaux : des résultats mitigés

A la suite de ces travaux et peut-être d'autres⁷¹¹, G Thibierge (1895a) entreprend des essais sur les patients de son service à l'hôpital⁷¹² mais méfiant, comme nombre de ses confrères, vis-à-vis des préparations pharmaceutiques du commerce dont l'origine n'est pas garantie⁷¹³, il administre à ses malades de la glande thyroïde fraîche (mouton ou veau)⁷¹⁴ provenant de la

⁷¹⁰ On s'attendrait plutôt à l'effet inverse.

⁷¹¹ Une recherche sur internet (Google Scholar) – mots clés : thyroïd extracts psoriasis- donne une bonne vingtaine de publication sur ce sujet pour la seule période 1890-1894.

⁷¹² Si l'étude à l'hôpital permet d'éviter l'interférence avec d'autres traitements et permet le suivi de l'aspect et des paramètres corporels, elle est, néanmoins entravée – dès cette époque - par le manque de personnel ! (Thibierge). Sur Georges Thibierge (1856-1926), auteur de plusieurs dizaines d'ouvrages médicaux, en particulier de dermatologie, voir BIUM.

⁷¹³ On observe une fois encore que, contrairement aux praticiens anglo-saxons, les médecins français n'apprécient que modérément les médicaments « industriels ».

⁷¹⁴ Groupe d'hommes [12] de 18 à 57 ans, les durées de traitement ont été de 18 à 54 jours, pour des doses

boucherie du dit hôpital.

Chez les patients traités, on observe, au niveau général essentiellement : une augmentation du pouls, le maintien d'une température normale (pas d'effet thermogène), des troubles de l'appareil digestif, un amaigrissement, mais suivi d'un engraissement rapide à l'arrêt du traitement⁷¹⁵. Confronté à un décès par « overdose » alcoolique, Thibierge suspend ses essais et remplace la médication thyroïdienne dont les effets nocifs sont déjà connus (voir Guérin, 1894) par une « *médication locale* » qui, elle, a fait disparaître les dits symptômes bien plus rapidement. De fait, dans les douze cas considérés, les résultats obtenus sont des plus variables : 2 résultats nuls, 1 à peu près nul, 1 traitement insuffisant et 8 améliorations mais aucun patient n'a été « *complètement blanchi* ».

III-2-1-B-Autres dermatoses

Si quelques médecins ont étudié le cas spécifique du psoriasis, d'autres expérimentateurs ont étudié les effets de la médication thyroïdienne dans diverses affections cutanées : ainsi **Lowitz** (1894, p 61) indique qu'on a obtenu des résultats favorables chez des patients non myxœdémateux mais ces résultats sont contredits par d'autres résultats postérieurs; ainsi, selon une statistique portant sur 47 cas, on a noté : 17 améliorations (dont 7 seulement obtenus avec de l'extrait thyroïdien seul), 16 résultats nuls et surtout 15 aggravations (éruption accrue) au cours du traitement⁷¹⁶. En conséquence, on réservera le traitement thyroïdien aux seuls cas résistant à tout autre traitement.

Pour sa part, (Bra, 1895) reprend une étude publiée en 1894 portant sur 86 cas d'affections cutanées dont une majorité de cas de psoriasis (65), mais aussi sur d'autres affections (lichen plan : 5 ; eczéma : 7 ; urticaire chronique : 2; lupus : 5; prurigo sénile : 1; adénome sébacé : 1) et conclut qu'ici, la médication thyroïdienne n'a pas d'effets constants sur le psoriasis et autres affections cutanées ; elle peut avoir des effets négatifs en aggravant les symptômes de la maladie, son action est imprévisible, indépendante de l'âge et du sexe, et a des effets désagréables chez de nombreux malades, ce qui pourrait justifier le recours à la médication orchitique préconisé par Brown-Séquard.

De même, écrit Guérin (1895) dans les affections cutanées, le traitement thyroïdien est une « *médication lourde [... qui] pour les malades de la classe pauvre suppose*

totales de 72 g à 288 g soit des doses quotidiennes de 2 à 7 g/ j et jusqu'à 20g.

⁷¹⁵Qui justifie le doute de Thibierge sur l'efficacité de la cure thyroïdienne dans le traitement de l'**obésité**.

l'hospitalisation », pour « ceux de la ville » impose un **suivi médical astreignant**, de plus, elle est **coûteuse**, ne met pas à l'abri d'une récurrence et il faudrait « [la] bannir » sauf, à la rigueur, si les autres traitements ont échoué.

Mais les conclusions de ces auteurs ne doivent pas faire oublier les résultats obtenus dans le psoriasis⁷¹⁷ (Mordagne, 1895 ; Branwell op. cité) et par Branweell, encore, dans le lupus⁷¹⁸, ce qui l'amène à préconiser la médication thyroïdienne aussi bien dans des maladies cutanées comme l'ichtyose ou la sclérodémie pigmentaire que dans les maladies les plus diverses comme la tuberculose, la lèpre ou le cancer rejoignant, dans ces derniers cas, la meilleure tradition séquardienne....

III-2-2 Affections et maladies diverses

On a vu que « dans le myxœdème et le crétinisme sporadique, l'ingestion du corps thyroïde atténué [...] les symptômes somatiques » et influence favorablement l'état psychique du malade ; la médication thyroïdienne pourrait donc, chez d'autres « types » de patients modifier « avantageusement leur état mental, peut-être même les guérir »⁷¹⁹ (Lowitz (1894, p.73). C'est ce qui incite les expérimentateurs à tester cette thyroïdothérapie tant dans des maladies comme la « folie » que dans des affections dont certains symptômes peuvent se retrouver dans le tableau clinique du myxœdème et du crétinisme.

-(a)- La « folie »

Le tableau⁷²⁰ que dresse Lowitz (1895) d'après les travaux de Macphail⁷²¹ (1894) tend à montrer que la médication thyroïdienne a des effets favorables sur un certain nombre d'affections mentales mais ces résultats devront être confirmés par des essais ultérieurs.

Tableau 6 : Efficacité de la médication thyroïdienne dans divers types de « folie » (Lowitz, 1894)

⁷¹⁶ Les six cas rapportés sont résumés dans le tableau « Lowitz, 1894, ax 1 » en annexe citée.

⁷¹⁷ Mordagne (1895) rapporte le cas d'un employé atteint de psoriasis depuis 2 ans et qui, après 1 mois de traitement (2 à 4 g /j de thyroïde fraîche), a quitté l'hôpital **guéri**.

⁷¹⁸ Traitement prolongé pendant des mois à faibles doses.

⁷¹⁹ On retrouve ici le raisonnement « par analogie » que nous avons déjà rencontré, par exemple, pour le traitement thyroïdien des troubles cutanés.

⁷²⁰ La colonne « Efficacité » a été rajoutée par nos soins.

typologie	nombre de cas	guérison	amélioration	insuccès	Efficacité %
Manie	4	2	1	1	75
Folie syphilitique	1	pas d'amélioration			n/a
Amnésie alcoolique	1	id			n/a
Folie chronique	7	2	4	1	57
Folie puerpérale	4	4	/	/	n/A
Folie de lactation	2	1		1	50
Paralysie générale	3		1		33
Folie de la ménopause	3	3			n/a

-(b)- Acromégalie

Selon Bra (1895, p.388), le symptôme principal de cette maladie est une hypertrophie des extrémités, accompagnée, entre autres : « *d'une modification des os [...], une hypertrophie de la rate, **une atrophie** du corps thyroïde, avec présence de cristaux d'oxalate de chaux [...] une altération de la moelle* » (Bra, 1895)⁷²², anomalies dont certaines se retrouvent peu ou prou dans le myxœdème, ce qui peut expliquer le recours à l'extrait thyroïdien⁷²³ pour deux ou trois essais avec des résultats contradictoires (Bra, id, p.388) ou incertains comme dans l'essai que rapporte Mordagne (1895), où le traitement thyroïdien, en cures courtes, d'une semaine à des doses quotidiennes de 1,7 g à 4 g/j (01/1895) aurait induit une amélioration de l'état du patient qui malheureusement, atteint d'une tumeur cérébrale, décèdera et dont l'autopsie révélera, entre autres, une tumeur de l'hypophyse⁷²⁴.

-(c)- Obésité

Dans son travail, R. Buquin⁷²⁵ (1895) s'intéresse aux effets de la médication thyroïdienne dans les traitements de l'obésité, en reprenant et commentant quelques cas déjà publiés⁷²⁶ : ainsi, selon York-Davies (1894), chez six malades l'amaigrissement obtenu par la combinaison d'un régime approprié et de l'administration de glande thyroïde est plus important que celui obtenu par le régime seul mais, dans cette étude, ce qui paraît le plus

⁷²¹ Sur Samuel Rutherford Macphail (1857-1931), voir BMJ, 1931, 2 (3890), p 588-9, lien : <http://europepmc.org/articles/PMC2314965/?page=1> (05/02/13).

⁷²² Bra (id) signale aussi un essai non conclusif avec un extrait hypophysaire.

⁷²³ On peut rappeler ici, à la suite de Bra, que Brown-Séquard, préconisait, lui, un mélange d'extraits : thyroïde, rate, moelle osseuse et testicules.

⁷²⁴ Sur ce point, voir BC1963, p 766.

⁷²⁵ René Buquin est aussi l'auteur d'une monographie sur l'histoire de l'hôpital de Durtal (Maine et Loire (1900).

intéressant se situe sur le plan méthodologique avec la mise en œuvre d'essais comparatifs que peu d'expérimentateurs français semblent pratiquer.

L'action spécifique de la thyroïde sur les tissus graisseux permet d'utiliser la médication thyroïdienne dans les traitements de l'obésité en entraînant une perte de poids chez les patients, mais les résultats varient selon les cas, car d'une part, il peut y avoir plusieurs types d'obésité⁷²⁷ et, d'autre part, l'activité du produit administré est, elle aussi, variable. Aussi, compte tenu des risques de surdosage et/ou d'intolérance, il convient d'augmenter les doses progressivement, en surveillant le pouls qui est bon indicateur d'alerte (Buquin 1895, p 63).

-(d)- Syphilis maligne

Aux Indes⁷²⁸, une amélioration aurait été obtenue grâce à l'emploi de l'extrait thyroïdien (Bra, op cité).

III-2-3 Accidents thérapeutiques et contre-indications

-(a)- Accidents thérapeutiques

Dus au surdosage ou à une médication inappropriée, les accidents toxiques peuvent présenter diverses formes: tachycardie, vertiges, étourdissements ; essoufflement, dyspnées ; nausées, vomissements, diarrhées ; troubles musculaires ou urinaires ; agitation, délire, hystérie. On déplore également des décès, liés à des troubles cardiaques pré- existants (Lowitz, 1894, p.74).

Pour sa part, Pitre (1895, p.57) décrit ce qu'on appelle le **thyroïdisme**, sorte d'intoxication, provoquée par un traitement prolongé mal maîtrisé, qui se traduit par des effets analogues aux symptômes du **Basedowisme** (maladie de Basedow), comme p. ex., les yeux exorbités, ce qui tendrait à indiquer que cette maladie est bien une **hyperthyroïdie**, comme le pense Bécclère⁷²⁹.

⁷²⁶ Que nous avons résumé dans le tableau : « *Buquin, 1895, ax* » en annexe citée. N. E Yorke-Davies dont les résultats sont parfois controversés (voir note infra), utilise ici des « tablets » Burrough-Wellcome mais d'autres fournisseurs existent. Sur Nathaniel-Edward Yorke-Davies (1841 – ap 1899), voir WBIS.

⁷²⁷ Pour Buquin, c'est l'activation de la nutrition (ralentie chez les obèses) par l'extrait thyroïdien qui expliquerait cette perte de poids. Rappelons aussi que Bra (1895) insiste aussi sur le caractère contradictoire des résultats obtenus.

⁷²⁸ Le monde est décidément bien petit, en cette fin de XIXème siècle....

⁷²⁹ Mais il ne semble pas que les expérimentateurs en tirent les conclusions qui auraient dû s'imposer puisque certains et non des moindres continuent de recommander cette médication dans le goitre exophtalmique.

De plus, comme d'autres toxiques (plomb, alcool, mercure), le thyroïdisme peut entraîner une hystérie. Mais cette relation n'est pas **univoque** : en effet, si l'hystérie précède souvent la maladie de Basedow et pourrait la provoquer en entraînant une hypersécrétion glandulaire généralisée, l'inverse n'est pas rare et l'on peut voir une hystérie **succédant** à une maladie de Basedow.

IV- Conclusion

De ce que nous avons vu, il s'avère que non seulement « *la médication thyroïdienne est toute puissante dans le **myoedème** ou dans le **crétinisme** myoedémateux* » mais que cette, « *puissance même [...] implique l'idée de **spécificité*** » et ce d'autant que les résultats obtenus dans d'autres applications thérapeutiques ne paraissent guère concluants. Ce concept de spécificité - qui s'opposerait alors à l'aspect « panacée » de la médication testiculaire - est certainement lié à l'action de la sécrétion interne qui, dans la mesure où elle pourra être mise en œuvre au plan thérapeutique ouvre une nouvelle voie thérapeutique dont la paternité revient à Brown-Séguard comme le fait remarquer Bra : « *les progrès réalisés dans l'étude de la glande [thyroïdienne] et la démonstration de sa sécrétion interne [font] que cette question constitue [...l'un des points principaux] de la révolution thérapeutique à venir. [...] C'est le plus bel exemple que l'on puisse donner des progrès réalisés en physiologie et en thérapeutique à la lumière de la théorie émise par Brown- Séguard* ».

Par contre, sur le plan proprement thérapeutique, des ambiguïtés subsistent : ainsi, pour Lowitz (1894), la médication thyroïdienne (agissant sur les différents appareils de l'organisme) a certes une action curative dans les cas de myxœdème, mais donne aussi de bons résultats dans des maladies aussi diverses que celle de Basedow, le goitre et la folie et mais a des effets observés inconstants dans les troubles cutanés.

Sur la conduite du traitement, Lowitz et d'autres qui recommandent d'employer les procédés alimentaires ou les formes pharmaceutiques (orales ou injectables), insistent à juste titre, sur la nécessaire prudence qu'elle requiert.

Par contre, le mode d'action de la médication est loin d'être établie, malgré les travaux de Chatin ou l'isolement de produit comme la thyroprotéide (Pitre 1895).

Deuxième partie :

Le développement de l'opothérapie de 1896 à

1910

Les succès confirmés de la médication thyroïdienne, au moins dans des applications spécifiques comme le myxœdème et le crétinisme, qui confirment sinon les vues de Brown-Séguard sur le pouvoir dynamogène du suc testiculaire, du moins l'importance du concept émergent de sécrétion interne, amènent physiologistes et cliniciens à poursuivre leurs investigations sur le fonctionnement de ces glandes endocrines qui semblent jouer un rôle fondamental dans l'économie du corps animal.

Ces mêmes succès amènent, sans doute, les médecins⁷³⁰ à prendre de plus en plus conscience de leur impuissance à guérir leurs malades, malades qui, de leur côté, sont très demandeurs de remèdes et sont prêts à sacrifier à la mode des spécialités dont les vertus s'étalent dans tous les journaux, portant ainsi atteinte à l'aura du corps médical qui doit donc trouver des thérapeutiques novatrices comme les « bio-médicaments » dont la particularité est de mettre en œuvre des objets thérapeutiques mal identifiés retirés du vivant.

C'est ainsi qu'à côté de l'opothérapie mettant en œuvre des sécrétions internes ou des sucs glandulaires se développent certaines thérapeutiques contemporaines⁷³¹ (bactériothérapie, toxinothérapie, vaccinations, sérothérapie)⁷³² partageant quelques points communs et mettant en œuvre des « *médicaments microbiens* » comme les appelle E. Metchnikoff /Metchnikov⁷³³ (1909), et qui, elles aussi, après un début en fanfare, puis l'échec de la tuberculine de Koch⁷³⁴, eurent d'autant plus de mal à prouver leurs valeurs que les connaissances auxquelles ces thérapeutiques, tout comme l'opothérapie, se réfèrent sont assez incertaines.

C'est ce qu'exprime un contemporain, en l'occurrence Charles Bra (cité in Viala, 1899, p.26) en écrivant « *La révolution thérapeutique dont Brown-Séguard a donné le signal [en] est à*

⁷³⁰ Sur les médecins du XIXe siècle, voir, entre autres, les remarquables travaux de Jacques Léonard.

⁷³¹ 1885, 1^{ère} vaccination contre la rage (Pasteur), 1888, création d l'Institut Pasteur d'après le tableau chronologique donné dans BC 1963 (où ne figure pas les travaux de Brown-Séguard) mais signale pour 1889, le 1^{er} usage de gants en caoutchouc.

⁷³² **La bactériothérapie** met en œuvre le microbe lui-même pour combattre un autre microbe pathogène dans un but thérapeutique mais cette méthode a beaucoup déçu et reste confinée à la bactériothérapie intestinale utilisée dans les maladies digestives dont on ne peut minimiser l'importance. Néanmoins la médication du « bactériophage », traditionnelle en Géorgie, connaît un regain de ferveur en Europe, voir <http://www.lemonde.fr/journalectronique/donnees/protege/20120616/html/864026.html> (26/11/13). **La toxinothérapie** qui vise à utiliser la toxine bactérienne pour créer une immunité a également suscité beaucoup de déception et reste limitée à la tuberculose et à la lèpre (Léproline). **La vaccination** vise à développer une immunité active par inoculation d'un virus atténué, elle est préventive, sauf dans le cas de la rage, qui est avec la variole, sont les plus utilisées alors que **la sérothérapie**, quant à elle, cherche à développer une immunité passive contre les infections, les plus employées concernent la diphtérie, le tétanos, la dysenterie mais on peut aussi avoir des thérapies mixtes comme les traitements antimicrobiens ou antivenimeux.

⁷³³ On trouvera une biographie de l'auteur en ANNEXE biographique. Les recherches de Metchnikoff « effectuées sur la flore intestinale des recherches [...] l'amènent à l'idée que la vieillesse est due à un empoisonnement chronique par les microbes de l'intestin. Pour combattre cet empoisonnement, il se fait l'apôtre d'un régime alimentaire à base de lait caillé », in E L, op cité.

⁷³⁴ Voir : <http://www.infectiologie.com/site/medias/diaporamas/CEMI/2011/CEMI2011-GUERIN.pdf> (26/11/13)

*ses débuts, jusqu'où s'étendra-t-elle ?, où s'arrêtera-t-elle ?, nul ne le sait [...] mais l'enseignement de ces dernières années nous prouve jusqu'à l'évidence, qu'il nous faudra faire, sous peu, **table rase de l'ancienne pharmacopée** [...]. Deux courants larges et rapides se précipitent, emportent irrémédiablement vers l'avenir, les destinées de la thérapeutique. Deux méthodes se partagent l'art de guérir : l'une emploie directement les substances fabriquées par la **cellule vivante normale**, physiologique; l'autre les produits de cette cellule stimulée, actionnée par les produits de la **cellule microbienne**. L'une et l'autre reposent [...] sur les **sécrétions** cellulaires : ce sont elles qui forment la base de la méthode de Brown-Séquard, ce sont elles qui, dans la méthode de Behring [sérothérapie], entraînent l'immunisation, de même qu'elles suffisent, en temps normal, à assurer l'immunité »⁷³⁵.*

Si, comme on l'a dit, l'immunisation ne s'est guère développée sous la forme attendue, l'opothérapie, avec le succès reconnu de la médication thyroïdienne, considérée comme le paradigme de l'opothérapie⁷³⁶, va continuer sur sa lancée, malgré les difficultés que nous avons vues, liées en grande partie à l'ignorance et de la physiologie glandulaire et de la nature de « l'extrait » même total, difficultés d'autant plus compréhensibles que, par un caprice de la nature, les glandes les plus importantes de ce point de vue (hypophyse, surrénale) sont les plus petites, les plus complexes et dont on ne sait, alors, pratiquement rien.

Mais comme l'écrit justement Dupaigne (1896, p.94) toutes ces difficultés ne doivent pas « faire douter de l'avenir de l'opothérapie qui - si elle ne généralise pas à tous les tissus et dont les indications se restreindront à des cas pathologiques spéciaux à mesure qu'elle se précisera- » ne doit pas être repoussée « sous prétexte qu'elle rappelle certains procédés **enfantins** de l'ancienne pharmacopée ou des habitudes populaires **primitives** comme l'emploi du cœur de tourterelle ou des **pièces d'honneur** des corridas d'Espagne après la mort du Taureau. [...] **Les hommes de Science** savent bien qu'il ne s'agit pas de faire **manger de la jambe aux amputés** et attendent avec patience le jour où, -selon Landouzy⁷³⁷- l'opothérapie scientifique sera une arme éprouvée [... alors] la thérapeutique **aura décuplé ses forces** puisqu'elle sera en mesure de suppléer une défaillance fonctionnelle par un apport adéquatement fonctionnel. »

⁷³⁵ Ch. Bra, cité in Viala, 1899, p 26).

⁷³⁶ « L'extrait **thyroïdien** est actuellement pour l'opothérapie ce que le sérum antidiphthérique est pour celle des anti-toxines : **une preuve de principe** » in Landouzy « leçon sur l'opothérapie » 1895, cité in Lissac (1896).

Dans ce contexte, on ne doit pas s'étonner du foisonnement de la littérature consacrée à la médication glandulaire dont nous allons tenter d'examiner l'évolution, essentiellement à travers les riches collections de la Bibliothèque Nationale, en nous limitant, dans cette partie, à la période d'avant la première guerre mondiale.

La littérature ophothérapie au tournant du siècle

Sans surprise, près de 10 ans après les débuts de l'opothérapie telle que pratiquée par Brown-Séquard, viennent le temps des premières grandes synthèses⁷³⁸, soit à l'occasion de Congrès comme celui de Montpellier (1898)⁷³⁹ ou de Moscou⁷⁴⁰, où l'opothérapie/organothérapie est abordée de façon exhaustive comme on pourra le voir dans les actes⁷⁴¹ soit dans d'autres publications qui suivront immédiatement comme, par exemple, celles de C. Hillemand⁷⁴² (1899) ou de P. Mossé⁷⁴³ (1899). A cette littérature générale s'ajoute, bien entendu, une littérature plus spécialisée, notamment des thèses, dont certaines seront examinées dans ce travail ou des publications plus tardives comme celle de Byla⁷⁴⁴ (1905) ou la synthèse de Carnot (1910) sans oublier une abondante presse médicale que nous n'avons fait qu'effleurer

⁷³⁷ Sur L. Landouzy, voir note supra.

⁷³⁸ En fait il y a eu d'autres, auparavant, comme celle de Bra (1895) mais qui est très hagiographique (voir supra).

⁷³⁹ Ce congrès est le 4ème « Congrès français de médecine », organisé par l'Association des médecins de langue française, le premier s'étant tenu à Lyon en 1894. Rappelons que l'explosion des découvertes scientifiques et médicales en cette fin de 19ème siècle sollicite l'attention des praticiens qui doivent se tenir au courant d'une actualité chargée : aussi, en complément des nombreux périodiques médicaux ou para - médicaux (voir Chauveau, 1999) s'organisent de nombreux congrès tant en France qu'à l'étranger, à une fréquence quasi annuelle, à en juger par les recouvrements de la BNF. Au plan général, des congrès de toutes sortes se tiennent à l'occasion des Expositions universelles, autre vecteur de diffusion du « progrès » comme on le dit à l'époque, ceux tenus en France ont été analysés par Anne Rasmussen : « *Les Congrès internationaux liés aux Expositions universelles de Paris (1867-1900)* ». In: *Cahiers Georges Sorel*, N°7, 1989. Les congrès lieux de l'échange intellectuel 1850-1914. pp. 23-44., lien : http://www.persee.fr/web/revues/home/prescript/article/mcm_0755-8287_1989_num_7_1_976. Consulté le 08 mai 2013.

⁷⁴⁰ Ce congrès (Roth, 1897) aborde toutes sortes de sujets - comme par exemple l'opération de la myopie (qui n'est donc pas une invention contemporaine....) avec des contributions de tous types : de l'articulet de quelques lignes à la mise au point complète d'une dizaine de pages. Si de nombreuses contributions tournent autour des maladies de la **thyroïde** et leurs traitements - que nous examinons par ailleurs, d'autres traitent bien sûr de l'opothérapie et de sujets connexes.

⁷⁴¹ Qui comporte trois magistrales synthèses/états des lieux, dont deux rédigées chacune par Ed. de Cérenville (de Lausanne) et A. Mossé (voir supra, à ne pas confondre avec Prosper Mossé) et la troisième par un « duo » de deux autres, A. Gilbert et P. Carnot

⁷⁴² Qui présente : « *l'organothérapie ou l'opothérapie* » dans une « série » connue, celle des manuels de L. Moynac (sous le titre de Manuel de ...ou d'éléments de...., Léon Moynac (1842-1946) a publié de nombreux ouvrages de pathologie et clinique ou de pathologie et diagnostic. Constant Hillemand (1859-1941) est médecin, directeur de la *Revue Positiviste* et auteur de nombreux ouvrages sur Auguste Comte (1798-1857). Sur Auguste Comte et la médecine, voir : « La philosophie de la médecine d'Auguste Comte », Braunstein, Jean-François (2013), résumé en ligne : [http://halshs.archives-ouvertes.fr/halshs-00791109/\(09/05/13\)](http://halshs.archives-ouvertes.fr/halshs-00791109/(09/05/13)).

⁷⁴³ Sur P. Mossé, voir note infra.

⁷⁴⁴ Sur le Pharmacien Pierre Byla, actif c 1900, et son « Laboratoire », voir Marchand (2003) et le site de la SHP.

dans ce travail.

Ainsi, restant fidèle aux problématiques évoquées au début de ce travail, nous traiterons successivement de l'évolution des concepts de base, de la pratique opothérapique et des implications pharmaceutiques au plan général puis, dans un second volet, glande par glande en faisant néanmoins, compte-tenu de son importance, une place particulière à la médication thyroïdienne.

Partie B1 : Nouveaux concepts, nouvelles
pratiques

Avant d'évoquer les problématiques propres à l'opothérapie, on peut noter les interrogations de quelques auteurs sur le champ de l'opothérapie : ainsi A. Gilbert et P. Carnot (1898)⁷⁴⁵ penchent pour une expansion de l'opothérapie, d'autres auteurs contemporains comme Cerenville (1898)⁷⁴⁶, sont plus réticents, ce dernier, bien que ne remettant pas en cause la justesse du raisonnement analogique qui sous-tend la pratique opothérapique, affichant son scepticisme face à la grande vogue de la médication glandulaire en estimant que seules certaines glandes ont réellement une sécrétion interne dont l'action **physiologique** peut se justifier. Il en est de même pour Hillemand (1849, p.49) qui écrit que l'opothérapie **thyroïdienne** est « *la seule dont l'efficacité est établie dans l'insuffisance thyroïdienne* » et que les essais thérapeutiques effectués avec d'autres glandes sont soumis à contestation et à discussion ; aussi estime-t-il que la sécrétion interne est prouvée pour le foie et la thyroïde, vraisemblable pour le thymus, le corps pituitaire, les surrénales et, dans une moindre mesure, pour la rate, mais non prouvée pour le pancréas, le rein, la prostate, la glande mammaire, **le testicule et l'ovaire** et présente seulement des analogies lointaines pour les autres organes et tissus.

Néanmoins, ce qu'il faut relever, dans la conception de l'auteur, c'est que **l'efficacité** du traitement glandulaire ou tissulaire peut être due à **une autre action que celle - directe -** de la sécrétion interne comme l'action **anti-toxique** ou celle des « *propriétés vivifiantes et reconstituantes* » des constituants de la sécrétion comme c'est le cas pour le suc testiculaire dont « *on a pu attribuer, avec beaucoup de vraisemblance, une partie des effets vivifiants*⁷⁴⁷ [...] *aux glycérophosphates qu'il contient* »⁷⁴⁸ et qu'à la suite d'injections, l'organisme peut consommer sans avoir à les fabriquer, ce qui augmenterait alors l'énergie disponible (Hillemand, op cité).

Ainsi, loin des enthousiasmes d'un Brown-Séguard et de ses suiveurs immédiats, le bilan de l'opothérapie telle qu'elle se présente à l'époque du Congrès de Montpellier (1898) est assez mitigé car si beaucoup d'améliorations de l'état des patients lui sont attribuées, les effets positifs réellement démontrés ne sont patents que dans le cadre de la médication thyroïdienne et pour une part dans la médication ovarienne.

Néanmoins, malgré l'opinion de ces auteurs, l'essor de l'opothérapie sera incontestable : aussi

⁷⁴⁵ Sur Augustin, Nicolas Gilbert (1858-1927) et Lazare Adolphe PAUL Carnot (1869-1957), voir ANNEXE biographique.

⁷⁴⁶ Sur Edouard de Cenrenville, auteur d'une trentaine d'ouvrages médicaux, voir : Burand, René, « Edouard de Cérenville, précurseur de la chirurgie thoracique et endo-thoracique », *Concours médical*, 1957, vol. 79, no 25, p.3025.

⁷⁴⁷ Comme au long de la chaîne alimentaire, les aliments végétaux ont une action différente de celles des éléments inorganiques qu'ils contiennent.

convient-il d'en déterminer les tenants et aboutissants en s'efforçant d'établir une sorte de bilan des connaissances et des pratiques générales de l'opothérapie comme moyen de mise en œuvre d'une nouvelle méthode thérapeutique⁷⁴⁹ ce qui va nous conduire à étudier dans ce qui suit :

- l'évolution des concepts et des liens entre sécrétions internes et opothérapie,
- la pratique opothérapique et sa mise en œuvre pharmaceutique,
- le rôle des pharmaciens et le développement d'une industrie opothérapique,
- les conditions réglementaires et sanitaires de sa mise en œuvre, ainsi que quelques applications « non conventionnelles » de l'opothérapie.

Enfin, nous terminerons cette mise en perspective historique par un examen du dernier ouvrage de P. Carnot (1910) qui dresse un autre bilan de l'opothérapie à la veille de la première guerre mondiale.

⁷⁴⁸ Nous n'avons pas retrouvé la référence de cette information donné par Hillemand.

⁷⁴⁹ Cette mise en place se fait, bien sûr, dans un contexte technique qui évolue fortement avec l'apparition de nouveaux outils permettant de « justifier » les résultats obtenus : c'est ce que rappelle Poehl (cité in Roth, 1897), « l'inventeur » de la fameuse **spermine** (voir Dixon, 1900) qui affirme que toutes les « préparations organiques » ne sont pas équivalentes et propose d'en tester l'efficacité *in vivo* grâce au dosage de certains constituants dans l'urine, suggestion, parfois, mise en œuvre dans un certains nombres de thèses examinées dans ce travail.

I- L'opothérapie : une affaire de sécrétion interne

Comme la sérothérapie, l'opothérapie⁷⁵⁰ apparaît comme une thérapeutique **naturiste** qui « *soutient l'effort de la vieille nature médicatrice* » (Bouchard, in Mossé, 1898) ; et de même que la sérothérapie utilise un sérum qui contient des antitoxines, produites par les cellules (ou certaines d'entre elles) de l'organisme, l'opothérapie « *emploie les principes contenus dans les tissus [...] pour lutter contre les auto-intoxications consécutives à une perturbation du métabolisme normal* » (Mossé, 1898).

De fait, il apparaît clairement ici que l'opothérapie découle de la théorie des sécrétions internes de glandes dont le rôle supposé par l'auteur est de **détoxifier** l'organisme⁷⁵¹. C'est aussi ce qu'exprime Hillemand (1898, p.3), en écrivant que **l'opothérapie** consiste à « *faire pénétrer dans l'économie [...] par] absorption gastro-intestinale, en injection (sous-cutanée, intrapéritonéale, intraveineuse), soit [...] greffe, les tissus frais et crus d'animaux sains ou les sucs et extraits qu'ils contiennent* ». Et ce n'est pas sans raison que l'auteur insiste sur l'administration de tissus ou de sucs animaux ou de greffes (pourtant généralement vouées à l'échec) d'origine naturelle alors que tant de préparations pharmaceutiques « artificielles » arrivent sur le marché.

-(a)- La sécrétion interne : un facteur fondamental du fonctionnement de l'économie.

Ce rôle fondamental est bien illustré par ces propos de Bouchard : « *Les sécrétions internes - dont l'intérêt a si puissamment grandi dans ces 8 dernières années - sont précisément ces premiers produits de désassimilation qui gardent encore leur caractère albuminoïde, tous différents, selon la nature de la cellule qui leur donne naissance, différents [...] par] leurs activités physiologiques, différents pour une même cellule suivant les variations de la vie ou du fonctionnement de la cellule. [...]* Par ces produits qui sont comme **les témoins de la vie**, chaque **cellule impressionne les autres cellules**, celle du système nerveux, sans doute, celle aussi des autres tissus. Et chacune de ces substances pénétrant une cellule en influence, à sa manière la nutrition et le fonctionnement. Et cette action peut être passagère [...] ou durable.

⁷⁵⁰ Les mots **organothérapie** - employé par Combe - dans un article de la *Rev. Méd. de la Suisse Romande*, en 1895 - et **opothérapie** - par L. Landouzy - *Cours de thérapeutique*, toujours en 1895, sont nouveaux. Sur Combe, voir note infra.

Elle peut s'exercer dans l'organisme d'un animal autre [...] même d'une autre espèce. C'est ce qui établit l'effet des injections du sérum sanguin ou d'extraits de certains organes [...]]⁷⁵²» (Congrès de Médecine Interne à Bordeaux, 1895 in Mossé 1898).

Rejoignant certaines idées de Brown- Séquard, Bouchard considère que les sécrétions internes sont, de fait, les messagers de la communication inter-cellulaire des systèmes, des tissus, voire de l'organisme tout entier ; ce ne sont plus de simples produits de désassimilation mais bien des agents communicant à chaque cellule un ordre de fonctionnement. Et l'on peut voir, dans cette conception, une préfiguration de la théorie hormonale⁷⁵³ si l'on considère que chaque cellule est impliquée dans un réseau d'ordres et de contre-ordres, communiqués par ces principes.

Ainsi, sérothérapie et ophothérapie - les deux nouvelles thérapeutiques en vogue à l'époque- apparaissent comme les deux volets d'une méthode thérapeutique fondée sur le même principe mais l'opothérapie s'appuie sur une longue tradition historique, évoquée ailleurs dans ce travail, et que les travaux de Brown-Séquard a relancé en introduisant l'emploi du suc ou l'extrait d'organe dans les conditions que nous avons évoqué précédemment.

-(b)- Les problématiques de la sécrétion interne

Les propos que nous venons de voir des auteurs marquent l'émergence de nouvelles conceptions du mécanisme d'action de la sécrétion interne ou de l'extrait glandulaire : si l'extrait - ou du moins son/ses principe(s) actif(s) - n'a plus une action dynamogénique sur le système nerveux comme l'assurait, à propos du suc testiculaire, Brown-Séquard, cet extrait

⁷⁵¹ Mais ce point de vue est controversé, voir ce qu'en dit Bouchard (infra).

⁷⁵² Toujours selon Mossé (1898), Bouchard - dont les théories sont « *le mieux en harmonie avec les faits acquis* » - écrit aussi : « *Les sécrétions internes, variables selon l'organe, sont les premiers produits du **dédoublement nutritif** de nos cellules* [au premier sens chimique du terme : « décomposition d'une substance en deux autres avec ou sans l'intervention d'un réactif » (DC)]. *Reçues, après désassimilation, par le milieu nourricier qui entoure les cellules, les substances **toxalbuminiques** [toxalbumines] sont entraînées dans la circulation générale. Portées dissoutes au contact des autres éléments de nos tissus, elles les **impressionnent** chacune à leur manière, d'après leur individualité propre pour les **substances spécifiques** ou exercent sur elles une sorte d'excitation d'ordre général* ». Pour Mossé (id, p 45), on peut rapprocher « *l'action des toxalbumines des sécrétions internes [opothérapie...] de [celle] des antitoxines des sérums thérapeutiques [sérothérapie] : elles agissent à très faibles doses* » mais la contre-partie, si l'on peut dire, c'est que, mal dosées, elles peuvent provoquer des lésions anatomiques. « *On peut admettre que les produits de certains organes exercent plus facilement leur action sur certains groupes cellulaires, établissant ainsi une **corrélation**, une parenté qui se manifeste pendant la vie normale et s'accuse d'une façon **morbide** pendant le dérangement de santé.* » (Mossé 1898). Ces considérations influent également sur le choix du mode d'administration de ces agents : Mossé estime que l'ingestion peut être préférable car l'action de la toxalbumine (sécrétion interne) - atténuée sous l'influence de la muqueuse digestive - peut être préférable à celle trop rapide ou trop « intense » obtenue lors de l'injection hypodermique.

possède néanmoins une fonction stimulatrice sur les cellules encore actives de l'organe malade qui peut, dès lors, remplir plus complètement son rôle dans l'économie et amender - sinon faire disparaître - les troubles liés à une insuffisance sécrétoire. Néanmoins, ce rôle de l'extrait n'est pas exclusif de celui que peuvent avoir d'autres extraits dans d'autres circonstances comme c'est le cas avec la fonction antitoxique supposée de l'extrait thyroïdien ou les fonctions complexes de l'extrait ovarien.

Cela dit, la question qui se pose immédiatement est de savoir si les propriétés de la glande, *in vivo*, se transmettent à son ou ses extraits, le plus souvent, utilisé(s) en opothérapie⁷⁵⁴. C'est ce qui amènent Gilbert et Carnot (GC 1898, p.58) à distinguer deux sortes d'actions glandulaires selon que la glande n'agit qu'à l'état vivant (Groupe A) et « *[ses] actions échapperont toujours à l'opothérapie*⁷⁵⁵ » ou que la propriété de la glande se transmet à son extrait (Groupe B) et, dès lors « *[cette] action glandulaire transmissible aux extraits appartient ou appartiendra à l'opothérapie* ».

Dans ce groupe B, le rôle mystérieux de la vie « *dans l'état glandulaire se réduit de plus en plus, alors que grandit le rôle chimique et diastasique*⁷⁵⁶ *de la glande* » et, dans ce dernier cas, « *l'action de la cellule vivante apparaît transmissible à la cellule morte, à son extrait* » et fonde le **principe** de l'opothérapie.

En réalité, ce n'est pas si simple, car ce Groupe B se subdivise, en 2 sous-groupes selon que les extraits ont eux-mêmes une action *in vitro* - et qui seraient celle de diastases le plus souvent - ou uniquement *in vivo*, comme pour l'action glycogénique de l'extrait de foie⁷⁵⁷.

Des lors, se confirme l'idée qu'il y a, en réalité, deux sortes d'action opothérapique :

- soit l'extrait reproduit ou mime *in vitro*, chimiquement si l'on veut, l'action glandulaire. Le plus souvent ce mécanisme met en jeu, de fait, des diastases, p ex, gastriques ou pancréatiques,

- soit l'action *in vivo* ne se retrouve pas *in vitro* et l'on doit supposer que, comme dans le cas du foie - où l'extrait biliaire excite la sécrétion biliaire - l'action se fait par l'intermédiaire des

⁷⁵³ Bien que, comme on le verra avec Starling et Bayliss, l'hormone agisse hors du système nerveux.

⁷⁵⁴ D'où l'importance que beaucoup d'auteurs attachent à la « greffe » et à l'usage de glande fraîche.

⁷⁵⁵ C'est le cas du rein, où la synthèse de l'acide hippurique à partir du glycolcolle et de l'acide benzoïque (DC), ne se produit qu'*in vivo*.

⁷⁵⁶ Dont l'action est comparable « *[à...celle] d'un micro- organisme* », tel la levure, transmissible - hors la vie - « *à leurs extraits, leurs toxines* ».

⁷⁵⁷ Sur ces points voir infra.

cellules vivantes et que l'action de l'extrait est essentiellement stimulatrice⁷⁵⁸.

Catégorisation des glandes et opothérapie

S'inspirant de ce qui précède, Hillemand (1899, p.14) répartit les glandes opothérapiques en trois catégories selon que leur activité :

- se conserve *post mortem*
- se transmet partiellement aux extraits
- s'exerce uniquement *in vivo*.

Ainsi dans certains cas où l'activité de la glande ne se transmet pas aux extraits, l'opothérapie conventionnelle est impossible et cela obligerait à recourir à des techniques plus complexes comme l'injection de sang efférent qui sera relancée effectivement relancée par la suite.

En fait, la problématique sous-jacente, qui apparaît mais qui ne semble pas clairement exprimée par les auteurs, est de savoir si le/les « principe(s) actif (s) » sont, en quelque sorte, interne(s) à la glande/ au tissu et « isolable(s) » ou seulement « émis » par elle/lui, auquel cas l'extrait est vraisemblablement inactif et cette question ne sera résolue que plus tard avec la découvertes des hormones⁷⁵⁹.

-(c)- Classification des glandes selon la typologie sécrétoire

Comme on l'a vu, la théorie opothérapique découle de l'identification des sécrétions internes glandulaires⁷⁶⁰ dont on a dit le rôle dans le fonctionnement de l'économie ; reste alors à expliciter le rôle de la glande elle-même qu'ignore la classification traditionnelle uniquement topologique.

La classification traditionnelle distingue 3 voire 4 catégories, selon le mode de sécrétion :

- 1- les glandes qui extraient du sang des substances qu'elles excrètent à l'extérieur (glandes salivaires, rein, surrénales, glandes de l'estomac et de l'intestin, les glandes muqueuses, prostate) ;
- 2- les glandes qui, privées de ces canaux, élaborent des substances qui retournent au sang veineux soit directement soit via la lymphe (circulation lymphatique) comme la thyroïde, la rate, les surrénales, le thymus, la glande pituitaire;

⁷⁵⁸ Cette distinction entre action *in vivo* et *in vitro*, n'est guère évoquée à l'époque que par des auteurs comme Carnot (aussi Docteur ès Sciences) et Hillemand.

⁷⁵⁹ Le traité de Carnot (1910) marquera bien l'évolution des conceptions sur ce sujet.

⁷⁶⁰ D'où les efforts de certains auteurs pour démontrer l'existence de sécrétion dans des « tissus » comme le cerveau ou le poumon.

-3- les glandes mixtes qui possèdent les deux fonctions : foie, pancréas, testicules;
Enfin la glande mammaire et l'ovaire qui ont des fonctions spéciales.

Néanmoins, cette classification se révèle rapidement insuffisante face aux progrès des connaissances comme le reconnaît de Cereville (1898) en écrivant : « *cette classification [... est] inexacte [...] car l'on sait maintenant que ces glandes élabore[nt] des **matériaux mystérieux** pour les verser dans la circulation* », matériaux - autrement dit les principes (actifs) - que l'opothérapie va s'efforcer de mettre en œuvre dans la pratique médicale en fondant ses connaissances et ses progrès sur **les quatre piliers** que sont : l'expérimentation, **l'analyse chimique**,⁷⁶¹ la pathologie et la thérapeutique avec, en particulier, l'étude des rapports organes/fonctions.

Ainsi, se fait jour la nécessité d'une classification **fonctionnelle** - même provisoire et artificielle car liée « à l'état incomplet de nos connaissances ⁷⁶² » (Mossé, 1898, p.47) qui distingue les **glandes antitoxiques** des glandes que l'on pourrait appeler « **nutritives ou réparatrices** » :

- 1 - dans le premier cas : « *la glande **détruit** un poison [... "circulant" qui si] elle s'altère ou disparaît, s'accumule [dans le sang] et une auto-intoxication se manifeste : [...c'est le cas], p. ex., du foie, du corps thyroïde, des capsules surrénales, du rein, de la glande pituitaire, du thymus ...* » (Mossé, id, p.46)

- 2 - dans le second cas : « *l'organe **élabore** une substance nécessaire à la nutrition - [surtout celle du système nerveux] - et à la réparation des tissus [... comme c'est le cas des] **glandes génitales**. [... En effet] quand elles sont insuffisantes ou supprimées, on constate une baisse de la vitalité générale, des désordres nerveux, parfois une caducité précoce [...]* ».

Parmi les organes de cette seconde catégorie, on peut citer :

- le **pancréas** qui « *influe sur le fonctionnement normal du foie et la glycoso-formation* »,

⁷⁶¹ Au plan historique, si le rédacteur ne peut que se réjouir de cette « arrivée » de l'analyse chimique - malgré ses moyens bien limités - au rang de pilier de la nouvelle thérapeutique, il nous faut dire que cette reconnaissance s'inscrit dans le droit fil de la scientification de l'art médical où sa sœur aînée la physique a déjà fait son entrée - du moins en France - avec le thermomètre, l'électricité - où va s'illustrer d'Arsonval, la radioactivité X et à l'interface physique - chimie : la photographie.

⁷⁶² Et qui, de plus, ne permet pas d'expliquer « *les corrélations fonctionnelles entre les différents organes* », **corrélations** qui font qu'au-delà d'une thérapie organe par organe - « *substitution-thérapie* » va se développer une « *thérapie par corrélation* » telle que le traitement des métrorrhagies, des fibromes - voire des cancers utérins - par l'ingestion de glandes thyroïdes et pour lesquels les médecins revendiquent des améliorations de l'état de la patiente (cf. *infra*).

-la **rate** qui « *influence [...] la digestion* » - ce qui s'avérera erroné, (*cf Corps humain*)- ou encore

- la **moelle osseuse** qui aide à la « *reconstitution du sang dans l'anémie et à l'excitation d'une phagocytose protectrice dans les infections* »⁷⁶³ (Mossé, id).

On voit donc ici que les sécrétions internes ont des **fonctions différenciées**, selon les organes, ce qu'il nous faut maintenant approfondir, selon ce que nos auteurs pensent de leur nature et de leur mode d'action.

⁷⁶³ Cf. G. H. Roger et O. Josué, *Bull Soc Biol*, 12/12/1896, cité in Mossé, 1898. Ces deux auteurs ont également écrit, un peu plus tard : « La moelle osseuse à l'état normal et dans les infections », *L'œuvre médico-chirurgicale* n° 21, Paris : Masson, 1899.

II- Sécrétions internes, « Principes actifs » et leur mode d'action

Ce que l'on sait à l'époque de la pharmacologie végétale amène Mossé (1898, p.36) et d'autres à affirmer que la première tâche qui s'impose aux expérimentateurs serait de « découvrir et isoler les **principes actifs** des sécrétions internes, comme cela a été fait pour les alcaloïdes d'origine végétales [alors] que nos connaissances sont encore peu avancées » ce qui suppose d'en déterminer la nature chimique et d'en préciser le mode d'action.

-(a)- Sécrétion interne et substances chimiques

Plusieurs théories -non exclusives- s'efforcent d'expliquer l'action des sécrétions internes, le plus souvent en généralisant des cas particuliers, ce qui peut expliquer, parfois, leur manque de cohérence.

Hormis Brown-Séguard⁷⁶⁴, plusieurs auteurs lient l'action de la sécrétion interne à la sécrétion de substances plus ou moins spécifiques, ainsi :

- pour **Schiff** qui se base sur ses propres travaux, l'efficacité de la greffe thyroïdienne démontre que la thyroïde sécrète une substance spécifique qui possède une action chimique;
- pour **Poehl**, l'activité de l'extrait testiculaire, voire celle des autres extraits, est due à la **spermine** qu'il contient.

-Se plaçant dans une problématique plus analytique -au sens chimique du terme- A. **Gautier**⁷⁶⁵ estime, pour sa part, que « l'activité des extraits [organiques] tient à 3 ordres de substances contenues dans les sécrétions et les sucs [...] :

-1-matières protéiques en partie peptonisées

- 2-corps amidés⁷⁶⁶ ou alcaloïdiques, témoin d'une digestion cellulaire plus avancée

-3-ferments⁷⁶⁷ spécifiques sécrétés par des cellules propres à chaque glande [...] », (cité in Mossé 1898, p.39).

⁷⁶⁴ Pour qui, on l'a vu, les injections de suc testiculaire produisent des effets de deux ordres (1) un effet d'ordre dynamique lié à l'augmentation de puissance du centre cérébro-spinal ; (2) un changement **organique** dû à l'introduction, dans la circulation, d'éléments **renovateurs** favorisant la formation de nouvelles cellules ou une certaine « rénovation » des anciennes.

⁷⁶⁵ Sur Armand Gautier ((1837-1920), voir ANNEXE Biographique.

⁷⁶⁶ Qui contient une fonction amide : -CO-NH-

⁷⁶⁷ Notons ici que H. Long (1905) attribue les premières notions de ferments à Etmuller : « agent d'un volume très petit [...] qui altère facilement les humeurs et les esprits ».

La composition chimique des sucs

Espérant, peut-être, pouvoir éclairer les débats, des « chercheurs » ont tenté d'analyser les glandes et leurs sucs. Outre la thyroïde, l'iode serait aussi présente dans d'autres glandes comme les surrénales, la rate, l'ovaire, le thymus.

D'autres éléments sont présents comme le fer (dans la rate et la moelle), et le phosphore (dans la rate et le thymus) et agissent vraisemblablement **à très faibles doses** (Cerenville, 1898, p.24).

-(b)- Les conceptions du mode d'action des agents opothérapiques

Si pour Hillemand (1899, p.10), l'efficacité de l'opothérapie est prouvée, elle n'est pas expliquée et il nous propose donc **trois théories** pour ce faire. La sécrétion interne agirait soit par (l') action :

- d'agents modificateurs d'actes nutritifs⁷⁶⁸ qui agiraient soit directement soit indirectement par l'intermédiaire du système nerveux,
- antitoxique (neutralisation des « poisons » émis lors du fonctionnement de l'organisme)
- ou par une combinaison des deux actions précédentes.

Mais ces théories explicatives ne sont pas exclusives et d'autres effets demeurent possibles comme ceux de « synergies » qui expliqueraient que l'on tente de traiter les cancers de l'utérus par ingestion de corps thyroïde ou encore le rôle anti-infectieux de certaines injections (p. ex. de sangsues)⁷⁶⁹.

Le principe actif de la sécrétion : un agent modificateur d'acte nutritif cellulaire ?

Dans cette théorie de la nutrition, la sécrétion interne des glandes émettrices modifie le fonctionnement de la nutrition cellulaire soit en augmentant soit en diminuant certaines « réactions » :

- le suc thyroïdien tend d'une part à entraîner une baisse du poids corporel en augmentant la consommation des graisses dans l'organisme et d'autre part à augmenter l'excrétion d'azote,

⁷⁶⁸ Autrement dit, ses agents « *exercent une influence profonde sur la nutrition* » comme le montre les modifications enregistrées dans les « *échanges de matières* » lors des perturbations du fonctionnement de certains organes - ou a contrario - celles engendrées « *lorsque l'on restitue à l'économie* » les sécrétions internes qui font défaut (Mossé, 1898, p 42). Voir aussi encadré ci-dessous et notre présentation (supra) des travaux de travail de Poincaré.

⁷⁶⁹ Sur le traitement de certains « cancers » de l'utérus par l'opothérapie, voir, p. ex. les travaux de Jouin (1896). « L'opothérapie anti-infectieuse » est brièvement évoquée par ailleurs.

de phosphore et d'acide carbonique,

- **le pancréas** agit sur la consommation de graisse et la production d'albumine

- **le thymus** influencerait l'excrétion de l'acide urique

- **l'hypophyse**,⁷⁷⁰ celle du phosphore

- la controversée **spermine** augmenterait l'oxydation organique

et cette propriété serait une propriété générale des glandes (Cereville 1898, p.24).

Ainsi, il apparaît que les sécrétions internes ne sont pas le propre de certaines glandes mais, présentes dans tous les tissus, elles sont en quelque sorte des « **messagers intercellulaires** »⁷⁷¹ - spécifiques ou non spécifiques - emportés dans le « *torrent circulatoire* » de l'économie d'où il résulterait que l'apparition de la maladie résulte d'une **défaillance** dans ces échanges.

Mais la nature/mode de l'/d'action de chaque messenger est mal connu(e) et peut être double : si les produits « émis » peuvent agir par « *action chimique ou à la manière des ferments [... et] font sentir leurs effets sur le système nerveux* » (Mossé 1898, p.43), ils peuvent également agir sans passer par ce système et agir directement sur les cellules des divers organes, car ils sont transportés par le sang⁷⁷² et constituer, comme on l'a dit, une préfiguration du mode d'action hormonal qui sera reconnu quelques années plus tard.

Ainsi, les sécrétions internes contiendraient :

-des « *ferments* » spécifiques qui ont une action propre

-des « *ferments* » non spécifiques dont l'action serait commune à toute les sécrétions, car on peut observer « *des effets analogues avec des extraits d'organes différents* » (Mossé, (id)).

Néanmoins, on ne doit pas oublier que l'application thérapeutique des sécrétions internes soulève la question au cœur de savoir si l'activité glandulaire se conserve après la « mort » de la glande (ou du moins après le prélèvement sur l'animal) comme nous l'avons évoquée précédemment.

Une sécrétion glandulaire en deux temps ?

⁷⁷⁰ La mention d'une fonction de cette glande est assez rare pour être notée ici.

⁷⁷¹ Sur ce point voir supra. A noter que cette conception été déjà présente chez Brown-Séguar.

⁷⁷² Ce mode d'action sanguin, peut expliquer des observations (faites à l'époque) comme celles d'une chèvre dont les nerfs des mamelles ont été sectionnés et qui a tout du même du lait après la parturition.

Dans certains cas, « l'acte sécrétoire » se ferait en 2 temps : la charge cellulaire donnerait d'abord un « zymogène » qui se transformerait ensuite en « *sécrétion définitive* ». En traitant l'organe, on pourrait donc extraire le « zymogène » et non le principe actif de la glande qu'il faudra activer par une transformation enzymatique en sécrétion active (principe actif), ce qui implique que si l'on ne sait opérer cette transformation, on serait amené à retirer le principe actif non de l'extrait mais de la sécrétion (glande externe) ou du sang efférent⁷⁷³ (GC 1898, p.3 ; Carnot, 1898).

-(c)-Sécrétion interne et opothérapie

Comme l'indique Gilbert & Carnot (1898) la sécrétion interne du rein (distincte de la fonction urinaire) reste discutée⁷⁷⁴ et, selon certains auteurs, comme d'autres sécrétions internes, elle n'aurait lieu qu'avec un rein **vivant**⁷⁷⁵ et échapperait donc à l'opothérapie « extractive » telle quelle est usuellement pratiquée. Rarement formulée mais implicite dans le discours séquardien, cette observation apparaît comme **fondamentale** : l'un des postulats qui fonde l'opothérapie est, en effet, que les principes de la glande vivante se retrouvent dans la glande desséchée ou dans l'extrait et agissent de la même façon ; par la suite, ce point sera formulé différemment par E. Gley qui n'accordera le rang de glande à sécrétion interne que si on peut mettre en évidence le principe actif dans la veine efférente de l'organe (voir Gley, 1920). Mais, de fait, ce seront bien les succès de la médication opothérapique qui justifieront ce postulat, les teneurs excessivement faibles des hormones sanguines les rendant pratiquement indécélables avant la seconde moitié du XX^{ème} siècle⁷⁷⁶.

Néanmoins, comme nous le verrons brièvement, en dehors d'une opothérapie basée sur ces agents conventionnels, des auteurs proposent de mettre en œuvre des agents non spécifiques comme la spermine (Poehl, dès 1892), la nucléine⁷⁷⁷ (essentiellement à l'étranger) ou divers

⁷⁷³ Cette problématique se retrouve dans le domaine de la sérothérapie anti toxique, et constitue un élément de justification de la méthode puisque, dans ce cas, « *nous ne savons ni reconnaître ni utiliser la pro-antitoxine sécrétée par tel ou tel organe* » (Carnot, 1898).

⁷⁷⁴ De nos jours, on reconnaît au rein de multiples fonctions : (a) **fonction endocrine** : sécrétion de la rénine : (régulation de la pression artérielle), de l'érythropoïétine si appréciée des sportifs, transformation de la vitamine D dans sa forme active ; (b) **fonction exocrine** (urine) ; (c) **Élimination des déchets** ; (d) **Maintien de la constante du milieu intérieur** (Équilibre hydrique, hydro-électrolytique et acido-basique, voir le lien : http://www.soins-infirmiers.com/physiologie_appareil_urinaire.php (11/09/14)).

⁷⁷⁵ Ainsi un rein isolé conserve la propriété de synthétiser l'acide hippurique, ce qu'un extrait ou un broyat ne peut faire (GC 1898).

⁷⁷⁶ Sur ce point, voir par exemple : Dreux Claude. « Hommage à M.L. Girard ; gestation et naissance de la biochimie hospitalière. », *Revue d'histoire de la pharmacie*, 1999, 87^e année, N. 324, pp. 425-432., lien : http://www.persee.fr/web/revues/home/prescript/article/pharm_0035-2349_1999_num_87_324_4998 (21/02/13)

⁷⁷⁷ Substance se rencontrant dans le noyau des cellules animales ou végétales, dans les cellules de levure de

autres « *principes* » tissulaires comme des « *matières* » coagulantes (directes ou indirectes)⁷⁷⁸, des ferments oxydants ou encore des agents saponifiants (Mossé, 1898, p.40).

bière, dans le lait, le sperme, la substance nerveuse, le jaune d'œuf. Il n'y a pas une seule nucléide, mais différentes sortes d'après la provenance; dans l'organisme, elles se rencontrent surtout à l'état de combinaison avec les matières albuminoïdes sous forme de nucléoalbumine. Les nucléines sont des substances azotées contenant 2 à 9,6 p. 100 de phosphore (Littré, 1905). La nucléine est considérée par Poehl comme un précurseur de la spermine (cité in Mossé, 1898). Composée de protéides phosphoriques du noyau cellulaire (en particulier, de la pulpe splénique, de levure de bière) la nucléine est peu utilisée comme médicament en France mais davantage à l'étranger : Allemagne, Angleterre, Amérique ; administrée en injection ou par ingestion, elle augmente le nombre de leucocytes dans l'organisme (Mossé 1898, p.40).

⁷⁷⁸ A contrario, on trouvera sous l'item « *Merel, 1902* » en ANNEXE-B2 une présentation des recherches de V. Merel sur des principes anticoagulants.

III- La pratique opothérapique : « greffe » d'organes et administration d'extraits

Les auteurs que nous étudions considèrent généralement qu'il y a bien toujours trois modes possibles de fonctionnement de l'opothérapie : la greffe d'organe⁷⁷⁹, l'ingestion et l'injection (voir tableau) qui, au début de période examinée ici, relève de la pratique médicale car l'organe ou ses extraits sont encore, le plus souvent, préparés par le praticien lui-même⁷⁸⁰ (ou des collaborateurs ou collègues à l'hôpital). Mais le rôle de préparateur du pharmacien va devenir de plus en plus prépondérant, sous l'influence des grandes firmes britanniques et, dans une moindre mesure, allemandes, comme en témoignera l'Exposition Universelle de 1900.

Tableau 7 : Le traitement des organes en opothérapie

Objet	Traitement de l'objet	Médecin/Chirurgien	Pharmacien
Organe	nature	greffé	
	Préparé (cuit, rapé, ...)	Sert aux ingestions	
	Desséché		Mis en poudre appelé « extrait » pour être ingéré ou injecté
	Macéré puis extrait liquide	Sert aux injections	Formulé par le pharmacien pour être ingéré ou injecté

Ce sont ces différentes possibilités d'administration des extraits d'organes que nous allons développer dans ce chapitre (par les médecins) et dans les suivants (IV : rôle des pharmaciens et V : rôle des bouchers et des abattoirs).

⁷⁷⁹ Rappelons que ce qui est ici appelé « greffe » est l'introduction dans le péritoine d'une glande.

⁷⁸⁰ On se souvient que c'est d'Arsonval qui avait la haute main sur les extraits séquardiens du Collège de France.

III-1 Greffes d'organes

On a vu que c'est seulement en **1884** que « *Schiff conçoit et réussit l'expérience fondamentale qui consiste à enrayer les dangers de l'extirpation [de la thyroïde] en introduisant dans le péritoine d'un chien plusieurs jours avant l'opération les lobes thyroïdiens enlevés à un animal de la même espèce* »⁷⁸¹. Du coup de nouvelles expérimentations semblent possibles et en **1889**, Heinrich Bircher d'Aarau [Suisse] réalise une transplantation⁷⁸², dans le péritoine, de femme à femme et observe une amélioration rapide mais transitoire, de l'état de la patiente, ce qui l'amène à tenter une seconde greffe qui se traduit par une amélioration plus longue (9 mois) mais toujours transitoire car, de fait, la thyroïde se résorbe en libérant la substance thyroïdienne, montrant ainsi que le « **principe** » est bien contenu dans la glande, point fondamental qui légitime l'emploi de l'extrait.

De son côté, Horsley, après avoir examiné les structures glandulaires de la thyroïde, relève la parenté des glandes de mouton et humaine et expérimente en ce sens mais les succès ne sont que temporaires amenant l'abandon de la technique des greffes, abandon confirmé après l'échec de M. Jabouley dans celle des glandes surrénales⁷⁸³. Ces échecs montrent bien, entre autres, qu'au plan méthodologique, il ne faut pas étendre à tous les organes les constatations faites sur un seul d'entre eux.

Dans le domaine de la greffe proprement dite, au vu des dangers qu'elles présentent, les « *greffes viscérales hétéroplastiques [xénogreffes]*⁷⁸⁴ », (Mossé, op. cité) ne peuvent être utilisées qu'à titre expérimental, pour fixer quelques points de physiologie et, de fait, les greffes humaines d'organes ne seront progressivement maîtrisées qu'au cours de la seconde moitié du XX^{ème} siècle⁷⁸⁵.

⁷⁸¹ Gley : « Exposé critique des recherches [...] » *Archiv. Phys.* 1892, p 391, cité par Mossé (id).

⁷⁸² Aussi cité in Hamilton, 2012 ; sur H. Bircher, voir Von Colombo, Jean-Pierre : *Heinrich Bircher, 1850-1923, Chirurg, Demograph und Militärarzt*, Basel, Schwabe, 1961.

⁷⁸³ Sur ce point, voir Hamilton, 2012, ref article original *Lyon Medical*, 21/03/97. Sur Matthieu Jaboulay (1860-1913), voir : Bouchet, Alain, « Les pionniers lyonnais de la chirurgie vasculaire M. Jaboulay, A. Carrel, E. Villard et R. Leriche », *Hist. Sci. Med.*, 1994, t XXVIII, n° 3, p. 223.

<http://www.biusante.parisdescartes.fr/sfhm/hsm/HSMx1994x028x003/HSMx1994x028x003x0223.pdf>

⁷⁸⁴ C'est le terme contemporain qui nous paraît le plus adapté, pour une définition de l'époque, voir : <http://www2.biusante.parisdescartes.fr/livanc/index.las?dico=dico&cote=27898&chapitre=h%c3%a9t%c3%a9roplastique&p=1&do=page> (14/02/13).

⁷⁸⁵ Sur ce point, voir, p ex : <http://www.dondorganes.fr/008-l-histoire-de-la-greffe> (12/05/13).et bibliographie.

III-2 Le cas de l'ingestion

Face à l'échec de la greffe, les praticiens tentent de revenir aux pratiques ancestrales de l'ingestion de l'organe entier cru ou cuit en les adaptant aux glandes et aux préoccupations médicales de l'époque comme l'authenticité, l'efficacité, la conservation, la stabilité, la préparation par le médecin ou le pharmacien⁷⁸⁶.

-(a)- Le cru, le cuit et la « pré-histoire » de l'opothérapie

L'ingestion d'organes et de tissus entiers se heurtent à une difficulté fondamentale :

- d'une part, l'ingestion **d'organes cuits**, à cause des modifications apportées par la chaleur aux propriétés des substances et principes organiques, se révèle trop peu efficace pour pouvoir s'imposer à la considération des **médecins** et

- d'autre part, l'ingestion d'organes et tissus **crus** présentait trop d'inconvénients réels, par défaut de stérilisation, notamment, « *pour s'imposer - face à l'opposition des **sacerdotes** [...] qui en avaient prohibé l'usage [... car] ils avaient observé que son usage développait la cruauté et provoquaient des maladies infectieuses ou des intoxications* » (Hillemand, 1899) et les « scientifiques » avaient progressivement validé cette prohibition de la viande crue.

Ainsi, seul l'usage de la fameuse huile de foie de morue avait conservé toute sa vogue, à cause de son efficacité et de son **innocuité**, due - pour cette dernière - à l'absence de ressemblance entre les pathologies de la morue et celle de l'homme.

En insistant sur cette problématique du cru et du cuit, Hillemand se démarque de beaucoup d'auteurs qui ont tendance à préconiser la prise d'organes crus, censés être plus efficaces, sans trop se préoccuper des risques de contamination que cette pratique peut induire ; et beaucoup vont même plus loin en insistant sur les risques présentés par les poudres préparées à l'avance et commercialisées par des pharmaciens plus ou moins scrupuleux (voir infra).

Reste que l'obstacle principal à l'administration per os est la dégradation dans l'appareil digestif qu'il est, même de nos jours, difficile d'éluder comme le montre le cas de l'insuline.

-(b)- L'organe en nature ou peu préparé : l'exemple de la thyroïde

On a vu que lors de leurs différents travaux sur le traitement du myxœdème, des expérimentateurs comme Howitz (thyroïde de veau peu cuite), Mackensie (thyroïde de mouton fraîche et crue) et Fox (extrait de cette même glande) obtinrent des résultats

⁷⁸⁶ Plusieurs de ces points seront aussi, abordés ultérieurement car ils ne sont pas spécifiques à l'ingestion.

équivalents à ceux obtenus par injection⁷⁸⁷. Ces essais montrent que les propriétés spécifiques de certaines glandes ne sont pas toujours **détruites** par la chaleur et les sucs digestifs, comme on le redoutait auparavant, ce qui permet de les administrer une fois nettoyées « *fraîches, hachées ou râpées - comme de la viande crue- au moment du repas, sur du pain [en tartine], dans du bouillon, de la tisane, avec du chocolat, en sandwich ou bien encore enfermées dans des cachets ou des ovules[...]* ; néanmoins, la « *répugnance* » des patients et les difficultés d'approvisionnement conduisent le prescripteur à rechercher « *des produits d'administration facile et conservant les propriétés des organes [frais]* » (Mossé, id, p.25), ce qui relève parfaitement du domaine de compétence du pharmacien.

A ce stade, il y a deux voies possibles : la préparation pharmaceutique (ex glande entière) ou l'isolement des principes actifs glandulaires et leur mise en forme galénique,⁷⁸⁸ mais dans ce dernier cas, sauf pour le foie et la thyroïde, et éventuellement les testicules, peu de résultats sont, selon Mossé, dignes de retenir l'attention.

-(c)-L'organe préparé : l'irruption des « pharmaciens industriels »

Malgré les avantages de la voie orale,⁷⁸⁹ la **mauvaise qualité** des extraits du **commerce**, « *généralement faits sans soins* », à tel point que des putréfactions peuvent entraîner la présence de toxines, rend préférable l'emploi d'extraits aseptiques injectables ou le recours à la voie rectale⁷⁹⁰ qui évite dégoûts et intolérances gastriques.

Apparaît ici le fait que le médecin prescripteur⁷⁹¹ se trouve dans une position très inconfortable : d'une part, son expérience l'amène à récuser les offres de pharmaciens peu scrupuleux, de l'autre le choix, alors nécessaire, d'une voie d'administration parentérale le rend dépendant de ces mêmes pharmaciens pratiquement seuls à même de fournir le médicament adéquat. Et de fait, même si le médecin désire garder le contrôle sur la préparation des médicaments, trop souvent promus comme panacées, les difficultés pratiques

⁷⁸⁷ Voir, p ex : in « *BMJ*, 29/10/92, p 940 », cité par Mossé.

⁷⁸⁸ On retrouve ici le schéma bien connu concernant les médicaments d'origine végétales : l'infusion (ou l'équivalent) sinon de la plante entière, du moins d'une partie caractéristique puis, grâce au progrès des connaissances et de la chimie, l'isolement du principe actif (quinine, digitaline) et autres, voir p .ex DHP. Bien sûr, si besoin, les principes isolés pourront ou devront être injectés : ce sera le cas de l'insuline.

⁷⁸⁹ Dans le cas d'absorption de l'organe entier, en réalité « *seuls sont absorbés les principes solubles dans l'eau* » (Mossé).

⁷⁹⁰ Par cette voie, on peut également se servir d'extraits déjà solubilisés par la papaïne, la pepsine ou la trypsine, méthode qui est particulièrement recommandée pour l'extrait de foie (Mossé).

⁷⁹¹ Celui qui travaille à l'hôpital est souvent favorisé car l'établissement dispose d'une pharmacie, ce qui peut faciliter - et facilite souvent- les rapports professionnels comme on le voit dans certains documents consultés.

finissent par imposer, autour des années 1900, le pharmacien « industriel »⁷⁹² comme fournisseur de médicaments opothérapiques rapidement devenus des « spécialités » comme les autres mais avec des problèmes spécifiques que nous verrons dans la suite de ce travail⁷⁹³. Ainsi, les observations des physiologistes et médecins montrent que de nombreux produits opothérapiques ne sont pas actifs par ingestion et imposent le recours à la voie parentérale (injection) que nous abordons maintenant.

III-3 Le cas de l'injection

-(a)- Administration des glandes par injection

Suggérée par Schiff qui écrivait « *il serait intéressant de savoir si les **glandes broyées** ou écrasées introduites dans une **cavité** du corps - ou sous forme de **clystère** par le rectum - n'aurait pas le même effet que les glandes* » (cité in Mossé, 1898, p.22), c'est le mode⁷⁹⁴ retenu par Brown-Séguard ou plus récemment par un médecin russe, Lisser, qui publie un essai de « *traitement du diabète par des lavements de pancréas*⁷⁹⁵ ».

-(b)-L'organe « préparé »

Rarement faite par le médecin, la préparation du liquide injectable est, alors, réservée aux pharmaciens et « Maisons » « autorisées », ce qui n'empêche pas Mossé d'être, comme il l'écrit, (assez) réticent vis-à-vis de cette voie d'administration: « *La méthode hypodermique [injection sous-cutanée] présent[e] de sérieux inconvénients : toxicité des extraits [dont] il f[aut] craindre [...] l'altération plus ou moins rapide, leurs inégalités d'action suivant le mode de confection **industrielle***⁷⁹⁶, l'addition d'antiseptiques, le choix plus ou moins

⁷⁹² Nous conserverons cette appellation même si, en France, la production relève (et relèvera jusque dans les années 1960 et au-delà) plus de l'artisanat - des « Maisons » - que de véritables firmes industrielles comme en Grande Bretagne ou en Allemagne.

⁷⁹³ On peut dire dès maintenant que la réglementation sur des produits injectables (1895) a compté et que les améliorations plus tardives des procédés de dessiccation compteront pour beaucoup dans cette arrivée.

⁷⁹⁴ De fait, il a trois voies possibles pour injecter les sucs glandulaires : (a) injection dans une **cavité naturelle** du corps comme le péritoine ou le rectum : la voie péritonéale ne peut convenir car il y a risque de douleur et d'inflammation, de même la voie rectale (lavement) est le plus souvent abandonnée, à cause des risques supposés de dégradation intestinale de l'extrait, mais cela reste une voie d'administration possible, pour des essais si « *l'on ne croit pas devoir insister fortement auprès des malades pour triompher d'une certaine répulsion à manger des viscères crus ou peu cuits* » (Mossé, id) ; (b) injection **intraveineuse** : a été expérimentée mais sans résultats décisifs ; (c) injection **sous-cutanée** : c'est ce qui a permis à Murray d'obtenir le premier cas de guérison du myxoedème par le liquide thyroïdien (cf *BMJ*, 10/10/91, p 796, cité in Mossé).

⁷⁹⁵ In *Presse Médicale*, 1896, p 24, cité par Mossé (id).

⁷⁹⁶ Décidément les pharmaciens industriels n'ont pas la cote...

scrupuleux des organes [... »].

Aussi cette méthode qui impose « *une réelle sujétion pour le malade et le médecin [... et qui] est assez onéreuse*⁷⁹⁷ [... est] *aujourd'hui délaissée* » sauf pour les liquides testiculaires et parfois le liquide thyroïdien pour le traitement du myxœdème (Mossé 1893, p.22).

C'est pourquoi, vantée dans les journaux par des pharmaciens que les médecins récuse assez souvent mais qui, parfois, collaborent, l'opothérapie s'imposera, dans ces années 1900, essentiellement par les médicaments dérivés de la thyroïde et des ovaires, actifs par voie orale et ne dépendant pas d'une présence médicale.

L'attitude du Médecin face aux nouvelles thérapeutiques

Cette problématique n'a pas ou guère été abordée par les auteurs des travaux que nous examinons. Aussi faut-il savoir gré à Mossé (id, p.50) d'avoir consacré quelques pages de sa publication (1898) à ce sujet.

Face à ce nouvel outil thérapeutique, Mossé rappelle **au médecin** qu'il ne doit pas faire preuve de **misonéisme** (refus de la nouveauté) ni s'enthousiasmer trop vite. Il doit en particulier contrôler l'évolution et la durée de l'amélioration obtenue dans le traitement, ce qui est difficile à l'Hôpital, car le malade est souvent perdu de vue⁷⁹⁸ ; mais est-ce différent en ville où le patient peut aussi abandonner le traitement pour des raisons financières ou autres ?

La mise en garde de Mossé porte également sur ce que l'auteur appelle une « *série heureuse* » comme cela peut être le cas pour la série d'améliorations rapportées dans le traitement opothérapeutique des cancers de l'utérus (voir note supra).

Enfin, il n'est pas exclu que les améliorations constatées soient dues à d'autres causes que le traitement opothérapeutique comme l'effet de suggestion.

⁷⁹⁷ On a vu que déjà à cette époque, les contraintes économiques sur la santé sont souvent mises en avant par les médecins.

⁷⁹⁸ De fait c'est souvent ce que nous avons constaté dans les essais rapportés dans les thèses consultées.

IV- Préparations opothérapeutiques et pharmaciens : les techniques

L'arrivée des pharmaciens industriels amène, entre autres, une certaine codification des procédés de fabrication et impose des contraintes d'approvisionnement⁷⁹⁹, de mode de traitement de la glande et de mise en forme galénique⁸⁰⁰ mais c'est surtout le second point qui retient l'attention des auteurs.

En particulier, la participation de nombreux pharmaciens proposant, à l'Exposition Universelle de 1900, parmi de nombreux autres remèdes, des formulations opothérapeutiques marque un tournant dans l'évolution, sinon de la profession, du moins de ses productions.

IV-1 La mise en œuvre de la glande « entière » : préparation des « extraits totaux »

-(a)- Dessiccation des organes et « extraits totaux »

Pour la fabrication des poudres, tablettes ou autres, on utilise des glandes desséchées à « **basse température** » dans le vide, qui sont, ensuite, mélangées à du sucre ou du sucre de lait (lactose) mais les conditions réelles de fabrication laissent sans doute à désirer, ce qui peut expliquer les fortes divergences d'opinion des auteurs sur ces produits qui pour Mossé (1898) sont encore prescrits malgré leurs inconvénients : ils s'altèrent facilement, « *prennent une odeur repoussante et contiennent des ptomaïnes⁸⁰¹ toxiques [... voire] des bactéries ou microorganismes toxiques* », ce qui peut entraîner des accidents de botulisme⁸⁰². Par contre, au même moment, Gilbert et Carnot (1898) soulignent l'intérêt de la poudre d'organe desséché

⁷⁹⁹ Sur ce point voir infra.

⁸⁰⁰ De fait, ce problème technique concerne les médicaments de toutes origines, il n'est donc que rarement évoqué dans notre travail.

⁸⁰¹ Ce terme désigne toute substance aminée toxique formée au cours de la putréfaction (viandes poissons) sous l'effet de microorganismes (TLFI, DC).

⁸⁰² On a vu que l'utilisation de comprimés (à base de poudre d'organes) ne posait apparemment pas de problème en Grande-Bretagne...il est vraisemblable que le process de dessiccation y est mieux maîtrisé comme l'indique, d'ailleurs, Mossé à propos du procédé allemand de la firme Knoll.

dans les mêmes conditions (sous vide, vers 20-25°C) proposée par E. Choay⁸⁰³, ce qui évite de recourir aux organes frais, de moins en moins utilisés selon eux.

Il n'en demeure pas moins que la dessiccation est le seul procédé qui permette, du moins en théorie, de respecter l'intégralité de la glande⁸⁰⁴ alors que les autres procédés décrits ci-dessous, bien que leurs promoteurs s'en défendent, l'altèrent plus ou moins.

Les poudres sèches au début du XXe siècle

Pour pulper les organes, on peut utiliser un broyeur à viande de type usuel ou un pressoir à viande⁸⁰⁵ (Carnot, 1910, p.52). Selon un processus déjà décrit, les glandes pulpées sont desséchées dans des cristalliseurs placés dans de grands dessiccateurs à détente puis rapidement conditionnés en flacons correctement bouchés⁸⁰⁶ mais on ne doit pas utiliser les produits « odorants » à l'ouverture du flacon car ils sont certainement contaminés.

Certaines firmes proposent des produits délipoïdés mais ils sont à déconseiller⁸⁰⁷ de même que ceux contenant des antiseptiques.

-(b)- Procédé Knoll

Ce procédé permet d'obtenir des produits plus fixes, plus stables, et qui provoquent moins d'accidents : les organes sont nettoyés, hachés et traités par de l'eau **stérilisée** légèrement salée. La « reprise » (ajout d'un solvant organique) de la solution aqueuse se fait par des méthodes différentes selon la glande et la **graisse est séparée par un procédé chimique**⁸⁰⁸, ce qui permet d'éliminer « *les substances inutiles qui pourraient favoriser la décomposition du produit* » (Mossé, id). La poudre obtenue est mélangée, comme ci-dessus, à du sucre de

⁸⁰³ Ainsi, la poudre de foie, obtenue avec un rendement, par rapport à l'organe frais de 15 - 17 % par Choay, présente une : « *très belle [couleur jaune et une...] odeur hépatique prononcée* » (GC 1898). On remarquera l'insistance des auteurs sur les caractères organoleptiques qui s'inscrivent dans la problématique de la pharmacopée traditionnelle : une « belle » poudre ne saurait être que « bonne ». Selon les auteurs, on pourrait aussi dessécher la poudre à l'étuve à des températures plus élevées, vers 50 ° C, à condition d'opérer assez rapidement.

⁸⁰⁴ D'ailleurs, dans le Codex, ce produit sera défini comme « *la glande privée d'eau* ».

⁸⁰⁵ Ces deux appareils sont reproduit dans l'ouvrage de Carnot (1910) et repris dans la une thèse récente (Magu, 2008) voir le lien

http://127.0.0.1:4664/redirect?url=file%3A%2F%2F%3A%5Cusers%5CAndr%C3%A9%5CDocuments%5C3%2DTH%2DRD%2D08%2D12%5C2%2DTH%2Dpost%2D05%2D09%2D02%5Csd%2Ddoc%2Dopo%2Dp%2D06%5CSCDPHA%5FT%5F2008%5FMAGU%5FVALERIE%2Dgardenal%2Epdf%3Fevent%5Fid%3D464892%26schema%5Fid%3D8%26q%3Dgardenal&src=1&schema=8&s=lj_owYpD62OGnd2Bv1ekXB AhjpU
(07/12).

⁸⁰⁶ Un auteur comme Chamagne (1909) a pu montrer que la toxicité augmentait avec le temps de préparation.

⁸⁰⁷ Ce point de vue est controversé et le sera encore, voir infra.

⁸⁰⁸ En fait, ce procédé paraît correspondre à une « délipoïdisation » qui sera fortement controversé par la suite.

lait pour préparer la forme galénique souhaitée. La teneur en « principe actif » est fixée selon la moyenne de plusieurs essais, ce qui permet d'obtenir une valeur « normale » plus fiable⁸⁰⁹.

-(c)- «*Peptonisation* » : méthode Denaeyer⁸¹⁰

Ce procédé utilise un traitement enzymatique de la glande : l'organe pulpé (3 000 g) est mis à « digérer » pendant 6 h dans un mélange d'eau (2 000 g) acidulée (ac. chlorhydrique : 9 g) et de pepsine (30 g). Après ébullition, on neutralise au carbonate de sodium, et on filtre, puis on évapore le filtrat à sec sous vide⁸¹¹.

Le produit obtenu contient surtout des albumoses⁸¹², c'est donc ce terme qui est retenu pour désigner les extraits : albumose orchitique, ovarique⁸¹³ qui s'utilisent, après dissolution dans de l'eau glycinée filtrée, sous forme d'une solution limpide qui peut être passée à l'autoclave si nécessaire.

-(d)- Peptonisation selon le Codex

Ce procédé⁸¹⁴ mettant en œuvre un traitement par la pepsine est supposé, également, ne pas altérer les propriétés des « principes » de la sécrétion interne. L'extrait peptonisé (peptone)⁸¹⁵

⁸⁰⁹ Les extraits glandulaires, fabriqués en Allemagne ou en Suisse, sont commercialisés, en France, sous un nom de marque avec la terminaison -adène: Thyradène (thyroïde), Médullalène (moelle osseuse), Ovaradène, (ovaire) Héparadène (foie), Pancréadène (pancréas), Testadène (testicules).

⁸¹⁰ Préconisé, selon Mossé, par Denaeyer au « *Congrès Pharmaceutique International de Bruxelles de 1897* » voir Duyk, 1897. ce procédé apparaît comme la généralisation de l'un des procédés Baumann d'obtention de sa « Iodothyrene ». voir aussi la partie de ce travail consacrée à la thyroïde, en particulier pour les travaux de Baumann.

⁸¹¹ Voir « *Médecine Moderne*, 1897 », cité par Mossé. On remarquera qu'ici ce procédé fait subir des traitements thermiques « violents » à la glande et aux principes qu'elle contient, à l'opposé de la dessiccation à basse température préconisée pour l'obtention de la poudre. Gilbert et Carnot (1898) décrivent un procédé similaire mais la description chimique du produit final diffère quelque peu : l'organe, finement broyé avec du sable dans un mortier, est acidifié légèrement, puis mis à macérer en présence de pepsine, après filtration, neutralisation, on recueille l'extrait par concentration sous vide. Ces extraits contiennent une grande quantité de peptones et paraissent résister à la chaleur. Le rendement est de l'ordre de 6 à 8 %. Ce procédé est l'un de ceux utilisés par Baumann pour préparer sa Thyroïdine.

⁸¹² Ce terme désigne des « *Produit intermédiaire entre les albumines et les peptones, résultant de la transformation incomplète des albumines par les sucs gastrique et pancréatique* » (« TLFi ») ; Duval (1978) qui consacre une note à ce terme, les décrits comme des matières protéiques dont il donne les propriétés spécifiques.

⁸¹³ Ils se présentent, selon Mossé, sous forme d'une poudre ou de grumeaux, légèrement colorés, solubles dans l'eau et l'eau glycinée et présentent une odeur agréable. L'extrait est « dosé » au dixième du poids des organes traités et se conserve facilement à l'abri de l'humidité.

⁸¹⁴ La peptonisation telle quelle figure dans le « *Codex medicamentarius gallicus* » de 1884 [en ligne sur Gallica: <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k58367802.r=.langFR> (15/02/13)] consiste à traiter un albuminoïde comme le blanc d'œuf par de la pepsine chlorhydrique à chaud, c'est certainement un procédé analogue où la pulpe de glande remplace le blanc d'œuf auquel Mossé pense quand il écrit « peptonisation selon le Codex ».

⁸¹⁵ « *Les peptones sont tes produits de transformation de diverses matières albuminoïdeuses : (fibrine, caséine, gluten, albumine, etc., par la pepsine, ferment que t'on trouve dans te suc gastrique. Les peptones proprement*

obtenu se conserve soit à l'état sirupeux, après ajout d'alcool et de glycérine, soit à l'état sec, et se désigne par le préfixe pepto- (peptovarine, peptothyroïdine. Préparé au fur et à mesure des besoins et parfaitement toléré, même par les malades dyspeptiques, cet « extrait » est administré sous forme de vin à 10° ou de confiture à 50 % de sucre.

Bien qu'on ne possède pas de recul sur cette forme galénique, elle est réputée aussi efficace que l'organe frais auquel Mossé comme nombre de ses confrères, et au moins pour la thyroïde, accorde sa préférence⁸¹⁶.

IV-2 L'irruption des industriels pharmaciens

A côté des deux ou trois laboratoires français autorisés à fabriquer des produits injectables (voir infra) qui proposent, aussi, des préparations pour la voie orale, ce sont surtout les firmes étrangères qui, à en croire Mossé (1898), tiennent le haut du pavé⁸¹⁷ et certaines d'ailleurs, existent encore de nos jours, soit sous leur nom d'origine soit intégrées dans une grosse entité.

Tableau 8 : Firmes pharmaceutiques présentes en France (Mossé, 1898)

Nom	Localisation (ville)	Localisation (Pays)	Référence pour une histoire de la firma
Merck	Darmstadt	Allemagne	Julien (1969)
Knoll	Ludwigshafen	Allemagne	Richmond, 2003
Bayer	Elberfeld	Allemagne	Voir ANNEXE « Biographique »
Benzon	Copenhague	Danemark	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21879529 (15/02/13)
Burroughs-Wellcome	Londres	Grande Bretagne	Voir ANNEXE « Biographique »
Traub ⁸¹⁸	Bâle	Suisse	Voir § Fritz Hoffmann-La Roche sur Wikipedia

dites ne précipitent pas par les acides étendus. Ce sont des substances solubles dans l'eau pure. » (Joannis, 1897).

⁸¹⁶ On retrouve la quasi-totalité de ce passage, rédigé en anglais, dans le livre de Charles Eucharist de Medicis Sajous : « *Sajous's analytical cyclopaedia of practical medicine* » [Vol 1], Philadelphia, F.A. Davis Co. 1903 (ce livre a été souvent réédité jusqu'en 1929 (10^{ème} édition)), où pour les « pepto-thyroïdine », il est fait mention des travaux de G. Maurange dans le « *Journal de Pharmacie et de Chimie* » de 1897, mais Sajous ne rechigne pas à recommander instamment la glande desséchée ou sous forme pharmaceutique solide : « *For the present, therefore, the gland itself or prepared in desiccated powder or capsule or in compressed tablet should only be employed.* ». Voir : <http://www.ebooksread.com/authors-eng/charles-e-de-m-charles-eucharist-de-medicis-sajous/sajouss-analytical-cyclopaedia-of-practical-medicine-volume-1-oja/page-56-sajouss-analytical-cyclopaedia-of-practical-medicine-volume-1-oja.shtml>. Sur C E M Sajous (1852-1929), voir WBIS ; Sur Gabriel Maurange 1865- 1938 ?), voir WBIS où son travail sur l'opothérapie (1896) est cité.

⁸¹⁷ Ces firmes proposent aussi toute la gamme opothérapique (voir infra) à l'exception des principes brevetés.

⁸¹⁸ Probablement fondé par Max Carl Traub, (1858-1919).

Ces firmes préparent des spécialités pharmaceutiques qui sont commercialisées sous une appellation qui rappelle l'origine glandulaire du produit, avec (en français) une terminaison –ine, le plus souvent, mais pour Mossé (id), on a bien là un abus de langage, car ces désignations « *laissent croire [...] qu'il s'agit d'un principe défini ou du ferment spécifique*⁸¹⁹ *des diverses sécrétions internes [des glandes], alors que la composition des tablettes, poudres, ovules peut [... varier] suivant les divers fabricants et même chez un même fabricant* ».

Tableau 9 : Quelques produits opothérapiques commerciaux selon Mossé (1898)

Produit	Glande/organe	Remarque/Bibliographie
Thyroïdine	thyroïde	Voir, p ex : <i>La Thyroïdine (glandothyrine). Traitement de l'obésité, goitre, myxoedème, psoriasis, fibromes</i> , F. Bouty, [sd]
Orchitine	Testicules	Encore utilisé de nos jours en homéopathie
Ovarine	Ovaires	(id)
Medulline	Moelle osseuse	(id)
Nervine	Substance cérébrale	Sens actuel (US) : tonique nerveux à base de plantes
Cardine	Coeur	Homéopathie

Cette intrusion de l'industrie dans le circuit de fabrication du médicament est condamnée par la plupart des opérateurs qui, pharmaciens d'officine, y voient une concurrence malvenue et médecins, doutent de l'intégrité sinon des producteurs, du moins des produits⁸²⁰ ; ainsi un certain Gay, médecin de Montpellier déplore-t-il que *les « pharmaciens [d'officine...] abandonnent complètement ces préparations aux spécialistes- [les industriels] alors que l'on peut facilement préparer, pour les besoins immédiats, les poudres de glandes sèches dans les officines ou les pharmacies d'hôpitaux*⁸²¹ » comme c'est le cas dans sa vile où il exerce; et de demander, pour remédier à cet état de fait, l'inscription au Codex de préparations glandulaires extemporanées comme des glandes fraîches, ce qui devrait permettre aux pharmaciens d'officine de conserver leur part de marché dans ce domaine prometteur⁸²².

⁸¹⁹ On a vu que certains auteurs pensent que le principe actif de la glande est de la même nature que les ferments.

⁸²⁰ Le contraste est saisissant quand on compare avec la situation en Grande –Bretagne où les médecins ont tout de suite acceptés les produits industriels (voir supra).

⁸²¹ In *Bull Pharm. du Sud Est*, cité par Mossé, id.

⁸²² S'il peut paraître quelque peu surprenant que ce soit un médecin qui fasse cette demande, il faut se replacer dans le contexte de l'époque ; en outre l'inscription au Codex assure un minimum de contrôle du produit concerné.

IV-3 La préparation de formes galéniques « d'extraits liquides »

Contrairement à ce qui se fait pour « l'extrait total », la glande subit un traitement physico-chimique par des solvants qui visent à extraire les « principes utiles » ou à éliminer les « principes nuisibles » : c'est dans ce domaine que le pharmacien-chimiste et d'autres opérateurs du domaine de la chimie biologique montrent l'étendue d'un savoir-faire imaginaire.

-(a)- Obtention « d'extraits partiels » ou de produits isolés

Comme tout organe peut contenir des principes actifs inutiles voire nocifs, il faut donc chercher à isoler « *les seules parties utiles* » en opérant « *une dissociation des extraits* » par voie physique ou chimique ; ainsi, pour le foie, différents auteurs ont préparé et essayé des extraits aqueux, alcooliques, des nucléo-albumines⁸²³, des globulines⁸²⁴ ou autres ; mais aucun de ces produits n'a montré une activité spécifique.

En poussant plus loin la méthode, on peut espérer atteindre le « principe actif » de la sécrétion glandulaire sous forme d'un produit isolé⁸²⁵ comme c'est le cas avec la Thyroïdine de Baumann (déjà citée) mais, pour nos auteurs (GC1898), on n'obtient, à ce jour, que des principes isolés⁸²⁶ dont l'activité est **inférieure** à celle de l'extrait total.

-(b)- Les extraits obtenus par extraction « physico-chimique » : méthodes générales

Comme on l'a dit, ces méthodes visent à solubiliser préférentiellement le ou les principes actifs dans un solvant organique, le plus souvent, puis à recueillir cette phase « propre » par filtration puis à la concentrer pour précipiter le ou les principes qui seront, de fait, souvent mélangés et devront être recristallisés dans un solvant approprié et, dans la plupart des cas, ce ne sera qu'en multipliant ces séquences dans d'autres conditions que l'on arrivera à isoler le « vrai » principe actif, comme ce sera le cas avec l'insuline. Ces méthodes sont très

⁸²³ « Substance se rencontrant dans le protoplasma cellulaire, le lait, le sperme, le mucus, le pus, etc., et présentant autant de variétés qu'elle a d'origines diverses. On peut envisager les nucléo-albumines comme des combinaisons de matières albuminoïdes avec les nucléines ; sous l'influence du suc gastrique, elles donnent des peptones, c'est-à-dire des produits de transformation des matières albuminoïdes, et un résidu de nucléine » (Litré, 1905). Un exemple est la caséine du lait.

⁸²⁴ « Aujourd'hui, on donne le nom de globuline à un groupe de substances, [matières protéiques naturelles] insolubles dans l'eau pure, solubles dans les solutions étendues de chlorure de sodium et de quelques autres sels neutres, coagulables par la chaleur, se précipitant de leurs solutions par l'acide acétique, la dialyse, et quand on les sature à froid de sulfate de magnésium ou de chlorure de sodium » (Litré, 1905 ; DC). Un exemple est la fibrine. Selon Hillemand (1899) Un traitement approprié de la glande avec de l'eau salée à 10 % permet d'obtenir des « **globulines** » alors qu'avec une solution de carbonate de soude à 5 %, on obtient des « **nucléo-albumines** ».

⁸²⁵ Sur ce point, voir ci-dessus.

fastidieuses, d'autant que l'on doit opérer en conditions aseptiques, soit pour pouvoir préparer des formulations injectables, soit pour éviter la formation de co-produits nocifs ou toxiques (voir supra) : à défaut, les expérimentateurs n'obtiendront que des substances impures d'où les déconvenues exposées par Gilbert & Carnot (1898).

-Extraits aqueux : après prélèvement, l'organe est broyé au sable stérilisé, puis mis à macérer dans l'eau bouillie, éventuellement en présence d'un additif à visée antiseptique⁸²⁷ car c'est à ce stade qu'il faut éviter la formation de toxines solubles. Après filtration, on peut concentrer les liqueurs sous vide ou à «*douce chaleur*» ou refaire un deuxième cycle d'extraction⁸²⁸.

-Extrait alcoolique : en fait, il s'agit d'un extrait hydro-alcoolique que l'on prépare à partir d'organe frais ou desséché, mais de l'avis des auteurs, cet extrait ne donne que des déceptions.

-Extraits glycerinés : comme on l'a vu, ils ont été les premiers employés et selon nos auteurs (GC, 1898, p 23) présentent l'**avantage** de ne pas nécessiter un « broyage » fin préalable de la glande, d'être antiseptiques (mais non stériles) et de pouvoir être assez concentrés⁸²⁹ mais ils sont "*mauvais*" pour l'étude des phénomènes qu'ils provoquent, car les **effets propres de la glycérine** s'y surajoutent : p. ex , dans le cas du foie, que les auteurs ont particulièrement étudié, la glycérine **stimule** l'action de l'extrait.

-Extraits «salés» : on opère comme précédemment mais en **milieu salé**, ce qui permet d'obtenir des extraits présentent nettement le caractère des globulines qui, dans le cas du foie, permettent d'obtenir d'excellent résultats.

-Extraits « alcalins » : on opère en **milieu alcalin** pour obtenir des extraits contenant, surtout, des **nucléo-albumines** (GC, 1898).

-Les extraits par **l'éther** et **le chloroforme** ne donnent généralement aucun résultat.

-(c)- Les extraits obtenus par des méthodes diastasiques

Ces extraits, obtenus après « digestion » de la glande par des diastases [enzymes], ne sont pas altérés par les ferments peptiques ou tryptiques du système digestif ; directement

⁸²⁶ Plus tard en 1910, P. Carnot ne reconnaîtra que trois principes isolés : l'adrénaline, la cholestérine (cholestérol) et la lécithine.

⁸²⁷ Chloroforme ou naphthol, voir MI (1989).

⁸²⁸ Dans le cas du foie, l'extrait représente 6 à 7 % par rapport au poids frais, et sa coloration dépend de la teneur en glycogène (cf. DC).

⁸²⁹ De ce fait les injections sous-cutanées de tels extraits peuvent être douloureuses et provoquer des abcès (GC1898). Dans le cas du foie, en opérant sous vide, on peut augmenter la concentration de l'extrait jusqu'à 17 % (id).

assimilables, ils peuvent être administrés per os et certains peuvent être stérilisés pour être injectés : pour nos auteurs, ces produits sont appelés à un grand avenir (GC 1898, p.16) à l'inverse des « principes actifs » isolés comme la Thyroïdine de Baumann ou la spermine de Poehl qui ne conviennent guère, jusqu'à nouvel ordre, à une pratique opothérapique où **l'extrait total** reste préférable tout comme « *on utilise encore la macération de digitale, de préférence à ses alcaloïdes ...* » (GC, id).

Parmi ces extraits, outre les peptones dont nous avons déjà parlé, on peut avoir des

- **Extraits trypsiques** : le principe est identique mais la « digestion » se fait en milieu basique ; ainsi le pharmacien Catillon a obtenu de tels extraits avec un rendement beaucoup plus considérable (Carnot, 1898). En collaboration avec E. Choay, Carnot a préparé un extrait « mixte » à partir de quatre parties de poudre de **foie** desséchée et d'une de poudre de **pancréas** avec un rendement de 23, 6 % (sic).

- **Extraits à la papaine** : on opère comme indiqué ci-dessus, mais avec de la papaine comme le proposent Dastre & Floresco⁸³⁰ (Hillemand, 1899) mais selon Gilbert & Carnot C1898, ce ferment est malheureusement le plus souvent **falsifié** en France. Le rendement est de 21 %.

-(d)- Principes actifs isolés

Ces méthodes visent à extraire le « vrai » principe de la glande et concerne alors essentiellement la thyroïde⁸³¹ : ainsi, à côté d'une méthode diastasique, Baumann a employé une méthode chimique plutôt « brutale » pour préparer son extrait thyroïdien, la Thyroïdine⁸³² qui présente une teneur en **iode de 29 %** contre seulement 9 % dans le corps thyroïde. Cette substance qui, selon nos auteurs, résulterait d'une décomposition des nucléo-albumines thyroïdienne, agit, au plan physiologique, « *dans le même sens que la glande* ».

L'application de cette méthode au foie a permis la préparation de « *l'Hépatéine* » avec un rendement de 1%, substance encore l'étude mais qui, jusqu'alors, n'a donné « *aucun résultat considérable* » (GC1898).

⁸³⁰ Nous n'avons pas de renseignements sur cette firme mais A. Dastre et N. Floresco ont publié cette même année un ouvrage : « *Recherches sur les matières colorantes du foie et de la bile et sur le fer hépatique* », G. Steinheil (Paris), 1899, voir : <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k6274144c> (25/02/13). Sur Albert Jules Franck Dastre (1844-1917), voir WBIS. Nicolas Floresco était docteur en sciences.

⁸³¹ On se reportera la partie éponyme de ce travail.

⁸³² Le mode opératoire peut se résumer ainsi : la glande est traitée pendant plusieurs jour, par de l'acide sulfurique au 1/10 à l'ébullition. De la liqueur filtrée précipite la substance active qui est recristallisée plusieurs fois. On obtient alors la THYROÏDINE sous forme de flocons bruns qui sont lavés et séchés, la masse obtenue représente 0,2 à 0,5 % du poids initial mais la substance ne semble pas pure. Elle ne présente pas la réaction des albuminoïdes mais contient du phosphore.

V- Vers une opothérapie industrielle

Malgré les interrogations qui subsistent sur le rôle et le mécanisme d'action des sécrétions internes en tant que telles et aussi bien dans leurs rapports à l'opothérapie, cette dernière se met en place grâce aux travaux des physiologistes, des médecins et désormais des pharmaciens (français et étrangers) qui comprennent rapidement l'intérêt de cette nouvelle thérapeutique, surtout si les techniques d'administration leur permettent de s'affranchir de la tutelle, prescriptive et gestuelle, des médecins.

Sans trop se préoccuper de l'efficacité de leurs « extraits, » ils proposent diastases, vrais « extraits » et poudres d'organe ou de tissus, en lien avec les dernières publications médicales et aussi de leur propre initiative, préparés, sans trop de précautions, à partir d'organes - collectés en abattoir, où il leur faut prendre pied - le plus souvent simplement desséchés et mis en forme galénique suivant les procédés conventionnels qui sont leur savoir-faire et leur faire-valoir comme en témoigne leur présence aux Expositions Universelles.

Dépourvus de moyens, les médecins ne semblent guère en mesure de s'opposer efficacement à ces pratiques⁸³³, d'autant que, comme on le montrera dans la partie suivante, les essais entrepris ne sont pratiquement jamais totalement négatifs et même si cela apporte peu au patient⁸³⁴, c'est sans doute mieux que rien.

V-1 Le cadre réglementaire : autorégulation et autorisation

Paradoxalement, alors que la réglementation pharmaceutique peut paraître assez laxiste et que généralement l'administration réagit assez lentement, les problèmes soulevés par les nouvelles pratiques thérapeutiques (sérothérapie et opothérapie par injection) doivent être assez important pour que, **dès 1895**, une **réglementation** soit mise en place.

⁸³³ Même si certains s'insurgent contre les risques de contamination présentés par des poudres mal préparées.

⁸³⁴ De fait, seules les injections, réalisées obligatoirement par un médecin, présentent des risques d'infection. C'est sans doute, ce qui explique que Martinet (voir infra) puisse donner le chiffre de 12 000 ampoules opothérapeutiques consommées en 1913.

Ainsi un texte **du 25 avril 1895** prévoit un système d'autorisation préalable⁸³⁵ pour la vente de **préparations injectables** et de **sérums thérapeutiques**, autorisation accordée à la suite d'avis émis - après enquête – par le « *Comité Consultatif du Conseil d'Hygiène Publique*⁸³⁶ » et de « *l'Académie de Médecine*⁸³⁷ ». C'est ainsi qu'un décret du 26/01/1896 (JO du 11/02/96) publie une liste de laboratoires autorisés pour les « *extraits organiques* », selon la méthode de Brown-Séguard alors qu'un autre décret du 27/11/96 (JO du 18/06/97) autorise divers laboratoires pour la fabrication **des sérums** (Mossé, 1898, p.24).

Tableau 10 : Laboratoires autorisés pour les produits organiques injectables

Nom du Laboratoire	Localisation	Date Décret	Date Parution	Notes
Egrasse et Bouye ⁸³⁸	Paris	26/01/1896	11/02/1896	Cf Guyotjeannin, 1993
Bazin	Bordeaux	Id	id	
Chaix & Rémy	PARIS	12/11/1896	18/11/1896	
Masselin	Paris	16/06/1897	18/06/1897	
Bouty	Paris	Id	id	
Flourens	Bordeaux	Id	id	Cf ANNEXE « Biographique »
Marx/Marx Frères		Id	id	« <i>Tuberculine nouvelle de Koch</i> »

V-2 Les préparations opothérapiques comme médicaments biologiques : l'opus pharmaceutique de Byla (1905)

Comme nous l'avons montré dans notre mémoire de DEA, on peut considérer Pierre Byla comme l'un des promoteurs des « *produits biologiques médicinaux* » - pour ne pas dire des « bio-médicaments » - qu'il produit dans son usine de Gentilly et dont il vante les mérites dans son ouvrage qui a connu plusieurs éditions entre 1898 et 1921.

Conforme aux canons de l'époque pour ce genre de publications, ce « *formulaire pratique* »⁸³⁹ présente toute la production de la firme et recouvre non seulement les produits opothérapiques stricto sensu mais aussi des produits d'origine animale (voire végétale) comme les ferments et les albuminoïdes, ce qui montre l'étendue de ce type de production pharmaceutique à l'époque et dont certains produits ne sont pas à proprement parler des médicaments mais

⁸³⁵ C'est sans doute ce qui explique que les Ets Byla (cf. notre mémoire de DEA) mentionne un peu plus tard qu'ils sont autorisés par le gouvernement.

⁸³⁶ Sur ce point, voir [Ministère des Affaires sociales et de la Santé]

<http://www.sante.gouv.fr/dossiers/cshpf/cs11.htm> (14/02/13).

⁸³⁷ Sur ce point, voir : http://www.academie-medecine.fr/histoire_statuts_et_missions.cfm (id)

⁸³⁸ Voir note infra.

⁸³⁹ Comportant près de 300 pp au format in 18°, cet ouvrage a dû connaître un certain succès puisqu'il figure dans les inventaires de plusieurs bibliothèques et est aussi proposé régulièrement sur des sites de « e-vente ».

plutôt, comme sa célèbre Musculosine⁸⁴⁰, des aliments à fonction thérapeutique que nous appellerions aujourd'hui « alicaments ».

Cette publication représente une petite encyclopédie dans laquelle on retrouve les méthodes de préparations, les noms et applications des spécialités, mais ce qui la distingue particulièrement d'autres analogues, c'est que Byla s'interroge de savoir comment il peut analyser ces produits qui échappent à la chimie traditionnelle. C'est donc un parcours dans l'opothérapie du pharmacien, au sens large, que nous faisons grâce à cet ouvrage.

Des publicités informatives ?

Comme souvent dans ce type d'ouvrage, celui-ci s'ouvre (et se ferme) sur des publicités pharmaceutiques⁸⁴¹ qui concernent essentiellement des manufactures de produits « *chimiques et pharmaceutiques* » qui, équipées de machine à vapeur, peuvent produire, outre les spécialités du propriétaire, toutes sortes de « *confiseries pharmaceutiques, [de] pastilles ou [de] tablettes timbrées (sic), pilules, dragées, capsules, perles, extraits pharmaceutiques dans le vide, produits physiologiques purs, alcoolats, onguents, émulsions etc.* » (A. Roudel & Cie à Bordeaux⁸⁴²), ou encore d'établissements capables de fournir les officines en verrerie, porcelaine, ou générateur d'oxygène. Certains Laboratoires cherchent à se singulariser en proposant (L. Frère⁸⁴³ à Paris et Champigny) des pilules et granules « *imprimés* » (même en couleur) à partir de substances pharmaceutiques françaises - l'importation étant, alors, interdite- et ce dans la plus grande confidentialité⁸⁴⁴.

V-2-A L'opothérapie du pharmacien

Bien que l'opothérapie n'occupe qu'une place de second rang (70 pages contre plus d'une centaine pour les ferments) dans l'ouvrage de Byla, celui-ci est bien conscient qu'elle représente un tournant dans la thérapeutique et, comme ces confrères, cela l'amène à ne négliger aucune glande dans son inventaire qui, pour nous, présente aussi l'intérêt de pouvoir

⁸⁴⁰ « *Musculosine ou Plasma musculaire (Fluide inaltérable) ; Suc de viande total, obtenu par expression et à froid ; anti-bacillaire et organoleptique ; une cuillerée à soupe représente 100 g de chair de muscle ; le flacon entier, ½ l. marqué 8 F, net 5 F [...]* » (Byla, 1905). 1 F de l'époque correspondrait à 3, 9 €, ces prix sont voisins de ceux donnés généralement pour les produits opothérapiques mais ici la quantité est nettement plus élevée. Le terme anti-bacillaire a une connotation bien précise : comme l'indique Littré (1905) : « *BACILLAIRE, adj. Qui a l'aspect d'un bacille. Ce mot est parfois employé improprement pour désigner un malade atteint de tuberculose pulmonaire (due au bacille de Koch)* ».

⁸⁴¹ Malin, Byla fait de la pub pour ses « *sucs organiques inaltérables* » au nom du « *Laboratoire de Chimie Biologique* » à Gentilly sans donner son identité et va même jusqu'à placer quelques pages de publicité pour ces confrères et concurrents comme Fournier & Cie, Henri Augé & cie, H. Carrion & Cie.

⁸⁴² Sur ce Laboratoire, voir (SHP) : <http://www.shp-asso.org/index.php?PAGE=roudel> (13/05/13).

⁸⁴³ Sur le pharmacien L. Frère et sa firme voir le site de la SHP : <http://www.shp-asso.org/index.php?PAGE=frere> (id).

⁸⁴⁴ Comme dans certaines ventes sur le net actuellement !

suivre l'évolution des connaissances sur le sujet.

-(a)- Agents opothérapeutiques et mode d'action

« *Les agents opothérapeutiques [utilisés en opothérapie] sont des sucs ou extraits de glandes, de parenchymes, de tissus de provenance animale, que l'on emploie pour combattre les phénomènes morbides dus à l'absence, à l'altération ou à l'insuffisance des mêmes organes ou tissus chez l'homme, ou pour suppléer au fonctionnement d'autres organes ayant des rapports synergiques avec celui ou ceux qu'on utilise* »⁸⁴⁵ mais « *l'usage rationnel* » récent de ces agents n'exclut pas celui d'autres agents de la médecine ancienne comme l'emploi de sang⁸⁴⁶ et de fiel de bœuf dans l'anémie, la lithiase biliaire ou encore du mou de veau dans les affections pulmonaires.

Si les théories⁸⁴⁷ sur le mode d'action de ses agents n'ont guère évolué - malgré la mise en évidence de l'action ciblée des « messagers chimiques » comme la sécrétine, pourtant reconnue par Byla- l'interdépendance des actions glandulaires est toujours un élément primordial du « raisonnement » opothérapeutique : le « *balancement organique et la dépendance mutuelle des appareils, organes et tissus* » indique que « *chaque sécrétion interne, chaque extrait intervient dans la vie de l'ensemble, dans la coordination générale* » (Byla, id) et l'administration **d'extraits physiologiques** glandulaires **complexes** apparaît, dès lors, comme généralement plus efficace que celle de **substances** actives **isolées**.

-(b)- Administration et obtention des agents opothérapeutiques

S'il n'est pas consommé, l'organe entre dans les préparations pharmaceutiques selon quatre méthodes⁸⁴⁸ déjà mentionnées : dessiccation, macération aqueuse ou glycinée ou encore sous forme d'organo-peptones sans oublier les principes actifs isolés.

Dans ces conditions, il est impératif de bien choisir le mode de production approprié pour chaque extrait glandulaire, sinon comment s'étonner que l'opothérapie ne réponde pas

⁸⁴⁵ D'après Jean Laumonier (Byla, 1905) auquel cet ouvrage est dédié.

⁸⁴⁶ Sur ce sujet, cf. Bonnemain (2003).

⁸⁴⁷ Les trois théories déjà évoquées ont toujours cours : (i) intervention des agents comme modificateur de la nutrition soit directement, soit par l'intermédiaire du système nerveux, (ii) action comme agents antitoxiques qui neutralisent les produits nuisibles du fonctionnement normal de l'économie, (iii) combinaison de ces deux actions (modification et antitoxique) selon les circonstances ou les suppléances fonctionnelles nécessaires (action de la thyroïde sur le thymus ou l'hypophyse, p ex).

⁸⁴⁸ Décrites par Byla (1905), voir « Byla, 1905, ax » en ANNEXE B2.

toujours aux attentes des cliniciens : ainsi, selon Byla, les extraits de foie commercialisés (hépatine), vantés pour leur propriétés anti-diabétiques, ne renferment aucune trace de glycogène (principe actif supposé).

-(c)- Agents opothérapeutiques et applications thérapeutiques

A partir de notules⁸⁴⁹ écrits par Byla, on peut établir le tableau suivant des agents disponibles et de leurs principaux usages.

Tableau 11 : Usages de agents opothérapeutiques (Byla, 1905)

Agent	Usage thérapeutique	Remarques
Bile desséchée (fiel de bœuf)	Cholagogue	Méthode du Codex très défectueuse
Capsules surrénales	Maladie d'Addison, diabète	Concurrencé par l'adrénaline
Centre nerveux, cerveau	Maladies nerveuses	Propriétés antirabiques ?
Corps jaune	Essais en cours	
Corps thyroïde & parathyroïdes	Myxoedème, crétinisme	Les propriétés des glandes ne sont guère distinguées
Corps thyroïde & parathyroïdes : thyroïdine	Moins efficace que le corps thyroïde	Très coûteux
Ganglions lymphatiques	Etude en cours	Aussi traitement scrofule
Glande hépatique	Héméralopie, troubles hépatiques, diabète	
Glande mammaire	Ménorragies, métrorragies, fibrome	Pas d'effet sur la lactation
Glande parotide	Certains troubles gynécologiques	Déconseillée dans d'autres
Hypophyse	Acromégalie ?	Rôle ignorée
Moelle osseuse jaune	Rachitisme, ostéomalacie	
Moelle osseuse rouge	Anémie, chlorose, leucémie	
Muqueuse stomacale (enzyme)	Affections diverses	A ne pas confondre avec le suc gastrique
Ovaire	Troubles gynécologiques divers	Longuement discuté par ailleurs
Pancréas	Diabète pancréatique	
Pancréas (enzymes)	Voir ci-dessus	
Placenta	Galactogène ?	
Plasma musculaire	Voir ci-dessous	
Poumon	Quelques rares applications	Mal préparé et mal étudié
Prostate	Hypertrophie prostatique, sénilité virile	
Rein	Néphrite, ablation uni-rénale	
Rate	Anémie, leucémie, rachitisme, goitre exophtalmique	
Testicule	Stimulant du système nerveux	
Thymus	Chlorose, anémie, hérédosyphilis,	

⁸⁴⁹ Les résumés de ces notules figurent sous « Byla, 1905, ax », en ANNEXE B2

-(d)- Un produit particulier : le Plasma musculaire

C'est l'importance de ce type de produit (Plasmine, Muscléine, Musculine, Byla, op cité, p.236) pour le laboratoire Byla ⁸⁵⁰ qui nous conduit à lui faire une place à part dans notre travail.

- **contexte** : depuis longtemps, on donne de la viande crue (bœuf, mouton), aussi bien chez les jeunes enfants que chez les adultes dont la convalescence est difficile ou qui se trouvent dans des états consomptifs. En effet la pulpe de viande est, selon Byla (1905, p.236) plus facile à digérer que celle des « *préparations culinaires* ». Par ailleurs, si des physiologistes réputés comme Ch. Richet et J. Héricourt ⁸⁵¹ ont montré la valeur thérapeutique de la pulpe dans la « *tuberculose expérimentale du chien* », ils ont surtout montré que « *l'extrait de muscle, le sérum de plasma musculaire* », obtenu par simple pression, jouissait des mêmes propriétés thérapeutiques, ce qui permettait d'obtenir de plus grands effets sous un moindre volume, avantage fort appréciable pour le patient et le pharmacien, comme on peut s'en douter. Aussi, préoccupé par le côté non-pratique de la préparation du jus de viande, telle que l'ont pensée nos deux savants ⁸⁵², Byla se propose de mettre sur le marché de l'extrait concentré sous forme de poudre ou de liquide, et ce sans affecter l'efficacité thérapeutique du « *plasma* ».

- **obtention du « plasma » musculaire** : prélevée encore chaude à l'abattoir, la viande est dégraissée puis mise à macérer avec ¼ ou 1/5 de son poids d'eau et fortement pressée ; le liquide, recueilli aseptiquement, est filtré **puis desséché sous vide à très basse température (-40°C)** ⁸⁵³, ce qui permet d'obtenir le plasma sous forme d'une masse colorée soluble dans l'eau, qui contient 50 à 70 % d'albuminoïdes divers, des bases organiques, des matières minérales et des enzymes qui « *doivent présider à une action anti-bacillaire [du suc]* ». Ce produit s'administre au malade à l'état sec avec un liquide alimentaire.

⁸⁵⁰ Voir notre mémoire de DEA ; aussi Julien (1990).

⁸⁵¹ Richet et Héricourt ont développé leur méthode sous le nom de zomothérapie, voir Raisonnier (1902). Charles Richet (1850-1935) obtint le prix Nobel en 1913 pour sa découverte de l'anaphylaxie en 1902. Le Dr Jules Héricourt (1850-1938) est alors chef adjoint du laboratoire de physiologie de la faculté de Médecine de Paris, et auteur d'une dizaine d'ouvrages. Héricourt qui collabore avec Ch Richet est aussi secrétaire de la « *Revue Scientifique* » dirigée par Richet, voir Marpeau Benoît : Les stratégies de Gustave Le Bon in: *Mil neuf cent*, N°9, 1991. Les pensées réactionnaires. pp. 115-128.

http://www.persee.fr/web/revues/home/prescript/article/mcm_1146-1225_1991_num_9_1_1042 (06/01/13).

⁸⁵² Presser de la pulpe de viande chaude (1 à 3 kg), en plusieurs fois (car elle ne se conserve pas) pour obtenir 0,5 à 1,2 kg de liquide guère appétissant pour des malades « *susceptibles ou anorectiques* » semble bien une gageure.

Mais la fabrication d'un tel plasma sec est rendu très difficile à cause de la fragilité du liquide primaire et c'est pour cela que Byla⁸⁵⁴ a développé un procédé original en extrayant « *le principe actif du suc de viande crue* » par co-précipitation avec un phosphate de chaux et purification par un système eau/alcool.

- **mode d'action et emploi** : équivalent à « *l'extrait de viande* » utilisé en « *zomothérapie* » comme l'ont/l'auraient montré diverses expériences, ce « *suc de viande total* » (de nature essentiellement enzymatique) préparé industriellement comme ci-dessus et disponible sans difficultés dans le commerce peut lui être préféré en raison de cette plus grande disponibilité.

Byla pharmacien : deux mises en garde

A la fin de son ouvrage, vient comme souvent le « Formulaire ⁸⁵⁵ » (p 247), partie où Byla décrit de nombreuses formulations pharmaceutiques de produits biologiques, et qui comporte deux mises en garde instructives sur la pratique pharmaceutique qui, même si elle ne concerne pas directement l'opothérapie, ne sauraient être passées sous silence :

- D'abord, l'auteur dit avoir éliminé les formules « *d'ordre polypharmaque*⁸⁵⁶ dans lesquelles se rencontrent, le plus souvent, de nombreuses incompatibilités » alors que ces formules sont traditionnelles dans la pharmacie de ces années 1900 : il s'inscrit donc dans un courant de pensée qui aura du mal à émerger avant les années 1960, vraisemblablement sous l'influence anglo-saxonne qui a été plus précoce à condamner la « polypharmacie »⁸⁵⁷.

- Ensuite, Byla met en garde le professionnel contre « *la mise directe en cachet de produits pailletés, par suite de la présence possible d'éclats de verre dans ces substances* », présence consécutive à « *un accident de travail toujours possible* », notation qui peut montrer l'expérience industrielle de Byla.

V-2-B Autres produits biologiques

-(a)- Les enzymes et ferments médicinaux

⁸⁵³ On doit noter ici le saut technologique que représente cette dessiccation par rapport aux méthodes décrites auparavant, voir aussi les travaux des Choay.

⁸⁵⁴ Qui se cite lui-même (P. Byla, 1905) mais sans donner sa source.

⁸⁵⁵ A titre d'illustration, on trouvera deux formules sous « Byla, 1905, ax » en ANNEXE B2.

⁸⁵⁶ C'est-à-dire qui contient un mélange de plusieurs principes actifs.

⁸⁵⁷ Sur ce point qui sera abordé par la suite, voir aussi Valette, 1979.

Ces enzymes sont regroupées en cinq classes dont seulement deux : « hydrolases protéolytiques » (avec la **pepsine**) et « Hydrolases associées⁸⁵⁸ » (avec la **pancréatine**) ont, avec les ferments intestinaux, un usage thérapeutique (Byla, 1905, p.17).

- **Pepsine** : s'obtient à partir de muqueuse stomacale de porc (préférée à celle de mouton) selon deux procédés principaux⁸⁵⁹. Elle sert plus particulièrement dans le traitement des dyspepsies et des gastrites⁸⁶⁰.

- **Pancréatine**: sous ce terme, Byla (p.65) entend « l'ensemble des principes actifs⁸⁶¹ que renferment les sucs pancréatiques physiologiques, ou artificiels – c'est-à-dire les macérations aqueuses ou les extraits glycerinés de la glande, ou bien encore la substance que l'on parvient à isoler de ces dernières préparations, soit par précipitation, soit par évaporation directe » mais seule la « pancréatine » est utilisée en thérapeutique, principalement dans les affections du pancréas ou de la rate.

Sucs physiologiques ou artificiels

Au-delà du cas de la pancréatine, il est important de souligner l'équivalence que sous-entend Byla (1905) : en effet, en considérant que les sucs obtenus par des **moyens physiques** (ou physico-chimique, si l'on veut être rigoureux) à partir d'un organe vivant sécrétoire sont **équivalents** à ceux produits **in vivo** par ce même organe, il réaffirme un des postulats de base de l'opothérapie.

-**Les ferments intestinaux** : depuis les travaux de Pavlov⁸⁶², on sait qu'il existe des ferments capables de multiplier l'activité d'autres ferments : les kinases et en particulier l'entérokinase,

⁸⁵⁸ Les propriétés générales sont décrites sous rubrique « Byla, 1905, ax » en annexe citée. Les trois autres classes sont : les « *hydrolases amylolytiques, Hydrolases coagulantes* » et « *Oxydases et réductases* », voir « Byla, 1905, ax ». Les « *hydrolases protéolytiques [...] dédoublent les albuminoïdes par fixation d'eau* ». Le groupe des « Hydrolases associées » comprend aussi les « *antikinases et antiferments* » que l'on peut rencontrer dans les macérations de ténia ou d'ascarides voire dans le sérum sanguin dont l'usage médical n'est pas déterminé ainsi que des **levures** (champignons microscopiques) ou d'autres enzymes d'origine végétale sortant du cadre de notre étude.

⁸⁵⁹ Le nom de pepsine a été donné par Schwann en 1836. Le porc est réputé plus proche de l'homme, mais, de nos jours ce choix peut poser des problèmes à l'exportation. Les procédés détaillés par Byla (p 27) sont résumés sous l'item « *Byla, 1905, ax* », en annexe citée.

⁸⁶⁰ A ce sujet, on pourra se reporter au « *Traité des maladies de l'estomac et de l'intestin* », Mathieu Albert (1900).

⁸⁶¹ Ces « principes actifs » (ferments) sont regroupés en deux catégories les ferments principaux (trypsine, amylopepsine, stéapsine) dont le rôle est connu et deux ou trois ferments secondaires dont le rôle est mal défini. Par la suite, Byla en décrit les modes d'obtention et en étudie les propriétés mais ils ne sont pas utilisés seuls en thérapeutiques.

⁸⁶² Sur le physiologiste russe Ivan Petrovitch Pavlov (1849-1936), Prix Nobel en 1904, voir BC1963.

sécrétée par la paroi intestinale qui exagère l'activité de la trypsine qui s'emploie, alors, seule ou en association dans certains troubles digestifs⁸⁶³ (Byla, 1905, p.83).

-(b)- Albuminoïdes et dérivés

A la suite des travaux d'A. Kossel⁸⁶⁴, on sait que la substance protéique ou albuminoïde « *élément essentiel de la matière organisée vivante* » est constitué de trois ordres d'éléments constitutifs : **nucléo-albumines ou nucléo-protéides** (protoplasma et surtout noyau cellulaire ; **albumines ou globulines** (liquide cellulaire, du sang et de la lymphe), **albuminoïdes** (constitutifs des différents tissus organisés), (Byla, 1905, p.130) mais, de fait, seul un petit nombre de ces produits sont utilisées en thérapeutique⁸⁶⁵ comme le montre le tableau ci-après :

Tableau 12 : Albuminoïdes à usage thérapeutique (Byla, 1905)

Produit	Source		Usage Thérapeutique
Hémoglobine (et oxyhémoglobine)	Sang		Anémie, chlorose, états morbides
Syntonine	Muscle	Traitement chimique	Aliment dans les « diathèses organiques »
Peptones et albumoses	Matière albuminoïde	Dégradation enzymatique	Aliment en cas de troubles gastriques
Extrait de viande	Viande	Bouillon concentré	Condiments et eupeptiques
Peptonates et albuminates de fer	Peptones & albumines	Synthèse chimique	Anémie, chlorose
Peptonate de mercure	Peptones & albumines	Synthèse chimique	Syphilis

-(c)-Substances diverses

⁸⁶³ Hallion et Carrion, *Ste de Thérapeutique*, 24/12/1902 (Cité par Byla).

⁸⁶⁴ Sur Albrecht Kossel (1853-1927), Prix Nobel de Chimie, voir « Nobelprize.org ».

Voir aussi, Dastre, Albert « *La vie et la mort* », Paris, 1903, cité in Byla (1905) en ligne sur Gallica.

Quelques autres substances d'origine animale n'appartenant pas aux catégories précédentes ont un usage thérapeutique (Tableau 13).

Tableau 13 : Substances diverses d'origine animale à usage thérapeutique (Byla, 1905)

Produit	Source		Usage Thérapeutique/autre
Lécithine ⁸⁶⁶	Tissus nerveux, jaune d'œuf		Scrofule, rachitisme
Nucléines	Jaune d'œuf, rate		Etats dépressifs et infectieux
Glycogène	Foie, muscle		Diabète
Adrénaline	Surrénale	Extraction/purification aqueuse	Astringent/hémostatique
Sécrétine	Intestin		Agit à distance Sur la sécrétion pancréatique

Entièrement consacré aux médicaments biologiques, l'ouvrage de Byla est celui d'un pharmacien industriel avisé qui dresse un tableau complet de l'arsenal médicamenteux disponible où l'opothérapie n'est, cependant, guère mise en avant⁸⁶⁷, ce qui est pour le moins paradoxal car sa puissance potentielle et les conditions de sa mise en œuvre sont bien cernés.

On peut penser que Byla cherche plus à mettre en avant ses propres productions (ferments, plasma musculaire, même s'il ne l'avoue pas, que des produits coûteux dont ni la vente ni la conservation ne seraient assurées⁸⁶⁸.

V-3 Le développement de l'opothérapie industrielle

Ce développement est particulièrement visible lors de manifestations comme les Expositions Universelles (Paris, 1900, puis Bruxelles, 1910, San Francisco 1915) ou le Congrès

⁸⁶⁵ Pour des renseignements plus complets, voir « Byla, 1905, ax » en ANNEXE B2.

⁸⁶⁶ LECITHINE : « Corps gras défini, neutre, complexe, qui se trouve dans la substance cérébrale (substance blanche, 11p. 100; substance grise, 2,5), dans le sperme (spermatozoïde, 1,5) dans le sang veineux (hématies, 0,75; sang de la veine porto, 0,24; sang des veines sus-hépatiques, 0,29), dans le chyle (0,08), dans la bile de porc (Slrecker), dans les œufs et la laitance de carpe, dans le jaune d'œuf (0,90) (Gobley), etc., et dont la décomposition donne pour produits des acides oléique, stéarique, palmitique, phospho-glycérique; et de la névrine [base ammoniée] » (Litré 1905). Voir aussi DC.

⁸⁶⁷ Elle est traitée dans les dernières pages de l'ouvrage.

⁸⁶⁸ Ainsi dans son « Catalogue Général – Formulaire » de 1914, Byla précise que ses « [...cachets] opothérapiques encapsulés à digestion intestinale » ne se font que sur demande et ne doivent pas être conservés par le pharmacien. On pourra noter aussi la prise en compte dégradation stomacale des principes opothérapiques

International de l'industrie pharmaceutique de 1900⁸⁶⁹ qui se tient également à Paris au même moment⁸⁷⁰.

On sait l'importance des Expositions Universelles pour la promotion des produits de l'Industrie et du Commerce, en particulier au tournant du XIX^{ème} siècle⁸⁷¹ ; aussi, dans le contexte de l'époque - croyance dans le progrès technique et libre échange- n'est-il pas surprenant que les pharmaciens industriels participent à ces démonstrations de la puissance de l'Industrie et de la Technique où ils peuvent se faire connaître et, si possible, obtenir des médailles qui seront autant d'arguments de vente auprès du public⁸⁷².

Si les produits opothérapiques sont rarement leur cheval de bataille, ces produits sont présentés au milieu des remèdes - secrets ou non, *vide infra* - ferments, sérums et d'autres produits, plus surprenants à nos yeux, comme les produits photographiques⁸⁷³.

V-3-A L'industrie pharmaceutique et ses problèmes autour des années 1900

A cette époque, l'industrie pharmaceutique française⁸⁷⁴ plaide pour une libéralisation du commerce pharmaceutique mondial, dont elle est un protagoniste important : les exportations de médicaments représentant alors près de 2000t, et son meilleur client est l'Amérique du Sud (Leprince⁸⁷⁵ 1900, p.72). L'activité pharmaceutique est marquée par la montée en puissance

par la revendication de cachets à digestion intestinale, moins « dégradatrice ». On y trouve aussi des « *Extraits organiques [opothérapiques] injectables* » et des « *Osmolysés Byla (sucs organiques d'animaux sacrifiés)* ».

⁸⁶⁹ Pour les Comptes-Rendus des manifestations de Paris, voir Haller (1902), Leprince (1900).

⁸⁷⁰ Se tient également le 4^{ème} Congrès de Chimie Appliquée, dont le rapporteur est H. Moissan (1901). Ce texte contient quelques éléments intéressants l'opothérapie : (i) la mention d'un procédé de « concentration de jus » par congélation, technique qui sera très employée en opothérapie pour la conservation des organes ou la préparation d'extraits. (ii) le développement de l'industrie chimique des **fermentations** est également exposé et la mise en évidence d'un ferment soluble (diastase) **réducteur** dans l'organisme animal (section hygiène, chimie médicale & pharmaceutique, p.72) ce qui peut expliquer la présence de « **réductases** » dans l'ouvrage de Byla (1905). Sur Henri Moissan (1852-1907), Prix Nobel de Chimie, 1906, voir, p. ex. Lestel, 2008 ou Viel, 2006.

⁸⁷¹ Voir par exemple Schroeder-Gudehus, 1992.

⁸⁷² Voir note et lien (Julien, 1990) supra où la représentation du flacon de la musculosine Byla est surmontée d'une « auréole » de médailles.

⁸⁷³ Sur ce point, on se référera aux articles publiés dans la RHP, voir, p. ex., Cotinat Louis, Devaux Guy, Julien Pierre, Lefebvre Thierry. « *Question CCLX, Les pharmaciens, promoteurs de la pharmacie d'amateur en France ?* » In:RHP (1991), [79^e année], n°. 290, pp. 372-376. Lien :

http://www.persee.fr/web/revues/home/prescript/article/pharm_0035-2349_1991_num_79_290_3205 (17/05/13).

Selon une publication en ligne (site de l'ordre des pharmaciens) d'Angel (Michael) : « *Influence de la pharmacie sur les débuts de la photographie* » (01/2005) en 1902, les officines françaises représentaient un bon quart de la distribution des produits pharmaceutiques et étaient plus nombreux que les distributeurs spécialisés.

⁸⁷⁴ Au même moment se tient le « Congrès international de l'industrie et du commerce de l'industrie pharmaceutique de Paris » (rapport, Leprince, 1900) où l'on peut noter le rôle important joué par la famille Comar (cf notre mémoire de DEA) et du Président Fumouze (voir ANNEXE Biographique) dans les instances officielles, alors que P. Byla engagé, par son laboratoire dans « l'industrie opothérapique » en semble absent.

⁸⁷⁵ Sur Maurice Maximilien Leprince (1850- ap 1911), médecin et pharmacien, voir ABF; LEONORE.

des spécialités qui représentent un tiers et bientôt la moitié du chiffre d'affaire de l'ensemble des officines.

Cette expansion n'est pas sans poser des problèmes comme, p. ex. ceux de la législation - avec le sort des «*remèdes secrets*» (voir encadré), des brevets et des marques⁸⁷⁶ ou encore de la publicité qui, comme on l'a vu, hérissé fortement les médecins.

Les remèdes secrets : la définition d'un expert

Ce sont « *ces remèdes ni officinaux, ni magistraux et dont la formule n'a été ni achetée - et publiée par le Gouvernement - ni reconnue nouvelle et utile par l'Académie de Médecine [comme le prévoyait la législation]. La préparation, l'exposition et la vente en sont interdits. Mais le Gouvernement a cessé de requérir l'application de la Loi dans l'impossibilité où sont les pharmaciens de mettre au jour leurs nouveaux produits, car l'Etat a cessé de racheter les formules des remèdes secrets comme cela était prévu.*

[...] *Finalemment [selon la Jurisprudence, ne] sont considérés comme remèdes secrets [que] ceux dont la formule s'éloigne sensiblement de celle du Codex*»⁸⁷⁷.

Produits et marques pharmaceutiques : un état des lieux en 1905

Nous savons (et avons vu) qu'à défaut de pouvoir prendre des brevets, les pharmaciens ont tenté de protéger leurs inventions par l'intermédiaire de la loi sur les marques⁸⁷⁸. Il nous a donc paru intéressant de voir concrètement comment cela se concrétisait.

De fait, pour la période des origines à 1965, chaque déposant doit faire enregistrer sa marque, la « classe » (catégorie) à laquelle elle est affectée, ses coordonnées et ses « revendications » au greffe du Tribunal de Commerce dont il dépend⁸⁷⁹ ou au « *Conservatoire Impérial des Arts*

⁸⁷⁶ Sur ces points, voir encadré.

⁸⁷⁷ Leprince 1900, p 144.

⁸⁷⁸ La loi relative aux marques de fabrique et de commerce du 23/06/1857 est entrée en vigueur en 1858. Pour des points de vue plus contemporains sur la marque pharmaceutique, voir : Chauveau (2004), aussi CLAUDE FEISTHAUER Claudine, *LES MARQUES PHARMACEUTIQUES*, Th. Pharm ; Nancy. 1989. Sur l'usage de la marque comme garantie auprès du consommateur, voir aussi Chessel, Marie-Emmanuelle, *La publicité. Naissance d'une profession 1900-1940*, Paris, CNRS-éditions, 1998, p. 111-141 (cité in Chauveau, 2004).

⁸⁷⁹ Deux exemplaires de chaque marque devaient être remis au greffe du tribunal de commerce (selon le lieu de résidence du déposant, (pour les étrangers, le dépôt devant obligatoirement être fait à Paris), l'un des exemplaires restait dans le greffe, l'autre envoyé à l'administration en charge des brevets et des marques (dont l'intitulé et le rattachement ministériel a beaucoup varié au 19^e siècle). Les dossiers de brevets et les marques déposées devaient jusqu'en 1902 être envoyés pour archivage au CNAM. En 1902, l'office de propriété industrielle récemment créé a été rattaché au CNAM. Il en a été détaché en 1919 pour constituer un établissement autonome, dont l'INPI est aujourd'hui l'héritier. Les archives ont suivi la nouvelle administration en 1902 et sont donc conservées à l'INPI (Comm. personnelle V. Marchal, 29/05/13). Voir aussi, Emptoz, 2002.

*et Métiers*⁸⁸⁰ ». Ces informations sont rassemblées dans les fascicules annuels du Bulletin Officiel de la Propriété Industrielle⁸⁸¹.

Il existe une classe unique pour les marques de produits pharmaceutiques⁸⁸² et les produits opothérapeutiques n'y sont donc pas distingués.

Ne serait-ce que pour une seule année, identifier une marque d'un produit opothérapeutique se révèle comme une mission quasi-impossible, d'autant que le fabricant dépose une ou plusieurs marques pour « un produit pharmaceutique » qui ne sera peut-être jamais vendu sous ce nom-là⁸⁸³.

Pour cette seule année (1905) et pour la classe des produits pharmaceutiques et hygiéniques, on enregistre près d'un millier de noms de déposants (11 colonnes de 80 noms chacune).

Au total pour la période 1858 à 1965, l'INPI a enregistré 1 200 000 marques ! (chacune valable 15 ans renouvelables).

Cette industrie naissante est aussi marquée par une très grande diversité ou dispersion tant au niveau de la gamme de produits présentés que du nombre de « Maisons » qui se lancent dans l'aventure de la production de produits biologiques (pour ne parler que de ceux-là) et, contrairement à l'Étranger où les firmes pharmaceutiques sont des créations capitalistiques assez souvent liées à des sociétés chimiques préexistantes, l'industrie française, tant pour des raisons légales que de « mentalité » reste, en réalité, artisanale.

C'est ce que nous allons voir maintenant.

V-3-B Le cas de l'Exposition Universelle de 1900 (Paris)

-(a)- les produits biologiques représentés à l'Exposition Universelle de 1900

A. Haller consacre une centaine de pages de son rapport⁸⁸⁴ à « *la petite industrie chimique et produits pharmaceutiques* » où ces derniers sont répartis en quatre « sections » : « *médicaments chimiques* » ; « *principes immédiats* » (alcaloïdes et les glucosides,

⁸⁸⁰ Voir, p ex, <http://passionpeugeot.wifeo.com/les-logos-.php> (17/05/13).

⁸⁸¹ Pour chaque année, il existe : (i) une table alphabétique par nom de déposant, et pour la période (1884 - 1913) (ii) une table par classe remplacée depuis 1913 par une table alphabétique par nom de marque.

⁸⁸² Pour des exemples voir le dernier n° s (depuis 2012) de la *RHP*.

⁸⁸³ Ainsi, pour l'année 1905, le seul nom de déposant *Byla jeune* est référencé dans 3 pages du BOPI de l'année représentant 5 marques dont 4 sont manifestement destinées à éviter que des concurrents ne s'emparent de pseudo - homonymes. Ainsi après le nom de marque premier : Musculosine - bien connu - sont revendiqués : Musculozyne, Musilosine, Musculéine.

⁸⁸⁴ Le rapport qu'Haller (1900) consacre à cette mémorable exposition, comporte plusieurs tomes; la partie concernant l'industrie chimique et pharmaceutique occupe plus de 400 pages.

essentiellement d'origine végétale) ; « *produits physiologiques*⁸⁸⁵ » (ferments solubles, peptones, sérums et produits opothérapiques) ; « *produits galéniques* » (médicaments conditionnés présentés par les différentes Maisons), ce qui correspond, en gros, aux Spécialités pharmaceutiques.

- « *Les produits physiologiques* » : depuis **1880**, où l'on connaît déjà des ferments solubles comme la pepsine, la pancréatine, la famille s'est enrichie avec le découverte d'autres diastases comme la trypsine, ou encore, l'amylopsine et la stéapsine⁸⁸⁶.

Mais ce qui doit surtout retenir l'attention c'est l'apparition de la sérothérapie et bien sûr, de l'opothérapie⁸⁸⁷ qui concerne de nombreux extraits glandulaires⁸⁸⁸ qui ont, désormais, « *définitivement pris rang parmi les produits thérapeutiques* » (Haller 1900) et certains d'entre eux tiendront ce rang pour quasiment un siècle, comme nous le verrons.

- « *Les produits galéniques* » : le recensement établi par Haller permet d'avoir non seulement « *un aperçu des découvertes et perfectionnements* » comme il le dit mais, surtout, une bonne idée du nombre d'exposants et de la variété des produits présentés par des pharmaciens industriels (en fait des Maisons, terme alors convenu pour désigner nos « laboratoires ») pour qui les affaires sont les affaires et qui se doivent d'être présents au sein de cette manifestation et des suivantes qui vont se succéder à un rythme accéléré.

Ainsi pour satisfaire les praticiens de l'époque qui estimaient nécessaire d'administrer à leurs patients force toniques et autres reconstituants, l'industrie pharmaceutique se fait un plaisir de leur fournir des « *toniques et albumoïdes nutritifs*⁸⁸⁹ ». De même, dans « *l'hématogénèse* »,

⁸⁸⁵ Ces termes employés par Haller (1900) correspondent, grosso modo, à ceux de « *médicaments biologiques* » que nous empruntons à Byla (1905).

⁸⁸⁶ Respectivement amylase du pancréas et lipase (DC).

⁸⁸⁷ Dont les (pères) fondateurs sont, aux yeux de Haller, Brown-Séguard, bien sûr et aussi A. Gautier, (également cité par d'autres auteurs comme Guyotjeannin, 1993) peut être parce qu'il a suggéré des catégories chimiques pour les sécrétions internes (voir, supra Mossé, 1898) mais ce point n'a pu être complètement éclairci. Toutefois Armand Gautier a rendu hommage à Brown-Séguard dans un de ses ouvrages (cité, in Michel, 1991). De fait, un des précurseurs de l'opothérapie pourrait être le Dr [Audin-] Rouvière, fondateur de l'Athénée Royal, qui introduisit le fiel de bœuf en thérapeutique, en 1803 ; voir Anonyme (1929). Joseph Marie Audin-Rouvière (1764-1832) qui fit fortune avec ses pilules purgatives « *Grains de santé* » fut une des premières victimes de l'épidémie de choléra à Paris « *par suite de ses excès de table* » alors même qu'il était l'auteur d'un manuel : « *La médecine sans médecins ou Manuel de santé* », Paris 1794 qui connut pas moins de douze rééditions....(WBIS).

⁸⁸⁸ Qui sont disponibles soit sous des dénominations « génériques » (noms usuels dérivés de la glande ou du tissu) comme thyroïdine, l'ovarine, la cérébrine soit simplement, sous celles d'extrait (opothérapique) de prostate, intestin, poumon, testicule ou autres.

⁸⁸⁹ Accoler un nom vulgaire et un nom savant devait, sans doute, impressionner le lecteur ou le prescripteur. On peut noter que, dans de nombreux domaines non pharmaceutiques, cette « technique » est toujours bien présente....

sans doute pour éviter aux jeunes filles anémiées ou chlorotiques de devoir courir à l'aube aux abattoirs pour boire du sang frais, au moins trois produits différents sont présentés : l'hémoglobine, son produit d'oxydation : la Méthémoglobine ou à **l'inverse**, celui de sa réduction par le zinc. : l'Hémo.

Pour ce qui concerne les produits opothérapiques stricto sensu, nous rassemblerons les nombreux produits présentés dans deux tableaux en annexe, le premier pour les extraits thyroïdiens, le second pour les autres glandes ou tissus⁸⁹⁰.

-(b)- les firmes pharmaceutiques et leurs productions

De très nombreuses firmes tant françaises qu'étrangères sont présentes et nous donnons la liste en annexe⁸⁹¹, accompagnées de quelques indications sur la production de celles qui paraissent orientées vers les produits biologiques (ferments) et sucres glandulaires ou tissulaires.

Les firmes étrangères (Haller1900, pp 340 - 390) sont également nombreuses : ainsi, en Allemagne, les produits opothérapiques sont présentés, entre autres, par E. Merck à Darmstadt (Thyroïdine) mais de nombreux autres pays sont aussi représentés comme l'Autriche, la Belgique, les Etats-Unis, la Grande-Bretagne, la Grèce, l'Italie, la Hongrie, le Portugal, la Roumanie, la Russie, et même le **Salvador**.

V-3-C Les Expositions de Bruxelles en 1910 et de San Francisco (1915)

Dix ans plus tard, de très nombreux industriels tant français qu'étrangers sont présents à Bruxelles et, au moins, les firmes françaises le seront aussi cinq ans plus tard, à San Francisco⁸⁹².

-(a)-Les exposants français et l'opothérapie à Bruxelles (1910)

Parmi ces exposants, une douzaine est représentée à Bruxelles pour exposer des médicaments d'origine biologique comme on peut le voir dans le tableau en annexe⁸⁹³.

⁸⁹⁰ Voir « Haller, 1900, ax » en ANNEXE B2, voir aussi partie B2 (infra).

⁸⁹¹ Selon le site de la SHP (voir note infra). A la fin du XIXe siècle, on recense 473 établissements qui emploient 13000 personnes, 60% ont moins de 10 employés. Pour la liste des firmes représentées, voir annexe citée.

⁸⁹² Deux opus, consacrés aux exposants de la section « Arts Chimiques et Pharmaceutiques » à Bruxelles - dont l'un anonyme - sont disponibles : le premier (Anonyme, 1910, noté ici bxl) se présente comme un catalogue général des exposants français, le second (Trillat, 1911, noté ici T) recense les lauréats et récompenses obtenues. Sur [Jean] Auguste Trillat (1861-1941), voir note en ANNEXE biographique. Nous n'avons pas trouvé de documents sur les firmes étrangères à San Francisco (1915).

En se basant sur cette présence, on pourrait croire que peu de laboratoires commercialisant des produits d'origine animale, se consacrent à la préparation d'extraits glandulaires, ces produits n'étant guère proposés que par des maisons comme Byla⁸⁹⁴ ou Grémy et dans une moindre mesure Fumouze et Macquaire, les autres fabricants se limitant à des produits plus traditionnels et certainement plus facile à fabriquer comme les extraits de viande ou de foie de poisson, les ferments ou des produits « dérivés » comme les peptones et peptonates⁸⁹⁵, mais, dans les faits, il semble qu'un plus grand nombre de Laboratoires soit impliqué dans ce type de fabrication comme le montre la liste publiée par Gardette (1909), qui en recense une bonne vingtaine⁸⁹⁶ dont quelques-uns proposent une liste de « *produits opothérapiques* » qui recouvre une bonne partie des glandes endocrines que nous traitons par ailleurs⁸⁹⁷.

Néanmoins, comme l'écrit Trillat, des produits « innovants » peuvent apparaître comme les extraits de cerveau, de bile, ou d'œuf⁸⁹⁸ préparés à l'aide de « *dissolvants neutres* » proposés - sous le patronage de la *Société Chimique de France*⁸⁹⁹, - par un certain **Barrieni**⁹⁰⁰ ou encore des produits « *d'opothérapie végétale*⁹⁰¹ » comme

- les « *Intraits - extraits physiologiques complets de plantes fraîches stérilisées* » exposés

⁸⁹³ Voir « Trillat, 1910, ax » en ANNEXE B2.

⁸⁹⁴ Ce qui n'est pas pour nous surprendre.

⁸⁹⁵ D'autres firmes comme l'Institut Pasteur présentent des sérums et des vaccins mais nous n'avons pas retenu les présentations des rapporteurs à ce sujet dans le cadre de notre travail.

⁸⁹⁶ OPOTHÉRAPIE : Bov' Hepatic ,27 (n° de page) ; Choléine Camus 53 ; Comprimés Bayer, 57 ; Diasténine Grémy, 64 ; Ferments organiques Zévor, 94 ;Hémato-éthyroïdine , 129 ; Holos-Ther, 136 ; Ocréine Grémy, 191 ; Produits opothérapiques (p-o-)Bouty, 234 ;p-o- Carrion 235 ; p-o- Chaix, 236 ; p-o- Chevretin-Lematte ,240 : p-o- Flourens, 242 ; p-o- Fumouze , 243 ;p-o- Rémy, 245 ; p-o- Vigier, 246 ; Sperminum Poehl, 289 ; Sphérolines Moncour, 289; Sucs organiques Byla, 294 ; Tablettes de thyroïde Catillon, 299 ; Thyroïdine Couturieux 307, pour cette liste, voir lien (Gardette,1909) :

<http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k5834618r/f369.texte.r=zévor.langFR> (01/08/13). Sur les produits Camus, voir Laboratoires de la Choléine Camus à Moulins (Allier). (Gardette, 1912). Il existe une série de 12 cartes anciennes, sur les orchidées : collection Choléine Camus, probablement éditées par la pharmacie Darrasse Paris, lien : <http://www.kollectoo.com/listeannonce.php?rubrique=&type=0&debut=2500> (02/08/13). Sur le Laboratoire Carrion, voir : <http://www.shp-asso.org/index.php?PAGE=carrion> (id). Sur Chevretin-Lematte, voir Blondeau, 1998. Le Laboratoire Rémy était situé 8, rue de l'Orne, Paris, Moncour au 49, avenue Victor-Hugo, à Boulogne (Seine) et Couturieux au 57 av. d'Antin, Paris (Gardette, 1912). Voir aussi : « NOMENCLATURE DES FABRICANTS DE SPÉCIALITÉS » (Gardette, 1912), soit une trentaine de pages et près de 300 Laboratoires dont certains n'ont qu'une spécialité comme Camus., lien :

<http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k5834077j/f367.image.r=opothérapiques%20remy.langFR> (id). Sur Victor Gardette (1872-1941), voir notule BNF.

⁸⁹⁷ Voir partie B3 et « Gardette, 1909 » en ANNEXE B2.

⁸⁹⁸ Voir Trillat (id. p.350) extraits de **Cerveau** : cholestérine, cérébrine, cérébroïne, grisine, oléine, neuroprotéine ; **Bile** : biliverdine, bilirubine, cholestérine, oléine, biline, fieline ; **Oeuf** : chloestérine, huile d'œuf, ovine, tri - stéarine, chromatine (sorte de nucléine, DC), vitalline. Sur ces produits, voir Lambling, (1911). L'extrait de cerveau est préconisé depuis 1892.

⁸⁹⁹ Sur l'histoire de cette société savante, voir, p ex, Lestel 2008.

⁹⁰⁰ Dr en Médecine, *Préparateur* [Assistant] à la *Faculté de Médecine de Paris*.

⁹⁰¹ Si l'on s'en réfère à l'étymologie (opos : suc, dont dérive opium) rien n'interdit d'employer ce terme pour désigner des produits d'origine végétale. Sur ces produits, voir « Principes et méthodes de l'opoth. Végétale » sous l'item « Trillat, 1910 », en ANNEXE B2.

chez Dausse et Boulanger⁹⁰², et

- les « *Energétènes- sucs végétaux de plantes fraîches* » présentés, entre autres (?), chez *Byla* qui prétendent, grâce à de nouvelles méthodes, à représenter les principes actifs de la plante fraîche non dégradés par la chaleur ou les fermentations parasites.

-(b)-Les exposants étrangers à Bruxelles (1910)

Parmi les firmes pharmaceutiques représentées (Trillat, 1910, p.443), peu semblent exposer des produits opothérapiques; ce qui peut être lié à l'insuffisance d'informations disponibles⁹⁰³ ou au moindre intérêt du rapporteur : ainsi, on peut s'étonner que la **Grande-Bretagne**⁹⁰⁴ ne soit représentée que par deux firmes :

-*Brady & Martin Limited*⁹⁰⁵, de Newcastle qui présente des extraits animaux comme des solutions d'épinéphrine (adrénaline), des tablettes (et autres formes) de poudre d'os, de substance surrénale ou de thyroïde ainsi que du matériel de laboratoire.

- La célèbre firme *Burrough -Wellcome*⁹⁰⁶, Snow Hill à Londres qui est très présente, comme on va le voir et dont l'auteur remarque, entre autres, l'huile de foie de morue à l'extrait de malt (Kepler)⁹⁰⁷ et, sur le plan du matériel, la mallette de premiers secours⁹⁰⁸ mais semble surtout frappé par la présence mondiale de la firme avec ses bureaux à Shanghai, New-York, Montréal, Le Cap.

Pour l'**Italie**, on peut noter la présence de l'Institut de Sérothérapie Milanais (Vaccins, Sérums, Ferments) alors que, pour la **Belgique**, on ne relève aucune information concernant l'opothérapie.

-(c)- Une présence britannique à Bruxelles : le cas des Laboratoires Burroughs-Wellcome

⁹⁰² Sur les « intraits » et le Laboratoire Boulanger, Dausse et Cie, voir Ruffat, 1996.

⁹⁰³ L'origine animale des produits n'est, sans doute, pas systématiquement mentionnée.

⁹⁰⁴ Nous ne pouvons omettre la présence de l'Éditeur du célèbre *Martindale*, bible du monde médico-pharmaceutique anglo-saxon, distingué d'un Diplôme d'Honneur « The extra pharmacopeia ». Ce livre est toujours publié sous l'égide de la " Royal Pharmaceutical Society of Great Britain" contrairement au dictionnaire médical français Vidal qui est une entreprise commerciale. Pour un complément historique voir le site <http://www.bshn.org.uk/books.htm>.

⁹⁰⁵ Firme pharmaceutiques et d'instruments médicaux active de 1879 à 1986, voir les liens :

<http://collectionsonline.nmsi.ac.uk/detail.php?type=related&kv=80442&t=people> et

http://www.tomorrows-history.com/public_item.php?collection=82&item=11495&flag=C (07/12)

⁹⁰⁶ Pour une histoire de cette firme, voir Church, R. and Tansey, E. M. : "*Burroughs Wellcome & Co.: Knowledge, trust, profit and the transformation of the British pharmaceutical industry, 1880-1940*", Crucible Books, Lancaster UK, 2007 ou Tansey, E. M. : "Medicines and men: Burroughs, Wellcome & Co, and the British drug industry before the Second World War", ; *J R Soc Med* > v.95(8), pp 411-16, 2002.

⁹⁰⁷ On trouvera une annonce pour ce produit (avec beaucoup d'autres) sur le lien :

<http://www.collectionscanada.gc.ca/obj/029006/f2/nlc004029.241.pdf> (07/12).

⁹⁰⁸ Sans doute, ce que la firme appelle dans son guide « *la pharmacie portative* ».

Le guide Burroughs-Wellcome [B-W] pour le visiteur : une auto-présentation

Ce guide illustré qui se veut un « compagnon⁹⁰⁹ » pour le visiteur de l'exposition, ne manque pas de présenter les activités pharmaceutiques de la firme qui se place, selon ses dires, parmi les pionnières du travail de recherche pharmaceutique sur les substances animales, notamment par ses recherches sur la glande thyroïde grâce auxquelles les produits dérivés/retirés tiennent le haut du pavé dans le domaine de l'opothérapie, thérapeutique qui s'inscrit dans la continuité historique de l'ancienne médication animale renouvelée par les travaux séquardiens : « *Composés d'organes, de tissus, et excréments de mammifères, oiseaux, poissons, insectes ont occupé longtemps une place importante. [...] L'emploi sans cesse croissant aujourd'hui de substances animales est un résultat provenant, en grande partie, des recherches et de la **propagande** enthousiaste de **Brown-Séguard**, quoiqu'il faille admettre que cette propagande était poussée trop loin et manquait de dignité et de réserve* ».

Néanmoins, la mise en valeur par ce dernier⁹¹⁰ du rôle des sécrétions internes glandulaires, fait qu'aujourd'hui : « *on s'accorde à reconnaître qu'on peut, dans quelques cas, rendre à un organe tout ou partie de l'activité fonctionnelle qu'il a perdu en lui administrant des organes correspondants provenant d'un animal inférieur⁹¹¹ en bonne santé* ».

Mais si l'Opothérapie⁹¹², mise en œuvre chez B-W, a des racines anciennes, elle revendique d'orienter son travail sur les substances animales du côté **chimique** et **pharmacologique**⁹¹³ « *de sorte qu'elle [B-W] est arrivée à fabriquer [...] des produits **fixes** et **actifs** avec un succès remarquable et remarqué* ».

Parmi la production de B-W, quelques produits opothérapeutiques semblent le fer de lance de la firme comme :

--la « *Glande Thyroïde Tabloïd* ®⁹¹⁴ » qui contient au moins 0,2 % d'iode organique

--l'épinéphrine (adrénaline), retiré des surrénales, produit pour la **première fois** sous une

⁹⁰⁹ Au sens de « *companion* » en anglais, voir Burroughs-Wellcome, 1910.

⁹¹⁰ On peut remarquer dans ce texte, l'hommage appuyé fait à Brown – Séguard qui contraste avec la méfiance voire l'hostilité avec laquelle ses premiers travaux ont été accueillis Outre - Manche (voir supra).

⁹¹¹ On notera ici le terme « animal inférieur » pour désigner celui chez qui on prélève l'organe, comme une sorte de justification à cette pratique.

⁹¹² Que l'on appelle également, organothérapie, médication animale ou thérapeutique glandulaire,

⁹¹³ C'est aussi le point fort de l'industrie allemande

⁹¹⁴ « Tabloïd » désigne ici le terme déposé par B-W pour comprimé, voici ce qu'on peut lire sur le site de la « *Wellcome Fondation* » : « *in 1884 Wellcome registered the trademark 'Tabloid' to denote Burroughs Wellcome & Co.'s compressed medicines - and the name became synonymous with the unique quality and precise measurements of the company's products.* » Des coffrets en contenant furent distribués à titre publicitaire aux personnalités de l'époque et eurent un grand succès auprès des voyageurs (2009).

forme **sèche**, soluble et **active**⁹¹⁵ (Hemisine ®⁹¹⁶).

Mais la firme propose aussi des produits d'origine animale, plus passe-partout, comme des produits en suppositoires⁹¹⁷, du vin ferrugineux à l'extrait de viande maigre de bœuf⁹¹⁸, de la moelle d'os; des produits en ampoule de verre pour injection hypodermique⁹¹⁹, une spécialité à base d'hémoglobine, de pepsine, de pancréatine, d'extrait de viande de bœuf et de fer, dans la pure tradition de la pharmacie française, une solution d'extrait de malt⁹²⁰ dans l'inévitable huile de foie de morue, sans oublier, et c'est important à l'époque, les sérums thérapeutiques⁹²¹ (BW 1910, p.65).

Enfin, B-W propose aussi bien des produits photographiques⁹²² que du matériel comme d'inattendues pharmacies portatives.

Sérums, « anti-sérums » et vaccins : une mise au point

On a vu que tant les médecins comme Carnot que les pharmaciens industriels considéraient la sérothérapie comme une activité connexe de l'opothérapie, souvent évoquée dans les ouvrages consultés et quelque fois par nous-mêmes : le texte de Dale⁹²³ (1910) précise quelques points importants, dans le contexte de l'époque, que nous exposons ici sans chercher à faire le lien avec l'état de nos connaissances au XXIème siècle :

A- Sérums et anti-sérums : ils s'obtiennent à partir du sérum d'un animal préparé, le cheval :

-Les « *anti-sérums* » sont des sérums antitoxiques, obtenus en immunisant (par injection à doses progressives) des chevaux contre les micro-organismes produisant des « *toxines solubles* » (cat. 1), alors que, dans le cas des « *sérums antibactériens* », il n'y a pas production

⁹¹⁵ On notera ici, avec intérêt, le pragmatisme de l'invention revendiquée par B-W.

⁹¹⁶ Cet extrait est présenté comme celui de la « *moelle* » (*sic*) de la *glande surrénale* (Hemisine, R), présenté en flacon de 5 ou 10 cm³, bouché à l'émeri, accompagné d'une dose de 0,23 g de chlorure de sodium, permettant de préparer une solution saline « normale », pour servir de diluant.

⁹¹⁷ On connaît pourtant l'opposition des anglo-saxons à cette forme galénique purement gauloise, mais nous sommes en Belgique ! Cette prévention existe toujours et il est recommandé de ne pas prescrire de suppositoires aux patients états-uniens, se présentant à l'Hôpital américain de Neuilly : voir Beth, B. et al. « *Prise en charge des touristes étrangers malades à l'Hôpital américain de Neuilly* », 3ème journée biennale de Médecine des voyages (Manuscrit Accepté le 17 décembre 1998) en ligne sur le site « <http://www.pathexo.fr/documents/articles-bull/1998/1998n5/T91-5-1977-SMV5.pdf> » (2009).

⁹¹⁸ Est-ce un concurrent potentiel du vin de Porto cher aux britanniques ? Sur les vins médicinaux, voir Flahaut, Jean : Vins médicinaux: Hélène Autissier épouse Sommet, Les vins médicinaux en pharmacie. *Revue d'histoire de la pharmacie*, 1995, vol. 83, no 304, p. 88-88.; aussi RIVIÈRE, Aurélie. *Les vins médicinaux*. 2005. Thèse de doctorat.

⁹¹⁹ Produit dont la dénomination est alors suivie, du terme « *Vapsole* » - marque déposée - comme on l'a vu pour « *Tabloïd* ».

⁹²⁰ Qui est aussi présent dans d'autres spécialités, et ce n'est peut-être pas un hasard au pays des amateurs de Whisky !

⁹²¹ Voir encadré. B-W est la ou l'une des premières à avoir fabriqué le sérum antidiptérique de façon industrielle et à bas coût et tient à le signaler (Site Wellcome Fondation).

⁹²² Comme c'est aussi le cas en France, voir note supra.

de ces « *toxines solubles* » (cat. 2).

-Dans la première catégorie, on trouve les sérums, antidiphthérique, anti - venin, antitétanique.

-Pour obtenir les « *sérums antibactériens* » (2ème cat.), on injecte à des chevaux des doses graduées de cultures **stérilisées** de divers organismes ne produisant pas de « *toxines solubles* » : c'est le cas des sérums anti-streptococciques.

Outre ces sérums et anti-sérums, B-W produit des tests de séro-diagnostic et des endotoxines (toxines qui ne diffusent pas dans l'organisme).

B- pour les vaccins (bactériens) : on ne fait pas appel à un animal intermédiaire car la vaccination, précise la firme, également active dans ce domaine, consiste à injecter aux malades de très petites doses d'une culture stérilisée de l'organisme qui l'attaque.

-(d) : une nouvelle problématique : Les Laboratoires et la Recherche : le cas Wellcome

Sans vouloir entrer dans la problématique de l'historique des relations entre Recherche et Industrie⁹²⁴, il semble bien qu'à l'époque, peu de firmes pharmaceutiques se vantent de la présence en leur sein d'équipe de chercheurs et dans son historique officiel, Burroughs Wellcome insiste sur le dédain des chercheurs « académiques » pour l'industrie⁹²⁵, alors qu'au contraire, Henry Wellcome⁹²⁶ co-fondateur de la firme, par une démarche tout à fait originale, s'efforce de les intégrer.

C'est ce qui explique, sans doute, que B-W profite de sa présence à cette Exposition, non seulement pour faire connaître, sur le continent, ses productions, mais aussi l'ensemble de ses activités, et en particulier celles de Recherche, orientée vers les « bio-médicaments » : sérums (et « *anti-sérums* »), vaccins (vaccins bactériens)⁹²⁷ et produits d'opothérapie⁹²⁸ (Dale, 1910).

⁹²³ Sur Henry H. Dale (1875-1968) qui aura le Prix Nobel, en 1936, voir, p ex EU ou le site « Nobelprize.org »

⁹²⁴ Pour le cas de Rhône – Poulenc ou de l'Institut Pasteur, voir bibliographie.

⁹²⁵ “Today, people recognise that research is a natural accessory to the manufacture of pharmaceuticals. But in the 1890s scientists were disdainful of the drug industry and urged graduates to steer clear of it if they wanted to preserve their professional reputations. This attitude was perhaps understandable because in the days before antibiotics and chemotherapies pharmacists could do very little for patients. However, Henry Wellcome was about to change the scepticism with which researchers regarded his trade” in “Henry Wellcome's Physiological and Chemical Research Laboratories,” Bailey, Penny, 2 Decembre 2008, en ligne: <http://www.wellcome.ac.uk/about-us/history/wtx052313.htm> (31/07/13).

⁹²⁶ Pour une biographie de cet américain (1853 - 1936), émigré en Grande Bretagne, voir, p ex, le site « Wellcome Trust, history » et note Bailey, Penny, supra.

⁹²⁷ Voir encadré.

⁹²⁸ Ainsi B-W a mis au point un extrait de glande pituitaire dont le principe actif est encore inconnu.

-(e)- La représentation française à L'Exposition Universelle Internationale de San Francisco (1915)

A cette époque où l'industrie pharmaceutique française exporte beaucoup⁹²⁹, il n'est guère surprenant que les firmes nationales soient, comme le montre le rapport de F. George (1916), bien représentées⁹³⁰ dans les expositions d'outre-Atlantique comme celle de San-Francisco, même si cette participation a dû être perturbée par l'entrée en guerre du pays.

- **la polypharmacie : une passion française ?** : L'examen de la composition des produits présentés révèle que, dans le droit fil du concept traditionnel de la pharmacie française, la composition des médicaments opothérapiques se complexifie et que les extraits d'organes se mêlent à des produits végétaux dans l'idée qu'on en augmente ainsi l'efficacité et pallie les effets adverses (polypharmacie)⁹³¹.

- **de nouvelles méthodes** : c'est à cette époque que **Patein**⁹³² met au point des méthodes de préparations et d'isolement, à partir de liquides physiologiques humains (urine) ou équins (sang) de matières albuminoïdes ou autres (sérums, plasma, fibrine) qui accroissent la gamme des produits d'origine animale et humaine) disponibles pour le praticien.

V-4 De l'animal à l'organe et au liquide organique : une « chaîne » à maîtriser

-(a)- Choix et préparation physiologique des animaux

Il est préférable de sélectionner des espèces courantes : bovin, ovin, porc mais de rejeter le cheval, le plus souvent abattu en trop mauvais état. Pour quelques organes, certaines espèces sont préférables comme le mouton pour la thyroïde (plus riche en « principe actif » thyroïdien, la brebis pour l'ovaire, le veau pour les surrénales (celles de bœuf étant souvent

⁹²⁹ Ce qui est un signe de la compétitivité des entreprises dont la qualité est reconnue : ainsi, le rapporteur, Fernand George - ici G- précise - mais sans en expliciter les raisons - que la « *section française* » a été placée, dans sa totalité « *Hors Concours* », ce qui est vraisemblablement lié à une telle reconnaissance. F. George a rédigé, pendant la 1^{ère} guerre un rapport sur l'industrie chimique et pharmaceutique de l'époque. Comme on peut le penser, de nombreux exposants étaient déjà présents à Bruxelles (*cf supra*): aussi nous n'avons enregistré ici que les principales modifications par rapport à nos commentaires sur « *Bruxelles 1910* ».

⁹³⁰ Voir tableau « *George, 1916, ax* » en ANNEXE B2

⁹³¹ Cela rendra de plus en plus difficile, le classement des médicaments opothérapiques par type de glande, comme nous l'avons fait jusqu'ici.

⁹³² Gustave Constant Patein (1857 -1928) est à l'époque Pharmacien-chef à L'hôpital Lariboisière.

peu saines), le porc pour le foie.

On choisit des animaux adultes, excepté pour le thymus - qui disparaîtrait à l'âge adulte⁹³³ et les organes sexuels mâles, à cause de la pratique de la castration.

D'après Gilbert et Carnot (1898, p.3), on peut « conditionner » les animaux pour améliorer la qualité de l'extrait glandulaire en :

- développant au maximum l'organe à prélever, au besoin au moyens d'injections⁹³⁴, comme cela se fait en bactériologie (toxines) ou en sérologie; pour le foie, des essais seraient en cours pour stimuler la fonction antitoxique par injections de viandes « pourries »;

- en exaltant la fonction sécrétoire ; pour les surrénales : injections de sang d'animaux «*décapsulés*».

Enfin et dans l'idéal, il faudrait prélever l'organe au moment où la sécrétion est la plus intense⁹³⁵ ... mais, vu les conditions de prélèvement dans les abattoirs, on peut douter que cette recommandation ait été appliquée.

-(b)- Conservation des glandes et extraits glandulaires au « Laboratoire »

L'organe récupéré dans les boucheries et abattoirs doit être conservé mais avant la création d'un « réseau » lié à la mise en place de la congélation⁹³⁶ (en France seulement, dans les années 40), c'est le pharmacien qui s'en charge mais avec des moyens qui ne semblent pas, alors, à la hauteur des enjeux⁹³⁷.

Pour tenter de pallier les difficultés liées à l'apparition de ptomaines ou à l'emploi de conservateurs chimiques plus ou moins toxiques, Gilbert & Carnot (1898) proposent leur propre méthode⁹³⁸ dont le principe est « *l'addition [à la glande ou à l'extrait] de substances antiseptiques toxiques, que nous ferons entrer ultérieurement en combinaisons inoffensives* » (*id.*).

De fait, l'organe, prélevé sans précautions particulières à l'abattoir, sera finement broyé avec du sable puis mis à macérer dans de l'eau acidulée (chlorhydrique) ; à la fin de la macération, on neutralisera le macérat par une solution sodique à 10 %. On obtient, ainsi, une solution

⁹³³ En fait, « *il commence à s'atrophier à la puberté et cette involution se poursuit à l'âge adulte* » (EL, 2013 ; en ligne)

⁹³⁴ Dans un autre ouvrage (Carnot, 1898), Carnot revient sur ce point et écrit qu'on peut « *entraîner la glande par une gymnastique graduelle* » en provoquant une hypertrophie de façon à « *exalte[r] la fonction [...de la glande] dont on veut utiliser ensuite les extraits* », ainsi : des injections de doses croissantes de glucose entraînaient une augmentation de la glycogénie du fer et celles de doses croissantes de sels d'ammoniaque, un accroissement de la fonction uréopoiétique.

⁹³⁵ Cette recommandation figurait toujours dans certains traités de la fin du XXème siècle ...

⁹³⁶ Ce qui n'empêche pas les fabricants de recourir à l'importation d'organes congelés.

⁹³⁷ Ce point sera développé par la suite.

d'extrait à 10 % qui dissout les globulines. La filtration aseptique, par un des moyens usuels, est, alors, beaucoup plus facile.

-(c)- les problèmes de la stérilisation des extraits liquides

En passant en revue les différentes méthodes possibles, Carnot et d'autres en pointent les inconvénients :

- d'une façon générale, l'exposition à la chaleur tend à diminuer l'activité de l'extrait,
- la filtration sur une bougie poreuse appropriée est laborieuse, longue, peut retenir (ou retient) une partie non négligeable des précieux principes mais est facilitée si l'on opère vers 40°C,

- l'emploi de gaz carbonique - préconisé par certains - conduit à une stérilisation insuffisante.

Néanmoins, en opérant dans des conditions définies, plusieurs méthodes restent possibles (Carnot, 1910) :

-la stérilisation peut se faire, à l'autoclave (20 mn à 120° C), par tyndallisation (chauffage par intermittence⁹³⁹), pasteurisation (chauffage jusqu'à 80° C, efficace mais non durable), ou chauffage à sec vers 150-180° C des produits préalablement desséchés dans des conditions telles qu'on altère pas la qualité des produits.

-« **la tyndallisation chimique** » (ajout d'acide chlorhydrique puis neutralisation à la soude, voir supra) reste une alternative possible mais les spores ne sont détruits que lors d'un passage intermédiaire à l'étuve mais alors, en cas d'administration par ingestion, une dialyse sera nécessaire pour éliminer le sel, ce qui n'est pas utile pour la voie par injection car on peut opérer à la concentration du sérum physiologique soit 7 à 8 %.

Par cette méthode, on conserve les propriétés de l'extrait en ayant une asepsie absolue

-l'ajout d'antiseptiques reste une solution fort peu satisfaisante même si cette addition de produits plus ou moins nocifs sinon toxiques (chloroforme, toluène) reste préférable à la putréfaction mais cette méthode ne convient pas pour les liquides injectables qui doivent être aseptiques. L'emploi de solutions glycinées, préconisées dès les débuts, diminuent le risque mais n'est pas une garantie.

⁹³⁸ Qu'ils appelleront par la suite « tyndallisation chimique ».

⁹³⁹ Les spores non tués au premier passage se développent et sont tués au second, id pour le troisième et dernier passage (auteurs).

VI- L'opothérapie à la veille de la première guerre mondiale

Après sa contribution remarquable au Congrès de Montpellier (1898), P. Carnot continue à s'intéresser à l'opothérapie comme en témoigne son important ouvrage (600p), paru en 1910 : « *Médicaments animaux, l'opothérapie* » (Carnot, 1910) qui, s'insérant dans un vaste ensemble qu'il codirige⁹⁴⁰, dresse un tableau complet de l'opothérapie dans les premières années du XXème siècle et nous offre une possibilité de conclure, pour cette période, les travaux que nous venons d'évoquer.

Mais si, comme on le verra, la présentation de Carnot est relativement claire et précise, elle ne doit pas faire oublier qu'un certain nombre de concepts sont encore assez fluctuants voire détournés comme on peut le voir dans les exemples ci-après :

Ainsi, partant de l'idée que, comme on vient de voir, les organes à sécrétion interne peuvent avoir deux types d'action :

- « *neutralisation des poisons résultant du métabolisme normal*,
- *excitation de l'activité cellulaire affaiblie* », (Mossé (1898), certains auteurs ont pensé que les sécrétions internes auraient un effet favorable sur les infections comme elles l'ont dans la

⁹⁴⁰ Emblématique par son importance encyclopédique, ce traité dit « *Bibliothèque de thérapeutique* » qui mobilise une centaine de collaborateurs sous la direction de A. Gilbert et de P. Carnot, comporte 28 volumes répartis en trois séries : en effet comme l'indique Carnot dans sa préface, la Thérapeutique est la conclusion et la synthèse de la médecine et s'articule en trois volets : (a) les agents thérapeutiques (14 vol.) dont les médicaments : chimiques (de synthèse) ou d'origine végétale, animale (3 vol. opothérapie, médication microbienne et histopoïétique), (b) les médications (3 vol.) qui agissent sur les symptômes, (c) les traitements (11 vol.) qui agissent rarement sur les causes (pathogénies) et qui consiste le plus souvent en une série de médications symptomatiques. On peut également signaler que dans l'imposant traité de « *thérapeutique clinique* » (2ème édition (1923) et la 3ème (1926) posthumes) de 1500 pages qu'il a dirigé dont 460 sont consacrées aux « *agents thérapeutiques* », classés par voie d'administration, Martinet distingue, lui aussi, l'opothérapie « vraie » (glande à sécrétion interne et externe) en rédigeant un bref résumé pour chaque glande et les techniques apparentées (sérothérapie, vaccinothérapie, bactériothérapie). On soulignera aussi, car cela renvoie à une problématique actuelle que Martinet estime que, parmi tous les agents, seuls une vingtaine sont indispensables et « font » la quasi-totalité des maladies alors même que sur la période 1907-1917, l'innovation thérapeutique reste faible avec seulement **cinq médicaments** nouveaux apparus. Sur **Alfred Martinet** (1868-1922), voir BIUM.

lutte contre l'auto-intoxication mais, dans la pratique clinique, les différents essais ne sont guère concluants⁹⁴¹.

Mais même à la veille de la première guerre mondiale, le concept d'opothérapie peut être détourné : ainsi, dans ses « *Etudes d'endocrinologie*⁹⁴² » (1913) le Dr Naamé émet l'hypothèse que tant les affections microbiennes comme le choléra que d'autres non microbiennes comme l'épilepsie ou autres « représentent » une insuffisance glandulaire pure (une hypoparathyroïdie pour l'épilepsie) ou complexe (hypothyroïdie et hypo-ovarie pour la grossesse) que l'on doit combattre par un traitement opothérapique adapté ce qui l'amène, p. ex. à prétendre soigner le choléra⁹⁴³ (et le mal de mer !) par l'adrénaline, l'épilepsie par la parathyroïde et la thyroïde, les « *envies de grossesse* » par la thyroïde et l'ovaire). Cible d'attaques de ceux qui pointent des recherches, Naamé reste persuadé que les produits physiologiques retirés des glandes vasculaires sanguines et commercialisées par des firmes telles que Byla, Carrion, Clin, Parke-Davis⁹⁴⁴, sont l'avenir de la médecine à tel point que, dans un second opusculé, Naamé (1919) prétendra que le cancer est dû à un dysfonctionnement de la genèse (rapport entre la cytopoïèse et la cytolysé) des cellules, genèse dont le bon fonctionnement est contrôlé par une sécrétion « seconde » de chaque glande endocrine. Aussi, une opothérapie appropriée comme celle fourni par les laboratoires Carrion⁹⁴⁵, associée à une bonne hygiène de vie, permet de compenser l'usure de la glande et d'éviter l'apparition du cancer...

Traitements des maladies par les ferments

Les essais de traitement de la tuberculose animale et du cancer⁹⁴⁶ (avec dans ce dernier cas 18 guérisons, persistant plusieurs années, sur 60 cas, soit une efficacité de quasiment 30 % !) par de la « *levure de bière* », considéré comme « *un ferment thérapeutique* », ce ferment étant

⁹⁴¹ On se reportera également aux travaux présentés en partie A.

⁹⁴² Dans le contexte de l'époque l'emploi du terme « endocrinologie » semble si peu fréquent qu'il mérite d'être signalé.

⁹⁴³ Selon une source, Naamé est présenté comme « *l'auteur du traitement du choléra par l'adrénaline, méthode devenue classique* ». Pour le mal de mer, il faut aussi porter une ceinture abdominale.

⁹⁴⁴ Sur le laboratoire Clin, voir Marchand (2003). Sur Parke-Davies, voir partie C, sur les autres, voir, notes supra.

⁹⁴⁵ L'auteur paraît tellement sûr de sa méthode qu'il se propose d'ouvrir une clinique pour mettre en œuvre cette méthode.

⁹⁴⁶ Sur ce point, voir par exemple: « *A Monsieur Pasteur. Ferments thérapeutiques* », Backer, Félix de (Dr), Paris, 1894, lien :

<http://www.europeana.eu/portal/record/9200103/D1B6668F6F96A904FBB8BA4BE39D4C922F6B8A.html> (24/02/13). Le Dr Félix de Backer, né en 1851, est l'auteur d'une quinzaine d'ouvrages médicaux.

défini comme un être organisé monocellulaire (F. de Backer, cité in Roth, 1897).

On peut également noter les travaux préliminaires fondés sur la théorie d'Ehrlich⁹⁴⁷ menés par A. von Wassermann⁹⁴⁸ et T. Takati de l'Institut d'Hygiène de Berlin :

L'idée de Wassermann est que les éléments, dont proviendraient, selon la théorie d'Ehrlich, p ex. l'antitoxine du tétanos, doivent préexister dans la moelle normale et saine. Ainsi, d'après cette théorie, l'injection « *d'une émulsion de moelle d'animal sain devrait donc conférer une immunité artificielle* » par une sorte de neutralisation de la toxine au contact des dits éléments, préservant ainsi le Système Nerveux Central des atteintes toxiques. Or, justement, des expériences menées sur deux cents souris blanches, montrent que les injections de « *moelle et de cerveau d'animaux normaux [sains] : homme, cobaye, lapin, pigeon* » (Mossé, id) non seulement neutralisent la toxine tétanique, comme attendu, mais exercent encore une action thérapeutique sur les animaux intoxiqués avec la toxine tétanique.

Ces essais et un autre conduit sur le même principe pour le choléra, aurait pu ouvrir une voie nouvelle pour l'opothérapie... mais cela n'aboutira pas⁹⁴⁹.

-(a)-la contradiction mortelle de l'opothérapie

C'est sans doute sa double formation de « scientifique » et de médecin qui incite Carnot à souligner la « *contradiction mortelle* » que porte en germe l'opothérapie car si celle-ci est en train d'acquiescer « *une base rigoureuse et définitive* » (C,1910, p.1), son avenir peut paraître quelque peu incertain dans la mesure où le jour « *où [...la] constitution chimique [... du principe actif] est connue et où on peut le préparer par synthèse* », ce dernier quitte le domaine de l'opothérapie pour rentrer dans celui de la chimiothérapie⁹⁵⁰.

Toutefois, en réalité, la plupart des produits connus sont très particuliers tant en nature qu'en mode d'action et l'opothérapie reste « *une branche très particulière de la Thérapeutique qu'il*

⁹⁴⁷ Dans cette théorie, Ehrlich « *attribue l'intoxication produite par les toxines spécifiques à une combinaison du poison bactérien avec les parties constituantes des cellules de certains tissus. L'antitoxine, contenue dans le sang, dériverait des éléments directement atteints, détruits au cours du processus d'immunisation, puis régénérés* ». Ainsi, dans le tétanos, le **poison** se combinerait avec les cellules de la moelle normale et les propriétés du sérum **antitoxique** seraient dues au passage dans le sang des cellules détruites et dissoutes (Mossé, id, 56). Sur « *l'histologiste, bactériologiste, biochimiste et pharmacologiste allemand* » Paul Ehrlich (1854-1915), Prix Nobel en 1908, voir BC1963.

⁹⁴⁸ Sur le microbiologiste et sérologiste allemand August von Wassermann (1866-1925), voir *Encycl. Britt.*

⁹⁴⁹ Néanmoins, on signalera que, dans un autre contexte, J. C. Bayle publiera un article tendant à démontrer les effets favorables des injections d'extraits, en particulier, de rate sur les maladies infectieuses : « *La splénothérapie de la tuberculose* », Tours, imprimerie tourangelle, 1931.

⁹⁵⁰ C'est le cas de l'adrénaline.

convient de traiter à part [...] car les produits animaux naturels ou provoqués, fabriqués par l'organisme en vue d'un but fonctionnel précis et avec les ressources infinies de la nature vivante [...] ont une toute autre portée physiologique et sont autrement actifs en thérapeutique que les produits chimiques artificiels ou végétaux dont aucune finalité n'explique l'action sur l'être vivant⁹⁵¹» (C, p.13). Aussi peut-on penser que, malgré les travaux accumulés depuis près de 20 ans, **l'opothérapie reste à l'aube de son développement.**

Le concept d'endocrinologie

C'est à cette époque que certains auteurs mettent⁹⁵² en exergue, la constitution de l'endocrinologie « Science » des glandes à sécrétion interne en tant que branche (ou rameau) du savoir médical, basée tant sur des données et des concepts d'ordre clinique (séméiologique, thérapeutique, étiologique) que relevant de l'ordre du laboratoire (anatomo-pathologie, chimie, physiologie, expériences sur les animaux dont le rôle fondamental est ainsi reconnu).

-(b)- l'animal en opothérapie

D'une façon générale, en opothérapie, on utilise, dans la grande majorité des cas des **animaux « non préparés »** c'est-à-dire n'ayant pas subi de traitements préparatoires particuliers; en ce cas, on peut soit :

- collecter certains produits contenant des éléments spécifiques pour un usage essentiellement alimentaire ou diététique : œuf (lécithine), laitance, œufs de poisson (nucléines), muscle (zomothérapie⁹⁵³), cervelle, thymus, intestins⁹⁵⁴,
- recueillir les sécrétions externes glandulaires comme la bile ou le suc gastrique,
- ou surtout utiliser **les sécrétions internes** (voir infra).

Dans quelques rares cas, on utilise des « **animaux spécialement préparés** »⁹⁵⁵ où l'on distingue deux méthodes :

⁹⁵¹ On voit ici que Carnot reste imprégné du concept de la « natura medicatrix » et de la pensée vitaliste.

⁹⁵² Léopold-Lévi et al « *Endocrinologie. Nouvelles études sur la physio-pathologie du corps thyroïde et autres glandes endocrines* » (Paris : Douin, 1911), voir aussi Naamé, 1913.

⁹⁵³ Dans ce cas, on utilise essentiellement le cheval, d'ordinaire exclus de l'opothérapie.

⁹⁵⁴ Sur cet aspect, voir le volume « *régimes alimentaire* » de Labbé, Marcel (1910) dans cette même Bibliothèque de thérapeutique.

⁹⁵⁵ De tels animaux qui ont subi divers traitements préalables, sont, surtout utilisés dans les thérapeutiques **anti-infectieuses** ou **antitoxiques** : vaccin anti-staphylococcique (travaux de Ch. Richet et J. Héricourt, 1888), sérum antidiphthérique (travaux de E. Roux et L. Martin, 1891-1894) ou faisant appel à des agents cellulaires spécifiques comme les **cytopoïétines** ou à l'inverse les **cytolysines** (Voir, Carnot, 1911). Sur Charles Richet (1850-1935) et

- **l'entraînement fonctionnel**⁹⁵⁶ comme la stimulation de la production de moelle osseuse par des saignées répétées, l'infection préalable de l'animal ou l'usage d'organes en période fœtale ;

- le **traitement chirurgical** comme le recueil de suc gastrique sur des animaux vivants (méthode de Hepp ou Frémont⁹⁵⁷) ou l'exérèse d'organe (animaux éthyroïdés).

-(c)- La problématique des organes

Comme la quasi-totalité des auteurs rencontrés jusqu'à présent, Carnot recommande de commencer le processus de fabrication du produit opothérapique par la collecte d'organes frais, aussi proches que possible de l'état vivant, leur pulpage et leur mise en macération.

L'idéal reste l'administration extemporanée de l'organe au patient mais ce n'est pas toujours réalisable, de plus les produits sont alors « [...] *dénués de l'auréole psychique et du prestige qui accompagne tout médicament bien présenté et qui ajoute à la valeur thérapeutique [...]* Acheter chez le tripier et non chez le pharmacien, n'est pas aussi indifférent qu'on pourrait le croire à son effet thérapeutique⁹⁵⁸ ».

Finalement comme le reconnaît Carnot (1910, p.47), « *il faut souvent utiliser des préparations bien faites, se conservant assez longtemps, rigoureusement pesées et dont on connaît, à peu près l'équivalent thérapeutique* », c'est-à-dire le poids en glande fraîche qui reste l'unité de prescription thérapeutique.

On peut aussi penser utiliser aussi des « *organes conservés* » mais c'est délicat : les produits opothérapiques ne peuvent guère être stérilisés par les procédés usuels de la chaleur car, à quelques exceptions près comme la bile, l'adrénaline, la thyroïdine (controversé) ou la sécrétine thermostables, ces produits sont thermolabiles, ou par l'ajout d'antiseptiques qui

Jules Héricourt (1850- 1938), voir notes supra et aussi : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3225845> (24/07/13). Sur Emile Roux (1853-1933), voir <http://www.pasteur.fr/infosci/archives/rou0.html> (07/12); sur Louis Martin (1864-1946), voir <http://www.pasteur.fr/infosci/archives/mar0.html> (id).

⁹⁵⁶ Certains auteurs recommandent la « *mise en charge* » des animaux mais cette situation idéale est pratiquement irréalisable du fait des conditions de collecte. Dans le cas **de l'opothérapie testiculaire**, si « *on a beaucoup souvi des recommandations séquardiennes invitant à l'auto-opothérapie par une excitation forte non suivie d'éjaculation, c'est à cette période que l'activité sécrétoire du testicule et la résorption de sa sécrétion interne paraissent exaltées* » (Carnot, 1911, p 38). A noter que « l'auto-opothérapie » sera ré-inventée dans les années 1930, sous des formes assez surprenantes.

⁹⁵⁷ Sur ces méthodes, voir infra. Sur les travaux (une dizaune de publications) de Maurice Hepp, (1869-ap 1930) voir notamment Hepp, 1930 ; Darlay, 1913, aussi Frémont, Victor, *La gastérine : suc gastrique animal*, 1902, auteur crédité de plus de 20 publications.

⁹⁵⁸ On a beaucoup critiqué Brown-Séguard en arguant que les effets rapportés n'étaient dus qu'à la suggestion, il est remarquable que 20 ans après, cet effet suggestif soit considéré comme une sorte de plus-value thérapeutique. On se rappelle aussi que d'autres auteurs insistaient sur le dégoût qu'inspiraient les produits frais à des patients pusillanimes.

contaminent le produit. De plus, outre les risques d'altérations, les produits conservés coûtent plus chers, ce qui amène à réduire les doses et donc l'efficacité du traitement⁹⁵⁹.

-(d)- redéfinitions et nouveaux concepts

Sécrétions internes. Carnot les classe en **cinq catégories** :

- les **sécrétions directement actives** comme c'est le cas pour la thyroïde et les surrénales,
- celles excitant les glandes **similaires** : ce sont les stimulines homologues où, en quelque sorte, la glande s'auto-excite (foie, rein, testicules), ou
- **synergiques** (stimulines synergiques ou **hormones** comme la **sécrétine**) dont la sécrétion procède d'un réflexe humoral, et pour lesquelles, comme le montrent les récents travaux de Starling et de Miss Lane-Clayton⁹⁶⁰, il existe des relations étroites entre des glandes comme les ovaires ou des tissus comme le placenta ou les tissus fœtaux et la glande mammaire⁹⁶¹, qui influent également la sécrétion lactée.
- les kinases⁹⁶², comme l'entérokinase ou le suc pancréatique qui permettent la digestion des albuminoïdes,
- les produits antagonistes comme l'adrénaline ou l'extrait hypophysaire⁹⁶³ qui augmente la pression sanguine alors que le suc thyroïdien et l'extrait intestinal l'abaissent⁹⁶⁴.

L'activation du produit cellulaire. « *L'acte sécrétoire* » peut s'effectuer en deux temps : une charge progressive de la cellule en granulations sécrétoires puis une évacuation liée à la transformation de la pro-sécrétion inactive en sécrétion définitive.

Aussi, dans le cas où l'extrait d'organe se prépare au moment de la pro-sécrétion (sécrétion non évacuée) qui n'est pas sous sa forme active, il faut donc procéder à son activation artificielle comme c'est le cas pour la transformation du trypsinogène en trypsine. Mais cette activation n'est pas toujours possible et il est important de recueillir la sécrétion active élaborée comme c'est le cas pour les sécrétions externes (bile, suc gastrique) ou le sang et la

⁹⁵⁹ On notera la persistance de cette problématique économique dans les écrits des médecins.

⁹⁶⁰ Sur Janet Elizabeth **Lane-Clayton** (1877–1967), voir Wikipedia.

⁹⁶¹ Lane-Clayton, J E, Starling, E H, "An Experimental Enquiry into the Factors which Determine the Growth and Activity of the Mammary Glands", *Proc. R. Soc. Lond. B* 1906 77, 505-522.

⁹⁶² KINASE : « *Ferment soluble [diastase] servant à donner le branle à d'autres ferments ; telle est l'entérokinase* » (Littré, 1904).

⁹⁶³ On notera l'identification de l'une des nombreuses fonctions hypophysaires.

lymphe efférents (veines pancréatique ou rénales) dans le cas des sécrétions internes (op cité, p.41).

-(e)- l'opothérapie comme moyen thérapeutique

L'opothérapie met en œuvre des **principes** ou des agents qui agissent soit par action propre qui est, de fait, une action physiologique liée à une propriété physique (bile), chimique (pepsine), physiologique (adrénaline), voire antibactérienne ou antitoxinique ou encore qui ont une action indirecte⁹⁶⁵, mais l'effet observé est aussi lié à **l'organisme traité** ce qui amène Carnot (1911, p.31) à proposer une nouvelle classification et à distinguer :

-l'opothérapie symptomatique illustrée par le cas des hémorragies traitées par l'adrénaline qui est un vasoconstricteur au même titre que l'ergot de seigle qui n'est pas un agent opothérapeutique.

-l'opothérapie « pathogénique » qui vise à rétablir l'équilibre glandulaire, anatomique et physiologique :

-1- dans le cas de **syndrome d'hypo- ou d'hyper- fonctionnement** glandulaire, on vise à rétablir un équilibre fonctionnel. L'ajout d'une sécrétion interne est conseillé dans le premier cas mais devient contraindiquée dans le second d'où la nécessité de bien poser le diagnostic ;

-2- dans le cas d'hypo- ou d'hyperplasie, on vise à rétablir l'équilibre trophique par l'emploi de cytopoïétines ou, à l'inverse, de cytolysines avec les mêmes impératifs que ci-dessus.

Ainsi, par l'usage d'agents appropriés d'origine animale, l'opothérapie vise à **rétablir les conditions humorales de l'équilibre fonctionnel et trophique** de l'organisme.

L'identification des syndromes d'insuffisances polyglandulaires ont conduit à proposer une opothérapie totale qui présente « *certaines avantages encore que la polypharmacie opothérapeutique comme la polypharmacie chimique enlève au traitement une grande partie de sa précision et de son déterminisme scientifique*⁹⁶⁶ » (C, p.43).

Le point de vue de Carnot sur l'opothérapie en France après la 1^{ère} guerre

⁹⁶⁴Ceci est en lien avec les relations interglandulaires : les sécrétions internes peuvent avoir des effets synergiques : pancréatino-intestinale ou thyro-ovarienne ou, au contraire, antagonistes : pancréas/surrénales (métabolisme du sucre), surrénales/thyroïdien (pression sanguine).

⁹⁶⁵ Mais l'agent peut avoir des effets nocifs qui génèrent alors des contreindiquations thérapeutiques.

⁹⁶⁶ Les réticences de Carnot sont à comparer avec l'opposition de certains « endocrinologues » anglo-saxons comme on le verra.

On peut penser que les bouleversements apportés par la première mondiale ont quelque peu modifié la vision de P. Carnot sur la pratique opothérapique : ainsi dans un opus publié en 1919⁹⁶⁷, il rappelle d'abord la nécessité d'établir des liens forts, à l'instar de ce qui existe en Grande-Bretagne et en Allemagne, entre la Recherche académique et l'Industrie, et s'il souligne le rôle de J. B. Dumas⁹⁶⁸ dans la promotion de l'industrie chimique, on ne peut oublier que celle-ci s'est surtout développée en Angleterre et en Allemagne.

Pour ce qui concerne les médicaments d'origine animale, Carnot observe que l'on ne peut « *qu'être très défavorablement impressionné par les méthodes de récolte, de dessiccation et de conservation et par leurs prix de vente souvent prohibitifs* » sans oublier que les méthodes d'analyses pratiquées sont très en retard pour ce qui a trait aux méthodes biologiques (détermination de l'activité). Ainsi, les principes actifs opothérapiques souvent « *mal étudiés et mal préparés [...constituent] la branche la plus en retard de la thérapeutique* »⁹⁶⁹, ce qui amoindrit notablement leur valeur à ce point que l'un des produits les plus efficaces est l'adrénaline qui – paradoxalement – s'obtient désormais par synthèse chimique.

En revanche, pour les produits d'origine microbienne tels ceux fabriqués par l'Institut Pasteur, le système français apparaît supérieur au système allemand, trop basé sur le profit mais d'une façon générale, il est patent que la France doit consacrer plus de moyens à sa recherche et à son industrie.

Après avoir évoqué ici, l'évolution des principaux concepts et des pratiques générales de l'opothérapie, nous verrons, dans les chapitres suivants ce qu'il en est pour les principales glandes en traitant à part le cas de la thyroïde.

⁹⁶⁷ « *La Thérapeutique et les industries françaises* », 1919.

⁹⁶⁸ Sur Jean-Baptiste Dumas (1800-1880), voir, p ex, Wikipedia.

⁹⁶⁹ Carnot insiste sur le fait que les conditions de préparation conventionnelles qui - pour des matières médicales mieux contrôlées et des principes moins sensibles (produits végétaux) - assurent une fabrication soignée ne conviennent guère pour les produits opothérapiques. qui ont tendance à se dégrader.

Partie B2 : La médication thyroïdienne (1896-
1910)

Les succès, déjà évoqués, de la médication thyroïdienne dans les années 1890-95 suscitent de nombreux travaux qui se poursuivent au tournant du siècle et couvrent de nombreux domaines du champ médico-pharmaceutique : aussi nous focaliserons-nous ici sur deux problématiques spécifiques majeures :

-le fonctionnement physiologique de la glande thyroïde en relation avec la présence d'un goitre ou sa relation avec d'autres organes ou glandes (chapitre I) ;

- les avantages et les inconvénients de la thyroïdo-thérapie soit dans les dysfonctionnements thyroïdiens avérés, comme par exemple le myxœdème (opothérapie directe, chapitre II)⁹⁷⁰, soit dans des troubles génitaux, osseux, cutanés, supposés en relation avec ceux-ci (opothérapie indirecte), soit encore dans des applications plus ou moins « fortuites » (opothérapie empirique) traitées chapitre III.

Néanmoins, avec Carnot (1898, p.8), on peut remarquer le caractère assez paradoxal de la situation : car, alors que les cas de myxœdèmes sont rares et que la physiologie de la thyroïde est mal connue, c'est la médication thyroïdienne qui, de toutes les médications opothérapiques, est « *celle qui a donné les plus beaux résultats* » (Viala, 1899) et son exemple assure désormais le succès de la méthode opothérapique.

⁹⁷⁰ Cette catégorisation, reprise par des auteurs comme Carnot (1898), Hillemand (1899) qui s'applique aux médications glandulaires, distingue : (a) l'opothérapie directe où il existe un lien devenu évident entre le dysfonctionnement glandulaire et le trouble résultant, (b) l'opothérapie indirecte, où il y a une corrélation entre le dysfonctionnement glandulaire et les troubles trophiques (relatifs à la nutrition tissulaire) associés ou à une autre fonction de l'organisme qui paraît plus ou moins liée (comme la lactation), (c) l'opothérapie empirique où cette corrélation est entrevue de façon uniquement empirique.

I- Nouveaux aspects de la physiologie et de la pharmacologie de la glande thyroïde

Durant cette période, de nombreuses recherches portent sur les « *agents thérapeutiques* » (Suiffet, 1900, p.15) de la glande thyroïde comme la teneur en iode de la glande ou autres ; de ces recherches naissent de nombreuses controverses sur les propriétés des extraits ou des sécrétions thyroïdiennes mais cela permet de préciser, autant que faire se peut, le rôle de la thyroïde et de ses sécrétions.

Les conséquences de l'**ablation totale** de la glande sont connues : apparition de « *troubles encéphaliques aigus* » convulsifs ou paralytiques et des « *altérations lentes* » dont les plus spectaculaires sont l'arrêt de la croissance et de l'ossification au cours du développement.

En cas d'**insuffisance fonctionnelle** de la glande, des troubles analogues s'installent lentement mais peuvent être corrigés en utilisant les « *suppléances* » que permet l'opothérapie thyroïdienne qui, de plus en plus souvent, passe par l'administration de « sécrétions thyroïdiennes » sous différentes formes pharmaceutiques

Bien que la nature et le mode d'action de ces sécrétions ne soient toujours pas clairement déterminés, on leur attribue, le plus souvent, une fonction **antitoxique** et des actions sur la vasodilatation, la nutrition, le sang, le système nerveux et la croissance qui justifient l'emploi thérapeutique de l'extrait thyroïdien, pourtant certainement, « contaminé » par celui des **parathyroïdes** (Carnot, 1898)⁹⁷¹, glandes qui lui sont juxtaposées mais dont le rôle n'est pas encore éclairci⁹⁷².

I-1 Physiologie thyroïdienne : les questionnements

Si les premières années de la décennie ont permis de mettre au jour les propriétés thérapeutiques de l'extrait thyroïdien ou de la glande desséchée, les propriétés physiologiques de la glande restent méconnues, ce qui explique les nombreuses théories explicatives

⁹⁷¹ Cette hypothèse, parfaitement plausible, ne semble pas être évoquée par d'autres auteurs, peut-être sous l'influence des idées de Gley qui en faisait des « suppléantes » de la thyroïde.

proposées par les expérimentateurs : ainsi la sécrétion thyroïdienne serait : un agent agissant sur le sang (Horsley, Murray) ou nécessaire au système nerveux (Gilson en 1893)⁹⁷³, un oxydant des tissus comme la spermine (Poehl) ou encore un agent neutralisant certaines toxines (Ewald en 1896, Notkine)⁹⁷⁴, sans oublier que, comme d'autres liquides organiques (testiculaire, cérébral), le suc thyroïdien peut avoir une action puissante sur l'organisme et en particulier sur la nutrition.

Dans ces conditions, même si, pour Gley, le rôle de l'Iodothyridine est indiscutable (voir infra), on peut estimer avec Théodore Bories⁹⁷⁵ (1896, p 13) qu'il est «*téméraire de vouloir formuler des conclusions certaines et précises sur le rôle du Corps Thyroïde* » et de ses sécrétions réelles ou supposées et souscrire à l'opinion de Goldscheider⁹⁷⁶ qui écrit en 1895 : «*ce serait une erreur de croire que les liquides organiques constituent des substances spécifiques. Ces liquides ont une composition **complexe**, ce sont, en réalité, des extraits d'organes, de tissus renfermant les **principes les plus divers** [...] innocents ou dangereux, actifs ou inactifs. [...] Il ne me semble pas exagéré de dire qu'en nous servant de ces substances, nous ne **savons** guère ce que nous **faisons**. [...] Il faut essayer d'extraire des liquides organiques, les **différents principes** qui les constituent [...] et **expérimenter séparément** chacun de ces principes afin de déterminer leur activité* » (in Bories, 1896, p.17).

Ainsi, au-delà du cas emblématique de la thyroïde, se révèle une des ambiguïtés fondamentales de l'opothérapie : l'extrait est-il représentatif de la globalité de la fonction glandulaire ou faut-il isoler de la glande un ou des principes actifs représentatifs de la fonction défectueuse que l'on peut alors compenser.

Ce sont ces « principes » que nous allons examiner ci-après.

⁹⁷² A l'inverse d'autres auteurs comme Hillemand (1899) attribuent un rôle trophique à la thyroïde et antitoxique aux parathyroïdes.

⁹⁷³ Pour **Horsley (1892)**, la thyroïde est un « *organe formateur du sang [... qui] modifie ou détruit les substances [sanguines ...] nuisibles à l'économie* » alors que, selon **Murray (1893)**, elle élabore un produit de sécrétion « *constituant important du plasma sanguin* », ou encore sécrète et déverse dans le sang une substance « *totale [...] nécessaire à la nutrition du Système Nerveux Central* » (**Gilson, 1893** in Bories (1896, p 29).

⁹⁷⁴ Selon Ewald à Berlin (1896), le suc thyroïdien comporte une « ***substance spécifique** [...] combinaison organique **iodée** –dénommée « Thyroïdine » [ce terme désigne, le plus souvent la glande thyroïde desséchée]-qui agit/[agirait] - comme [l'] antitoxique, non d'un poison élaborée par la Glande Thyroïde elle-même, mais de produits accompagnant les déchets organiques [produit par l'organisme* » in Bories (op cité). Selon Notkine, la glande thyroïde sécrète « *un ferment spécial, un véritable produit de sécrétion [Thyréodine...qui] neutralise les toxines convulsivantes [...provenant] du processus de désassimilation cellulaire* » avec formation d'un complexe intermédiaire, la Thyréoprotéide (in Vico, 1898 ; voir aussi infra). On peut aussi signaler le point de vue (1891) de G. Thibierge qui estime que « *la suppression de la glande [thyroïde] amène l'accumulation de mucine dans les tissus et détermine les troubles cérébraux [...] de la cachexie pachydermique* », cité in Castagnol (1896, p.41) ; sur G. Thibierge, et ses travaux, voir aussi infra.

⁹⁷⁵ Nous n'avons aucun renseignement sur cet auteur qui n'a écrit que cette seule thèse et qui, on l'a bien compris, ne saurait être confronté au savant reconnu qu'est E. Gley, même si ce dernier s'est fourvoyé sur les fonctions parathyroïdiennes.

⁹⁷⁶ Sans doute, Johannes Karl Eugen Alfred Goldscheider (1858-1935), voir Wikipedia, WBIS.

I-1-1 Les sécrétions de la thyroïde : ses « principes actifs »

Alors qu'un auteur comme E. Lépinois (1899)⁹⁷⁷ affirme l'existence dans le corps thyroïde, de substances « oxydantes », de même nature que les ferments⁹⁷⁸, d'autres auteurs ont isolé de la glande des principes « chimiques » comme l'Iodothyryne ou Thyroïdine de Baumann, et d'autres, de nature plus diverse, comme la Thyroantitoxine (substance cristallisée) de Frankel, la Thyroprotéide de Notkine, la Thyroéidine de Vermehren⁹⁷⁹ (Vico, 1898 ; Suiffet, 1900) que nous allons évoquer brièvement.

-la Thyroantitoxine (Thyro-antitoxine), est considéré par Frankel – qui l'a isolé de la glande - comme le « principe actif » chimique⁹⁸⁰ de la sécrétion thyroïdienne.

-la Thyroprotéide (thyroprotéide), substance non diastasique qui, selon Notkine, circule dans l'économie normale, serait neutralisée par la sécrétion thyroïdienne à base de Thyroéidine⁹⁸¹, principe complexe qui contiendrait deux fragments dont l'un, enzymatique (diastasique) donnerait un pouvoir fermentaire à la dite thyroéidine et l'autre serait une globuline.

Dans cette dernière hypothèse, l'ablation de la thyroïde, en supprimant la source de l'antidote (Thyroéidine) entraînerait une accumulation de Thyroprotéide, responsable de l'intoxication aiguë du sujet thyroïdectomisé, intoxication justement combattue par la Thyroéidine, présente dans l'extrait thyroïdien administrée au patient lors du traitement.

-la Thyroglobuline (Thyroglobuline), composé contenant 1,66 % d'iode qui possède l'action « hypoazoturique » in vivo de la glande entière, est l'un des **deux précipités**

⁹⁷⁷ Ernest Lépinois est l'auteur d'une dizaine d'ouvrages.

⁹⁷⁸ A l'époque, les ferments se classent en deux catégories : (a) les **oxydases** qui prennent l'oxygène de l'air pour le céder aux « corps susceptibles d'oxydation » ; (b) les **anaéroxydases (peroxydases)** qui « décomposent l'eau oxygénée (H₂O₂) » ou, selon une terminologie plus récente, plus exacte, opèrent des réactions oxydantes en présence d'eau oxygénée (Suiffet, op cité ; cf aussi Duval, 1978). Les ferments thyroïdiens sont des anaéroxydases comme le montre la réaction d'identification : bleuissement de la teinture de gäiac (DHP). Voir infra.

⁹⁷⁹ Sur Baumann et Fraenkel, voir ANNEXE Biographique. Sur Notkine et Vermehren, voir supra.

⁹⁸⁰ Sur ces désignations voir note supra. Frankel opère, sur la glande, trois extractions aqueuses successives (à froid, à chaud, à l'ébullition pendant 2h), suivies de la précipitation, goutte à goutte, à l'acide acétique des albumines et nucléo-albumines adjuvantes, le principe actif restant dans la phase aqueuse ; celui-ci est reprécipité à l'acétate de plomb et repris dans un mélange alcool/acétone (Suiffet, op cité). Selon Frankel, la thyroantitoxine a une structure guanidique (formule C₆H₁₁Az₃O₅) mais pour ce corps, tout en faisant référence à Frankel, C. Duval (op cité) donne la formule : CH₃-CO₂H,C₄H₇O₃N₂ (un atome d'azote en moins). Selon Hillemand (1899, p 20) ce principe actif neutraliserait les accidents toxiques aigus (tétanie, convulsion) supposée d'origine thyroïdienne.

⁹⁸¹ La thyroprotéide serait toxique (à la dose de 2g/kg) de même que la thyroéidine (dose non précisée), produit qu'il ne faut pas confondre avec la THYROIODINE/Iodothyryne de Baumann ou la THYROEIDINE de Vermehren..

différents qu'A. Oswald⁹⁸² a retiré de la thyroïde, l'autre étant le nucléoprotéide (nucléine à 16 % de phosphore), composé non iodé, dépourvu de cette action.

-la Thyroéidine (substance protéique) que Vermehren (Copenhague) a obtenu (en 1893) par précipitation alcoolique d'un extrait thyroïdien glycérique⁹⁸³, et qui, ayant selon son inventeur « *toutes les propriétés curatives de la glande crue* » (cité in Vico, p 14), a donné des résultats thérapeutiques « *très heureux* » (dose de 10 à 30 cg /j) en particulier dans un cas de myxœdème infantile.

-la Thyroïdine (ou Iodothyryne)⁹⁸⁴ que Baumann a isolé (en 1895) serait de nature protéique et existerait, dans la thyroïde, sous deux formes selon qu'elle est combinée avec une albumine (Iodothyroalbumine) ou une globuline (Iodothyroglobuline).

I-1-2 Le cas de l'Iodothyryne : agent thérapeutique ou nutritionnel

Certes, on sait que l'**Iodothyryne**, principe actif supposé⁹⁸⁵ de la sécrétion thyroïdienne, « *assure la guérison du myxœdème aussi bien que l'extrait thyroïdien* » (Gley in Roth, 1898, p.183), mais on ignore si ce « principe » est unique ou non, et s'il est certain que l'Iodothyryne influence le métabolisme thyroïdien, la question reste posée de savoir comment celle-ci, lorsqu'elle est administrée, agit sur la glande déficiente ; de plus, si, comme des travaux récents semblaient le montrer, dans le cas d'un fonctionnement non pathologique, l'Iodothyryne sort en continu de la glande, quel est le devenir de cette substance dans l'économie ?

Une autre question est de savoir, comme l'indique Gley (in Roth, 1898, p.188), quel peut être le rôle de cette substance dans la nutrition et le fonctionnement de l'économie : « *Si l'Iodothyryne augmente l'intensité des échanges [... et] inversement, puisque sa disparition*

⁹⁸² Qui, comme tous les expérimentateurs allemands, « *épuisent* » la glande à l'eau salée et traitent la solution par ajouts fractionnés de sulfate d'ammonium pour précipiter les produits (Suiffet, id). Les travaux d'A. Oswald sont cités plusieurs fois dans des articles en ligne sans plus de précisions ; par contre, on peut trouver in extenso, cette publication sur le même sujet : Oswald, Ad : « was wissen wir uber des chemie u. des physiologie des Schilddrüse », *Pfûger Archiv Europ. J. Physiol*, 1900, vol 79, pp 450-460., lien : [http://link.springer.com/article/10.1007%2F978-3-642-01795-3_23?LI=true#page-1\(94/05/13\)](http://link.springer.com/article/10.1007%2F978-3-642-01795-3_23?LI=true#page-1(94/05/13)). Sur Adolf Oswald (1870-1932), voir WBIS.

⁹⁸³ C'est, sans doute, l'un des premiers produits de ce type connu en France. Le procédé détaillé est donné par Lowitz, (1894, p 38) : Les glandes hachées, pilées, réduites en bouillie, sont mises à macérer 24 h dans 2 fois leur volume de glycérine, puis filtrées sur coton, le filtrat est repris **par l'alcool** et la masse brune obtenue est lavée par ce même solvant, séchée sous vide puis pulvérisée. On peut alors préparer des pilules ou des pastilles dosées de 10 à 30 cg de **thyroéidine**.

⁹⁸⁴ Pour ce composé, dont Viala (1899) reconnaît la richesse en iode et la stabilité mais conteste la valeur thérapeutique, le dictionnaire Duval (1978) donne la formule C₁₁H₁₀₃N₁₃.

de la Glande Thyroïde entraîne une baisse des échanges [... on doit] lui attribuer la propriété **de régler** la nutrition ; et jusqu'à présent les physiologistes considéraient que cette régulation était sous la **dépendance du système nerveux** » mais objecte Gley : « c'est se contenter à peu de frais » car on ne peut comparer cette action à celle mise en évidence par C. Bernard, à savoir que la lésion du plancher du 4ème ventricule de l'encéphale produit de la glycosurie chez l'animal⁹⁸⁶ car, dans ce dernier cas, « il s'agit là d'une excitation parfaitement déterminée **d'ordre mécanique** des nerfs excitateurs du foie » qui semble difficilement pouvoir s'inscrire dans un processus régulateur comme celui que l'on suppose dans le fonctionnement de la glande thyroïde.

Contestant certaines conceptions sur le système nerveux, Gley poursuit : « l'étude de la fonction thyroïdienne [nous] conduit encore plus loin : il semble bien qu'il n'y ait **plus besoin ici de l'intermédiaire** du système nerveux pour expliquer la perturbation organique. Rien ne peut nous faire croire que l'Iodothyrene n'a pas **une influence directe** sur le métabolisme [...] La régulation des phénomènes **chimiques** intracellulaires nous apparaît comme pouvant être d'ordre chimique direct; il existe des **substances qui exagèrent, d'autres qui modèrent** ce phénomène [...] » et l'Iodothyrene est l'une de ces substances comme l'est « le ferment sécrété par le pancréas [...] qui règle la production du sucre par le foie » ou encore la substance - probablement issue des organes génitaux - décrite par M. M. Mironov⁹⁸⁷ de St Pétersbourg en 1895, qui « amène la sécrétion lactée, **indépendamment** du système nerveux » (Gley, in Roth 1898, p.188).

Si ces réflexions de Gley sur le rôle de l'Iodothyrene dans la nutrition, **semblent anticiper la découverte des hormones** par Bayliss et Starling, pour l'heure ce qu'il importe de souligner, c'est que « la connaissance de l'Iodothyrene et de ses propriétés [...] fait entrer l'étude du myxœdème dans la période des explications [...marquant] le progrès de la physiologie pathologique [...] dans les deux dernières années» (id).

I-1-3 La teneur en iode et autres éléments ou produits du corps thyroïde

Sachant le rôle de l'iode dans les affections thyroïdiennes et informé de l'existence de

⁹⁸⁵ Sur l'Iodothyrene, voir aussi Critchmaroff (1897).

⁹⁸⁶ Les travaux bien connus de C. Bernard sont aussi évoqués dans ce travail.

⁹⁸⁷ Voir «Archiv. de sc. biol., 1895, 3, 353 » (cité par Gley.). Sur Mahjev Maksimovic Mironov (1860-1949), voir WBIS.

« principes iodés » dans la glande, il n'est pas surprenant qu'un auteur comme Suiffet (1900) s'efforce de faire avancer les connaissances sur la thyroïde en procédant à nombreuses analyses⁹⁸⁸ tant sur la thyroïde que sur les « extraits » thyroïdiens.

-(a)- Teneur en iode

De l'examen des résultats très dispersés obtenus par divers expérimentateurs, on peut déduire que cette teneur se situe (pour 1g de thyroïde) chez l'animal dans une fourchette de 0,02 % à 0,15 % et chez l'homme : de 0,03 % à 0,09 %. Chez le nouveau-né (né de mère « sans tare »), la teneur est « normale », alors chez celui né d'une mère alcoolique ou « *dégénérée* », on n'en trouve pas (Suiffet 1900, p.16).

-(b)- Teneur en iode **organique** de thyroïde de mouton

Les résultats obtenus par Suiffet - sur des « lots » de 25 g - soit 8 glandes (16 lobes) - diffèrent selon qu'il s'agit de moutons « ordinaires » : teneur de 0,073 % à 0,083 %, ou de « prés-salés » (région de Montpellier) de 0,121 % à 0,140 % que l'on peut comparer à ceux indiqués par Critchmaroff (1897, tableau infra) qui se situent dans une fourchette de 0,25 à 0,16 % (méthode colorimétrique⁹⁸⁹).

La teneur en iode plus élevée pour les seconds est attribuée au fait que ceux - là broutent des plantes (comme la salicorne) plus riche en iode et respirent un air marin plus iodée -12 fois plus selon A. Gautier⁹⁹⁰ - que l'air des villes.

Au vu de ces résultats, Suiffet (1900, p.23) estime que les teneurs les plus élevées sont des maxima et que les variations observées devraient inciter les chimistes - ou autres experts - à mettre au point une méthode de dosage - **simple** et **rapide** - de l'iode thyroïdien, ce qui permettraient aux pharmaciens - préparateurs d'extraits thyroïdiens - de s'assurer de la valeur thérapeutique des organes mis en œuvre dans leurs préparations destinées à la vente.

Tableau 14 : Teneur en iode de la thyroïde de mouton (Critchmaroff 1897)

Lieu/Auteur	Nombre d'essais	teneur en iode (mg)	
		Glande séche (1 g)	Glande fraîche (1g)
Fribourg	3 (fourchette)	0,9 - 1,3	0,26 - 0,38
Eberfeld (Bayer)	2	1, 5 - 5,3	0,44 - 1,56

⁹⁸⁸ Les méthodes d'analyse sont précisées sous rubrique : « *Suiffet, 1900 ax* » en ANNEXE B2

⁹⁸⁹ Selon Critchmaroff, la meilleure méthode est celle de Rabourdin : « *on élimine les matières organiques par action des alcalis et du salpêtre à chaud, ensuite on isole l'iode de la solution aqueuse par l'acide sulfurique et l'on agit avec du chloroforme. L'intensité de la coloration est alors comparée à celle d'un témoin préparé à partir d'iodure de potassium* ». Il s'agit probablement d'une méthode mise au point par le pharmacien Henri Louis Rabourdin (1846-1899), auteur, entre autres de « *De l'iode* », Paris 1872.

⁹⁹⁰ In *Bull Soc Chim*, 1899, vol XXI - XXII, » 3ème série, n° 2 (cité par Suiffet).

Dupperthal et Paris (Rabourdin)	2	1,15 - 1,2	0,34 - 0,35
Baumann (Rabourdin)			0,25 - 0,44

On notera que Suiffet met ici en exergue un **concept** peu développé à son époque et que nous pouvons considérer comme précurseur de celui, sinon « d'Assurance Qualité », du moins de norme de qualité pour les approvisionnements et, de fait, cette problématique de la constance et de la reproductibilité sera un des enjeux du développement des médicaments biologiques⁹⁹¹.

-(c)- Autres déterminations

- **phosphore** : selon leur origine, la teneur des glandes - peu variable - se situe entre 0,40 et 0,46 % (Suiffet, id, p.24)

- **arsenic** : présent dans la thyroïde, sous forme d'arsénucléide ; selon les résultats de l'auteur, conformes à ceux obtenus par A. Gautier, cette teneur est d'environ 0,07 mg pour 100 g de glande (id p.25)

-**brome** : traces (Gautier, 1899)

-**matières albuminoïdes** : en fait, c'est la teneur **en azote** qui est mesurée par la méthode Kjeldhal⁹⁹². Elle se situe aux alentours de 22 à 24 % (id, p.26)

- Les **anaéroxydases**⁹⁹³ (**peroxydases**), ferments qui « *décomposent l'eau oxygénée (H2O2)* » sont présents.

Tableau 15 : Résumé de l'analyse chimique de la thyroïde de mouton (Suiffet, 1900)

Provenance/caractère	France	« Afrique »	« pré salé »
Humidité (%)	70	69	71
Azote (%)	3,75	3,5	3,64
albuminoïdes totaux (%)	23,62	21,87	22,75
Iode (%)	0,0735	0,088	0,121 - 0,140
Phosphore (P2O5 %)	0,4	0,46	0,43
Arsenic	présence	présence	présence
Anaéroxydases	présence	présence	présence

I-1-4 Les relations interglandulaires de la thyroïde

-(a)- Fonction de la glande thyroïde et des glandules parathyroïdiens

⁹⁹¹ Cf. les travaux de Gaudillière ou de Sinding sur la mise au point de la production d'insuline.

⁹⁹² Selon les travaux de Gautier cités par Suiffet, voir aussi Byla (1905). Sur la méthode de Kjeldhal, voir Duval, op cité.

A la suite des travaux (1880) du suédois I. V. Sandström⁹⁹⁴ sur les «*glandes parathyroïdiens ou glandes thyroïdes annexes*», on a pu montrer que les conséquences des ablations thyroïdiennes chez l'animal différaient selon que l'on conservait ou non au moins deux de ces glandules, ce qui peut remettre en cause «*la signification de la glande thyroïde* » mais surtout montre la complexité des relations entre la thyroïde *stricto sensu* et les glandules associés qui restent à élucider alors qu'un expérimentateur avisé comme E. Gley s'est persuadé que ces dernières peuvent suppléer les fonctions thyroïdiennes après ablation de cette dernière glande (Castagnol, 1896).

-(b)- Les relations de la thyroïde avec d'autres glandes

Comme on l'a dit, il existe une relation entre la thyroïde et les organes génitaux féminins que les observations (1894) de **Chantemesse** à Genève⁹⁹⁵ montrant une augmentation du volume de la glande lors de la puberté chez la jeune fille et symétriquement, sa diminution lors de la ménopause chez l'adulte, viennent de conforter.

Récemment, on a, aussi, évoqué, pour le **thymus**, une fonction antagoniste de celle de la thyroïde pour expliquer les dix succès (sur 11 cas rapportés)⁹⁹⁶ enregistrés avec l'extrait de thymus dans le traitement du goitre exophtalmique.

-(c)- Relations hypophyse thyroïde : les prémisses d'une reconnaissance

De son côté, Louis Comte⁹⁹⁷ (1898) s'attache à examiner les relations entre l'**hypophyse** - dont le rôle est très mal connu - et la thyroïde : de très nombreux examens semblent montrer que la **thyroïdectomie** entraîne une augmentation du volume de l'hypophyse de l'opéré et qu'une dégénérescence du corps thyroïde est accompagnée d'une modification de la structure de l'hypophyse (110 cas, en tout) : on peut donc penser que ces dégénérescences « *marchent de concert* » comme l'écrit Comte (1898) dont le travail personnel sur 109 autres cas lui permettent d'attribuer un rôle **vicariant** - c'est-à-dire de suppléant - à l'hypophyse en cas d'altération de la fonction thyroïdienne⁹⁹⁸.

⁹⁹³ Voir note supra.

⁹⁹⁴ Sur ce point et sur Ivar Victor Sandström (1852-1889), voir Nördenstrom, Jörgen, *The hunt for parathyroids*, Chichester, West Sussex : John Wiley & Sons, 2012 ; aussi Hazard, 1995.

⁹⁹⁵ Cité par Castagnol (1894, p.41). Si la biographie d'André Chantemesse (1851-1919) médecin et bactériologiste français (BC1963) est connue, nous n'avons aucun renseignement sur cet homonyme.

⁹⁹⁶ Congrès de Bordeaux (1895), cité in Castagnol (1896, p 53).

⁹⁹⁷ Louis Comte (1870-1959) a été professeur de médecine légale à l'Université de Fribourg (1917-1953), doyen de la Faculté des Sciences (1929-1930 et 1938-1939) et recteur (1943-1944) ; d'après le notule du site des Éditions Universitaires Européennes, lien : <http://doctrine.vlex.fr/source/histoire-de-la-derniere-execution-capitale-a-fribourg-1902--10184> (28/04/2013), voir aussi WBIS.

⁹⁹⁸ Pour un complément historique, voir Hazard, 1995.

I-2 Regards sur la pharmacologie thyroïdienne

I-2-1 L'évolution de la pharmacologie thyroïdienne

Après l'abandon des greffes thyroïdiennes⁹⁹⁹ (1890), et comme pour d'autres médicaments ophthéropiques, deux types de produits se disputent les faveurs des médecins : la glande thyroïde « nature » ou les préparations industrielles qui, face aux difficultés de l'injection hypodermique (infections subséquentes), sont essentiellement, dès 1893, l'extrait thyroïdien ou la glande desséchée en poudre (sous forme de tablettes ou de pilules).

-(a)- La glande en nature

Si la glande thyroïde peut provenir de différentes espèces animales (veau, bœuf, porc), on préfère le mouton¹⁰⁰⁰, dont on a vérifié que le « cœur thyroïdien » était le plus proche de celui de l'homme (Vico 1898, p.14).

Cette glande peut être administrée aux patients sous différentes formes « alimentaires » crue ou légèrement cuite¹⁰⁰¹ mais cette méthode ne paraît guère possible dans les campagnes, où il faut recourir à la préparation extemporanée d'un extrait glycérimé¹⁰⁰².

-(b)- Formes solides

Sans surprise, ce sont les pharmaciens industriels qui occupent le « créneau » : ainsi, en France, Chaix & Rémy¹⁰⁰³, Flourens ou, à l'étranger, Burroughs-Wellcome et Merck¹⁰⁰⁴

⁹⁹⁹ Mais la chirurgie n'abandonne pas la partie ainsi en **1894**, un chirurgien comme Poncet prétend **activer** la sécrétion thyroïdienne, en traitant la thyroïde du malade par de l'iodoforme (trichlorure d'iode) ou en plaçant au contact une tige d'ivoire censée stimuler la production de la glande (Castagnol, 1896 ; Viala, 1899). Voir aussi infra.

¹⁰⁰⁰ Jouin (1896a, p 20) met en garde contre l'achat de la glande chez le boucher, qui peut, aussi bien, vendre le **thymus**, au lieu et place de la thyroïde et se référant à l'avis d'un vétérinaire inspecteur aux abattoirs de Grenelle, intéressé par l'histothérapie, recommande le mouton jeune d'Afrique ou de Russie « *car plus le mouton est jeune plus la thyroïde est grosse* ».

¹⁰⁰¹ Crue avec du « Brandy » (sic), de la confiture, du potage ou en boulettes, enrobées de pain azyme ; revenue au beurre ou passée à la friture (de préférence) mais trop cuite, elle perd ses propriétés (Vico, 1898).

¹⁰⁰² Ainsi Mackenzie (voir supra) prépare **extemporanément** un extrait liquide à partir de glande hachée, broyée **au sucre** - 1^{ère} mention à notre connaissance de cette méthode - et mise à macérer 1 h dans de la glycérine additionnée d'un peu d'eau et après filtration, administrée comme breuvage - c'est le moins qu'on puisse dire - au patient (Vico, op cité)

¹⁰⁰³ Les pastilles ou tablettes Chaix & Rémy sont préparées à partir de poudre de glande desséchée à « basse » température (en fait vers 40 à 50° C) et de sucre : chaque tablette est dosée à l'équivalent de 25 cg de glande fraîche et 5 tablettes correspondent à 1 lobe de thyroïde (Vico, op cité). De son côté, Suiffet (1900) indique que la Pharmacopée Britannique préconise de laver préalablement la poudre de thyroïde à l'éther de pétrole pour éliminer les graisses et comme une dessiccation trop longue entraîne une dégradation du produit, il recommande d'alterner les phases de séchage et de « broyage » pour réduire la durée totale de l'opération.

¹⁰⁰⁴ Ces deux firmes vendent aussi en France. Pour 30 pilules Merck, il faut : glande thyroïde séchée et kaolin :

proposent des tablettes ou des pastilles alors que F. Vigier ou Yvon & Berlioz¹⁰⁰⁵ préparent à partir de la glande pulpée¹⁰⁰⁶ mélangée à du borax ou « à du charbon de bois » une pâte, découpée en parcelles - dosée à 10 cg – « que l'on met en capsules ».

Néanmoins, pour un auteur comme Viala (1899)¹⁰⁰⁷, ces formes galéniques, pastilles ou tablettes, présentent quelques inconvénients : « [elles] peuvent rester trop longtemps chez le pharmacien [industriel ou d'officine] et subir l'action des germes de la **putréfaction (sic)** » et se décomposer en entraînant des accidents toxiques ((voir supra) qui sont beaucoup moins fréquents avec les extraits glycélinés.

Par contre, la poudre desséchée se conserve bien en flacon en atmosphère formolée, selon le procédé mis au point par le pharmacien Bazin à Bordeaux¹⁰⁰⁸ qui fabrique également des comprimés en ajoutant à la poudre de thyroïde du charbon pulvérulent, ce qui évite la décomposition de la dite poudre (Viala, 1899, p.140) mais on imagine tout de même que les comprimés n'ont pas un aspect très engageant !

Un conflit d'intérêt ? Les pastilles Flourens

Dans son opuscule sur les applications de la médication thyroïdienne, A. **Flourens (1896)**¹⁰⁰⁹ affirme, quelque peu innocemment, que la meilleure façon d'administrer de la thyroïde ou de la Thyroïdine (poudre thyroïde desséchée) est d'utiliser les pastilles, qui ne provoquent pas de thyroïdisme : en effet, alors que le poids des lobes peut varier de 0,35 g à 7,5 g et que certains peuvent ne pas être sains à cause de la présence de kystes séreux, les pastilles contiennent une

à [à part égale] 32 g ; vanilline : 1,65 g ; mucilage adragante: qsp (Castagnol, 1896).

¹⁰⁰⁵ Chez Vigier, la glande est débarrassée de ses déchets de graisses et autres kystes (soit 40 % du poids total !), puis pulpée. Les capsules ne sont/seraient pas sensibles à l'action de la chaleur, ne s'altèrent pas et donc se conservent longtemps mais ce dernier point est controversé. Chez Yvon-Berlioz, dès le prélèvement sur l'animal, la glande est saupoudrée d'acide borique, puis emportée au laboratoire où elle sera triturée avec du sucre et, à nouveau, de l'acide borique; grâce au sucre qui absorbe l'eau, on obtient un mélange, exempt de liquide, qui peut être desséché sous vide à 30 ° C puis divisée en petites masses, qui sont, alors, enrobées de gélatine pour former des capsules, chacune contenant l'équivalent à 10 cg glande fraîche (Yvon, 1896). Sur la firme Yvon & Berlioz, dont les fondateurs sont Paul Yvon et Antoine Berlioz, voir : « Notice historique sur la Maison Yvon-Berlioz », Lépinos, S-E, 1914., cité in Bondois Paul-M. « Remèdes secrets lancés au XVIIIe siècle par une pharmacie parisienne. » In: *Revue d'histoire de la pharmacie*, 1933, 21e année, N. 82, pp. 112-113. (iii) Sur le pharmacien Paul Yvon (1848-1913), voir le site de la SHP. Antoine Berlioz est l'auteur de quelques ouvrages à orientation pharmaceutique seul ou en collaboration avec P Yvon.

¹⁰⁰⁶ En principe, 1 kg de thyroïde donne 300 g de pulpe et 80 g de glande desséchée. (id).

¹⁰⁰⁷ Pierre, Elie, Maxime Viala (1875- ap. 1940) est cité in ATF40 : <http://atf40.forumculture.net/t5105-medecins-pharmaciens-veterinaires-generaux-1939-1940> (14/04/13).

¹⁰⁰⁸ Le procédé consiste à entourer d'un linge « formolé » le bouchon du flacon avant de le positionner dans le col du dit flacon, et à « renoueler » le formol de temps à autre. La poudre ainsi conservée peut servir à fabriquer des pilules à l'aide d'un pilulier disponible dans les pharmacies officinales à l'époque. Pour une raison que nous ignorons, plusieurs travaux examinés sont publiés dans cette ville qui abrite aussi des pharmaciens industriels, peut-être est ce lié à la proximité d'élevage de moutons recherchés pour leur thyroïde.

quantité constante de Thyroïdine (20 cg), sont faciles à faire prendre (en en rendant l'ingestion agréable), se conservent sans s'altérer et, en cas de manifestation de thyroïdisme, la dose quotidienne ingérée par le patient peut être réduite sans difficulté. Ce n'est que par la suite que nous apprendrons que – sans doute, dans le louable souci de faciliter la vie du praticien et du patient- le dit A. Flourens a créé, « *de toute pièce, un laboratoire spécial, à Bordeaux, installé d'après les données les plus récentes de la science et de la mécanique, avec tous les instruments nécessaires aux contrôles les plus rigoureux* » pour produire de telles pastilles.

Ainsi l'insistance sur la problématique scientifique apparaît comme un argumentaire pour un simple plaidoyer *pro domo*, que l'on retrouvera dans de nombreux autres documents¹⁰¹⁰ de la littérature pharmaceutique, littérature qui prend souvent l'aspect « d'organe-maison » comme l'a très bien montré un auteur comme S. Chauveau (1999).

-(c)- Analyses de quelques spécialités commerciales (formes solides)

Sans doute conscient des dérives commerciales de la thyroïdothérapie, Suiffet (1900, p.29) s'efforce de rester objectif et teste quatre spécialités à base de poudre de thyroïde sur deux critères : teneur en iode (I) en % par rapport à la glande fraîche et absence (noté ici AA) ou présence (PA) d'anaéroxydases, mais, pour ne pas faire de publicité - ou de contre – publicité ? – il ne nous donne pas le nom des fabricants (les échantillons analysés étant identifiés par un simple numéro). Les résultats sont présentés dans le Tableau 16. On peut aisément constater que la teneur en iode varie de 0,023% à 0,0665%, ce qui, a priori, ne semble guère surprenant pour un médicament biologique, mais c'est à juste titre que Suiffet considère ces variations comme considérables, car selon le produit utilisé, le patient peut absorber des doses variant du simple au triple pour une même prescription !

Tableau 16 : Teneur en iode et diastases de quelques spécialités (Suiffet, 1900)

		(I) en % par rapport à la glande fraîche	anaéroxydases ¹⁰¹¹
1	tablettes équivalentes à 5 « grains » (0,30 g) de glande fraîche	0,023%	PA
2	capsules équivalentes à 0,10 g de thyroïde sèche	0,0665%	PA

¹⁰⁰⁹ A. Flourens est l'auteur d'une dizaine d'ouvrages en plusieurs langues, son opus de 1896 sur la médication thyroïdienne qui nous intéresse ici est en ligne sur Gallica :

<http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k5728020g/f4.image> (14/04/13).

¹⁰¹⁰ Voir, p ex Harrower (1922) ; Richard (1923), Badreau (1937).

¹⁰¹¹ PA : réaction positive (+) à l'eau oxygénée et la teinture de Gaiac ; AA réaction négative

	(0,4 g gl. fraîche)		
3	tablettes équiv. à 0,25 g de th. fraîche	0,0482 %	PA
4	dragées équiv. à 0,10 g de th. desséchée (0,70 g th. fraîche)	0,0360 %	PA

-(d)- Formes liquides

Ces liquides thyroïdiens existent sous deux formes : ceux préparés par macération de glande thyroïde de mouton dans un mélange adéquat, ont l'avantage, qu'outre leur facilité d'administration, la quantité administrée est facile à déterminer en équivalent glande fraîche (Viala, 1899) alors que ceux préparés par Catillon¹⁰¹² (extrait aqueux à l'eau distillée, évaporé à basse température) présente «*une belle couleur de sang frais, ce qui écarte toute idée d'altération* » (Yvon, 1896).

-(e)- Dosage journalier

S'agissant de médicaments potentiellement dangereux (voir infra), les doses quotidiennes maximales à respecter (en équivalent glande thyroïde fraîche) sont d'environ 2 g/j chez l'enfant à 5 /j chez l'adulte.

I-2-2 Une « spécialité » française : les extraits thyroïdiens et leurs analyses

Probablement «Rois» de la galénique¹⁰¹³, les pharmaciens français sont, par contre, réfractaires aux rares réglementations étatiques¹⁰¹⁴ : ainsi, aucun des extraits thyroïdiens pris en compte par Suiffet (1900, p 32) n'est, alors, inscrit, à la Pharmacopée française, alors que ceux d'origine anglaise, le sont à la britannique !

Ces véritables extraits thyroïdiens (obtenus à partir d'un extractum de la glande) - qui diffèrent des «principes actifs isolés» (voir supra) tels l'Iodothyrene - se répartissent en trois catégories, essentiellement selon le milieu d'extraction utilisé :

- les extraits aqueux : simples, chloroformés, camphrés, naphtolés, salés,
- les extraits « organiques » : glycinés, aqueux/glycinés, hydro-alcooliques,
- les extraits pepsiques.

¹⁰¹² Maison, certainement fondée par A. Catillon, voir ANNEXE Biographique.

¹⁰¹³ Voir, p. ex. Jadin, F. in *Bull Pharm Sud Est*, tome 3, 593; tome 4, p 32 et 73, cité par Suiffet (1900).

¹⁰¹⁴ Sur les réglementations voir ce travail, aussi Chauveau (1999). Sur la persistance des « remèdes secrets » pourtant interdits, voir, entre autres, Raynal (2008).

Pour son étude, Suiffet prépare lui-même ses extraits¹⁰¹⁵ à partir de 100 g de corps thyroïde, ce qui lui permet de doser également, l'iode¹⁰¹⁶, le phosphore, l'arsenic et les albuminoïdes.

-Extraits aqueux : en examinant ces résultats, on peut constater avec l'auteur que c'est à peu près la moitié de « l'iodo-albumine » (iode liée à une albumine, contenue dans la glande) qui passe dans l'extrait, extrait dont le plus riche est l'extrait de thyroïde de mouton de pré-salé avec une teneur glandulaire, avant extraction de 0,130 %.

-Extraits glycélinés : de l'examen des résultats, Suiffet (id, p.37) déduit que « l'extrait glycéliné est une mauvaise préparation » et que l'extrait «hydro-alcoolique » est équivalent à l'extrait « anglais».

-Extraits hydro-alcooliques : la quantité d'iode présente dans l'extrait - pour 100g de thyroïde fraîche - est beaucoup plus importante que dans les autres extraits, ce qui s'explique par la quantité beaucoup plus importante de « *véhicule* » mise en œuvre¹⁰¹⁷ (Suiffet, p.33).

-Extraits pepsiques : si A. Denaeyer, l'inventeur de cette méthode affirme que les propriétés thérapeutiques de la glande sont conservées dans l'extrait (1 g d'extrait correspondant à 0,1 g de glande fraîche), cette assertion est démentie par Suiffet (1900, p.40) qui n'a trouvé, en pratique, dans l'extrait que des traces d'iode : 0,008 g pour 100 g de glande. Cela s'expliquerait par le fait que l'iodoalbumine se trouverait plutôt dans le précipité - éliminé lors de la filtration - et non dans le filtrat qui sert à préparer l'extrait sec (extrait pepsique)¹⁰¹⁸.

Pour les différents extraits examinés ci-dessus, Suiffet, dresse un tableau comparatif des résultats obtenus :

Tableau 17 : Résultats d'analyse d'extraits thyroïdiens (Suiffet, 1900)

Pour 100g de glande fraîche							Pour 100 cm3 d'extrait		
Nature de l'extrait	Vol . équ	Iode (g)	P (en P2)	Arse nic (mg)	Ma. alb umi	ana éro xyd	Iode (g)	P (en P20)	Mat albu .

¹⁰¹⁵ On trouvera les méthodes de préparations et les résultats d'analyse sous « Suiffet, 1900, ax2) en ANNEXE B2

¹⁰¹⁶ A titre de référence, pour des glandes de mouton prélevées sur des animaux élevés dans des « conditions à peu près identiques » (nourriture et pacage non salé), la teneur en iode moyenne est de 0,0791 % (Suiffet, p.32).

¹⁰¹⁷ En fait, la solubilité du principe actif (soluté) dans le solvant dépend de la nature chimique du solvant.

¹⁰¹⁸ Voir « Suiffet, 1900 » en annexe citée pour les références des méthodes. En fait l'Iodoalbumine correspondrait à un produit actif. Pour l'arsenic, la situation est similaire.

	iv. 1019		05) (g)		noï des	ase s		5) (g)	(g)
corps thyroïde (non de m.de pré salé)	/	0,079	0,4 3	0,07	22,7 4	oui	/	/	/
Extr. aqueux	2	0,0378	0,2 1	oui	11,2 5	oui	0,0189	0,10 5	5,62
Extr. salé	2	0,042	0,2	oui	10,7 5	oui	0,021	0,1	5,37
Extr. glycériné pur	3	0,0243	0,1 47	oui	7,11	oui	0,008	0,04 9	2,37
Extr. glycériné salé	1,5	0,0485	0,1 6	oui	9,57	oui	0,0323	0,10 6	6,38
Extr. "anglais"	2	0,0427	0,2 17	oui	11,6 1	oui	0,0213	0,10 8	5,8
Extr; hydro - alcoolique	5	0,0575	0,3 2	oui	9,4	oui	0,0115	0,06 4	1,88
Extr. pepsiques	/	traces	/	non	/	/			

C'est donc l'extrait obtenu à partir d'un milieu hydro - alcoolique qui est le plus riche en iode,

I-2-3 Quelques autres formulations thyroïdiennes

-**Les vins de thyroïde** : on sait la vogue des vins en tout genre à cette époque mais indique Suiffet (id, p.45), l'analyse du produit filtré montre qu'il ne contient d'iode et donc pas de principe iodé susceptible d'avoir une action thérapeutique. Ce type de produit est donc à rejeter.

-**Saccharures** : pour préparer ces produits fortement sucrés, on met à macérer 24 h avec deux fois son poids de sucre, la glande préalablement pulpée avec du verre pilé ; en exprimant, puis en filtrant la macération, on obtient un « *liquide rouge sang susceptible d'une bonne conservation et qui sert [le plus souvent] à la préparation* » de granulés (Suiffet, id).

L'analyse du liquide qui servira à préparer les **granulés**¹⁰²⁰ montre que sa teneur en iode (et autres) est sensiblement la moitié de celle des glandes thyroïdes fraîches.

¹⁰¹⁹ Volume équivalent (cm³= pour 1 g de glande).

¹⁰²⁰ Suiffet procède ainsi : ingrédients (proportion) : liquide : « extrait sucré » : 20 cm³ ; vaniline : 0,10 g ; alcool (60°) : 5 cm³ ; sucre granulé : 80 g.; maintenir une bassine à fond rond au Bain - Marie, y ajouter la moitié du liquide ci - dessus et le sucre granulé en maintenant la température à 50 ° C ; quand le sucre est sec, ajouter la 2ème partie et continuer à chauffer à 50 ° C jusqu'à dessiccation complète. Une méthode quelque peu différente est décrite dans le *Dictionnaire d'Histoire de la Pharmacie*.(op cité).

Tableau 18 : Composition liquide pour saccharures

teneur en	échantillon n°	Iode	P en (P2O5)	Mat album
Extrait (100 g)	1	0,0224		
Extrait (100 g)	2	0,027	0,1	5,72
Glande fraîche (100 g)	1	0,0449		
Glande fraîche (100 g)	2	0,054	0,2	11,44

-Granulés : selon ce procédé, 10 g de granulé équivaldraient à 1 g de glande fraîche mais, d'après les analyses effectuées par Suiffet, ils ne correspondent qu'à 0,5 g de thyroïde fraîche ; par contre, les anaéroxydases issues de la glande sont conservées au cours de la granulation.

-Conservation : pour éviter les dégradations dues, entre autres, à la fermentation, certains expérimentateurs ont proposé d'immerger la glande thyroïde, 2 à 3 jours dans une solution formolée à 1% puis sous glycérine, mais Suiffet (1900, p.46) estime que la teneur en iode diminuerait et qu'il se produirait d'autres altérations, il déconseille donc cette méthode et préconise la poudre au lactose ou le saccharure (voir supra) pour pallier la dégradation des extraits qui, de fait, ne se conservent guère plus d'un mois.

-Vers une nouvelle forme galénique ?

Comme le montrent les analyses faites par Suiffet (1900, p.49), la nouvelle forme galénique qu'il préconise pour l'extrait thyroïdien, le **saccharure**, est plus riche en « principe actif » que d'autres formes déjà présentes sur le marché, seul l'extrait « glycérimé salé » permet d'obtenir des teneurs comparables mais il ne semble pas que cette nouvelle présentation ait rencontré beaucoup de succès.

II- La poursuite du développement de la médication thyroïdienne au tournant du siècle (1896 -1910)

Dans ce chapitre nous chercherons à mettre au jour tant les progrès des connaissances sur les pathologies thyroïdiennes et leurs origines que l'évolution des traitements et leurs diverses implications.

II-1 Les pathologies thyroïdiennes

II-1-1 Catégorisation, aspects cliniques et thérapeutiques des pathologies

Grâce aux nombreux travaux de recherches qui sont menés dans l'Europe entière, les pathologies thyroïdiennes peuvent être classées en fonction de leur réponse à la médication thyroïdienne. Ainsi selon Carnot (1898), Hillemand (1899), on s'accorde à distinguer :

- (A)- « *Les états morbides et les dystrophies [... dépendants] d'une altération manifeste ou de la suppression de la glande* » qui relèvent de « *l'opothérapie directe* » et regroupent :

-A-1- les dystrophies et toxémies consécutives à l'**athyroïdie** comme :

. le **myxoedème** qui, chez l'adulte, peut être traité avec de bons résultats dans 3/4 des cas à condition de poursuivre le traitement de façon prolongée,

. le « **myxoedème infantile** » où l'on peut espérer une reprise de la croissance (mais sans aucun effet sur les capacités intellectuelles), si la maladie n'est pas apparue trop tôt, au cours du développement de l'enfant,

. le **crétinisme** sporadique ou endémique où l'on observe un amendement considérable de tous les symptômes, plus rapide dans le premier cas que dans le second.

-A-2- « **les goîtres et autres affections chroniques amenant un amoindrissement chronique de la sécrétion** » où le traitement est utile mais doit être conduit avec prudence.

-(B)-« *les états morbides et les troubles en **corrélation avec un trouble fonctionnel de la thyroïde*** » qui relèvent de « *l'opothérapie indirecte* » et regroupent les dysfonctionnements :

-B-1- du **trophisme général** : nanisme et retards de croissance ; diabète et obésité,

-B-2 -de la génération, la gestation, la lactation, où des essais de traitement sont possibles.

L'emploi de la médication thyroïdienne montre aussi que certains troubles, sans relation apparente avec la fonction thyroïdienne, ont été traités avec succès par cette même médication : ils relèvent de ce qu'il est convenu d'appeler « *l'opothérapie empirique* », et que d'autres s'aggravent ou sont insensibles à cette médication : le plus notable est certainement le **goitre exophtalmique**, dont le lien avec un fonctionnement exagéré de la thyroïde est encore discuté, ce qui peut expliquer les résultats contradictoires qui y ont été obtenus.

Mais cette médication, mise en œuvre depuis une dizaine d'années, connaît une « *pratique très active, bienfaisante dans certains cas, nuisible et même dangereuse dans d'autres* », (François-Franck, 1899, p.1)¹⁰²¹ qui rend nécessaire une mise au point : ainsi, les cas types où cette médication remporte des « *succès éclatants* » sont liés à la **destruction** (ou à la dégénérescence, liée à une « *inflammation* ») du Corps Thyroïde et classés en quatre catégories :

Tableau 19 : Troubles thyroïdiens et catégories de myxœdème

Opération	Myxœdème opératoire, chirurgical
Inflammation chez l'Adulte	Myxœdème atrophique
Atrophie congénitale ou inflammation chez le jeune enfant	Myxœdème congénital, infantile; crétinisme sporadique
Atrophie, dégénérescence endémique d'origine microbienne	Myxœdème endémique, crétinisme

Ainsi, dans le myxœdème, sous l'influence de la thyroïdothérapie : « *on voit le faciès bouffi et défiguré du malade redevenir naturel [...], les nains grandir, les idiots devenir intelligents [...], les cachectiques devenir forts et vigoureux*¹⁰²² ».

Pour d'autres affections, les résultats sont plus mitigés voire négatifs : si, dans l'obésité, le danger du traitement est avéré, cela n'empêche pas qu'il puisse avoir une influence favorable dans certains troubles réputés liés aux « *actions nerveuses nutritives* » régulées par la sécrétion thyroïdienne, comme l'arthritisme, l'artériosclérose ou la sclérodermie alors, qu'a contrario, dans d'autres cas, comme les « *perversions mentales [...ou les] maladies cutanées* », s'est établi un certain « consensus » pour reconnaître l'inutilité et le danger de ce traitement.

¹⁰²¹ Sur le médecin et physiologiste français Charles Emile [Albert] François-Franck (1849-1921), Pr. au Collège de France, et auteur, entre autres, d'un ouvrage (cours) sur Etienne Jules Marey (1830-1904), voir notules BNF, EL.

II-1-2 L'origine des pathologies thyroïdiennes : des points à préciser

Bien que les liens entre des affections tels que goitre, myxœdème, crétinisme et les lésions ou dysfonctionnements thyroïdiens soient bien établis, les origines de ces derniers sont encore discutées, ce qui donne lieu à nombre d'hypothèses que nous examinons ci-après.

-(a)- Iode, goitre, myxœdème

Ainsi, la question de savoir si le myxœdème résulte uniquement de troubles nutritifs et/ou de troubles toxiques au niveau de la glande n'est pas tranchée et, dans cette dernière hypothèse, la supposée substance toxique reste toujours inconnue.

Pour sa part, François-Franck (1899) tire argument des travaux de Schiff (1884) sur la thyroïdectomie chez l'animal pour justifier de la fonction antitoxique¹⁰²³ de la thyroïde : « *La Glande Thyroïde fournit à l'organisme un produit qui neutralise ou détruit un poison fabriqué par l'organisme lui-même* », poison -comparable à une véritable toxine- qui, s'il n'est pas neutralisé -c'est le cas si la fonction sécrétoire de la glande est supprimée ou affaiblie- entraîne une auto-intoxication -aigue ou chronique- de l'organisme « *mortelle en quelques jours ou semaines* ».

Ainsi, il s'avère que « *le suc thyroïdien et les produits qu'en ont extraits les chimistes sont de véritables et très énergiques poisons* » dont les dangers se manifestent aussi dans le cas où la sécrétion thyroïdienne est normale ou, surtout, surabondante, comme dans « *la maladie de Basedow, [due] à un hyperthyroïdisation*¹⁰²⁴ »

Mais le rôle de l'iode ne paraît guère éclairci : si on a montré qu'une thyroïde « malade », contient peu ou pas d'iode et établit une relation entre la teneur en iode de la glande et la nature du goitre correspondant¹⁰²⁵, il reste à établir clairement que la glande thyroïde ne

¹⁰²² A. Combe cité par François-Franck (1899) qui précise que ce « *tableau saisissant qui n'a rien d'exagéré* ». C'est aussi A. Combe qui a proposé en 1897 le classement repris ici par François-Franck.

¹⁰²³ Cette hypothèse est aussi celle du grand Kocher qui écrit : « *l'hypertrophie de la glande thyroïde constitue un moyen de défense du système nerveux contre les actions nocives de certaines substances toxiques élaborées dans l'organisme* » (cité in Bories, 1896).

¹⁰²⁴ Cette attribution, faite par François-Franck (1899), reprend l'idée de Béchère formulée en 1894.

¹⁰²⁵ Les goîtres colloïdaux ont une teneur élevée en iode alors que les goîtres « strumeux » (dans la cachexie strumiprive) ont une très basse teneur en iode. Ces termes sont explicités ainsi in Littré (905) : Goitre : « *Terme générique par lequel on désigne toutes les tuméfactions de la région intérieure, du cou dont la glande thyroïde est le point de départ (sauf la thyroïdite).: il peut y avoir soit une simple hypertrophie de l'organe (goître simple), soit une tumeur kystique, fibreuse, cancéreuse, colloïde, osseuse, vasculaire, etc, de la glande, de sorte qu'on distingue des goîtres kystiques, cancéreux, colloïdes, anévrysmati*

fonctionne pas **sans apport d'iode**.

-(b)- Les origines du crétinisme

Des travaux récents montrent que de jeunes lapins éthyroïdés ne se développent pas normalement et leur autopsie révèle une hypertrophie de l'hypophyse, alors que la rate et le thymus ne semblent pas affectés ; c'est un élément en faveur de la théorie/hypothèse que le crétinisme est dû à une « abolition primitive » ou à une forte baisse des fonctions thyroïdiennes -qui peut être due à une infection microbienne préalable (François-Franck, op cité) d'autant que la médication thyroïdienne permet de combattre certains effets de l'arrêt du développement chez le jeune enfant ou le jeune adulte¹⁰²⁶.

-(c)- Le goitre exophtalmique

Comme on l'a vu, pour certains auteurs, il existe dans l'organisme une substance qui neutralise la substance thyroïdienne et l'équilibre normalement : c'est la rupture de cet équilibre qui entraînerait la maladie de Basedow, car l'hypertrophie thyroïdienne conduit, alors, à un excès de sécrétion non compensée¹⁰²⁷ qui justifier la préconisation d'un traitement par injection de sérum de chien éthyroïdé¹⁰²⁸.

Sans prendre partie sur cette hypothèse, on peut noter que le comportement du patient **myxœdémateux** -dont la thyroïde est atrophiée- s'oppose à celui du **Basedowien** -souffrant d'hyperthyroïdie : si le premier « *a des habitudes frileuses, des téguments froids et bouffis, le pouls lent, des mouvements rares et torpides et une intelligence endormie* », le second, atteint « *d'hyperexcitabilité, [...est] sans cesse en mouvement, [a] des sueurs profuses, un pouls lent et [est] maigre* » (Critchmaroff 1897) et on peut estimer que si les premiers

ques, etc. » ; voir aussi Dechambre (1864) et note infra.

¹⁰²⁶ Dans neuf cas de patients, âgés de 6 à 27 ans, le traitement a permis une augmentation de la taille (et du poids) et un développement de l'intelligence (Castagnol, 1896, p.40).

¹⁰²⁷ Cette théorie, rapportée, par Castagnol (1896), n'est pas sans rappeler le paradigme de la théorie humorale de l'ancienne médecine : p. ex. pour Galien, le bon équilibre des 4 humeurs hippocratiques conditionne la bonne santé « *et les traitements prescrits visent à le rétablir s'il est perturbé* » (Sournia, op cité p.52). Mais d'autres théories existent : ainsi Joseph Louis Renaut (1844-1917) propose-t-il un schéma complexe pour expliquer l'action de « principes » devenus « goitrigène » : « *dans les lymphatiques, les produits de la sécrétion interne du corps thyroïde subissent [...] une élaboration qui diminuerait leurs propriétés excitantes. Elles retrouveraient toute leur activité* » en passant directement par le sang « *lorsque la voie lymphatique est fermée* » (cité in Mossé, 1899, p.43) comme dans le cas du goitre exophtalmique, et c'est cette activité « augmentée » qui expliquerait le formation de ce type de goitre.

¹⁰²⁸ Cette méthode pourrait être étendue à d'autres maladies, et Castagnol (1896) anticipe que la **sérothérapie**

relèvent du traitement thyroïdien¹⁰²⁹, les seconds peuvent relever d'un traitement chirurgical.

II-2 Quelques méthodes chirurgicales dans les troubles thyroïdiens

Malgré les succès de la médication thyroïdienne, l'approche chirurgicale a encore ses partisans, non seulement à cause des effets secondaires de celle-ci mais surtout, parce que, dans des affections, comme le goitre exophtalmique et les maladies dites de Graves ou de Basedow¹⁰³⁰, l'opothérapie thyroïdothérapie paraît inadaptée ou controversée.

En effet si, dans ces derniers cas, on peut concevoir de pratiquer l'organothérapie en injectant des substances neutralisantes du corps thyroïde ou du thymus, il est pour le moins « étrange » de traiter les patients par des « substances similaires [à celle de la glande], la glande elle-même, ou son suc (Iodothyrene) [...] si, comme on le suppose aujourd'hui, il y a un excès d'Iodothyrene dans l'économie » (Jeunet, 1898).

-(a)- Les traitements chirurgicaux

Pour certains auteurs, le goitre serait lié à un excès de circulation sanguine dans la glande thyroïde fortement vascularisée, d'où l'idée de ligaturer les artères thyroïdiennes pour réduire cette circulation, mais c'est une opération dangereuse qui a donc été délaissée. Mais, comme l'indique F. Jeunet (1898), le chirurgien peut aussi intervenir sur le goitre, en pratiquant d'autres interventions comme l'exothyropexie (mise à l'air du corps thyroïde), l'énucléation intra-glandulaire qui donne d'excellents résultats dans certains types de goitre, exophtalmique ou non, une thyroïdectomie partielle (avec 40 à 50 % de réussite) - l'ablation totale étant à rejeter - ou encore, dans les cas de myxœdème ou d'idiotie myxœdémateuse, le thyroïdo-éréthisme¹⁰³¹ qui consiste à stimuler en permanence la thyroïde (Bories, 1896, p 38).

-(b)- Le rôle du « Grand Sympathique » dans la maladie de Basedow

Si, comme l'écrit Jaboulay¹⁰³² : « *La maladie de Basedow offr[e] par deux de ses symptômes*

« *tiendra, sans doute, une grande place dans la médecine de l'avenir* » prophétie qui ne sera guère réalisée.

¹⁰²⁹ Critchmaroff en dresse un rapide historique de la glande fraîche à la tablette dont il déplore que sa fourniture soit devenue un quasi monopole de la Grande Bretagne.

¹⁰³⁰ Ces termes ne sont pas forcément considérés comme équivalents à l'époque.

¹⁰³¹ Que préconise un auteur comme Poncet de Lyon (*Bulletin Médical*, 4/1894), cité in Bories (1896).

¹⁰³² Voir aussi Jaboulay (1901). Sur le nerf dit « Grand sympathique » voir :

<http://www2.biusante.parisdescartes.fr/livanc/index.las?dico=dico&chapitre=grand%20sympathique%20nerf&p=7&do=page> (30/0/13).

cardinaux le tableau d'une excitation intense du Grand sympathique cervical» (cité in Jeunet (1898, p 17), le traitement consisterait donc à faire revenir la glande à son état normal, (en faisant disparaître l'exophtalmie) ce qui peut/pourrait être obtenu par la résection de ce nerf. Ce point de vue est aussi celui de J. Jonnenco (in Roth, 1898) qui - se référant lui, à C. Bernard - estime que « *l'exophtalmie peut être produite par l'excitation expérimentale du nerf sympathique cervical* » et qu'à contrario, la résection totale et bilatérale du dit nerf peut faire disparaître les troubles oculaires et même le goitre.

-(c)- Conclusion

Après avoir exposé un certain nombre de cas cliniques et les dangers de la méthode, Jeulain (1897) recommande d'approfondir la physiologie de ce « *Grand sympathique* » et de ne pratiquer sa résection que si l'exophtalmie persiste, après d'autres traitements, en sachant bien que la pratique de ce geste opératoire pouvait entraîner à un certain nombre de cas malheureux.

Mais à l'inverse, cette intervention est soutenue par Jonnenco (1897) qui écrit : « *La suppression [résection] des nerfs excito-sécréteurs du corps thyroïde dont la permanente excitation [...a] pour résultat l'augmentation de l'organe par hyperactivité de ses éléments glandulaires et hypersécrétion du suc thyroïdien [..doit comprendre] les 3 ganglions et leur cordon intermédiaire [...] et ses conséquences sont nulles¹⁰³³* ».

II-3 La médication thyroïdienne et ses implications directes

Comme on l'a vu, l'opothérapie thyroïdienne s'impose rapidement comme la méthode opothérapique de référence, non seulement dans les affections « thyroïdiennes » mais aussi dans de nombreuses autres affections.

Tableau 20 : Chronologie succincte de la mise en place de la thyroïdothérapie (Viala, 1899)

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">- 1856 : Schiff observe que l'ablation totale de la thyroïde chez le Chien est mortelle, mais cette observation passe inaperçue,- 1882 : Reverdin, à Genève, rapporte les phénomènes cachectiques particuliers observés chez l'homme, après ablation de la thyroïde,- 1882 : T. Kocher, à Berne, publie 104 observations de goitre qu'il a lui-même opéré dont 24 |
|--|

¹⁰³³ Jonnenco préconise cette même intervention dans le traitement de l'épilepsie.

extirpations totales et parmi ces dernières, 18 ont conduit à l'apparition des symptômes du myxoédème, mais les premières observations remontent en fait, aux travaux de W. W. Gull¹⁰³⁴ (1873),

- **1883** : plusieurs auteurs confirment que la thyroïdectomie totale est rapidement mortelle chez les animaux.

- 1883/1891 (?) : plusieurs expérimentateurs font des tentatives de greffe thyroïdienne.

- **1891** : E. Gley et G. Vassale pratiquent, chez l'animal, les premiers essais, qui (dé)montrent que l'injection du suc thyroïdien permet de pallier les effets de l'ablation de la thyroïde,

- **1891** : G. R. Murray publie, dans le *BMJ*, le 1er cas de guérison, obtenue par injection de suc thyroïdien, mais ce traitement entraîne des troubles divers,

- **1892** : F. Howitz, à Copenhague, montre que des effets semblables peuvent être obtenus par simple ingestion du dit suc,

- 1893 : Carmichael publie dans « *the Lancet* » son étude sur le traitement du crétinisme par les injections d'extraits thyroïdiens,

- **1894** : P. Marie publie¹⁰³⁵ de très nombreuses observations « *des effets curatifs prodigieux* » de la médication thyroïdienne,

- **1895** : Publication de la thèse du Dr. Gaide (1895) à Bordeaux sur le «*traitement thyroïdien dans le goitre, le myxoedème et le crétinisme [...]* » que nous avons déjà examinée

II-3-1 Une médication généraliste

Malgré les efforts de certains auteurs pour délimiter le champ d'application de la médication thyroïdienne, celui-ci reste vaste et, de fait, la thyroïdothérapie intéresse beaucoup de monde comme le montre, entre autres, la publication (1896) du médecin-ingénieur A. L. Castagnol¹⁰³⁶ : ainsi, concernant l'emploi de la médication thyroïdienne dans le myxoédème et les troubles associés, l'auteur recense (op cité, p 3) plus d'une vingtaine de cas cliniques¹⁰³⁷

¹⁰³⁴ Sur Sir William Withey Gull (1816-1890), voir, p ex, Wikipedia.

¹⁰³⁵ Voir Marie, P.: Thyroid Feeding in an Ordinary Bronchocele Gottre, *Bull. Soc. Med. des Hop.*, 1895,[8 nov], cité in *J. of Laryng, Rhinol, Otol*, 1896, vol 10 n° 2, p 88-90 , lien : <http://journals.cambridge.org/action/displayAbstract?fromPage=online&aid=1244776>.

¹⁰³⁶ Antoine Louis Castagnol (1857- ?) diplômé et licencié en mathématiques et physique est aussi médecin et se présente comme ancien élève de l'Ecole des Ponts et Chaussées alors qu'il ne figure pas sur les listes des anciens élèves de cette Ecole. Sur l'histoire de l'Ecole des Ponts & Chaussées, voir : <http://www.enpc.fr/node/720> (14/04/13).

¹⁰³⁷ Ces cas sont résumés dans le tableau « *Castagnol, 1896, ax* » figurant en ANNEXE B1. Au regard de l'interprétation des cas cliniques, on remarquera particulièrement le cas (n° 11) d'une fillette, atteinte de myxoédème et d'idiotie, qui a vu son état bien amélioré par le traitement, et qui, bien que décédée, des suites d'un érysipèle est, néanmoins, selon le raisonnement médical de l'époque, considérée comme « guérie », le décès

(myxœdème, goitre, idiotie ou crétinisme) provenant de nombreuses villes européennes, qui illustrent l'efficacité de la méthode et sa rapidité de diffusion.

Par contre, dans de nombreuses affections, supposées liées à des dysfonctionnements thyroïdiens voire à des maladies difficilement curables ou incurables avec les moyens de l'époque, beaucoup d'essais se sont révélés « *stériles* » (Castagnol, 1896, p.35) mais on peut en tirer quelques conclusions : dans le **goitre « vulgaire »**, on obtient des améliorations notables le plus souvent, alors que dans le **goitre exophtalmique**, le remède est souvent pire que le mal.

Dans l'**obésité**, on obtient de nombreux succès alors que les effets curatifs sont incertains et les accidents fréquents chez les **aliénés** et dans les **maladies de peau** avec toutefois quelques résultats **favorables** (psoriasis). Chez des enfants **mal développés**, on peut enregistrer un accroissement de la taille alors que dans l'**acromégalie** les résultats sont nuls, sauf dans un cas. Mais les résultats les plus surprenants sont, sans doute, ceux obtenus dans des maladies infectieuses comme la tuberculose par un médecin de Neuchâtel ou la syphilis (trois cas)¹⁰³⁸ aux Indes (1894).

II-3-2 Des pratiques et des dangers de la médication

Les succès confirmés de la médication thyroïdienne attisent les appétits de certains acteurs qui, profitant de la quasi absence de contrôle sur ce type de produits, vont s'engouffrer sur la marché en prônant à force de réclames « grand public »¹⁰³⁹ les soi-disant vertus « amaigrissantes » de ces extraits : vendus comme médicaments anti-obésité¹⁰⁴⁰, ces remèdes n'ont sans doute pas manqué de provoquer des incidents sinon des accidents dont s'alarme François-Frank¹⁰⁴¹ (1899) à qui l'Académie de Médecine avait commandé un rapport :

Une publicité médicale indésirable

Comme l'écrit Viala (1899) : « *Depuis 2 à 3 ans, les réclames de la 4ème page de couverture*

étant sans rapport apparent avec la maladie initiale, ce qui ne serait probablement pas le cas de nos jours où **l'effet** serait, *a priori*, **attribué au traitement**, sauf à faire la preuve du contraire.

¹⁰³⁸ Voir BMJ, 07/07/1894, lien : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2404326/pdf/brmedj08959-0012a.pdf>.

¹⁰³⁹ Ce phénomène s'apparente à celui que nous avons analysé lors de la publication des premiers travaux séguardiens.

¹⁰⁴⁰ Sur la publicité pharmaceutique, voir encadré, ce travail, et notre bibliographie mais il ne faut pas perdre de vue qu'alors les médicaments, en particulier, ophthériques sont chers. En ces temps, l'obésité ne doit guère concerner que les riches rentiers menacés d'apoplexie ou encore, les plantureuses jeunes filles en cheveux à marier, peintes par Renoir, convaincues de se mettre en corset ou qui sait, les nourrices de campagne n'ayant plus de lait.

¹⁰⁴¹ L'Académie de Médecine est, en effet, censée donner un avis sur les « nouveaux médicaments », voir Chauveau, op cité.

des journaux ont jeté dans la circulation publique un tas de préparations **thyroïdiennes**, en vantant aux belles mondaines **un peu fortes** la propriété miraculeuse qu'elles posséderaient, d'amoindrir la surcharge graisseuse et **d'affiner les formes** ». Et Viala espère que « les produits livrés ne contiennent pas beaucoup de Thyroïdine : il vaut mieux encore être **volé** que de **maigrir** en risquant de **compromettre sa santé** ».

Si les produits thyroïdiens ont quitté la 4^{ème} de couverture pour d'obscures officines avant d'être interdits, l'attrait -et bien sûr le danger- des produits miracles et des régimes reste malgré plus d'un siècle de culture médicale.

Outre les « *fâcheux effets* » résultant d'une médication inadaptée, François-Franck (1899, p.6) redoute « de **graves accidents** si le **commerce libre** de ce **poison** » continue à être toléré : « car le public est appelé à en user [et en abuser] par la lecture de **prospectus alléchants** - répandus à profusion dans les familles -où l'on promet **la guérison de l'obésité, la disparition de l'embonpoint** [...] grâce à l'absorption de préparation thyroïdienne dont l'**innocuité** est formellement affirmée ».

François-Franck demande donc, logiquement, la création d'une commission qui devra proposer de classer la Thyroïdine (au sens d'extraits thyroïdiens) dans la « *catégorie des médicaments dangereux [...] livrés au public que sur demande express du médecin*¹⁰⁴² ».

Après avoir reconnu que l'on ne peut ni interdire la vente de la glande en boucherie, ni prohiber le produit, cette commission recommande d'assimiler les produits thyroïdiens à des médicaments dangereux et de les soumettre à la réglementation afférente : délivrance -uniquement- sur ordonnance, à renouveler à chaque « *livraison* ». Ce rapport est adopté par l'*Académie*. Restera à l'Autorité compétente à agir, ce qui mettra du temps car deux ans après, dans sa préface à l'ouvrage de Gauthier (1902), consacré à la médication thyroïdienne, François-Franck déplorera que rien n'ait encore été fait.

¹⁰⁴² Cette commission sera nommée et faisant montre d'une incroyable célérité, ses conclusions seront présentées à l'*Académie* à peine quinze jours plus tard, dans une communication en date du 24/01/1899 dont les points principaux portent sur : les effets toxiques chez l'animal et l'homme ; la variabilité de la tolérance ; les accidents, indépendants du thyroïdisme, dus à l'**altération** des produits ; les présentations galéniques de ces produits (p. ex. l'Iodothyrene de Baumann).

II-3-3 Le traitement par opothérapie des pathologies thyroïdiennes

-(a)- Myxœdème et crétinisme : vers un traitement préventif

Dès **1892**, Bouchard prend bien conscience des possibilités quasi-révolutionnaire de l'administration par ingestion de l'extrait thyroïdien notamment dans le traitement **préventif** du **crétinisme** : « *Contre toute théorie, toute prévision, voici que d'Angleterre, d'Allemagne, de Norvège, du Danemark, nous arrivent de nouvelles observations [...] et relations des résultats identiques, dus à l'absorption par voie digestive de la glande thyroïde en extrait ou en nature* », ce qui permet de traiter, après le myxœdème, « *le crétinisme qui n'est, le plus souvent, qu'un myxœdème infantile, [... apparue] par suite de la disparition prématurée de la glande thyroïde* » (cité in Jouin, 1896a).

Outre qu'elle précise la pathogénie du **crétinisme**, cette note de Bouchard est aussi importante au plan méthodologique car elle souligne bien deux problématiques évoquées dans le cadre de ce travail consacré à l'opothérapie :

- l'internalisation rapide des savoirs médicaux,
- la recherche de la plus grande facilité d'administration du remède, un des axes essentiels des savoirs (savoir-faire) pharmaceutiques : la galénique.

-(b)- Goitre et hypertrophie du Corps Thyroïde

On sait la complexité de ce type d'anomalies mal identifiées à l'époque et qui correspond à deux phénomènes opposés : insuffisance ou hyper sécrétion thyroïdienne. Ainsi Brown-Séguard attribuait faussement le **Goitre exophtalmique** (lié à la maladie de Basedow) à une **insuffisance fonctionnelle** de la thyroïde alors que, comme l'a constaté Jouin lui-même, cette maladie **s'aggrave** sous traitement thyroïdien. Par contre, P. **Marie** qui, attribue, lui, la maladie de Basedow « *au fonctionnement exagéré de la glande thyroïde [...] qui détermine une hyperthyroïdisation de l'organisme* » est plus proche des conceptions actuelles (Jouin 1896, p.12)

Alors que le « consensus » semble établi pour considérer le **myxœdème** comme résultant d'une **hypo-thyroïdisation**, il n'en est pas de même pour la maladie de Basedow dont, *a*

contrario, le lien avec une **hyper-thyroïdisation**¹⁰⁴³ est encore controversé, car l'état du patient atteint de Basedowisme paraît assez souvent amélioré par la médication thyroïdienne.

Ce sont, sans doute, les typologies goitreuses (nombreuses et insuffisantes¹⁰⁴⁴) et leurs liens mal élucidés avec les hypertrophies de la thyroïde, comme le révèle entre autres les résultats divergents des traitements thyroïdiens, qui expliquent la diversité des propos tenus par un certain nombre d'auteurs sur ce sujet :

-Pour Flourens (1896), l'efficacité thérapeutique varierait selon le mode d'administration : ainsi, l'injection de suc thyroïdien serait inefficace, et l'ingestion de lobes le serait peu alors que l'administration de pastilles (à base de poudre) apporterait des améliorations appréciables comme l'indique, *per* ex, les travaux de Bruns¹⁰⁴⁵. Plus généralement, la médication thyroïdienne agirait essentiellement sur les goitres simples, non dégénérés dit « *hyperplasiques* » et parfois dans les cas de « *Basedowisme* ».

- de son côté, Bories (1896, p.27) qui partage cette opinion sur l'efficacité¹⁰⁴⁶ de la médication sur les goitres hyperplasiques simples tout en soulignant que les patients demeurent exposés à un risque de récurrence, pointe les controverses soulevées par un expérimentateur réputé comme Kocher à Berne (1895).

- Kocher, en effet, conteste les résultats précédents et prétend que la médication thyroïdienne n'est pas plus efficace que « *l'iode et l'abstention de certaines boissons dans les contrées où le goitre est endémique* [et que] *l'efficacité du traitement dépend beaucoup moins de l'âge des malades que de la forme histologique du goitre* » (in Bories, *op cit*).

II-3-4 Médication thyroïdienne, goitre, troubles physiques et psychiques associés.

On a vu qu'à des affections thyroïdiennes comme le goitre, le myxœdème et surtout le crétinisme sont associés des troubles physiques (pouvant aller jusqu'au pseudo-nanisme) et

¹⁰⁴³ A la même époque, un auteur comme Critchmaroff (1897) associe clairement les concepts d'hyper- et d'hypo- thyroïdie à l'excès et au défaut (ou à l'insuffisance) de la sécrétion interne thyroïdienne.

¹⁰⁴⁴ Ainsi le rédacteur de la notice « goitre » du Dictionnaire Dechambre (1864-) peut-il écrire que : « *le goitre exophtalmique n'intéresse que secondairement le corps thyroïde* ».

¹⁰⁴⁵ Sur ce point, voir supra. Selon Bruns, cité in Flourens (1896) : sur 60 goitres simples, on a observé 14 guérisons, 20 améliorations (équivalentes à des guérisons), 7 améliorations et 17 insuccès.

¹⁰⁴⁶ Une autre étude, présentée par le même Bruns, au congrès de Wiesbaden, et portant sur 350 cas, montre que la « guérison » observée correspond à une modification tissulaire (cité in Bories, *id*).

psychiques dont les victimes sont considérées comme des aliénés ou des idiots. Dès lors, il n'est pas surprenant que certains expérimentateurs aient testé l'efficacité de médication thyroïdienne dans ces troubles, c'est ce que nous allons voir.

II-3-4-A Goitre et aliénation mentale

Dès 1892, nombre de travaux ont mis en évidence l'influence de la **thyroïdine** - entendue comme la partie active de l'extrait thyroïdien¹⁰⁴⁷ - sur les fonctions **psychiques des myxoedémateux**, influence confirmée en **1895** par Lewis. C. Bruce¹⁰⁴⁸ qui, chez des patients atteints de diverses formes de folie (état mental très variable), a obtenu des résultats thérapeutiques remarquables avec 16 guérisons et 3 améliorations sur les 25 cas traités, résultats qui ont amené Bories (1896) à effectuer ces propres recherches que nous allons examiner dans ce qui suit¹⁰⁴⁹.

-(a)- Préparation et dosage des extraits thyroïdiens utilisés

-injections : dans ses essais personnels, Bories (1896, p.40) utilise (sauf dans un cas) un extrait glyciné filtré sur papier puis stérilisé¹⁰⁵⁰ selon la méthode séquardienne révisée par H. Melville (1893).

-ingestion : la glande thyroïde de mouton fraîche et crue est finement hachée et roulée dans de la poudre de réglisse, le médicament est donné en une seule fois vers 15 h (entre les repas) « pour éviter l'intolérance gastrique »¹⁰⁵¹.

¹⁰⁴⁷ Bories (1896) rapporte, aussi, qu'on a administré à des « aliénés goitreux » de la thyroïde crue dissimulée dans des « sandwiches au saucisson », à raison de 6 à 7 g tous les 10 - 15 jours voire à des intervalles de plusieurs semaines mais il n'a pas été possible de tirer les conclusions de cet essai.

¹⁰⁴⁸ Voir « Observations on the Effect of Thyroid Feeding in some Forms of Insanity », *Brit J Psych*, 1895, vol 40, p.50-71; « On Thyroid Feeding, based upon the study of a second series of Sixty Cases », *BJP*, 1895, vol 41, p 636-640. Lewis C. Bruce est aussi l'auteur de : « *Studies in clinical psychiatry*. », London, Macmillan, 1906. Bories (p.33) résume ainsi, du même auteur, trois séries d'observations qui peuvent se recouper partiellement avec celles-ci-dessus dont seul le titre nous était accessible : sur 12 cas de folies, on a noté (**1895**) 1 guérison, 4 améliorations durables et 4 temporaires ; sur 13 cas de mélancolies (essentiellement) : 2 guérisons, 7 améliorations (**1896**) ; sur 22 cas divers : 7 améliorations mais 15 insuccès (**1896**).

¹⁰⁴⁹ **Une statistique** : ce sujet est d'importance à l'époque : ainsi la consultation des tables récapitulatives de l'année **1896** des « *Archives de Neurologie* » dont la pharmacologie n'est pas, *a priori*, le sujet principal, donne respectivement 8 références (1^{er} sem) et 5 ref. (2^{ème}) pour le couple thyroïde/thyroïdien. On a vu, par ailleurs, que certains auteurs avaient testé l'extrait testiculaire ou cérébral avec un certain succès dans « la folie ».

¹⁰⁵⁰ Le corps thyroïde de mouton, coupé au ciseau flambé, est mis à macérer 24 h dans de la glycérine à raison d'un litre par kg, après ajout d'un litre d'eau salée à 5 % (pour 1 l de glycérine), on mélange et on laisse 1/2 h au contact; on filtre sur papier Laurent (n° 8); le liquide recueilli est stérilisé par passage sur bougie ou à l'acide carbonique.

¹⁰⁵¹ Bories - qui reste attaché à l'emploi de la glande fraîche - souligne la « singularité » de la médication à base d'extraits thyroïdiens, par rapport à celle à base d'autres extraits opothérapiques qui - contiennent des « **antitoxines** » détruites par la digestion et la chaleur, les rendant inefficaces per os, ce qui n'est pas le cas du « principe thérapeutique » présent dans la thyroïde.

-(b)- Les « auto-essais »

Comme d'autres médecins avant lui, Bories (id, p.92) s'essaye à déterminer sur lui-même quelques propriétés des médications administrées à ses patients, mais aux doses pratiquées (60 g en onze jours), il doit, devant l'apparition de quelques symptômes d'intoxication (thyroïdisme), abandonner l'essai par deux fois. Il s'avère que, chez l'homme sain, la médication n'a aucun effet sur la diurèse, la température, voire le poids¹⁰⁵², par contre, elle possède une action notable sur le cœur en augmentant la fréquence du pouls avec tachycardie et/ou des palpitations qui, de fait, signe une intoxication thyroïdienne avec des symptômes proches de ceux du Basedowisme¹⁰⁵³.

-(c)- Observations cliniques d'aliénés d'adultes

La dizaine d'observations rapportées ou personnelles publiées¹⁰⁵⁴ par Bories (1896, p.43) concerne des patients goitreux atteints de « *folies à forme variable, ayant toutes évoluées sur le terrain de la dégénérescence [... chez des] êtres à système nerveux fragile et à résistance faible [... présentant] un ralentissement de la nutrition [... entraînant] des dystrophies et atrophies* ».

Pour ce qui concerne le **goitre**, Bories (id) a la « conviction certaine que [... celui-ci] n'évolue jamais sur un terrain dégénéré » et que la « médication thyroïdienne agissant sur la **nutrition et sur le Système Nerveux Central** donnerait de meilleurs résultats dans cette classe d'aliénés ».

Face aux résultats favorables annoncés, Bories (1896, p.45) avoue son scepticisme sur la réalité des faits rapportés et ses guérisons/améliorations lui paraissent quasiment miraculeuses, d'autant que le traitement n'a duré que seulement 8 jours et que, néanmoins, les effets s'en font ressentir pendant quelques mois¹⁰⁵⁵.

¹⁰⁵² Notons que si l'effort d'approche scientifique rationnelle est louable, Bories n'hésite pas à se contredire en assurant, dans sa conclusion (vide infra) que, chez les patients, le même traitement peut entraîner une perte de poids.

¹⁰⁵³ **Médication thyroïdienne et thyroïdisme** : Bories (1897, p 23) examine avec attention les effets **nocifs** de l'opothérapie thyroïdienne qui, - si le mode d'action apparaît « plein d'inconnus » - semblent bien établis : accélération et instabilité du pouls, apparition de nausées voire de vomissements, modification/perturbation de l'équilibre du système nerveux mais d'autres effets sont plutôt discutables comme la perte de poids ou carrément favorables voire recherchés comme la diminution de la grosseur du goitre ou le retour et/ou régularisation des menstrues. Ainsi, à toute dose, on peut voir apparaître assez fréquemment chez le patient, les manifestations du thyroïdisme, avec des conséquences parfois dramatiques, puisque, avant **1895**, on a recensé trois cas où ces troubles se sont révélés **mortels**. Néanmoins, il faut bien remarquer, qu'à l'arrêt du traitement, les troubles s'amendent et qu'on observe un retour à la « normale ».

¹⁰⁵⁴ Elles sont résumées dans le tableau « Bories, 1896, ax » en ANNEXE B1.

¹⁰⁵⁵ La **critique** de faits non directement observés que l'auteur recense est une attitude quelque peu

Le cas n° 4-R (rapporté) appelle deux remarques : si on note l'apparition dans la méthodologie d'un **critère objectif** pour définir la **guérison**, la relation de cause à effet supposée par le rapporteur ne l'explique pas car, bien que le traitement puisse compenser l'hypothyroïdisation due à la malformation osseuse, cette compensation ne devrait pas être rémanente... car la malformation osseuse dont elle est à l'origine (supposée) demeure.

Les observations personnelles¹⁰⁵⁶ de Bories (1896, p.55), concernent six cas de malades atteints de « folie » ou d'autres troubles voire « débiles » (cas n° 8), porteurs de goitre et « dégénérés » et montrent que le traitement thyroïdien n'a aucun effet sur l'état psychique des individus.

-(d)- Résumé/conclusion

Pour Bories (1896, p.95), l'opothérapie thyroïdienne apporte principalement une amélioration temporaire au niveau des goitres hyperplasiques dont les patients sont atteints et (peut) entraîne(r) une perte de poids ainsi que des troubles cardiaques en cas de surdosage. Par contre, contrairement à ce qu'ont affirmé certains auteurs, cette médication n'a aucun effet sur les troubles mentaux dont les patients sont atteints. Si des améliorations ont été rapportées, elles viennent à la suite (chronologiquement) mais n'en sont pas les conséquences : il s'agit là d'une erreur scholastique bien connue : « *post hoc, ergo propter hoc* », qui peut se traduire : *à la suite de cela, donc à cause de cela*, assertion que les travaux de Bories permettent de réfuter.

Mais nous pouvons remarquer que la **démarche** - volontaire ou involontaire - qui consiste à comparer, certes en trop petit nombre – d'un point de vue actuel - l'effet de la médication thyroïdienne chez des patients souffrant de **pathologies** considérées comme **similaires** (folies, « dégénération ») mais dont certains sont **goitreux** et d'autres **non**, annonce l'apparition en cette extrême fin du XIXème de nouveaux **paradigmes scientifiques**.

II-3-4-B Troubles de croissance et troubles mentaux : preuves et causes

Dans un travail contemporain de celui de Bories, Boullenger (1896) examine, à travers plusieurs séries de cas¹⁰⁵⁷, l'action du traitement thyroïdien sur des enfants, adolescents ou

exceptionnelle dans les documents consultés qu'il nous faut souligner ici.

¹⁰⁵⁶ Résumées et commentées sous l'item « Bories, 1896, ax » en annexe citée.

¹⁰⁵⁷ En fait, le travail de Boullenger est repris d'une présentation de D. Bourneville au « *Congrès des Aliénistes de Bordeaux, 1895* » et les observations sont résumés dans le tableau « *Boullenger, 1896, ax* » en ANNEXE B1

jeunes adultes considérés, à l'époque, comme des aliénés¹⁰⁵⁸.

Si Boullenger considère que le traitement thyroïdien a un effet favorable sur la croissance dans diverses pathologies liées à l'absence ou à l'atrophie de la glande thyroïde : myxœdème, idiotie, arriération mentale combinée ou non avec l'obésité, pour nous, l'intérêt de ce travail se situe dans des problématiques autres. Ainsi l'un des résultats des « essais » est illustré par une photo montrant le gain de taille du patient, indiquant la montée en puissance de la problématique de la preuve « objective » déjà évoquée, alors qu'à l'inverse, si l'on peut dire, on notera la persistance, dans la description des cas cliniques, d'éléments causaux considérés « avérés » comme l'alcoolisme parental ou spéculatifs – voire à nos yeux fantasmatiques - comme les peurs et les frayeurs de la mère pendant la grossesse ou à l'ivresse au moment de la conception qui nous renvoie aux origines de la tradition médicale.

II-3-5 les applications thérapeutiques de l'iodothyline (thyroïdine)

A l'instar des autres produits thyroïdiens, des auteurs ont testé le « principe » de Baumann dans les affections thyroïdiennes : ainsi, au vu des résultats d'essais cliniques avec l'Iodothyline, Critchmaroff (1897) estime que, dans l'ensemble, les résultats¹⁰⁵⁹ dans le «*goitre charnu* » récent sont bons, mais que par contre le traitement ne donne aucun résultat dans d'autres types de goitre : ancien, colloïde, kystique ou fibreux¹⁰⁶⁰. Dans d'autres affections non liées au goitre (« petite taille », consolidation des fractures et même la myopathie), les résultats sont favorables. Mais en se reportant au tableau correspondant « *au goitre charnu* » des cas cités, on observera que les conclusions individuelles ne semblent guère en accord avec l'efficacité revendiquée pour le traitement à l'iodothyline¹⁰⁶¹.

Tableau 21 : L'influence de l'iodothyline sur le goitre charnu (Critchmaroff, 1897)

Cas n°	Description	Date
1	goitre charnu chez un garçon de 16 ans qui ne présente pas de signe de Basedowisme [Résultat ?]	11/1896

¹⁰⁵⁸ On notera le cas n° 4 d'un enfant présentant des symptômes comme « **imbécilité, ONANISME, croissance retardée** » indiquant qu'à l'époque l'Onanisme est toujours considéré comme une maladie (mentale).

¹⁰⁵⁹ On pourra voir, par ailleurs, les résultats obtenus par Jeulain (1898) dans la chlorose.

¹⁰⁶⁰ Sur ces types de goitre voir Dictionnaire Dechambre (op cité), lien :

<http://www2.biusante.parisdescartes.fr/livanc/index.las?p=73&dico=dico&cote=extbnfdechambre&chapitre=goitre&do=page> (01/05/13)

¹⁰⁶¹ A titre de comparaison, l'auteur publie quelques résultats obtenus avec des extraits thyroïdiens que nous n'avons pas repris ici.

2	<i>a contrario</i> , goitre charnu de plus de 2 ans chez un adolescent de 14 ans (photo id n° 1) : aucun résultat.	1/1897
3	goitre charnu visible depuis 4 mois, chez un jeune cultivateur de 18 ans, atteint de nanisme, à la suite d'un arrêt de croissance 5 ans plus tôt : aucune amélioration.	1896/7
4	en revanche, chez un autre jeune cultivateur de 16 1/2 ans, originaire d'une région à goitre, le traitement à Iodothyrene (30 cg/j) fait résorber le goitre charnu, après 2 semaines, résultat qui perdure après 4 semaines ¹⁰⁶² .	

Pour Critchmaroff (1897), si le mode d'action de la nouvelle substance n'est pas connu, « celle-[ci] paraît être un agent thérapeutique de premier ordre, dans les goitres charnus récents chez des sujets jeunes [... et] peut rendre les plus grands services, et entraîner la résolution d'hypertrophies thyroïdiennes qui auraient résisté à une médication [...conventionnelle] ».

Ce travail de Critchmaroff (1897) marque, semble-t-il, un tournant dans l'approche pharmacologique en focalisant l'attention du lecteur sur l'un des principes actifs isolés (de la glande ou, du moins, prétendu tel) ; son intérêt est aussi de rendre plus facilement accessible le puissant travail effectué par Baumann qui, par l'isolement et la caractérisation d'un principe actif thyroïdien dont on peut démontrer la formation *in vivo* et évaluer l'efficacité thérapeutique, constitue une étape clé dans le développement de l'endocrinologie et de l'opothérapie, révélant par là même les liens forts qui unissent ses deux disciplines.

II-3-6 Premières conclusions

Au vu de ce qui précède, on peut dire que si l'efficacité de la médication thyroïdienne est incontestée, celle-ci doit être employée à bon escient et réservée, en principe, au traitement du myxœdème¹⁰⁶³ et des troubles « connexes » même si Thibierge (1895) estime, on l'a dit,

¹⁰⁶² Photo en ligne : n°1 <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k5603487p/f58.image>;

n° 2 : <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k5603487p/f62.image>;

n° 3 : <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k5603487p/f65.image>;

n° 4 : <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k5603487p/f69.image> (29/04/13).

¹⁰⁶³ Outre les travaux cités précédemment, on peut signaler les cinq cas (déjà publiés) rapportés par Flourens (1896) qui montrent l'efficacité du traitement thyroïdien (extraits liquides ou pastilles) : n° 1: jeune fille (12 ans.) : on observe une diminution de l'œdème, un accroissement de la taille ainsi qu'une « dissipation » de la « paresse intellectuelle », un « retour » de la mémoire, dès lors, son état général est considéré comme « excellent ». Dans les autres cas (id, p 11 à 17) des améliorations sont enregistrées aussi bien chez une jeune femme (20 ans, n° 2), une jeune adolescente de 13 ans - qui en paraît à peine 5 ou 6 (n° 3) que chez une fillette

qu'elle constitue un traitement spécifique du psoriasis. C'est un traitement **palliatif** et non curatif du myxœdème qu'il ne faut pas interrompre, sauf en cas d'apparition « d'effets adverses »¹⁰⁶⁴, qui s'administre par ingestion d'extraits ou de glandes, de préférence à celle de produits spécifiques -Thyroïdine (Baumann) ou Thyroéidine¹⁰⁶⁵ (Vermehren)- que Castagnol (1896, p.50) juge plus dangereuse. Surtout, comme le pense Bécclère (1894), cette médication ne doit pas être utilisée dans le goitre ophtalmique car elle peut aggraver la maladie.

rachitique, âgée de 3 ans (n° 4) ou une très jeune "*idiot*e" de 20 mois. Le cas n° 3 est illustré par une photo « avant après », preuve des dires de l'auteur.

¹⁰⁶⁴ Comme on l'a vu, par ailleurs et Castagnol (op cité) le confirme, cette médication affecte certains paramètres de liquides biologiques, comme l'urine et le sang, ou la nutrition (i. e. perte de poids dans l'obésité) et sa mauvaise mise en œuvre peut entraîner les accidents les plus graves.

¹⁰⁶⁵ Que Castagnol appelle « thyroïdine », terme qui désigne généralement la glande desséchée.

III- L'opothérapie thyroïdienne « indirecte » et « symptomatique » au tournant du XIX siècle : un champ à défricher

Les observations et travaux de divers intervenants du domaine médical (physiologistes, anatomo-pathologistes, cliniciens), associés à l'efficacité du traitement thyroïdien dans toutes les formes de myxœdème (congénital, post-opératoire ou endémique), ont amené les praticiens non seulement à soupçonner certaines interrelations glandulaires mais aussi à faire le lien entre quelques pathologies et des dysfonctionnements thyroïdiens. Poursuivant dans cette direction et aidés par sa relative facilité de mise en œuvre, les expérimentateurs ont essayé cette médication dans de nombreuses autres affections : tétanie, chlorose¹⁰⁶⁶, albuminurie chronique, adénite, menstruation précoce, rachitisme, hypertrophie cardiaque mais avec des résultats tellement variables qu'il est difficile de se faire une « religion » (Critchmaroff, 1897, p.4) Ce sont quelques éléments de ce champ de l'opothérapie « indirecte » et « symptomatique » que nous allons examiner maintenant.

III-1 Médication thyroïdienne et troubles gynécologiques

Comme le note Jouin (1896a, p.9)¹⁰⁶⁷, les relations entre la glande thyroïde et les glandes sexuelles sont bien établies car, d'une part, on a montré expérimentalement sur l'animal que la thyroïdectomie entraîne, entre autres troubles, chez le mâle, une dégénérescence des testicules et, chez la femelle, des altérations ovariennes, et d'autre part, divers travaux et observations (dont ceux de Jouin) ont mis en évidence des rapports entre la glande **thyroïde** et certaines affections génitales **fémmines**. De même, Jouin a montré, d'une part, que le goitre exophtalmique était sous la dépendance d'affection utérine et qu'il faut « *supprimer cette*

¹⁰⁶⁶ « Anémie caractérisée notamment par la pâleur verdâtre des téguments et frappant particulièrement les jeunes filles », (TLFI), voir aussi BC1963. Pour une étude historique avec une approche holistique, voir Starbowski (1981).

¹⁰⁶⁷ Communication présentée au Congrès de Médecine, tenu Carthage en avril 1896. François Jouin, né dans la Sarthe en 1854, est reçu médecin en 1883 puis se consacre à la gynécologie et à l'obstétrique, domaine où il publie plusieurs ouvrages [WBIS], auxquels nous ferons référence à plusieurs reprises et à l'archéologie (dernière publication recensée, 1909).

dernière pour obtenir la guérison de la névrose¹⁰⁶⁸ et d'autre part, que « la plupart des accidents de la **ménopause** reconnaissent une origine **thyroïdienne**¹⁰⁶⁹ ».

Hommage de Jouin à Brown-Séquard : testicules et ovaires

Devant les congressistes réunis à Carthage, Jouin (1896a, p.17) ne peut s'empêcher d'évoquer les travaux de Brown-Séquard, qu'il présente comme le créateur de l'histothérapie en citant, entre autres, un extrait de sa seconde communication (15/06/1889) :

« Il est évident, a priori, que si les injections de suc testiculaire réussissent, comme je l'ai constaté sur moi-même, à augmenter l'énergie des centres nerveux chez l'Homme, un succès semblable serait obtenu, chez la Femme affaiblie par la vieillesse, si on lui faisait des injections des substances retirées par **écrasement** d'ovaire frais d'animaux jeunes, avec addition d'un peu d'eau ».

Tellement évident que cette méthode fut immédiatement testée, **avec succès**, sur sa femme castrée par un jeune médecin -dont on ne dit pas si elle est consentante et âgée !

III-1-1 Les relations glande thyroïde et ovaires/utérus et leurs conséquences

Après avoir présenté « les rapports intimes qui lient l'utérus et la thyroïde », Jouin (1896b)¹⁰⁷⁰ s'efforce de « montrer que la médication thyroïdienne agit non seulement sur les fibromes [...] mais aussi dans tous les cas d'hémorragies utéro-ovariennes y compris dans ceux d'endométrite et de cancer » ce qui est en accord avec les récents travaux (1896) d'E. F. Bouque, médecin d'Anvers, qui confirme « l'influence heureuse » de la «thyroïdisation» des patientes sur les ménorragies, les hémorragies cancéreuses, divers troubles utérins et surtout - et ceci constitue une « nouveauté » - sur la **lactation**¹⁰⁷¹.

-(a)- Analyse de la relation thyroïde-ovaires

¹⁰⁶⁸ Supposée être à l'origine du goitre selon certains auteurs. Au sens de l'époque : « Trouble fonctionnel du système nerveux sans lésion organique de celui-ci, se manifestant par des troubles physiques au niveau d'un organe. Je serais d'accord si l'on veut simplement dire que les névroses sont des lésions qui ne se traduisent pas à nos moyens d'investigation et qu'elles ne détruisent pas l'organe, de manière à ce qu'il peut reprendre subitement ses fonctions (Cl. BERNARD, *Princ. méd. exp.*, 1878, p.169) » (TLFI).

¹⁰⁶⁹ Voir «Jouin, 1896b, ax » en annexe citée

¹⁰⁷⁰ Intitulé : «.de l'histothérapie appliquée aux maladies et aux troubles fonctionnels du système génital féminin, et particulièrement de la médication par le tissu ovarien,», ce texte est relié et paginé à la suite du premier texte de Jouin : « Pathologie utérine et maladie de Basedow ». Comme Bra, Jouin (1896b) préfère le terme d'histothérapie - thérapie par les tissus - à celui, beaucoup plus fréquent, d'opothérapie - thérapie par le suc, le jus, l'humeur des glandes ou tissus - car, comme pour la glande thyroïde, « on a recours non au suc mais au tissu », par exemple, pour pratiquer des greffes.

¹⁰⁷¹ Du coup, Bouque préconise de donner de la Thyroïdine aux nourrices « dont la lactation périclité » (cité in

« Les troubles généraux observés dans la maladie de l'utérus paraissent présenter avec les fonctions du corps thyroïde et l'ovaire des rapports que confirment l'expérimentation, la clinique et la thérapeutique »¹⁰⁷² (Jouin 1896a), ainsi il existerait « entre les deux glandes une harmonie, en dehors de laquelle l'équilibre se rompt et la maladie apparaît » mais certaines pathologies comme l'**obésité** féminine sont délicates à traiter : cete dernière peut être sous la dépendance d'un fonctionnement **exagéré ou insuffisant** de l'ovaire et il faudra donc adapter la médication (thyroïdienne) en conséquence.

Mais cette analyse ne fait pas consensus : ainsi certains auteurs, cités par Jouin, estiment que de nombreux troubles comme la chlorose, certaines obésités, la maladie d'Addison, certaines formes de la maladie de Basedow résultent de l'atrophie plus ou moins complète du système génital et doivent être traitées par la médication **ovarienne** (dose de l'ordre de 1,40 g/j, en équivalent tissu frais).

-(b)- Le traitement des fibromes et des hémorragies

Les travaux antérieurs, les réflexions évoquées ci-dessus - et aussi le jeu du hasard¹⁰⁷³ - conduisent Jouin et d'autres à essayer la médication thyroïdienne dans le traitement des fibromes et de certaines hémorragies : il s'avère que cette médication réduit le volume des corps fibreux, exerce « une influence heureuse sur la plupart des autres symptômes » liés à la présence d'un fibrome utérin et qu'agissant surtout sur « l'élément hémorragique », elle constitue un traitement efficace contre les hémorragies utérines de la ménopause.

Évaluée par rapport à d'autres méthodes conservatrices (non chirurgicales) et en particulier au traitement à l'**électricité**, la médication thyroïdienne, simple et sans danger, « doit [donc] être placée au premier rang » (Jouin, in Roth, 1898, p.16).

-(c)- Conclusions

Mis à part le cas de la chlorose (voir infra), il s'avère que l'opothérapie (ou histothérapie)

Jouin, 1896b). Sur Edouard François Bouque (1843-1902), voir WBIS.

¹⁰⁷² La conception de Jouin s'appuie sur les correspondances ci-après entre deux groupes de sujets A & B, atteints de troubles de la sécrétion thyroïdienne et/ou ovarienne : **groupe A : l'hyper-fonctionnement thyroïdien** est associé à un fonctionnement normal ou à « **hypotrophique** de l'ovaire : dans ce groupe, qui peut rassembler des patientes atteintes de la maladie de Basedow (« forme frustrée: goitre exophthalmique ») même si l'ovaire fonctionne normalement, des troubles apparaissent et « l'imprégnation ovarienne » - l'opothérapie ovarienne - redonne à la femme sa santé. **Groupe B : l'hyperfonctionnement ovarien** est associé à un fonctionnement normal ou « **hypotrophique** » de la thyroïde : dans ce groupe qui peut correspondre à un éréthisme de l'appareil utéro - ovarien, on observe des troubles (congestion, hémorragies) qui sont amendés par l'opothérapie thyroïdienne.

¹⁰⁷³ En traitant par médication thyroïdienne l'obésité d'une patiente, atteinte d'un fibrome, Jouin (op cité) observa que celle-ci « en tira, du point de vue utérin, un bénéfice qui ne s'est jamais démenti ».

thyroïdienne ou ovarienne (examinée par ailleurs) qui, comme l'assure Landouzy, sont promises à un grand avenir, peuvent rendre de grands services dans le traitement des troubles féminins¹⁰⁷⁴.

III-1-2 Le cas ambiguë de la Chlorose

-(a)- Pathogénie de la chlorose

Pour E. Jeulain (1898, p.7), comme pour d'autres auteurs, les phénomènes vitaux peuvent se rapporter à la nutrition cellulaire dont le dysfonctionnement est pathogénique : ainsi, une nutrition altérée produit des poisons pour l'organisme qui, normalement, les retransforme ou les expulse vers le foie et « *divers émonctoires* » mais si ce mécanisme fonctionne mal, non seulement des produits normalement excrétés mais aussi des « *poisons autogènes* » s'accumulent dans les tissus, ce qui entraîne des accidents **toxiques** aigus ou chroniques comme le myxœdème, la maladie d'Addison ou l'arthritisme mais cela n'empêche pas de penser que d'autres troubles soient liés à un hyperfonctionnement glandulaire comme l'acromégalie en lien avec une hypertrophie de la glande pituitaire (hypophyse).

De fait, la **chlorose** résulterait d'une « auto-intoxication » dont l'origine fait toujours débat avec deux théories en présence :

- l'une lie l'apparition de la chlorose à des troubles digestifs,
- l'autre à un dysfonctionnement de l'appareil génital¹⁰⁷⁵ et « *si ces fonctions sont altérées la chlorose apparaît [... et réciproquement] le mauvais état général [... entrave] la guérison de la glande ovarienne* » (Jeulain 1898, p.15). Dès lors, les bons résultats de la médication ovarienne -tant sous forme de poudre d'ovaires frais (Ovarine) que d'extrait glycéринé- s'expliquent facilement que ce soit pour le traitement de troubles menstruels ou de la chlorose.

Mais alors, comment expliquer que les jeunes filles **pré-pubères** ne soient pas atteintes de cet

¹⁰⁷⁴ La médication ovarienne est traitée dans le chapitre suivant.

¹⁰⁷⁵ C'est la théorie de **E. Spillmann** que nous déjà examinée et selon laquelle la glande ovarienne a trois fonctions : sécrétoire **externe** (production d'ovules), « **purgatoire** » (élimination, via le sang -impur- lors des menstrues, de l'excès de poisons organiques, sécrétoire **interne**, comme le testicule qui influence la nutrition générale. Comme on l'a dit, cette théorie comme d'autres, d'ailleurs, véhicule toujours le vieux - et toujours hélas d'actualité - paradigme du cycle sexuel féminin : l'élimination du sang impur - ici empoisonné, sans expliquer pourquoi seule la nutrition des cellules des femmes produit un « excès de poison » que le sang doit éliminer périodiquement ... alors que, *ipso facto*, les cellules des mâles ne produisent pas ce genre de toxiques, ou alors les éliminent par des moyens plus discrets ...

empoisonnement qu'est la chlorose ? tout simplement parce qu'à ce stade du développement, c'est **le thymus** qui rempli(t)/(rait) ce rôle.

-(b)-Médication thyroïdienne et chlorose

Les interactions glandulaires entre l'appareil génital et la thyroïde amènent Jeulain (1898, p.17), et d'autres auteurs à supposer que certaines formes de chlorose - à « *gros cou* » - sont liées à un dysfonctionnement thyroïdien comme l'indique une statistique de **1897**, selon laquelle, dans **80%** des cas, la chlorose correspond à une **hypertrophie** plus ou moins marquée de la glande thyroïde et présente des liens avec le goitre exophtalmique.

C'est dans ce cadre que se situent les essais effectués par Jeulain (1898, p 39), non avec le suc thyroïdien mais avec l'Iodothyrene dite de Baumann dont le mode d'action est discuté¹⁰⁷⁶ : après examen des huit cas cliniques recensés: il s'avère que la dite Iodothyrene n'agit que dans les chloroses « complexes » **avec** syndromes thyroïdiens et en est dépourvu dans les cas de chloroses « simples » - **sans** syndrome thyroïdien¹⁰⁷⁷.

-(c)-Résumé/ conclusions

Dans le cas où les symptômes chlorotiques – souvent considérés comme résultant « *d'une auto-intoxication* » proche de l'auto-intoxication thyroïdienne - s'ajoutent à des symptômes thyroïdiens comme le myxœdème, l'hypertrophie thyroïdienne, la forme fruste de la maladie de Basedow, le traitement par l'**Iodothyrene** donne généralement de bons résultats (Jeulain, 1898, p.45).

III-2- Médication thyroïdienne et affections diverses

Les explorations thérapeutiques de la médication thyroïdienne que nous avons évoquées précédemment se poursuivent naturellement à l'aube du XXème siècle : c'est ce que nous allons voir avec les troubles osseux, cutanés et les affections rhumatismales.

¹⁰⁷⁶ Pour Baumann, ce produit isolé de la thyroïde représente grosso modo l'extrait thyroïdien alors que pour Critchmaroff (1897), son action n'est due qu'à l'iode qu'il contient. L'iodothyrene utilisée est mise à disposition par la firme Vicario, sous forme de comprimés dosés à 0, 25 cg. Vicario est un établissement répertorié mais pour lequel nous n'avons pas d'information, voir

<http://fr.slideshare.net/busante54/histoire-des-comprimis-pharmaceutiques-en-france-14151521> (24/04/13).

¹⁰⁷⁷ Ce qui amène Jeulain à réfuter l'hypothèse de Critchmaroff.

III-2-1-Les troubles de la croissance et de la consolidation osseuse

Les liens entre les dysfonctionnements thyroïdiens et les troubles de la croissance osseuse amènent des expérimentateurs comme Camille Danis (1896) et Alfred van Heddeghem (1899) à examiner les effets de la médication thyroïdienne dans le traitement des troubles du développement osseux.

III-2-1-A Médication thyroïdienne et croissance du squelette

-(a)- L'expérimentation animale : une méthodologie qui se développe

Dans le droit fil de la pensée bernardienne, la problématique de l'expérimentation animale, ici en tant que preuve scientifique de l'activité glandulaire, est de plus en plus présente dans les travaux examinés : c'est le cas dans des travaux comme ceux de Danis (1896, pp 19-25) même si, sortant du cadre de notre étude, ils ne sont pas analysés ici.

-(b)- Les observations cliniques

Dans son étude, Danis (1896, p.26) se propose de déterminer l'influence du traitement thyroïdien sur la croissance du squelette dans trois série de cas :

- **idiots myxœdémateux** : parmi de la quarantaine de cas rapportés par l'auteur, nous retiendrons les huit cas d'enfants de 2 à 20 ans qui ont gagné 9 à 20 cm en 1 à 3 ans de traitement qui marque une évolution notable dans la durée de l'observation.

- « **crétins** » (**endémiques**) : si les travaux de Gaide (1895) que nous avons rapportés ont montré l'influence de la médication thyroïdienne sur le développement intellectuel, ceux d'autres auteurs en ont montré l'influence sur la taille. Ce dernier point est conforté par l'observation de Danis (cas n° 4) montrant un accroissement de la taille de 3 1/2 pouces chez une jeune fille de 18 ans.

- **acromégalie** : si ses causes en sont inconnues à l'époque, elles sont supposées liées à des dysfonctionnements **hypophysaires**, en relation avec des perturbations fonctionnelles de l'ovaire, du thymus et de la **thyroïde**¹⁰⁷⁸. Dans le cas (n° 42) cité par Danis, la médication thyroïdienne a permis d'amender les troubles nerveux et articulaires d'une patiente de 24 ans, mais les effets secondaires observés ont conduit à suspendre le traitement.

- **troubles de croissance d'origine « non thyroïdienne »** : paradoxalement, dans trois observations sélectionnées par Danis, on constate que la médication thyroïdienne a permis un

¹⁰⁷⁸ Qui aurait une action inverse de celle du testicule : en effet les eunuques - sujets d'étude privilégié chez les médecins ophthérapeutes - sont de grande taille.

accroissement de la taille des patients de 1 à 3 cm, sur une période de 3 à 5 mois.

-(c)- La pratique de la thérapeutique thyroïdienne

Pour Danis (1896, p.50)¹⁰⁷⁹, la médication thyroïdienne des troubles de croissance est une médication de « substitution » qui doit être réservée aux seuls cas où l'on peut attribuer ces troubles à un dysfonctionnement thyroïdien, c'est-à-dire ceux liés à la présence de cartilage de conjugaison révélé par un examen aux rayons X : une telle prise de position de l'auteur est aussi importante au plan méthodologique, dans la mesure où, toujours dans une problématique de preuve, l'émergence spectaculaire - et très rapide - d'une nouvelle technologie¹⁰⁸⁰ permet de poser un diagnostic et d'en déduire un traitement.

Néanmoins, quelque peu paradoxalement, au plan pharmacologique, aux différents extraits « industriels » ou produits spécifiques proposés par des auteurs comme Baumann ou Vermehren, Danis préfère l'ingestion de glande thyroïde fraîche dans un sandwich¹⁰⁸¹.

III-2-1-B La médication thyroïdienne dans la consolidation des fractures

L'influence « heureuse » de la thyroïdothérapie sur certains troubles de la croissance du squelette, amènent quelques médecins à l'étranger (Francfort, 1895) puis en France - Heddeghem (1899), Level (1905) à mettre en œuvre cette médication dans les retards de consolidation des fractures. Dans la première étude (Heddeghem, 1899, p.20) qui porte sur une douzaine de cas¹⁰⁸², les résultats paraissent tellement favorables (sauf dans un cas) que dans trois autres cas, les médecins ont administré le traitement thyroïdien pour des fractures récentes en vue d'obtenir une consolidation rapide. Dans la seconde, les cinq observations cliniques publiées par Henri Level (1905) démontrent l'efficacité du traitement thyroïdien dans les « vrais » retards de consolidation osseuse et son insuccès dans certaines « pseudo-arthroses »¹⁰⁸³.

¹⁰⁷⁹ On pourra également se référer aux travaux d'Antoine Ser (1900) qui globalement vont dans le même sens.

¹⁰⁸⁰ C'est, sans doute, la première mention de cette technologie dans les documents liés à l'opothérapie, que nous avons examinés.

¹⁰⁸¹ Il est sans doute symptomatique que Danis semble ignorer les spécialités à base de glande desséchée proposées par les laboratoires pharmaceutiques ... par contre, pour van Heddeghem (1899), (voir infra), il est plus facile d'employer les préparations pharmaceutiques « dont le nombre croît tous les jours, et sont légions » et ont un grand succès.

¹⁰⁸² Les observations cliniques des deux auteurs sont résumées dans les tableaux « Heddeghem, 1899 » en ANNEXE B1 et « Level, 1905 » en ANNEXE B2.

¹⁰⁸³ En cas d'intolérance au traitement, H. Level considère que cette manifestation a une valeur diagnostique et qu'il est, alors, manifeste que le retard n'est pas dû à une insuffisance thyroïdienne mais à une autre affection non thyroïdo-dépendante.

Heddeghem (1899) peut donc affirmer que si le retard de consolidation n'est pas dû à une cause mécanique ou à une maladie (avérée), le traitement thyroïdien est un « *merveilleux moyen de stimuler la réparation osseuse* » mais, pour ce qui est de l'application du traitement aux fractures récentes, le nombre de cas recensés est insuffisant pour en tirer une conclusion. Cette dernière notation est très importante, car elle révèle un changement dans le raisonnement médical avec l'apparition ou du moins la mise en exergue d'une nouvelle problématique : réunir un nombre suffisant de cas cliniques pour en tirer des conclusions valables.

Pour sa part, H. Level (1905) admet que la sécrétion thyroïdienne intervient dans le mécanisme d'absorption et d'assimilation du phosphate (de calcium), mécanisme qui participe à la consolidation osseuse mais il s'avérera que cette hypothèse n'est pas fondée¹⁰⁸⁴.

III-2-2 Médication thyroïdienne et affections rhumatismales

Bien que certains auteurs continuent d'expliquer l'action de la glande thyroïde par la sécrétion d'une « *antitoxine* », d'autres, comme E. Lancereaux, défendent la théorie de la « nutrition » en écrivant : « *Les glandes thyroïdes (sic) sécrètent une substance nécessaire à la nutrition du système nerveux* » et la « défektivité » de ces glandes entraînent « *un ralentissement de la nutrition de certaines cellules nerveuses* » (cité in Viala, 1899) ; c'est ce ralentissement qui provoquerait non seulement le myxœdème mais aussi des troubles assez analogues présents dans « *l'herpétisme ou l'arthritisme*¹⁰⁸⁵ » ou dans le rhumatisme articulaire aigu ; ce rhumatisme qui, existant sous plusieurs formes, est une maladie de la nutrition, comme la goutte¹⁰⁸⁶ et ce sont ces troubles que Viala (1899) essaye d'amender - avec « *des résultats*

¹⁰⁸⁴ En fait, il faudra attendre 1909, avec les travaux de chercheurs du John Hopkins Hospital de Baltimore (USA), pour connaître le rôle de l'hormone parathyroïdienne dans la calcémie (Hazard, op cité). En outre, on ignore si la thyroïde « matière première » des préparations est mise en œuvre avec ou sans les « annexes » parathyroïdiennes.

¹⁰⁸⁵ On doit noter ici un point historique important : Lancereaux fait observer que puisque l'**iodure de potassium** donne des résultats dans les « artérioscléroses » -autres manifestations de l'herpétisme - ce composé pourrait « *fournir au Corps Thyroïde, les éléments nécessaires à la fabrication de son principe actif* » (in Viala, 1899), idée qui **anticipe** les notions de **bio synthèse** thyroïdienne développées plus tard,

¹⁰⁸⁶ Qui appartient, elle aussi de la « *grande famille de l'arthritisme, maladie [... à caractère] héréditaire, à rattacher à certains troubles du système nerveux : ataxie, hémiplégie (sic), paralysie agitante* » (Viala). Si chez les « Anciens, » le terme de rhumatisme recouvrait à la fois la goutte et le rhumatisme articulaire chronique et aigu, l'identification de la goutte a été plus précoce que celle du rhumatisme articulaire (Viala, 1899). Pour traiter les manifestations aiguës de ces affections, on peut utiliser divers médicaments chimiques plus ou moins spécifiques comme l'Antipyrine® (dérivé de la pyrazolone, cf. Chast, op cité), le salicylate de sodium (ancêtre de la fameuse Aspirine® ou la Phénacétine® [H3C-CO-NH-C6H4-pOC2H5] et dont le paracétamol, commercialisé plus d'un 1/2 siècle plus tard se révélera être un métabolite, (cf Chast)) ou encore les « panacées » de l'époque : iode, médication arsenicale, bains, massages et autres traitements à l'électricité qui, s'ils améliorent l'état du « *malade n'ont point d'effets curatifs* » (Viala).

remarquables » en administrant, à certains de ces/ses malades, l'extrait thyroïdien¹⁰⁸⁷.

Viala (1899) publie douze observations détaillées (de 5 à 10 pages chacune) de thyroïdothérapie sur des patients atteints de divers types de rhumatisme dont les conclusions qu'en tire l'auteur¹⁰⁸⁸ figure ci-après :

Tableau 22 : Les affections rhumatismales (Viala, 1899)

Cas n°	Ref p	Description, conclusion
1	44	Femme, âgée de 65 ans, doit rester alitée à cause d'un rhumatisme chronique progressif (RCP) très douloureux : le traitement a apporté une amélioration au niveau des arthropathies
2	53	Femme, âgée de 46 ans, atteinte dès l'adolescence de rhumatisme chronique simple qui affectent aussi ses parents et un de ses enfants : le traitement a permis la guérison totale de cette patiente.
3	59	Femme âgée de 52 ans, alitée depuis 3 ans , à cause de douleurs et autres troubles rhumatismaux auxquels s'ajoute un fort embonpoint : les résultats sont moins brillants, on observe une amélioration progressive au début, mais finalement l'état du patient reste stationnaire,
4	64	Femme âgée de 55 ans, immobilisée au lit, souffre de douleurs « à crier » dues à une forme grave de RCP : le traitement n'a aucun effet.
5	69	Homme de 59 ans, atteint depuis plus de 20 ans d'un rhumatisme progressif et dont l'état s'aggrave d'année en année : ici, au contraire, le patient a retiré un « <i>bénéfice énorme</i> » du traitement.
6	75	Homme alcoolique, sans doute, tuberculeux, ne quitte plus le lit à cause d'un RCP : malgré quelques améliorations, le traitement est un échec.
7	80	Homme, âgé de 60 ans, alcoolique, victime d'attaque de goutte depuis plus de vingt ans, le traitement apporte quelques améliorations à son état.
8	87	Homme de 36 ans, atteint de douleurs articulaires depuis deux ans chez : comme dans le cas n° 2, la guérison est complète.
9	92	Femme de 76 ans atteinte de douleurs articulaires depuis plus de 10 ans : l'insuccès du traitement est dû à sa durée trop faible.

¹⁰⁸⁷ On peut apprécier, à cette occasion, la célérité de Viala qui a bénéficié d'un système d'information assez rapide : la communication de Lancereaux date, sans doute du début 1899 (au mieux), les travaux du 1er semestre 1899, et la thèse est soutenue à la fin de l'année !

¹⁰⁸⁸ Les observations de Viala sont résumées sous l'item « *Viala, 1899, ax* » en ANNEXE B1. De fait, Viala se livre à un exercice, plutôt rare dans les documents de la période examinée, à savoir un examen critique des cas décrits, suivi d'une synthèse.

10	97	Chez cette jeune femme de 25 ans, tuberculeuse et cachectique, le traitement est un échec (décès)
11	105	Femme de 39 ans, atteinte de crises rhumatismales (RCP) qui s'aggravent continuellement depuis une quinzaine d'années : on note une amélioration temporaire, mais finalement le traitement est sans influence sur l'état de la patiente.
12	114	Femme de 54 ans, atteinte de rhumatismes depuis 5 ans, elle est désormais confinée au lit : on n'observe qu'une amélioration passagère.

Tous les patients atteints en quasi - totalité (11/12) de **rhumatisme chronique** (un seul cas de goutte), réagissent de la même manière au traitement thyroïdien ; ainsi, on note :

- **une augmentation du pouls** (aussi signalée par la plupart des auteurs) ; si ce symptôme a pu être considéré par certains comme le signe d'une **intoxication**, Viala le considère, au contraire, comme un **élément positif**, dans la mesure où cette augmentation accélère les « *combustions organiques* », alors que les phénomènes arthritiques, observés dans le rhumatisme sont supposés liés à un « *ralentissement de la nutrition* »,
- **un accroissement de la valeur de divers paramètres corporels**¹⁰⁸⁹, qui, pour Viala, correspondent globalement à une augmentation des **échanges nutritifs**, comme le montre aussi, chez les patients valides, la perte de poids, attribuée, quant à elle, à une augmentation de la « **des – assimilation** » (Viala , 1899, p.125).

Surtout, selon l'auteur , au plan thérapeutique, la médication thyroïdienne apporte, dans tous les cas étudiés, des **améliorations**¹⁰⁹⁰ de l'état du patient et ce tant du point de vue du malade que du praticien mais on doit noter que ces conclusions générales qu'édicte Viala (1899, p.119) ne coïncident guère avec celles que nous croyons pouvoir retirer de l'examen de chaque cas étudié, ce que, in fine, Viala reconnaît en estimant, finalement, que la médication thyroïdienne n'est pas un traitement spécifique des affections rhumatismales mais qu'on **peut toujours l'essayer**, sous forme de cures périodiques d'extrait glyceriné ou de poudre desséchée qui sont les meilleures formes galéniques, car il reste le meilleur traitement opothérapique.

¹⁰⁸⁹ Comme le volume des excréats (p. ex. urine), la quantité d'urée, ou encore la tension artérielle qui sont- autant de phénomènes observés par d'autres auteurs dans leurs études.

¹⁰⁹⁰ On observe une diminution de l'intensité, voire une disparition, des douleurs et il en est de même pour d'autres troubles comme les raideurs ou les tuméfactions articulaires.

III-2-3 L'Opothérapie thyroïdienne dans le psoriasis

A la suite des travaux d'auteurs comme Bouffé (1895) et Thibierge (1895a), Guisan (1898)¹⁰⁹¹ cherche à déterminer l'efficacité de la thyroïdothérapie dans le psoriasis mais l'intérêt du travail de Guisan se manifeste surtout par l'introduction d'une innovation méthodologique qui fera date, à savoir comparer les résultats obtenus en opothérapie avec ceux des traitements « chimio-thérapeutiques¹⁰⁹² des dermatoses. De fait, en lançant un **essai comparatif**, on peut estimer que Guisan, après quelques autres, marque un point sur le chemin de la « *médecine des preuves* » pour emprunter à l'ouvrage éponyme de H. Marks (1999).

Pour ce qui est **du traitement thyroïdien**¹⁰⁹³, Guisan (1898) recense 20 observations concernant le psoriasis et autres affections cutanées (non reprises dans notre travail) et note qu'aucun cas de guérison du psoriasis n'a été enregistré¹⁰⁹⁴ même si dans quatre cas, on observe une amélioration temporaire, ce qui ne peut faire oublier que dans 13 cas, le traitement n'a aucun effet et surtout que dans deux cas, on observe une **aggravation** du psoriasis sous traitement thyroïdien.

Par contre, **la chimiothérapie** (iodure de potassium à hautes doses) du psoriasis donne de bien meilleurs résultats : sur 50 cas examinés, on enregistre 40 guérisons soit 80 % et 4 améliorations (soit 84 %) de succès et seulement 16 échecs. Mais les doses administrées sont considérables : de 10 à 40 ou 50 g/j [dose toxique ??] et ce pendant 10 à 15 semaines, sans que l'on sache si ce traitement de cheval n'a pas un effet délétère sur la santé du patient !

Après avoir traité, dans la seconde partie de son travail (non examinée ici), de l'influence de

¹⁰⁹¹ André Emile Louis Guisan né à Lausanne en 1871 y fait une partie de ses études, avant d'être diplômé en médecine en 1897 (son travail est daté de 1898), puis s'établit à Yverdon. Il s'installe à Lausanne en 1910 où il occupe diverses fonctions à la *Croix-Rouge* et à la *Ligue vaudoise contre la tuberculose* puis s'oriente vers l'histoire de la médecine où il publie de très nombreux travaux qui lui valent d'être chargé de cours à l'Université de Lausanne dès 1928. Il décède en 1949, après avoir publié une quarantaine d'ouvrages (d'après , Mayer , R « L'enseignement de l'Histoire de la Médecine en Suisse, *Vesalius*, 2000, VI, 1, 42 – 50), lien : <http://www.biusante.parisdescartes.fr/ishm/vesalius/VESx2000x06x01x042x050.pdf> (27.04/13).; voir aussi WBIS.

¹⁰⁹² Arsenic, iodure de potassium, acide chrysophanique (dérivé de l'anthraquinone) et pyrogallique (cf DC).

¹⁰⁹³ **Thyroïdothérapie et galénique** : Guisan (1898, p 15) évoque les différents modes d'administration employés et- en particulier - la mise à disposition du praticien de pastilles de Thyroïdine provenant de diverses Maisons comme Burroughs-Wellcome (Angleterre), Sautter (Genève), Knoll (Thyraden, dosé à 7 % d'iode ; Allemagne).

¹⁰⁹⁴ En réalité, on a observé un seul cas de **guérison** dans une thyroïdothérapie associée à une « *chimiothérapie* », guérison peut être plus rapide qu'avec les précédents traitements non thyroïdiens.

la médication thyroïdienne, sur **l'excrétion urinaire**, Guisan (1898, p.38) souligne qu'outre son action évidente sur le myxœdème, la médication thyroïdienne influence divers paramètres corporels¹⁰⁹⁵ et, mise en garde qui devient le leitmotiv des auteurs traitant de ce sujet, peut provoquer des accidents graves.

Pour ce qui concerne le psoriasis, Guisan (1898) tire une conclusion sévère - à contre- courant de la « vague » ophotérapie thyroïdienne : « *la dermatologie n'a que peu ou rien à attendre de la médication thyroïdienne* ».

III-2-4 Echecs et accidents de l'opothérapie thyroïdienne

Le développement de l'opothérapie et des méthodes scientifiques d'investigation amènent, sans doute, les auteurs à reconnaître plus facilement les échecs thérapeutiques. D'un autre côté, les difficultés de mise en œuvre de la médication entraînent un certain nombre d'accidents thérapeutiques auxquels les praticiens se proposent de remédier, c'est ce que comme nous allons maintenant.

III-2-4-A Un échec thérapeutique : l'épilepsie

Connue depuis au moins l'Antiquité, ce « mal » est toujours aussi mystérieux et « *davantage I à la nosologie psychiatrique qu'à la neurologie* » (Chast, op cité p.159). C'est vraisemblablement la nosologie complexe¹⁰⁹⁶ de cette maladie qui amène J. Pioche (1903) à centrer son travail sur « *l'épilepsie essentielle* » alors classée parmi les névroses et dont les symptômes les plus spectaculaires sont les grandes crises convulsives.

-(a)- Raisons et « déraisons » d'un traitement :

Comme on l'a dit dans d'autres essais thérapeutiques, la première raison de l'emploi de la thyroïde procède d'un des concepts de base de l'opothérapie mais en quelque sorte inversé : on sait que dans les dysthyroïdies ou des athyroïdies (animaux éthyroïdés), on observe des convulsions : les praticiens peuvent donc supposer que - réciproquement- des « accidents » épileptiformes sont sous la dépendance de lésions thyroïdiennes que le traitement thyroïdien pourra corriger.

¹⁰⁹⁵ A savoir : un effet notable mais inconstant sur la diurèse, mais aucun sur les taux urinaires d'urée et d'acide urique, et entraînerait une **augmentation du poids** du malade - à l'inverse des observations de la plupart des expérimentateurs - et de la fréquence du pouls (Guisan, 1898).

¹⁰⁹⁶ Pour un point de vue récent, voir p ex GEL73; pour une histoire jusqu'à la fin du XIXème siècle, voir Temkin (1971).

La seconde raison est de supposer que, même si l'épilepsie n'est pas sous la dépendance « directe » de la thyroïde comme le pensent quelques expérimentateurs, un autre lien est possible : en effet, d'autres auteurs considèrent que l'épilepsie peut résulter d'une « infection »¹⁰⁹⁷ qui se traduirait par une intoxication, à laquelle on peut remédier grâce au pouvoir « *antitoxique* » attribuée à la glande thyroïde.

Quand à la « déraison » c'est tout simplement qu'il n'y pas, à l'époque, d'autres traitements connus que le « *bromure* » (Chast, op cité).

Aussi, comme l'écrit Pioche (1903), la thyroïdothérapie de l'épilepsie a-t-elle donné lieu à plusieurs essais¹⁰⁹⁸ dont quelques-uns ont donné des résultats « *heureux* » mais d'autres se sont soldés par des échecs que l'auteur attribue au manque de persévérance, aux incertitudes de la méthode, et aux difficultés de dosage - triade causale connue - à laquelle ses propres essais devraient échapper.

-(b)- Méthodologie des essais

Le travail de Pioche est d'autant plus intéressant qu'il explicite une méthodologie en trois points, cherchant à éviter les échecs dus à la triade causale identifiée précédemment :

-administration standardisée de la médication : doses progressives de thyroïde desséchée de 0,125 g à 0,450 g/j sur un mois, soit une dose totale de 4,5 g de glande thyroïde fraîche¹⁰⁹⁹,

-mise à l'écart des patients à risques ou non coopératifs : Pioche sort de son panel deux catégories de patients : d'une part, ceux pour lequel le traitement pourrait être néfaste tout en poursuivant le maintien sous « bromure » de ceux qui le recevaient avant le début de l'essai afin d'éviter des résultats incertains ou controversés, ce qui devrait permettre de mesurer les seuls effets du traitement thyroïdien et d'autre part, ceux (5 sur 22) qui ne suivent pas correctement le traitement,

-mise en place d'une surveillance clinique partiellement liée aux effets indésirables attendus (pouls, poids) et inattendus (température, albuminurie et glycosurie)

¹⁰⁹⁷ L'origine infectieuse d'affections diverses est évoquée à plusieurs reprises dans ce travail.

¹⁰⁹⁸ L'examen des huit cas cliniques (dont quatre venant des Etats Unis) rapportés par Pioche (1903, p 13) – et qui sont résumés dans le tableau : « *Pioche, 1905 ax* » en ANNEXE B2 -montre quatre cas d'améliorations (n° 4, 6, 7, 8) dont la totalité des trois cas faisant appel au traitement par l'Iodothyryne de Baumann mais aussi deux cas **d'aggravation** (1,5), ce qui ne permet guère de tirer de conclusions et amène Pioche (1903) à faire des essais complémentaires.

¹⁰⁹⁹ Ce qui paraît très faible en regard des doses administrées dans les essais rapportés ci-dessus par Pioche (dessus). Devant la profusion de préparations commerciales se « réclamant » de l'extrait thyroïdien, dont les dosages ne lui paraissent guère fiables et les difficultés récurrentes de collecte et d'administration de glandes fraîches, Pioche opte pour la glande desséchée « dans le vide » sans additif.

-(c)- Résumé/conclusion

Dans les conditions de l'essai, la médication thyroïdienne aux doses admissibles administrées¹¹⁰⁰ n'a pas d'effets heureux ou appréciables sur les crises d'épilepsie, il convient donc de renoncer à cette médication.

III-2-4-B Un échec [« cas grave »] de l'opothérapie thyroïdienne

Même si cela ne paraît pas si fréquent, des auteurs comme G. Cany¹¹⁰¹ (1902) ne semblent plus hésiter à rapporter un échec thérapeutique même devant un congrès médical comme ici, avec le cas d'une enfant de 18 mois - fille illégitime¹¹⁰², née d'une mère à « *l'intelligence retardée* » - dans une région de l'Autriche (Styrie) où le goitre est endémique, comme le montre la carte établie par Bircher¹¹⁰³ - et qui souffre apparemment d'une idiotie myxœdémateuse due à l'absence de thyroïde, comme le montre la photo publiée.

Mais si l'intelligence de la mère est retardée et la contrée reculée, le praticien semble bien informé et commence à administrer (en décembre 1902) à sa patiente une tablette et demie (soit 425 mg) puis une par jour, de corps thyroïde desséché des Laboratoires Burroughs-Wellcome¹¹⁰⁴, pendant une semaine (soit 5 tab. au total). Contre toute attente, l'état de la patiente ne s'améliore pas, au contraire, nécessitant la suspension du traitement¹¹⁰⁵. Deux jours après la reprise du traitement, une bronchite apparaît qui emporte l'enfant au début 1903.

A l'autopsie, on constate, entre autres, que le diagnostic était erroné et que la fillette souffrait en réalité « d'une idiotie microcéphalique » sans rapport avec une affection thyroïdienne ; on a ainsi l'illustration de « *l'influence défavorable (sic) de la médication thyroïdienne sur un cœur malformé congénital-non décelé à l'examen* » et des accidents pouvant survenir « *en cas de médication intempestive* » (Cany, op cité).

¹¹⁰⁰ Voir les résumés des six premiers cas dans le tableau « *Pioche, 1903, ax* ». en annexe citée. Au vu de certaines aggravations [n° 11 (3)], Pioche estime que les doses choisies sont adéquates.

¹¹⁰¹ Ce texte est présenté au VI^{ème} Congrès français de Médecine de Toulouse (1902) par Georges Cany, auteur d'une vingtaine d'ouvrages médicaux et divers.

¹¹⁰² Cette annotation n'est pas surprenante dans le contexte de l'époque.

¹¹⁰³ Il s'agit certainement de Henrich Bircher (1850-1923) et de son opus « *Der endemische Kropf und seine Beziehungen zur Taubstummheit und zum Cretinismus*, 1883 » cité in « Dictionnaire historique de la Suisse, Berne » ; URL: <http://www.hls-dhs-dss.ch/textes/f/F22716.php>. (2009). Pour des indications biographiques sur l'auteur, on pourra consulter la base « Medline ».

¹¹⁰⁴ On peut noter qu'il s'agit ici d'un médicament d'origine anglaise vendu en Autriche

¹¹⁰⁵ La patiente devient très agitée, la fièvre monte, et un souffle au cœur apparaît (ou persiste); à la suspension du traitement, l'état de la fillette reste stationnaire malgré une agitation persistante et une poussée dentaire.

III-2-4-C Le traitement des accidents thyroïdiens : un exemple

-(a)- L'observation

Bien que les accidents thérapeutiques soient signalés dans la littérature de l'époque, peu de cas de traitements semblent recensés. Aussi nous arrêterons nous sur le cas présenté par Mabile : le traitement ioduré usuel d'une femme (42 ans) souffrant d'un goitre sans troubles associés ne donnant aucun résultat, on lui administre une médication thyroïdienne ce qui entraîne l'apparition de signes « d'intoxication » thyroïdienne¹¹⁰⁶, amenant le praticien (Mabile 1898) à diminuer la dose quotidienne et, compte-tenu de certaines des propriétés thérapeutiques de l'arsenic (diminution du pouls, antinévralgique), à lui administrer, simultanément de la liqueur de Fowler¹¹⁰⁷ (3 à 12 gouttes /j). La situation redevient normale mais les signes d'intoxication réapparaissent à l'arrêt de l'administration de la liqueur arsenicale et disparaissent quand l'administration de la liqueur est reprise.

-(b)- L'expérience chez l'animal : preuve de l'efficacité de la méthode

Ce n'est pas le lieu de rapporter ici le détail des observations¹¹⁰⁸ faites par Mabile (1898, p.12) mais on peut en donner les grandes lignes : l'auteur administre à des animaux de laboratoire soit de la Thyroïdine soit de la glande thyroïde fraîche, puis, après avoir noté les effets observés, poursuit l'administration thyroïdienne complétée par de la liqueur arsenicale considérée comme un « *antidote* », ce qui lui permet de vérifier la disparition des effets délétères¹¹⁰⁹.

-(c)- Résumé/conclusion

L'observation clinique et les essais sur l'animal justifient d'expérimenter sur l'homme

¹¹⁰⁶ Le traitement est administré sous forme de capsules dosées à 0,1 cg (sic) à raison de 0,1 cg/j le premier jour, jusqu'à 0,7 cg au bout d'une semaine (Mabile, 1898) ; il existe une version postérieure (1899) de cet ouvrage publié par la « Société anonyme des produits F. Bayer & Cie (Paris) 1899. Parmi les troubles, on note l'augmentation du pouls (qui devient trop élevé), des douleurs névralgiques et des tremblements nerveux. Le Dr Léon Mabile (?- ap 1953) est l'auteur d'une petite dizaine d'ouvrages dont : « *Sauvez votre foie (conseils aux arthritiques)* » [Paris, impr. Le Moil et Pascaly ; éditions J. Oliven, 65, avenue de La Bourdonnais, 1934. (18 mai 1935)] qui a connu au moins 4 éditions entre 1934 & 1953 et une biographie de d'Arsonval : « *La Vie active : Dr Louis Chauvois. Un exemple de vie active : d'Arsonval* », Paris : J. Oliven ; (Fontenay-aux-Roses : impr. de Bellenand) (1947).

¹¹⁰⁷ Sur ce médicament arsenical, voir DHP.

¹¹⁰⁸ Qui occupent une trentaine de pages de sa publication.

¹¹⁰⁹ Sont ainsi examinés les actions sur : - **le rythme cardiaque** : donné seul, le Corps Thyroïde accélère le pouls, en présence de la liqueur, ce dernier redevient normal, - **le système nerveux** : au bout de 6 à 7 jours, l'administration de Corps Thyroïde seul entraîne l'apparition de troubles nerveux (excitation puis paralysie), en ajoutant de la liqueur de Fowler, ces troubles régressent et la situation redevient normale, - **la nutrition** : dans les mêmes conditions, on observe successivement : une perte de poids de l'animal traité et un poids stationnaire en présence d'un complément arsenical.

l'administration d'une médication arsenicale (liqueur de Fowler) pour pallier les troubles liés à la médication thyroïdienne quand celle-ci est mal tolérée.

Au delà de ce cas, l'expérience rapportée par Mabile (1898) est emblématique dans la mesure où elle illustre, à nouveau, l'apparition d'une méthode rationnelle en médecine : un effet nocif/délétère involontaire peut être combattu - volontairement - par un autre effet - opposé et connu - produit par une « drogue » mais cette expérience reste lacunaire dans la mesure où l'on ignore si l'effet thérapeutique recherché est toujours présent lors de l'administration de « l'antidote ».

III-2-5 L'évolution de la pratique de la médication thyroïdienne

Bien que les pharmaciens industriels se soient bien voire trop bien placés sur le marché de la médication thyroïdienne dont beaucoup estiment que « *c'est celle qui procure actuellement les résultats les plus heureux et les plus décisifs*¹¹¹⁰ », de nombreux auteurs (surtout français) recommandent toujours de recourir à l'ingestion de la glande crue de mouton, avec des doses progressives en poids, un palier d'entretien dans les cas d'affections chroniques et surtout l'arrêt du traitement à l'apparition d'effets secondaires, effets auxquels l'absorption parallèle d'une liqueur arsenicale (voir supra) permettrait de remédier (Hillemand 1899, p.25).

D'autres auteurs, et non des moindres (Gley, Carnot), n'ignorent pas les possibilités offertes par les principes actifs isolés de la glande dont le prototype est l'iodothyroïne/thyroidine de Baumann que Bayer a mis sur le marché mais, au fond, restent attachés à « l'extrait total », la glande privée d'eau, comme c'est d'ailleurs le cas pour d'autres pratiques thérapeutiques comme la « chimiothérapie » où, par exemple, la macération de digitale doit être employée de préférence à l'un ou l'autre de ses glucosides (hétérosides).

Au plan thérapeutique, même si les principales applications de la thyroïdothérapie sont bien cernées, celle-ci demeure pour certains, peut-être pas une panacée comme le suc testiculaire de Brown-Séguard, mais un remède polyvalent comme le montre le travail de Bongrand (1897) où sont rapportés, pour la seule période 1896-97, et de différents pays d'Europe, des

¹¹¹⁰ Cité in Bongrand, 1898.

observations¹¹¹¹ portant tant sur les applications princeps comme le myxœdème (une quinzaine au total), le crétinisme (trois), le goitre (deux) que sur des applications « dérivées » comme les troubles cutanés (dont 8 cas de prurigo) ainsi que des troubles divers, traités avec de la poudre de thyroïde (ou d'extraits), dénommés thyroïdine et ce toujours avec succès.

Mais progressivement la situation va évoluer et certains auteurs rendent compte d'échecs thérapeutiques patents, contribuant ainsi à définir le profil thérapeutique de la thyroïdothérapie.

Ainsi, un auteur comme Viala (1899, p.147) qui estime pourtant que la thyroïdothérapie est le meilleur traitement glandulaire à proposer dans le rhumatisme chronique, n'hésite pas à en pointer les contre - indications comme :

-la **tuberculose et les états cachectiques** dont le traitement de choix est la suralimentation car le traitement thyroïdien entraîne, au contraire, une désassimilation;

-le **fonctionnement** normal de la **thyroïde**, car le traitement risque de provoquer une intoxication par surdosage, mais cet absence de troubles est impossible à diagnostiquer *a priori* et de conclure que, si d'une façon générale, l'opothérapie est une médication d'avenir, en permettant d'obtenir des résultats remarquables dans toute une série d'indications, on ne peut en négliger les effets secondaires/indésirables et l'on doit tenir compte de l'absence de méthode pour savoir, *a priori*, si le traitement sera ou non favorable.

¹¹¹¹ Ces observations sont résumées dans le tableau « Bongrand, 1897, ax » en ANNEXE B1.

IV- Conclusion

L'examen des publications consacrées à la médication thyroïdienne durant la période 1896-1910 que nous étudions permet de mettre en exergue les points suivants :

Pour ce qui concerne la physiologie thyroïdienne dont on ne doit pas oublier les implications thérapeutiques, plusieurs éléments émergent peu à peu, comme les notions d'hyperfonctionnement glandulaire (goitre exophtalmique), celle d'une relation avec l'hypophyse (dont le rôle est alors fortement méconnu) et au contraire d'une absence de relation avec les parathyroïdes.

Dans le champ thérapeutique, outre la délimitation progressive du domaine d'application, on doit noter l'apparition sur le marché de principes actifs isolés considérés le plus souvent comme des produits chimiques, comme l'illustre le cas de l'iodothyreine produite par Bayer (en lien avec les travaux de Baumann) , même si d'aucun reste partisan de la nature fermentaire de l'agent actif thyroïdien, ainsi que l'importance prise par les qualités de l'approvisionnement de et en matières premières, prémisses d'un contrôle qualité qui restera, néanmoins latent pendant plusieurs décennies.

Partie B3 : La médication ovarienne et les
autres médicaments glandulaires (1896-1910)

Nous avons vu dans les chapitres précédents comment l'opothérapie¹¹¹² s'est imposée comme méthode thérapeutique à l'extrême fin du XIX^e siècle alors que se précisait le concept de sécrétion interne qui devait conduire à celui d'hormone.

Simultanément, encouragés par les succès de la médication thyroïdienne, de nombreux auteurs cherchaient à démêler les tenants et les aboutissants de l'opothérapie appliquée à une glande ou à un tissu (histothérapie) : c'est ce que nous allons voir plus précisément, sans essayer d'en tirer d'autres conclusions d'efficacité que celles des auteurs qui, assez souvent donnent lieu à controverses.

Comme on l'a vu précédemment, si le concept de glandes à sécrétions internes est bien reconnu et même parfois étendu à des tissus, le fonctionnement de ses glandes et le mode d'action de leur sécrétion interne reste méconnus et parfois controversés.

Néanmoins, même si elle ne recoupe pas toujours les mêmes glandes, la plupart des auteurs distinguent, selon leur mode d(e) fonctionnement/action, deux sortes de glandes : les glandes vivifiantes et les glandes antitoxiques, en se référant à une classification proposée par Combe et reprise par Brunet en 1896.

Dans ce qui suit, nous avons pris le parti de conserver cette distinction en traitant toutefois à part l'opothérapie ovarienne, une des opothérapies vivifiantes, du fait de son importance. Nous avons regroupé dans une quatrième partie/chapitre les opothérapies glandulaires dont la classification n'était pas clairement établie. Enfin, dans une cinquième partie/chapitre, nous évoquerons l'opothérapie tissulaire (poumons ...) ou autres.

Pour chaque glande, nous essayons d'être assez exhaustifs en décrivant les connaissances de l'époque sur la physiologie, les produits disponibles et les applications thérapeutiques en faisant référence aux tableaux résumés des essais pratiqués par les auteurs qui ont été mis en annexe. Enfin, nous essayerons de tirer des conclusions d'efficacité de ces différentes opothérapies en démêlant les controverses.

¹¹¹² Louis Landouzy (1845-1917), inventeur du terme « Opothérapie » est, aussi, un fervent partisan de cette méthode, déjà enseignée dans les facultés de médecine quelques années à peine, après son « invention ». L'opothérapie, écrit-il en 1895, rend « *d'incontestables services [... et] a répondu efficacement à certaines indications qu'il appartient à la Clinique et à la Médecine expérimentale de mieux dégager* » (cité in Julien, 1899, p.103). Néanmoins un auteur comme Lebreton (1899), après Bra (1895), regrette le terme **d'histothérapie**, car c'est le **tissu** et non l'organe qui est **actif**. On sait aussi qu'en langue anglaise, c'est la racine organo (d'organic, organ) qui s'imposera avec « organotherapy » terme qui sera repris en français (organothérapie) essentiellement chez les partisans de l'homéopathie.

Aussi, avant d'explorer ce champ complexe, il ne semble pas inutile de faire cas ici de l'opinion de Brunet (1896, p 14) – fervent partisan de l'opothérapie pulmonaire - qui se place chronologiquement à la charnière des deux premières périodes distinguées dans ce travail.

Sucs de glandes et efficacité thérapeutique

A la suite d'A. Combe¹¹¹³, Brunet range les sucs glandulaires en deux catégories :

-1-en premier lieu, les « *divers liquides de glandes ou d'organes vivifiants* » qui contiennent des principes importants voire indispensables « *dont la diminution ou l'absence peut conduire à la cachexie* » :

-le suc **d'ovaire** (ovarine) donne des « *résultats assez heureux* » dans les troubles de la **ménopause** et dans ceux consécutifs à l'**ovariotomie**,

-le suc **cérébral** (C. Paul), efficace dans la **neurasthénie**, apporte des améliorations dans la paralysie et l'**ataxie**,

-le suc de **rate** a permis des succès remarquables dans la **cachexie palustre**,

-le suc de **moelle osseuse**, efficace dans les **anémies**, aurait permis des guérissons dans les vraies ou fausses **leucémies**¹¹¹⁴

-par contre, le suc **prostatique** (dans l'**hypertrophie** de la prostate) et le suc **cardiaque** (cardine), employés par un seul médecin ne peuvent guère être évalués, d'autant que, pour Brunet, cette dernière application ne répond pas aux critères de la méthode séquardienne¹¹¹⁵.

-2-en second lieu, viennent « *les liquides, [...tirés des] glandes ou organes antitoxiques, actuellement les plus importants, dont l'action thérapeutique permet les plus grandes espérances* », tels les sucs de « *thyroïde, thymus, corps pituitaire [hypophyse], capsules surrénales, pancréas, rein, foie* » (auquel Brunet ajoute le poumon) qui « *neutralise[nt] [...] ou transforme[nt] en substances inoffensives [...voire même] utiles les éléments toxiques qui circulent dans l'organisme* » (Combe, cité in Brunet) :

-le suc **thyroïdien** (thyroïdine ou thyroantitoxine), spécifique de la **cachexie myxoedémateuse** où les résultats sont toujours favorables, a des effets moins constants dans l'idiotie, ou la maladie de Basedow,

-le suc **capsulaire** tonifie le **cœur**, augmente la tension, et apporte des améliorations dans la **maladie bronzée** (maladie d'Addison),

¹¹¹³ Voir ce travail et la bibliographie.

¹¹¹⁴ Mais les références données par l'auteur datent des années 1874-75 (sic).

-le suc **pancréatique** est employé avec succès dans le **diabète**,
-le suc **rénal** (rognons crus) permet de traiter certaines affections rénales,
-les extraits de **foie** s'annoncent prometteurs tant par les travaux de Combe¹¹¹⁶ que par ceux de Gilbert et Carnot.

Bien que partial et partiel, cette énonciation pointe les principaux sucs alors utilisés et peut nous servir de plan pour la présentation de l'opothérapie glandulaire et tissulaire au cours de la période 1896-1905 telle qu'elle ressort de différents travaux (méthodes et résultats) que nous avons pu examiner bien que ceux-ci ne représentent que la partie émergée de l'iceberg tant ceux-ci sont nombreux et les recherches aléatoires¹¹¹⁷.

Une préoccupation d'apprentis-médecins : continuité historique et perspectives

Peut-être, parce qu'ils sont étrangers, deux auteurs de thèses, soutenues à Montpellier, sur l'opothérapie gastrique, I. Edhem (1905) et M. Malakiano (1906)¹¹¹⁸, tiennent à s'inscrire dans la tradition d'une opothérapie post-séquardienne voire post-bernardienne pour Malakiano¹¹¹⁹) longuement examinée précédemment, et qui peut conduire à des applications quelque peu inattendus comme l'opothérapie cutanée¹¹²⁰ (contre les épithélioma) ou le

¹¹¹⁵ Carnot (1910) mentionne les quelques effets concernant l'extrait Cardine, extrait que l'on peut utiliser contre les faiblesses du myocarde (travaux d'Hammond).

¹¹¹⁶ Qui a rapporté la « guérison d'un ictère catarrhal [lié à une inflammation et une hypersécrétion des muqueuses, particulièrement des voies respiratoire, TLF] grave résistant aux traitements habituels - calomel, salicylate, lavements froids - par l'administration [au patient] d'un foie de Lapin trituré dans l'eau froide en lavement ».

¹¹¹⁷ Le catalogue de la BNF n'enregistre les mots clé que depuis une trentaine d'années : la recherche s'est faite sur les mots du titre qui était alors heureusement assez souvent explicite... Nous avons dû prendre le parti d'ignorer les articles de revue infiniment trop nombreux et souvent inaccessibles, néanmoins, on pourra se faire une idée de cette littérature en se référant à nos notes sur le dépouillement de « l'Index Medicus » en ANNEXE B2

¹¹¹⁸ Ibrahim Edhem est né à Smyrne, (Turquie) en 1876 ou 77 et Moysès (Mausès) G. Malakiano, en « Turquie d'Europe », à une date que nous ignorons.

¹¹¹⁹ Cet auteur insiste aussi bien sur les travaux antérieurs à ceux de Brown-Séguard et d'Arsonval : notion de sécrétion interne (travaux de C. Bernard) et mise en exergue du rôle de celle-ci tant par les premiers travaux de Brown-Séguard (1856) sur l'ablation des glandes surrénales que ceux de Schiff (aussi 1856) sur celle de la thyroïde que sur les « intuitions » et « expériences » de Brown-Séguard qui lui permettent d'affirmer les vertus thérapeutiques des extraits « organiques » dont l'illustration la plus frappante (et la moins controversée) est certainement les « beaux résultats [obtenus] dans l'opothérapie thyroïdienne » par Howitz et Mackenzie qui ont préconisé l'administration des extraits thyroïdiens par voie orale. Sur la thérapeutique organique, rappelons les propos de Brown-Séguard et d'Arsonval : « Les manifestations morbides qui dépendent, chez l'homme, de la sécrétion interne d'un organe doivent être combattues par des injections d'extraits liquides retirés de cet organe pris chez un animal en bonne santé » in *Archives de Physiologie*, 1891, p 491 (cité par Malakiano).

¹¹²⁰ Edmond-Alfred-Charles Gaudichard (1879- ?) est né à Châtellerault le 23/11/1879 et probablement décédé en 1955. Toutefois, la notice ABF/WBIS qui lui est consacrée indique que l'auteur a un homonyme, né le 23/11/1859, reçu Dr en pharmacie à Bordeaux exerçant à Châtellerault et « Directeur du Laboratoire spécial d'opothérapie et de sérums organiques » autorisé par l'Etat et connu dans le mode artistique sous le nom d'Edgard Hucdomain (anagramme de son nom).

traitement des cancers où l'on peut signaler quelques succès qui tendent à démentir la théorie de son origine infectieuse ¹¹²¹.

Mais ce qui nous intéresse ici, c'est le point de vue des auteurs sur l'opothérapie et ses perspectives.

Ainsi, alors que l'opothérapie permet déjà de « *combattre les maladies dues non seulement aux altérations visibles des organes à sécrétion interne mais encore les troubles trophiques ou généraux ou localisés, les maladies d'appareil en corrélation physiologique avec ces organes* », elle permettra de combattre, dans un futur (très) proche les maladies infectieuses car, comme l'ont montré certains travaux (voir supra) : « *la substance nerveuse broyée et mélangée à une dose mortelle de toxine tétanique* ¹¹²² » donne un mélange inoffensif vis-à-vis de l'animal injecté (Malakiano, 1906, p.55) et, dès lors, quand on saura purifier les produits opothérapiques « *en éliminant les substances inutiles ou nuisibles [...] un nouveau progrès aura été accompli en médecine* » (Roger ¹¹²³, cité par Malakiano).

Dans cette optique, l'opothérapie et la sérothérapie ¹¹²⁴ « *forment une nouvelle variété de méthode naturiste : elles empruntent voies et moyens de guérison à cette grande force défensive de la vie [...] : la nature médicatrice, si jalousement défendue par l'Ecole de Montpellier* ¹¹²⁵ depuis si longtemps et à laquelle revienne petit à petit même les adversaires les plus décidés » (Malakiano, 1906).

Ces perspectives sont partagées par H. Bregeon (1904) ¹¹²⁶ qui place sa thèse dans le contexte d'une évolution de la thérapeutique tendant à « *remplacer les produits médicamenteux, extraits de plantes ou minéraux, par des produits empruntés aux animaux pour suppléer au manque ou à l'insuffisance de sécrétion d'un organe disparu ou atrophié* » (Bregeon, 1904,

¹¹²¹ Sur l'origine infectieuse du cancer, voir la notule biographique de Charles Bra, aussi Vigarello 1999, p.254

¹¹²² Voir ce travail.

¹¹²³ Il s'agit sans doute d'Henri Georges. Roger (1860-1946), voir la notule BNF, et son autobiographie (1947)

¹¹²⁴ Sur la naissance et l'essor de la sérothérapie, cf. : p. ex., Halioua, 2001.

¹¹²⁵ Sur les vitalistes et l'Ecole de Montpellier, cf. p. ex. ibidem, p.124, où Th de Bordeu (1722-1776) est considéré comme le père de l'endocrinologie : « *celui-ci estimait que l'estomac, le cœur, les testicules et le cerveau sécrétaient des substances spécifiques qui se répartissaient dans le sang, entraînant une modification de l'état de santé* ». Sur la persistance d'un certain vitalisme dans les sciences biologiques, voir Sournia, 1997. Sur Th de Bordeu, voir note supra.

¹¹²⁶ Ce travail d'Henri Bregeon est sans doute l'un des premiers publiés en français sur les « hormones » sécrétine et entérokinase, le premier étant vraisemblablement celui d'E. Enriquez et L. Hallion publié en 1902 (Hallion, 1902) contemporain de celui de Bayliss et Starling. Sur Daniel EDOUARD ENRIQUEZ (1865-1928), voir ANNEXE Biographique.

p.10) et ce, en lien avec le rôle de plus en plus grand de la physiologie et d'autres « sciences médicales » connexes du champ traditionnel de la médecine.

De fait, ce retour du paradigme hippocratique ne devrait, guère, surprendre dans une époque qui « oscille », pour partie, entre la fascination pour la science et la technique marqué par le succès des Expositions Universelles et le retour à la nature, au grand air et aux activités sportives¹¹²⁷.

¹¹²⁷ Voir p ex Vigarello, 1999 (pp.266-71)

I La revanche de l'opothérapie ovarienne

I-1 L'expansion de l'ovariothérapie

Pour les médecins, quasi exclusivement hommes¹¹²⁸, de cette fin de siècle, les troubles « féminins » qu'ils soient naturels ou provoqués - par les nombreuses mutilations que peut subir alors le corps féminin - représentent une partie non négligeable des affections qu'ils ont à traiter d'autant que, pour comble de malheur, certaines affections comme le goitre et la chlorose frappent majoritairement le deuxième sexe, lourdement frappé, on le sait, par les hécatombes provoquées par les fièvres puerpérales, les hémorragies et autres maladies liées aux accouchements, aux avortements ou à la pratique de la prostitution.

Dans ce contexte, il n'est pas étonnant que tant pour les physiologistes que pour les médecins, l'étude des fonctions ovariennes (normales ou pathologiques) se soit rapidement imposée comme un champ à explorer et que, malgré les réticences de Brown-Séguard¹¹²⁹, l'opothérapie ovarienne soit devenue un important sujet d'étude pour le monde médical.

I-1-1 Le fonctionnement des organes génitaux féminins : des connaissances encore parcellaires

-(a)- Un regard historique

Si, dès les temps les plus anciens, on a fait une relation entre la durée du cycle féminin et celle des phases de la lune (d'où l'étymologie de termes comme règles ou menstrues), le lien entre rapport sexuel et conception ne se fera beaucoup plus tard alors même que les médecins chinois qui localisent le stock de sperme dans le cerveau, utilisent l'extrait d'urine ou de placenta pour traiter la stérilité.

¹¹²⁸ La première femme à avoir passé son doctorat en médecine est Madeleine Bres-Gebelin (1842-1922) en 1875, voir BIUM : <http://www.bium.univ-paris5.fr/histmed/medica/femmesmed.htm#04> (04/03/13). Voir aussi les travaux d'Yvonne Knibiehler.

¹¹²⁹ Néanmoins, selon Comboulas (1894, p.14), Brown-Séguard injecta, sans grand succès, 46 vieilles femmes mais c'est la seule mention de cet essai que nous avons trouvée. Thiercelin (1898) fait aussi remarquer que le traitement ovarien n'a aucun effet « anti – vieillissement » chez la femme.

-Au plan anatomique, c'est un médecin grec du nom d'Hérophile¹¹³⁰, vivant à Alexandrie qui, le premier, reconnaît les ovaires et les trompes utérines mais les connaissances gynécologiques acquises dans les tout premiers siècles de l'ère chrétienne vont perdurer sans guère progresser jusqu'à la Renaissance où elles seront chamboulées par les travaux de médecins, de chirurgiens ou d'anatomistes européens comme Vesale, Fallope, Graaf¹¹³¹ et autres dont le nom sera, très souvent, associé à l'organe (ou à une partie) qu'ils auront mis en évidence (Hazard, 1995).

-Au plan physiologie, il faudra attendre pratiquement l'extrême fin du XIX^{ème} siècle pour que les connaissances de la physiologie des organes génitaux féminins progressent notablement¹¹³²; et de fait, ce ne sera qu'en **1896** qu'E. Knauer¹¹³³ à Vienne, par des expériences de transplantation d'ovaires chez la lapine mettra en évidence la sécrétion ovarienne, près de cinquante après celle des testicules par Arnold Berthold¹¹³⁴ (Göttingen) en 1849 (Hazard, op cité, p 122).

-(b)- Les problématiques de la sécrétion ovarienne dans les années 1890

Si les auteurs s'accordent sur l'existence apparente ou prouvée d'une sécrétion interne ovarienne, non indispensable à la vie, « *utile à l'économie de la femme* ¹¹³⁵ », et qui « *semble jouer un rôle important dans la régulation et le bon fonctionnement de l'organisme féminin pendant son épanouissement* » (Mossé, 1899, p 125), sa nature reste mal définie, son origine imprécise (bien que certains pensent qu'elle est élaborée à partir du corps jaune) et ses propriétés dynamogéniantes discutées (en particulier par Viala (1899, p 16)¹¹³⁶, et de fait, c'est la fonction « gynécologique » de la sécrétion qui sera déterminante dans les applications thérapeutiques.

Ainsi, reprenant les dires de L. Spillmann et G. Etienne au Congrès de Médecine de Nancy

¹¹³⁰ Sur Hérophile (vers 340-300 ?, av JC), voir BC1963.

¹¹³¹ Sur Andréas Vesal dit Vésale (1514-1564), Gabriello Fallopio ou Fallope (1523-1562), voir BC1963 ; sur Regnier de Graff (1641-1673), voir EU.

¹¹³² Bien que le chirurgien Percivall Pott (1713-1788) - plus connu pour sa description de la tuberculose vertébrale - ait publié, dès 1775, les conséquences de l'ovariectomie. Sur Sir P. Pott, voir, p ex le site Whonamedit.

¹¹³³ Soit deux ans après la mort de Brown-Séquard. Sur Emil Knauer (1867-1935), voir WBIS.

¹¹³⁴ On notera que cet ordre de découvertes est à l'inverse de celui des hormones sexuelles (voir, p ex, les travaux de Oudshoorn). Sur Arnold Adolph Berthold (1803-1861), voir Wikipedia.

¹¹³⁵ « *L'ovaire paraît être le siège d'une sécrétion interne utile à l'économie de la Femme* » (Jayle in Bongrand, 1896)

¹¹³⁶ Pour qui seul le traitement des troubles nerveux et/ou psychiques consécutifs à l'ovariotomie relève de cette médication ovarienne.

(1896), P. Mossé¹¹³⁷ (1899, p 11) considère que **l'ovulation** correspond à une **sécrétion externe** de l'ovaire d'où il résulte que celui-ci a une triple fonction :

-1- sécrétion externe : l'ovule

-2- élimination par le sang menstruel des toxines générées, notamment par le fonctionnement de la sphère génitale¹¹³⁸ (ce qui équivaut au rôle antitoxique attribué à d'autres glandes),

-3- sécrétion interne (comme le testicule) : « *jouant un rôle important dans la nutrition générale* » comme tendent à le démontrer les travaux de J. Demange (1898) sur la chlorose¹¹³⁹.

On retrouve ici, en quelque sorte, le trépied d'un certain fonctionnement glandulaire : sécrétion externe, sécrétion interne et fonction anti - toxique que l'on peut rapprocher, p. ex. de celui du foie, certes plus complexe, mais basé sur un modèle analogue¹¹⁴⁰.

Toutefois l'influence de cette sécrétion interne donne lieu à controverses : ainsi, si les travaux de Bestion de Camboulas (1898) et Ferré¹¹⁴¹ à Bordeaux montrent la « *toxicité* » du suc ovarien chez l'animal (perte de poids chez le mâle et, au contraire prise de poids chez la

¹¹³⁷ Les actes du Congrès de Nancy auxquels se réfère Mossé, figurent bien au catalogue de la BNF, mais la communication des auteurs cités n'a pas été retrouvée. Prosper Mossé se dit ancien interne des hôpitaux de Toulouse, il doit s'agir de Moïse Prosper Mossé, né en 1872. Sur Louis François Spillmann (1875-1940), voir notule BIU Santé (BIUM), sur Georges Charles Joseph Etienne (1866-1936), voir BIUM, WBIS

¹¹³⁸ **Fonction ovarienne et menstruation** : comme l'écrit Demange, citant un texte de 1894 : « *l'utilité de l'élimination menstruelle n'est donc pas moindre que celle de la destruction des toxines [...], c'est l'ovaire qui en même temps que l'ovulation tient sous sa dépendance ces importantes fonctions* » mais ovaire et utérus « *peuvent agir indépendamment l'un de l'autre* ».

¹¹³⁹ **Cette triple fonction de l'ovaire est aussi reconnue par** Hillemand (1899), pour qui les relations entre le développement de l'ovaire et les transformations de la vie physiologique de la jeune fille à la puberté, d'une part et « *les troubles au moment de son atrophie à la ménopause* » ou en cas d'ablation, d'autre part, « *ont fait supposer que son rôle ne se borne pas à l'ovulation mais [... qu'il est] chargé d'éliminer par le sang menstruel l'excès de toxines organiques [...et] qu'il possède une sécrétion interne comparable à celle du testicule [... et joue] un rôle important dans la nutrition générale* ». Néanmoins, ce même Hillemand (1899) estime que la reconnaissance d'une sécrétion interne de l'ovaire ou de l'utérus n'est pas nécessaire pour expliquer le développement des seins à la suite de la fécondation, ou la lactation après l'accouchement mais que, par contre, le pouvoir « nutritif » de cette sécrétion pourrait expliquer l'apparition de troubles nutritionnels comme l'obésité après castration.

¹¹⁴⁰ Paradoxalement la remise en cause de la puissance de l'opothérapie orchitique que l'on verra ne conduit pas à nier le rôle de la sécrétion interne du testicule dans « l'économie », au contraire, ce rôle sert de « modèle » pour celui de la sécrétion ovarienne qui, selon des auteurs comme G. Etienne et J. Demange (cités in Hillemand, id) a une composition chimique comparable à celle de la Spermine de Poehl, ce qui confirme la présence fréquente de cette substance (une oxydase, ferment oxydant) dans les tissus organiques. Hillemand fait certainement référence au travail de Julien Demange (1898), mais il pourrait s'agir aussi d'un travail de Jules-Louis Demange (1860- ?), auteur d'une thèse « *Aperçu sur l'histoire de l'ophtalmologie à Strasbourg et à Nancy* », Nancy, 1889.

L'activité de la spermine a été investiguée en 1900, voir Dixon, 1900. Sur les oxydases et leurs usages, voir Laumonier (1903), traduit l'année suivante en anglais. : « *New Methods of Treatment* », Chigago, W T Kleener & Co , 1904 : lien :

http://www02.us.archive.org/stream/newmethodsoftrea00laum/newmethodsoftrea00laum_djvu.txt (27/02/13).

Jean Laumonier (1861- ap 1930) est l'auteur d'une vingtaine d'ouvrages médicaux dont : « *La thérapeutique ses péchés capitaux* », Paris, Alcan, 1922.

¹¹⁴¹ Ces deux auteurs sont cités in Chaix (1910). Il s'agit, sans doute de Gabriel Ferré (1858-1921), voir BIUM.

femelle, avec chez tous un effet **hypotenseur**), ceux rapportés par Fédéroff (cité in Luncz, 1911) montrent un rôle **hypertenseur**, que d'ailleurs Mossé (1899, p 13) met en doute, car, selon ses propres observations, les femmes ménopausées sont plutôt hypertendues.

En outre, le siège de la sécrétion interne n'est pas déterminé : en effet, s'il semble admis, que **l'ovaire** est constitué d'une couche corticale (constituée en grande partie par les follicules de de Graff) et d'une couche médullaire (tissu conjonctif), on ignore de quelle « couche » émane la sécrétion.

De son côté, Fédéroff considère l'utérus comme une glande lymphatique : ainsi la sphère génitale serait constituée de glandes génitales (les ovaires) et d'un organe excréteur (lymphatique) l'utérus; ainsi, les deux organes (ovaires et utérus) « *sécrètent un produit spécial de nature inconnu* » (Mossé, 1899, p 14)¹¹⁴² qui agit, par l'intermédiaire du système nerveux, sur les centres vasomoteurs et les organes génitaux. Cette sécrétion pourrait, elle aussi, être viciée et engendrerait des troubles telles que l'ostéomalacie, ce qui expliquerait la « guérison » observée, après ovariectomie et suppression de la sécrétion vicieuse (cité in Bestion, 1898, p 20)

A la même époque Thiercelin (1898) observe que si la dégénération des ovaires après ablation du seul utérus est établie, la question « *comment agit l'ovaire* » continue à fait débat et plusieurs explications coexistent :

- la première est la théorie de la sécrétion interne : même si, contrairement à la thyroïde, par exemple, l'ovaire n'est **pas**, au sens propre, une glande **antitoxique**, c'est : « *un organe dont la sécrétion interne serait, sinon indispensable, du moins fort utile à la régularité du développement et du fonctionnement normal de l'organisme féminin* »

- par contre, selon la théorie de L. Spillmann (voir supra) : « *l'ovaire est un organe chargé d'éliminer par le sang menstruel, l'excès de toxines fabriquées par l'organisme [...] C'est un simple **appareil d'excrétion*** » (Thiercelin, 1898).

-enfin, mais sans qu'aucune explication ne soit formulée, un « **mode d'action chimique** » est envisageable : en effet, lors du traitement ovarien, on observe une augmentation du taux d'élimination des **phosphates** dans les urines, proportionnel à la quantité d'ovaire absorbée (voir note supra).

-(c)- Un passager clandestin : le corps jaune

¹¹⁴² **Sécrétion ovarienne et sécrétion urinaire** : ne pouvant « moduler » la sécrétion ovarienne, pour examiner son éventuelle influence sur le milieu urinaire, Mossé (1899, p. 23) reprend les méthodes de Brown-Séguard et de ses suiveurs : il examine chez l'animal l'influence de l'ovariotomie sur les paramètres de la sécrétion urinaire, puis celle de l'injection d'extraits ovariens sur cette même sécrétion (p.23).

A la question de savoir quel est le tissu ou la partie de l'ovaire¹¹⁴³ dont « *le suc possède les propriétés actives dans l'opothérapie [ovarienne] ?* », Lebreton (1899) fidèle à l'enseignement de son Maître, P. E. Launois, répond: que ce sont « *les corps jaunes*¹¹⁴⁴ [...] véritables glandes closes qui [...] doivent produire une sécrétion interne » active, assertion d'autant plus originale que le rôle du corps jaune - « *cette chose curieuse qui persiste sur l'ovaire après la ponte de l'œuf* » (Hazard, 1995, p 66) n'est pas clarifié à l'époque¹¹⁴⁵.

-(d)- Les analogies entre les sécrétions internes testiculaires et ovarienne

Au plan général des auteurs comme A. Gautier décrivent « le rôle d'excitation générale » attribué à « l'extrait aqueux testiculaire » et « identifie complètement sécrétion interne ovarienne et *testiculaire* » quand, d'autres comme Poehl, estiment que « les sucs d'organes sains » ont une **action antitoxique** sur les **virus**.

Sur un plan plus particulier, l'analogie, récemment apparue, des **cellules interstitielles** du **testicule** avec celle du corps jaune, source d'une sécrétion interne, conduit à se demander si les cellules interstitielles du testicule ne seraient pas, elles aussi, le siège de la sécrétion interne testiculaire (Demange, 1898).

De fait, ces analogies ne se limitent pas au domaine de la physiologie : ainsi pour ce qui relève de la médication gonadique, il apparaît que si l'orchitique n'a été qu'un feu de paille, elle aura tout de même permis de lancer l'opothérapie et, en particulier, l'ovariothérapie dont les bienfaits sont reconnus dans nombre d'affections gynécologiques pour lesquelles on ne

¹¹⁴³ Pour Lebreton (1899, p.42) qui se réfère à L. Testut, l'ovaire comporte un noyau central entouré d'une zone corticale où se trouvent les follicules de de Graaf. De plus, l'ovaire n'est pas une glande antitoxique - comme on a pu l'affirmer - mais un organe fort utile à la régularité du développement et du fonctionnement normal de l'organisme féminin (Lebreton (1899, p.29). Sur Jean Léon [aussi Léo] Testut (1849-1925), voir WBIS.

¹¹⁴⁴ C'est aussi le point de vue de Prenant selon Demange. Sur Pierre-Emile Launois (1856-1914), voir BC1963 et le site « *Whonamedit* ». D'un autre côté, le développement du Corps Jaune, se fait ainsi : après l'expulsion de l'ovule, le tissu environnant se transforme en « *épithélium à cellules fusionnées* » (stade 1) puis apparaît « *un tissu réticulé* » (stade 2) ; « *le jeune Corps Jaune est alors constitué par un tissu réticulé plein au sein duquel se creusent des ébauches vasculaires* » (stade 3). Au stade 4, le corps jaune apparaît comme une glande comparable au microscope à l'hypophyse. Ensuite, au stade 5, les cellules glandulaires (dites à lutéine) dégèrent à leur tour de plusieurs façons.(Lebreton, id).

¹¹⁴⁵ Selon Hazard (op cité), c'est le médecin allemand J. Sobotta qui a émis le premier l'hypothèse d'une sécrétion interne du corps jaune (c 1897) et ce n'est qu'en 1897 - donc 2 ans à peine avant la publication de la thèse de Lebreton, que sa fonction de « bloqueur » de l'ovulation est envisagée par John Beard et confirmée par Auguste Prenant à Nancy en 1898 qui évoque, lui aussi, une telle sécrétion interne (voir aussi Demange, 1898). Pour un bilan de l'état des connaissances à cette époque, voir Potocki, 1905. Sur Johannes Sobotta (1869-1945), voir WBIS. Sur John Beard (1858-1924), voir: Moss, R W , « The life and times of John Beard, DSc (1858-1924) », *Integr Cancer Ther.* 2008 Dec; 7(4):229-51., lien : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19116220?report=abstract> (id). Sur Le Dr Louis Julien Potocki (1860-1933), auteur d'une dizaine d'ouvrages médicaux (gynécologie, obstétrique), voir WBIS.

peut négliger le rôle des interactions glandulaires (voir infra)

-(e)-Pathologie ovarienne et relations inter-glandulaires

Pour plusieurs auteurs, l'insuffisance de la fonction ovarienne correspond à une baisse de la sécrétion de l'antitoxine, ce qui entraîne une auto-intoxication du patient à l'origine de troubles « féminins » (bouffées de chaleur, céphalées, etc...), nerveux voire d'affections comme la chlorose et l'ostéomalacie (Cerenville, 1898, Hillemand, 1899).

Cette insuffisance fonctionnelle peut toucher d'autres organes par le « jeu » des **relation interglandulaires** établies par plusieurs travaux : ovaire-thyroïde (Cerenville, 1898, p 21) ou ovaire-**parotide (glande salivaire)**¹¹⁴⁶

-(f)- Troubles et étiologie de la ménopause

Selon le concept développé par H. Le Barzic¹¹⁴⁷ (1899, p13) l'origine des troubles ménopausiques se trouve, non seulement, dans la « *pléthore sanguine*¹¹⁴⁸ *et nerveuse* » provoquée par la cessation des hémorragies menstruelles, l'excès de sang se purgeant par d'autres voies entraînant des saignements dans les divers organes ou systèmes corporels¹¹⁴⁹ mais aussi, dans le rôle de : « *glande vivifiante*¹¹⁵⁰ » de l'ovaire.

Cette pléthore – liée à l'atrophie ovarienne lors de la ménopause - se traduit par divers autres troubles plus ou moins graves pouvant aller jusqu'à la crise de « *folie* » (Ball, 1890, cité par Le Barzic)¹¹⁵¹.

I-1-2 Effets physiologiques du suc ovarien : expérimentation sur l'animal et l'homme sain

¹¹⁴⁶ L'extrait parotidien aurait donné de bons résultats dans les ovarites (GC1898).

¹¹⁴⁷ Il pourrait s'agir d'Hyacinthe Ange Gabriel Le Barzic, cité in « Rouvier, Medica » ; lien www2.biusante.parisdescartes.fr/livanc/?cote=90156x1874xapp [...] ; et LEONARD, Jacques. *Papiers scientifiques de Jacques Léonard*, lien http://web2.bium.univ-paris5.fr/hm/?m_cle=771 (13/03/13).

¹¹⁴⁸ Ce qui peut expliquer l'usage des saignées et de sangsues évoqué par Lissac (1896).

¹¹⁴⁹ A savoir : au niveau de l'**utérus** : des métrorrhagies qui épuisent la femme avant de disparaître; de l'**appareil digestif** : hématuries ; **respiratoire**: épistaxis et hémoptysies ; **rénal** : hématuries (Barzic, op cité).

¹¹⁵⁰ Le Brazic (comme Julien, 1899) reprend ici la catégorisation des glandes à sécrétion interne en deux groupes, que nous avons déjà évoquée (voir encadré supra) mais le positionnement de l'ovaire ne fait guère consensus.

¹¹⁵¹ Parmi ces troubles on peut citer : migraines, vertiges, bouffées de chaleur, sensation de froid, cauchemars, troubles gastriques, asthénie neuromusculaire, troubles cardiaques etc... in Ball (1890), cité par Le Barzic. Sur Benjamin Ball (1833-1893), auteur, entre autres, des célèbres : « *Leçons sur les maladies mentales* » (avec notes bibliographiques et index), voir note « Michel Caire » : <http://psychiatrie.histoire.free.fr/pers/bio/ball.htm> (13/03/13); aussi WBIS.

La commercialisation, sans réel contrôle à l'époque, des « remèdes » amènent des médecins, plus scrupuleux, à vérifier l'efficacité et l'innocuité des préparations qu'ils administrent à leurs patients, comme le montre les essais rapportés par Bestion de Camboulas (1898, p 35) - et d'autres- que nous présentons ici très succinctement.

- (a)-essais chez l'animal

Bien qu'opérant, dans le cadre d'une problématique proche de l'actuelle, par doses croissantes, sur différentes espèces animales et en tenant compte du sexe, l'auteur ne dispose que de moyens rudimentaires pour évaluer l'efficacité/ innocuité de l'extrait *in vivo* et ne retient, donc, que trois critères : le poids, la température et « l'état généra » de l'animal traité ;

-Une première série d'essais (expériences 1 à 9, op cité, pp 36 - 45) visent à déterminer la dose **toxique** [létale] chez le cobaye : il s'avère que le suc ovarien est beaucoup plus « toxique » chez le mâle que chez la femelle

-**Deux autres essais** (2 expériences par essai, pp 45 à 51) menés chez le lapin et le chien, et un troisième (pp 62-3) mené cette fois avec un **extrait aqueux**, montrent que la toxicité observée n'est pas liée à la glycérine, solvant de certains extraits, comme on aurait pu l'objecter.

Bestion de Camboulas (1898) fait, ici preuve **d'un véritable esprit scientifique**¹¹⁵² en éliminant/tendant d'éliminer les « biais » de ses observations. C'est également le cas pour le calcul des **doses** injectées qui sont toujours **proportionnelles au poids de l'animal**, comme c'est la règle de nos jours (la toxicité étant exprimées en g de substance par kg d'animal considéré) et de la nature de l'extrait qui est toujours à base d'ovaire de truie, Ainsi (pp 54-5) une (seule) expérience est menée pour vérifier que le suc d'ovaire de brebis ne donne pas de résultats différents.

Dans le même esprit, d'autres essais comparatifs sont menés et rapportés par l'auteur : trois essais (pp 56-7) menés chez le cobaye et le lapin, avec de l'eau glycinée, confirment la dose létale de la glycérine (8 g/kg d'animal) ; d'autres (pp 58-61) permettent de comparer chez le cobaye (mâle et femelle) les effets du suc ovarien glyciné, aqueux ou « mixte » : eau/glycérine tant *in vivo* qu'au moment du décès de l'animal injecté: hypothermie,

¹¹⁵² Nous devons souligner ici le caractère novateur du travail de Bestion de Camboulas (1898) qui ne se contente pas de dresser un inventaire de la médication ovarienne, à partir des données existantes - d'ailleurs souvent redondantes, comme on va le voir - mais confronte les faits rapportés à ceux de sa propre expérience et contribue ainsi à jeter les bases d'une démarche scientifique en posant des critères objectifs dans le champ de l'efficacité thérapeutique *per se* (sur l'animal) et dans celui, assez subjectif, des troubles de la sphère génitale féminine.

hématurie, escarres, tremblements et des signes d'excitation et ces expériences originales permettent à Bestion (1898) de cerner les effets physiologiques du suc ovarien avant d'opérer chez l'homme.

- (b) sur l'homme sain

Après auto-injection¹¹⁵³ de doses croissantes de suc ovarien de 1 à 3 cm³ pendant 8 jours ou prise de pilules d'Ovaïrine (poudre d'ovaire commerciale, 2 à 8 /j), l'auteur observe seulement ... une légère excitation génitale.

I-1-3 L'aspect « pharmacologique » de l'ovariothérapie : greffes et extraits

Comme l'indique Mossé (1899, p 22), la transplantation d'ovaire reste pratiquée : ainsi, en **1895**, chez une lapine, elle aurait permis une grossesse avec mise à bas¹¹⁵⁴ ... et, chez des femmes, cette même opération amène la reprise des règles et on aurait même observée une grossesse malheureusement avortée mais, à en juger tant par le nombre de publications que de préparations pharmaceutiques concernées, c'est l'opothérapie ovarienne qui s'impose comme un « must » , au même titre, voire plus encore que la médication thyroïdienne, ce qui se comprend aisément si l'on se souvient de combien de maux divers étaient affligée la « moitié du ciel » et ce, d'autant plus, que comme le fait remarquer **Lissac**¹¹⁵⁵ (1896, p 24,) à l'instar des saignées et **sangsues** utilisées pour débarrasser le corps de l'excès de sang, désormais considérés comme méthodes nuisibles, la méthode **opothérapique** permet, elle aussi, d'utiliser des moyens offerts par la nature.

-(a)- Opothérapie ovarienne : les préparations et leur mode d'obtention

Si la greffe a encore des partisans comme Mossé, (1899), les autres auteurs recommandent les ovaires de truie ou de brebis crus ou sous forme galénique, chacune ayant des avantages¹¹⁵⁶ et

¹¹⁵³ On ne sera pas surpris par une telle démarche.

¹¹⁵⁴ En réalité, si l'on s'en réfère au texte de Hazard (1995), il s'agirait plutôt, dans le premier cas, d'auto-transplantation de fragment d'ovaire chez des lapines que de greffes proprement dites, au sens où on l'entend généralement, cette manière d'opérer permettant d'éviter les problèmes liés aux incompatibilités tissulaires, qui sont alors ignorées (voir Kuss, 1992).

¹¹⁵⁵ Maurice Lissac (1870- ?).

¹¹⁵⁶ Comme le signale Julien, la forme sèche permet à la patiente de pratiquer « l'auto-médication » à condition qu'elle en ait les moyens. Aussi, cet auteur recommande-t-il la baisse du prix de ces extraits pour en permettre l'accès à toutes les catégories sociales.

des inconvénients : risques de fraude sur l'organe prélevé, dégradation pour les formes sèches ou défaut d'asepsie pour les formes injectables.

Certes, en détaillant les différentes préparations proposées aux médecins par les « Laboratoires » de pharmaciens industriels qui n'ont pas tardé à exploiter ce nouveau filon, Mossé (1899, p 52) nous donne de précieuses informations sur les modes d'obtention mais il nous montre, surtout, que ces méthodes n'ont guère évolué depuis les travaux de Brown - Séquard et d'Arsonval, que ce soit pour l'obtention de poudre ou « *d'extraits fluides* »¹¹⁵⁷

-(b)- L'ovariothérapie : une recherche internationale

Avant de nous « attarder » sur quelques rapports et travaux de thèse consacrés en France à la médication ovarienne, on ne doit pas oublier que les études se déroulent simultanément dans de nombreux pays et que les résultats circulent rapidement d'un pays à l'autre : ainsi Mossé (1899, p 42) peut-il mentionner « *les plus heureux résultats* » obtenus par un certain Auguste **Brown** « *aux Amériques* » en traitant, par injection ovarienne, une femme « *débilitée par son extrême âge* », hystérique et atteinte de lésions utérines, alors que Bestion de Camboulas peut faire état, entre autres, de ceux du Dr **Chrobach**, à **Vienne**, qui a traité¹¹⁵⁸ les troubles consécutifs à la **castration chez sept patientes** dont trois ont été améliorées et recommande que cette opération ne soit que partielle .ou **en Italie** ceux de Fidelli (?) (Pise, **1896**) ou Tambroni (Ferrare)¹¹⁵⁹.

Premières études cliniques : les travaux de Muret en Suisse

¹¹⁵⁷ Sur ce point voir supra. Les modes de préparation signalés par Mossé (1899), sont résumés sous « *Mossé, 1899, ax* », en ANNEXE B1.

¹¹⁵⁸ Par de l'ovaire de vache desséché sous vide, pulvérisé et administré sous forme de pastilles (20 à 30 cg) à raison de 4/j; le médecin/chirurgien Chrobach est cité de nombreuses fois sur Gallica, voir p ex : en 1891 <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k58313641/f74.image.r=chrobach.langFR> (08/03/13). Mais certaines descriptions font rétrospectivement froid dans le dos ainsi au sujet des « amputations supra vaginales », on peut lire, à propos des ligatures : « *Il est maintenant de règle de ne plus conserver comme pédicule que le col de cet organe, car on a remarqué que plus on laissait de tissu utérin moins étaient grandes les chances de guérison. C'est du moins ce que tend à prouver une statistique de Chrobach où sur 9 cas où l'utérus et les ovaires furent enlevés il n'y eut que 5 morts, tandis que dans 9 autres cas où il fit seulement l'ablation du fond de l'utérus, il eut 8 morts* », in Gentilhomme (1894).

¹¹⁵⁹ Fidelli : Plusieurs cas de résultats très favorables avec l'**Ovigénine** (Ovarine) ; Tambroni : quatre cas d'améliorations dans des aménorrhées avec troubles psychiques, ce dernier essai est aussi rapporté in Dalché (1900).

Les travaux de Muret sur l'opothérapie ovarienne sont parmi les premiers publiés¹¹⁶⁰, et ont dû avoir un grand retentissement car ils sont souvent cités dans les travaux des auteurs de cette période comme ceux de Bestion de Comboulas (1898, p105)¹¹⁶¹ : ils concernent la ménopause, les troubles nerveux divers, la chlorose et les troubles associés où les résultats obtenus par Muret semblent particulièrement remarquables ; surtout, ils sont parmi les rares où un recul suffisant permet de valider réellement la pratique opothérapique, mais, malheureusement seuls quelques cas sont concernés.

-(c)- Les applications thérapeutiques de l'ovariothérapie

Sans surprise, on estime, à l'époque, que **la médication ovarienne** permet de faire disparaître assez nettement les troubles réels de la ménopause naturelle ou post - chirurgicale (dosage 0,1 à 0,2 g/j)¹¹⁶², ainsi, dans la **double castration**, sur 22 cas, on note 11 guérisons et 11 améliorations notables (efficacité « élevée ») que l'on retrouve dans d'autres travaux européens¹¹⁶³ ; par contre, dans les troubles de la « *ménopause physiologique [...] les résultats sont assez fréquemment satisfaisants* » mais beaucoup moins que dans la castration. (GC1898) alors que dans ceux résultant de l'insuffisance génitale : aménorrhée, dysménorrhée, où l'on observe quelques améliorations (Carnot, 1898).

On peut traiter également d'autres affections avec plus ou moins de succès : chlorose (3 améliorations sur 6 cas)¹¹⁶⁴, l'ostéomalacie¹¹⁶⁵, troubles nerveux (GC, id).

En résumé, « *efficace contre les troubles de la castration chirurgicale* », l'opothérapie ovarienne améliore l'état des patientes dans les troubles de la ménopause, et a « *quelques rares effets dans les affections génitales. [...] Dans] la chlorose et les affections nerveuses, elle doit faire ses preuves* » (Carnot, 1898)

¹¹⁶⁰ Voir « *La Revue Médicale de la Suisse Romande*, vol 7, 1896 » (cité par Comboulas). Il s'agit sans doute de Maurice Jules Ewald Muret (1863-1954), auteur d'une trentaine d'ouvrages médicaux (essentiellement en gynécologie, Worldcat).

¹¹⁶¹ Voir tableau « *Comboulas, 1898, ax3* » en ANNEXE B1.

¹¹⁶² On peut aussi pratiquer des injections sous cutanées avec de l'extrait glycéринé (Hillemand).

¹¹⁶³ Ainsi, selon Mossé (id), l'administration d'Ovarine Merck (poudre d'ovaires sous forme galénique) donne de bons résultats dans les perturbations psychiques ou nerveuses consécutives à une ovariectomie ou à la ménopause. Administrée dans du vin, à des doses pouvant aller jusqu'à 0,2 g/j, l'Ovarine aurait permis des améliorations dans 48 des 50 ou 51 cas examinés. Le terme Ovarine qui n'est pas clairement défini est associé à celui de nombreux autres Laboratoires voir, p ex : « *Tablettes d'ovarine Chaix ; INDICATIONS SPÉCIALES. — Ménopause, troubles menstruels* » in Gautier (1901).

¹¹⁶⁴ Selon Mossé, l'administration d'Ovarine Merck, d'ovaires (de brebis) ou d'extraits ovariens (par injections) améliore l'état des chlorotiques mais on a rapporté des troubles secondaires dus à ce traitement.

¹¹⁶⁵ Néanmoins, vu les bons effets obtenus par la castration, l'opothérapie ovarienne ne présente, ici, qu'un intérêt mitigé (Carnot, 1898).

D'une façon plus précise, l'étude de l'opothérapie ovarienne confirme l'existence de modes d'actions différenciés : ainsi, selon une typologie déjà évoquée, un auteur comme Mossé (1899) distingue : « *l'opothérapie directe* », où les troubles sont directement associés aux dysfonctionnements ovariens, « *l'opothérapie indirecte* », où il n'existe qu'un lien indirect entre le dysfonctionnement ovarien et le trouble associé et « *l'opothérapie empirique* » où seule une corrélation non explicitée à été observée : c'est ce que nous allons voir maintenant.

Restrictions d'emploi

Le traitement à base de poudre d'ovaire desséché, (Ovarine) ou autres, s'administre le plus souvent continûment à des doses de 20 à 30 cg/j mais il doit être interrompu si l'absence de menstrues est due à un début de grossesses car - naturellement - on risquerait de provoquer un avortement (Lebreton 1899, p. 42)¹¹⁶⁶ -

I-2 Ovariothérapie directe

Cette opothérapie concerne essentiellement les troubles de la ménopause naturelle ou « *artificielle* » (post-castration) et les troubles du cycle génital féminin (a/dys - ménorrhées)

Pour un auteur comme Jayle¹¹⁶⁷ (1898), dont les travaux sont repris par plusieurs autres, l'idée de la médication ovarique résulte non seulement de l'application des théories séquardiennes mais aussi d'une certaine analogie entre les conséquences des troubles observés après l'ablation des ovaires et de ceux observés après celle de la thyroïde.

Dans cette publication¹¹⁶⁸, rédigée – semble-t-il plus spécialement à l'attention des médecins spécialistes- Jayle présente les résultats obtenus dans les troubles ménopausiques et, dans des conditions quelques particulières, puisque, face aux difficultés d'approvisionnement en ovarine¹¹⁶⁹, l'expérimentateur administre concurremment du liquide (suc) ovarique voire

¹¹⁶⁶ Julien pointe à juste titre la nécessité d'exclure du traitement les femmes enceintes car lors des essais sur l'animal, on a observé le décès d'une femelle pleine.

¹¹⁶⁷ Sur Félix Jayle (1899-1945), voir ANNEXE Biographique.

¹¹⁶⁸ Selon Julien (1899, p. 45), Jayle a réalisé en 1897 une enquête scientifique sur le terrain -réponses à un questionnaire (2 1/2 pages) et un examen physique – cherchant à déterminer .les effets de la castration dont il reprend les résultats dans son propre travail.

¹¹⁶⁹ Selon les préférences de Jayle, « *l'ovarine brute* » à base de poudre desséchée à température ambiante s'administre telle quelle, en cachets (un par jour voire plus) de 125 mg préparés par le pharmacien et sans

même un simple **sérum physiologique**, ce qui n'empêche pas le praticien d'observer des améliorations de l'état des patientes, bien dues au traitement très facilement supporté par l'organisme¹¹⁷⁰ et qui, contrairement au traitement thyroïdien, ne semble pas provoquer d'accidents thérapeutiques.

Un handicap : le cout du traitement (Jayle, 1898)

Si nous avons déjà évoqué cette problématique, elle prend tout son sens avec la remarque de Jayle, concernant le cas (n° 17) où, pour des raisons de coût, le traitement n'a été suivi que par intermittence : ainsi, l'entrée de l'opothérapie dans le champ thérapeutique usuel marque aussi celle dans le champ commercial du médicament avec les contraintes d'une médication chère qui doit être pratiquée tout au long de la vie du patient.

La réticence signalée des patientes plus âgées à prendre un tel traitement paraît d'autant plus intéressante qu'elle peut montrer d'une part, l'émergence de la notion de « bénéfice/coût » et, d'autre part, un début de « résistance » de ces femmes, face à une puissance médicale entièrement masculine, qui par ailleurs, les « ampute » sans trop de scrupules de tout ou partie leurs « attributs » de féminité : leur appareil génital.

Et que cette réticence soit signalée dans une revue gynécologique naissante n'est, sans doute pas que le fruit du hasard.

I-2-1 Troubles de la ménopause naturelle/physiologique

Avant l'arrivée de l'opothérapie ovarienne, les traitements proposés consistaient, généralement en douches, administrations de « *toniques* » comme le fer, la quinine, l'arsenic, l'iodure de potassium ainsi qu'un régime lacté en cas d'hypertension, et n'étaient donc pas, comme souvent à l'époque, spécifiques de ces affections.

La médication ovarienne a donc l'avantage, du moins *a priori*, d'apporter une réponse plus

informer la patiente de la nature du traitement pour éviter l'effet de la suggestion. On peut aussi utiliser de l'ovaire cru de vache (dose 10 à 20 g /j) ou des extraits ovariens préparés selon la méthode antiseptique de Brown-Séguard & d'Arsonval (injection 3 cm³/j auquel cas, le liquide ovarien est conditionné en flacons injectables de 35 cm³).

¹¹⁷⁰ De fait, un seul cas d'intolérance a été rapporté et encore, il s'agit de « *tablettes d'origine anglaise [... qui] avaient une odeur putride cadavéreuse* ». C'est aussi l'opinion de Julien (1899, p.89).

spécifique et plus efficace comme le montre les travaux de Mossé¹¹⁷¹, de Bestion de Comboulas (1898)¹¹⁷², de Thiercelin (1898, p 22)¹¹⁷³ mais cet avis ne fait pas consensus puisqu'une notoriété comme Jayle (1898, p 263) estiment - mais sur trois cas seulement- que les résultats de l'ovariothérapie chez les femmes âgées ménopausées paraissent « *peu brillants* » malgré des améliorations transitoires.

Pour sa part, Le Barzic, (1899, p 28) qui n'a recensé que quelques cas de traitement de femmes naturellement ménopausées soulignent les débuts prometteurs (malgré quelques échecs) de la médication ovarienne¹¹⁷⁴ dans ce type d'affection dont la seule contrainte semble être qu'il doit être poursuivi longtemps (Le Brazic. 1899, p 38)¹¹⁷⁵ avec les conséquences financières que l'on sait.

I-2-2 Troubles de la ménopause artificielle (postopératoire)

Opothérapie castration, médecins et littérateurs

Cette intervention chirurgicale apparaît suffisamment importante pour retenir l'attention d'un grand écrivain comme Emile Zola (1840-1902) qui n'hésite pas, on le sait, à témoigner des problèmes y compris médicaux¹¹⁷⁶ de son temps : ainsi Julien reprend-il quelques un de ces propos sur cette mutilation comme : « *On ne guérit pas un organe en supprimant la fonction, on fait des monstres [...] Au bout, il n' y a qu'un déchet immense, de la vie gâchée, anéantie, de l'humanité assassinée.* »¹¹⁷⁷ et Julien de mettre en garde ses [futurs] confrères : « *les médecins ont tort de ne pas s'inquiéter des incursions que les littérateurs font dans leur*

¹¹⁷¹ Voir tableau « *Mossé, 1899, ax* » en ANNEXE B1. On notera que Mossé estime l'administration d'ovaires crus plus efficaces que les produits des Laboratoires Vigier ou Bouty.

¹¹⁷² Bestion de Comboulas (1898, p.65) recense dans son opus une cinquantaine de cas (déjà publiés ou inédits) de traitement par le suc ovarien de troubles comme la ménopause, l'aménorrhée, la chlorose ou les maladies mentales consécutifs à l'ablation chirurgicale d'organes du système génital féminin ou attribués à son dysfonctionnement.

¹¹⁷³ Thiercelin recense une dizaine d'observations déjà rapportées dans la littérature (la plupart d'après un travail de Muret (voir supra) et non reprises dans la thèse de Lissac (1896) sauf une personnelle, observations qui sont résumées dans le tableau « *Thiercelin, 1898, ax1* » en annexe citée; le traitement (injection) est bénéfique (appréciation néanmoins subjective) et les effets peuvent persister jusqu'à un an (durée maximale rapportée) après l'arrêt du traitement.

¹¹⁷⁴ Les travaux de Le Brazic sont résumés sous l'intitulé « *Le Brazic, 1899, ax* » en annexe citée; l'auteur mentionne l'effet toxique du suc ovarien (aqueux ou glycéринé) avec une dose létale chez l'animal estimée à 4 % (p/p) chez le mâle et le double chez la femelle.

¹¹⁷⁵ Julien (1899, p.91) précise aussi que si le traitement permet des améliorations transitoires, les malades n'ont pas persévéré dans « *un traitement trop long et trop dispendieux* ».

¹¹⁷⁶ Ce point est, p ex., évoqué in BC1963, p.662.

¹¹⁷⁷ Zola, Emile : « *Fécondité* », Paris : Bibliothèque-Charpentier, 1899, cité par Julien.

domaine. La plume d'un écrivain de talent est une arme puissante de **propagande intellectuelle** qu'elle répande la **vérité ou l'erreur** »¹¹⁷⁸ (cité in Julien, 1899, p 7).

Si, en cette fin de XIX^{ème} siècle, la castration a pu apparaître à certains comme un moyen de contraception : « *supprimer l'enfant, elle [la castration] n'avait pas d'autres buts* », elle n'est pour d'autres que l'antichambre de la mort : « *la castration fait que l'opérée subit un long martyre jusqu'à qu'elle soit enlevée par la maladie* » (Canu¹¹⁷⁹, 1896, cité in Julien, id).

-(a)- Les effets physiologiques de la castration

En comparant ses propres observations à celles résultant de l'enquête de Jayle (voir supra), Julien (1899) s'efforce de déterminer les effets d'une castration de plus en plus contestée¹¹⁸⁰ et qui semblerait abandonnée aux Etats-Unis où l'on préconise un traitement conservatoire pour éviter les suites handicapantes de cette ménopause précoce qui, outre l'arrêt des hémorragies menstruelles, se traduit, entre autres, par apparition de bouffées de chaleur, la prise de poids, la diminution du plaisir sexuel, et surtout apparition de perturbations de l'état mental ou psychique (66 % des 33 cas analysés de ce point de vue)¹¹⁸¹.

Si pour Jayle (1898), c'est l'absence de règles qui est à l'origine des troubles post opératoires observés, Julien (1899, p 70) relie l'apparition de ces troubles au type de castration pratiquée -**ablation de l'utérus seul** : si on ne touche pas aux ovaires, cette opération a peu de conséquences

- **ablation des ovaires** : en cas de castration double, les troubles sont importants, comme on l'a vu, justifiant de considérer les ovaires comme une glande sécrétoire à l'égale de la glande thyroïde,

-(b)- Recherches et observations cliniques sur le traitement de la ménopause postopératoire

¹¹⁷⁸ Mais de nos jours n'est ce pas tout scientifique (toute activité scientifique) - et plus particulièrement tout chimiste - qui peut être (est) victime de cette propagande qui n'émane pas – loin de là- que de talentueux littérateurs.

¹¹⁷⁹ Sur Etienne Canu (1856-1915), voir WBIS.

¹¹⁸⁰ Sur ce point, voir, p ex, Pichevin (1890). Roland Pichevin (1857- ?) est l'auteur de plusieurs ouvrages de gynécologie (Wordcat). En outre, comme l'indique Lissac (1896, p.12), « *les résections partielles [de l'ovaire] et l'ignipuncture [... peuvent permettre de] maintenir toute l'activité génitale* » : ainsi, dans 23 cas d'intervention par ignipuncture, on a pu observer quatre grossesses dont trois ont abouti (enfants vivants). Ces techniques alternatives sont également proposées par Julien qui confirme que l'ignipuncture est pratiquée par Pozzi. Sur Samuel Pozzi, voir note BIUM. Sur les techniques gynécologiques de l'époque, voir, p ex, Dalché, 1900.

Dans sa présentation au Congrès de Montpellier, Carnot(1898), classe les troubles consécutifs à la castration féminine selon leur réponse à l'ovariothérapie et distingue : «*différents changements peu touchés par l'opothérapie ovarienne [...et des] phénomènes aigus gynécologiques : bouffées de chaleur au visage, vertiges, [...], asthénies, hypochondries (PR), état mental particulier, extrême irritabilité, instabilité perpétuelle, idées de suicide, [...et autres] poussées congestives du foie, des reins et des mamelles* » , troubles très réels dont « *la disparition par la médication ovarienne est un des résultats les plus nets de l'opothérapie* »

Sans surprise vu l'importance et la gravité du sujet, de nombreux travaux postérieurs tentent de cerner les indications de cette médication :

Ainsi, Julien (1899) publie 28 observations¹¹⁸² qui, à l'exception d'un seul échec, reconnu par l'auteur et sans doute dû à une mauvaise préparation, montrent que- le traitement apporte quelques améliorations à l'état de la patiente, du moins tant qu'il est poursuivi, mais le manque de suivi obère les résultats obtenus¹¹⁸³.

De leur côté, Jayle (1898, p 244, aussi supra), au vu des résultats obtenus dans les dix-neuf cas publiés¹¹⁸⁴ et Lissac (1896), sur 18 cas, estiment que si les phénomènes vasomoteurs sont généralement amendés par la médication, les effets ne persistent guère après l'arrêt du traitement qui, de plus, n'a pas d'effets sur les phénomènes nerveux.

Mossé (1899, p 74), quant à lui, rapporte, outre **41** cas qui ne diffèrent guère de ceux rapportés par ailleurs, une statistique de Jacobs portant sur **244** femmes ayant subies des « *mutilations* »¹¹⁸⁵ plus ou moins graves des organes génitaux et traitées par du vin **oophoriné**¹¹⁸⁶ dans laquelle on a recensé : 19 insuccès, 68 améliorations, 46 « *guérissons passagères* » et 116 « *guérissons définitives* » (mais aucun critère n'est donné) soit un taux d'échec reconnu de seulement **8%**.

¹¹⁸¹ On trouvera un résumé de ces travaux : « Julien, 1899, ax » en ANNEXE B1. Ces troubles correspondent à ceux observés par Lissac (1896).

¹¹⁸² Ces observations sont résumées dans le tableau « Julien, 1899, ax2 » en annexe citée, mais nous n'avons retenu que les cas ayant donné lieu à un traitement ovarique.

¹¹⁸³ A noter que Julien (1899) insiste sur le fait que peu de femmes castrées grossissent.

¹¹⁸⁴ Ces cas sont résumés dans le tableau « Jayle, 1898, ax), en ANNEXE B1, l'auteur n'enregistre que deux échecs inexplicés.

¹¹⁸⁵ Selon Mossé, Jacobs est membre de la *Société Belge de Chirurgie* » et auteur d' : « opothérapie ovarienne en chirurgie » in *Annales de la Société Belge de Chirurgie*, 1898, n° 6, p 212. Bestion (1898), rapporte une autre statistique du **Dr Jacobs** (Liège, **1897**) avec la même médication sur 77 patientes atteintes, pour la plupart, de **troubles génitaux** : aménorrhée : 6 succès sur 7 (86 %) ; neurasthénie : 2 succès sur 2 ; dysménorrhée : 9 succès sur 10 ; anémie (avec aménorrhée) : 8 succès sur 8 ; troubles de la ménopause post opératoire : 42 succès sur 44 (95 %) ; troubles de la ménopause naturelle : 6 succès sur 6 soit au total 71 succès et seulement 6 échecs (soit un taux d'efficacité de 91 %). On remarquera tout de même qu'il devait être difficile pour une femme de cette fin de siècle d'échapper au bistouri du chirurgien que ce soit en France ou en Belgique !!

De son côté, Bestion de Comboulas (1898, p 65) rapporte une quinzaine de cas¹¹⁸⁷, avec des résultats favorables dans 75 à 100 % pour les cas tirés de la littérature mais seulement de 50% pour les seuls quatre cas de Bestion lui-même.

Dans ces mêmes troubles, Thiercelin (1898, p. 27), après avoir recensés une petite dizaine de cas d'hystérectomie vaginale, tirés de la littérature¹¹⁸⁸ estime que les troubles subséquents qui ne régressent guère spontanément ou difficilement mais sont bien amendés par le traitement ovarien, parfois complété par des injections de sérum (un seul échec (n° 16) reconnu).

I-2-3 Les dysfonctionnements ovariens

-(a)- Aménorrhées et dysménorrhées

Dans la majorité des cas d'aménorrhées rapportés¹¹⁸⁹ par Mossé (1899, p 86) ces troubles sont souvent associés à d'autres comme p. ex. la chlorose, ce qui pourrait expliquer le peu de succès de la médication mais cela ne s'accorde guère avec les observations de Bestion de Comboulas (1898, p 64) qui, sur sept cas d'aménorrhées avec **chlorose ou anémie**¹¹⁹⁰, ne reconnaît qu'un seul échec – sans, toutefois, que les critères de « guérison » ne soient précisés même pour les trois cas de Bestion lui-même - ou celles de (Bongrand, 1897)¹¹⁹¹ qui rapporte des améliorations dans les quatre cas de femmes souffrant d'aménorrhées - dont trois par atrophie d'organes et une par neurasthénie (le traitement ovarien étant, toutefois, sans effet sur la neurasthénie).

Dans les dysménorrhées, les effets observés sur les douze cas rapportés par Mossé (1899, p.98) ne diffèrent guère de ceux rapportés par ailleurs (*cf infra*).

Dans les **aménorrhées et/ou dysménorrhées** d'origine ovarienne liées à l'**altération de la sécrétion ovarienne**, les troubles sont nettement amendés par le traitement alors que celui - ci semble sans effet sur ceux d'origine utérine. (Julien, 1899, p 91).

¹¹⁸⁶ Cette médication est aussi signalée par Demange (1898) qui donne une référence incomplète de la publication « *Polyclinique* » (01/12/1896).

¹¹⁸⁷ Ces cas d'origine diverses, dont quelques-uns concernant une ménopause physiologique, sont résumés dans le tableau « *Bestion de Comboulas, 1898, ax1* » en annexe citée.

¹¹⁸⁸ Essentiellement d'après Jayle (1898), Lissac (1896), également résumés dans le tableau « *Thiercelin, 1898, ax 1* » en annexe précitée.

¹¹⁸⁹ Ces cas sont résumés dans le tableau « *Mossé, 1899, ax* », dans cette même annexe. Pour un point de vue historique récent, voir Le Naour (2001, 2003).

¹¹⁹⁰ Voir en annexe précitée : « *Comboulas, 1898, ax 2* ». Certains traitements sont aussi administrés à l'insu de la patiente.

¹¹⁹¹ Sur le site « *Huguenots de France* », on trouve un « Jules » Ovide Bongrand, Docteur en Médecine (1873-1944) qui pourrait correspondre à notre auteur (av. 1897- ap. 1935).

-(b)- Autres troubles et divers

Dans les « *troubles menstruels non liés à la ménopause* », Thiercelin (1898, p 34) recense une petite dizaine de cas, tirés de la littérature¹¹⁹² mais, si on note des améliorations dans l'état du malade, plusieurs échecs sont également enregistrés, ce qui tend /rait à montrer que les indications thérapeutiques de l'ovariothérapie restent encore à poser. : ainsi, dans des **troubles dus à des lésions de l'ovaire**, Jayle (cf supra) note sept cas d'améliorations alors que, dans trois cas où les patientes atteintes de **maladies infectieuses** (endométrites, salpingites) devaient être opérées (Jayle, op cité), le traitement ovarien ne produisit une très nette amélioration que dans un seul cas, ce qui permit à cette patiente « chanceuse » d'échapper au bistouri du chirurgien avec les risques que cela comportait alors¹¹⁹³.

I-3 Opothérapie ovarienne indirecte et empirique

Avant d'examiner les effets de l'opothérapie indirecte¹¹⁹⁴, rappelons, grâce aux observations de Bestion de Comboulas (1898) l'influence de la médication ovarique sur **les différents systèmes**¹¹⁹⁵ de l'organisme : sans action apparente sur les systèmes **respiratoire et circulatoire**, cette médication influence certainement le **système nerveux** (amendement ou la disparition des **bouffées de chaleur**¹¹⁹⁶ et de certains **troubles neurasthéniques**¹¹⁹⁷ qui cèdent au traitement) et sur le **système digestif**¹¹⁹⁸ où le traitement ovarien entraîne un

¹¹⁹² D'après Muret & Jayle (op cités). Ces travaux sont résumés tableau « *Thiercelin, 1898, ax2* » en annexe citée. Cette catégorisation est pour le moins imprécise, car on y trouve, aussi, des troubles « *d'origine nerveuse* ».

¹¹⁹³ Voir note Chrobach, supra.

¹¹⁹⁴ Comme on l'a dit, par ces termes, Mossé (1899), et ses suiveurs entendent les effets de l'ovariothérapie dans les affections connexes de celles du système génital. Le cas de l'opothérapie empirique est traité à la suite.

¹¹⁹⁵ A l'exception du système génital, traité par ailleurs.

¹¹⁹⁶ Comme le montrent les travaux de Lissac (1896, p.30) : celui-ci a traité 16 patientes victimes de **bouffées de chaleur** avec, selon ses dires, 100 % de réussite puisqu'il a observé 16 (en fait 15) améliorations : sur quatre patientes traitées par les ovaires crus, deux sont très améliorées, une légèrement améliorée, et une n'a plus ressenti ces bouffées ; sur les cinq patientes traitées, elles, par injection de liquide ovarien, toutes ont cessé de ressentir ces troubles, mais pour trois d'entre-elles, ils sont réapparus à l'arrêt du traitement ; enfin, chez les sept patientes traitées par l'ovarine, Lissac a observé six améliorations et un seul échec, mais, comme ci-dessus, les troubles sont réapparus après l'arrêt du traitement.

¹¹⁹⁷ Lissac (1896, p. 30) indique que les troubles divers liés à cet état neurasthénique (céphalées, troubles du sommeil, cauchemars) sont amendés sous traitement ovarien. Dans le travail de Chahinian (1899, p.77) sur la neurasthénie et la femme, on peut noter que, pour ce qui concerne l'opothérapie à base d'extrait de cerveau - transfusion nerveuse de C. Paul - sur 53 malades traités, seuls sept n'ont pas « répondu » au traitement alors que dans ses travaux sur les effets physiologiques et thérapeutiques du suc ovarien, Bestion de Comboulas (1898) observe des « *sympômes neurasthéniques améliorés, [la] disparition de l'insomnie, ainsi que des céphalées si fréquentes chez la femme, après castration[...]'* amélioration aussi de l'asthénie et des troubles du caractère lié à la ménopause et à la menstruation » (cité in Chahinian). Néanmoins, outre ces méthodes opothérapiques, les troubles neurasthéniques peuvent être traités par des méthodes physiques comme **l'électricité**.

¹¹⁹⁸ Pour **les troubles de la nutrition (et ceux de l'état général)**, Lissac (1896, p 30) précise qu'il reçoit des lettres de malades qui sont tellement satisfaits des effets du traitement « *qu'il faudrait leur faire des injections*

meilleur appétit et la disparition de troubles comme les maux d'estomac et la constipation, phénomènes auxquels les médecins de l'époque sont toujours très attentifs.

I-3-1 Le cas de la chlorose

Si la signification clinique et l'histoire de la chlorose sont aujourd'hui bien connues¹¹⁹⁹, à tel point que, réduite à un type d'anémie, cette maladie a pratiquement disparu de la nosologie médicale, il n'en est pas de même à l'époque d'où l'intérêt du travail de J. Demange (1898) qui, après en avoir décrit les symptômes tant physiques que biologiques, en aborde la pathogénie¹²⁰⁰.

-(a)- L'élimination de produits toxiques dans la chlorose

Si, comme le suppose l'hypothèse (émise par Charrin) d'une toxicité génitale à l'origine de la chlorose, le « sang impur » des menstrues élimine les toxines générées par l'économie féminine, le sérum du sang des chlorotiques (régliées ou non) devraient révéler une certaine « sur-toxicité » : c'est ce qui conduit Demange (1898, p 42) à faire des déterminations de toxicité *in vivo* – non reprises ici – qui, de fait, ne montrent aucune toxicité anormale mais ce point n'emporte pas la conviction de l'expérimentateur qui reprend à son compte l'idée que « dans la chlorose, il y a **accroissement de la toxicité du sérum [sanguin]** » lié, au fait que le **rein** et le **foie**, organes dépurateurs, deviennent insuffisants face à « sur-toxicité spécifique », ce qui entraîne une sorte **d'empoisonnement** du sang des chlorotiques : .ainsi, pour ne donner qu'un seul exemple, la baisse subséquente (à cette intoxication) de l'activité organo-hématopoïétique du foie et de la rate¹²⁰¹ induit une diminution du nombre de globules rouges

continuellement». Aussi, dans ses conclusions, Lissac (1896) insiste pour que, dans le traitement opothérapique, le malade dispose de « préparations » qu'il pourrait ingérer commodément. Notons que, dans son travail de thèse, Lissac rapporte un total de **82 observations** que nous ne reprenons pas dans notre propre thèse car elles n'apportent guère d'informations complémentaires à ce que nous savons déjà.

¹¹⁹⁹ Sur ce sujet, voir, p ex, Starobinski (1981).

¹²⁰⁰ Les symptômes physiques de la chlorose sont, selon Demange, la pâleur (que l'on retrouve aussi dans l'anémie), les palpitations et dyspnées (qui sont l'apanage de toutes les anémies), les troubles génitaux (aménorrhées, le plus souvent), les troubles nerveux (tristesse, langueur, céphalées ou névralgies, selon les cas), les troubles congestifs et menstruels. Au plan biologique, l'examen sanguin est la pierre de touche du syndrome qui correspond à un sang pauvre en hémoglobine, une baisse du nombre de globules rouges et la présence d'un nombre considérable de globules déformés. Cependant, le diagnostic doit être confirmé par un examen différentiel : p. ex. la comparaison du souffle cardiaque et vasculaire (voir Gilbert, 1908) permet de distinguer la chlorose d'une bacillose. En plus, il convient d'éliminer toutes les autres causes qui peuvent simuler une chlorose : **goitre exophtalmique**, cancer, etc... La pathologie de la chlorose est développée sous l'item « *Demange, 1898* » en annexe B1.

¹²⁰¹ Ce rôle est mis en exergue par H. Quincke (cité in Demange, 1898, p 52). Sur Heinrich J. Quincke (1842-1922), voir BC 1963, BIUM.

dans le sang des chlorotiques qui est, comme on l'a vu, l'un des premiers symptômes relevés pour cette maladie.

-(b)- Etiologie et « traitement » de la chlorose

Maladie liée à l'établissement de la puberté, la chlorose touche essentiellement les jeunes filles ; à ces causes pubertaires efficientes, peuvent s'ajouter des prédispositions comme l'hérédité, de mauvaises conditions de vie ou **d'hygiène** de vie comme « *la fatigue des soirées et des bals, qui remplacent chez les jeunes filles aisées celle d'un travail pénible dans la classe pauvre* » (Demange, 1898, p 60).

Aussi, le moyen le plus efficace pour traiter cette maladie pourrait-il être le **mariage**, car en remettant la femme au foyer - et non plus au bal ou à l'usine - on lui évite cette fatigue **pathogène**¹²⁰².

Reste que l'efficacité de ces méthodes est, sans doute, discutable et que l'ovariothérapie mérite d'être essayée tant est que comme l'édicte Demange, ce sont les « *médicaments utilisés [qui] révèlent la nature de la malade* ¹²⁰³ ».

-(c)- Opothérapie ovarienne de la chlorose et des troubles associés

Malgré quelques nouveautés comme les extraits peptonisés¹²⁰⁴ (Peptovarine) dont la durée de conservation serait illimitée, Demange préconise l'Ovarine Merck ou les tablettes Jacquet¹²⁰⁵ à base de poudre sèche plutôt que l'organe cru ou que les injections glycinées douloureuses qui mobilisent (inutilement) le médecin¹²⁰⁶ avec une **posologie** de 0,5 à 1 g/j (en équivalent ovaires frais).

La médication ovarique : nouvelle forme galénique : la dragée

D'une façon générale, on admet qu'il faut cinq **ovaires** pour obtenir **7, 5 g de poudre** pour la mise en forme galénique de la poudre, chaque pays a ses habitudes en galénique : alors qu'en Allemagne, on préfère les tablettes ou comprimés, en France, on utilise plutôt les cachets ou

¹²⁰² Sur ce point, voir Gosset (1896). Pour les jeunes filles difficiles à marier, Demange suggère de recourir aux méthodes de suggestion. Sur Pol Gosset (1868-1942), voir notule BNF.

¹²⁰³ En bas latin dans le texte « *Naturam morborum, medicationes ostendunt* ».

¹²⁰⁴ Des procédés de peptonisation ont été décrits précédemment dans notre travail, voir aussi G. Maurange in : « *Ste Thérap, 1897* » et A. Denaeyer in « *Med Mod* » (25/09/1897 » (cités par Demange). A. [Adolphe] Denaeyer a écrit plus d'une quinzaine d'ouvrages dont plusieurs sur les peptones (Worldcat) et est titulaire d'un brevet américain (1899) sur un évaporateur pour la fabrication de produits alimentaires comme le chocolat, lien : <http://www.google.fr/patents?hl=fr&lr=&vid=USPAT664015&id=CDVqAAAAEBAJ&oi=fnd&dq=denaeyer+authornbsp:denaeyer.+authornbsp:a&printsec=abstract#v=onepage&q&f=false> (16/03/13).

¹²⁰⁵ Il s'agit certainement des produits fabriqués par le pharmacien Léon Jacquet, déjà cité.

¹²⁰⁶ Celui-ci paraît seul habilité à pratiquer des actes médicaux, le cas des infirmiers/ères n'a pas été examiné.

les pilules voire le **vin** « *oophoriné*¹²⁰⁷ » mais cela n'empêche pas quelques innovations comme les dragées que propose par la firme Bouty dont Moreau (1899, p 22) nous indique le mode d'obtention :

Les ovaires hachés sont desséchés sur une plaque de verre à 20 - 25 °C, puis pulvérisés; la poudre est conditionnée sous forme de dragées - poudre enrobée dans du sucre, - ce qui permet une meilleure conservation surtout si les dragées sont mises en flacon verre muni d'un bouchon creux contenant de la chaux vive. Ces dragées sont dosées à 10 cg d'ovarine¹²⁰⁸ (soit 80 cg d'ovaire frais) et administrées à raison de 2 à 4/j.

Ovarine Merck : un produit à définir

Cette préparation galénique, présentée comme un extrait ovarien obtenu par dessiccation d'ovaires, est, attitude assez exceptionnelle, analysée par Demange, qui conclut que cette-ci possède une « *allure de ferment soluble* » (*sic*) et présente les caractères de la **spermine**¹²⁰⁹ de Poehl, considérée alors comme un alcaloïde mais un auteur comme Lebreton (1898), estime, lui, que cette Ovarine, comme les autres « extraits » ovariens, pourrait contenir deux substances actives dont l'une proviendrait du corps jaune, qui n'est pas collecté séparément.

-(d)- Effets physiologiques, biologiques et thérapeutiques dans le traitement ovarien de la chlorose

Dans une première série de neuf cas¹²¹⁰, Demange (1898 p. 76), observe des « *effets immédiats* » sur les douleurs localisées ('hypogastre et région rénale), des « *effets à distance* » (id, p 97) : amélioration de l'état général et nerveux, disparition des troubles congestifs et digestifs (trois cas) et d'autres sur **la formule sanguine** : augmentation du nombre de globules rouges et, a contrario, la diminution du nombre de globules déformés : *qui « montre[nt] l'action directe de l'Ovarine sur les organes formateurs de l'hématie »* (id, p 104).

Une nouvelle série **observations**¹²¹¹ tend à montrer que la médication ovarienne est efficace

¹²⁰⁷ Ce terme oophorine est équivalent à celui d'ovarine.

¹²⁰⁸ Rappelons ici qu'il n'est pas question de dosage au sens actuel du terme, mais de la simple quantité de poudre (supposée) présente dans la dragée, ce qui explique que selon l'origine, ou le fabricant, certaines poudres paraissent plus « actives » (ou moins « dégradées) que d'autres.

¹²⁰⁹ Voir aussi encadré infra.

¹²¹⁰ Résumés dans le tableau : « *Demange, 1898,ax* » (P : désignant les cas personnels de l'auteur, R les cas tirés de la littérature) en ANNEXE B1.

¹²¹¹ Reprises dans le tableau ci-dessus, à la suite des premières.

dans pratiquement tous les cas cités et, fait assez rare pour être signalé, Demange (id, p 106) après avoir revu de nombreuses patientes six à douze mois après la cessation du traitement, estime que la guérison persiste et que « *l'opothérapie a, en quelque sorte, amorcé le fonctionnement de l'ovaire* », entraînant la disparition des troubles chez la patiente chlorotique.

Chlorose et spermine

La dernière observation rapportée par Demange est la seule concernant le traitement (ici efficace) d'une chlorotique par la **spermine**¹²¹² : pour l'auteur, ce résultat montre la nécessité d'entreprendre des recherches complémentaires sur la nature des sécrétions, d'autant que « *des résultats très satisfaisants ont été obtenus avec d'autres glandes [...que] l'ovaire* ».

Ainsi, l'ovariothérapie apparaît comme un traitement rationnel de la chlorose et peut se faire par administration, au patient maintenu au repos, de différentes préparations industrielles, généralement bien supportées (à des doses de 1 g/j de poudre desséchée) suivi, de préférence, d'un traitement symptomatique et d'entretien, plus conventionnel comme « *la médication martiale* » qu'il convient peut être de ne pas perdre de vue car « *il y a quelques années, tout le monde considérait comme absolue l'équation : chlorose = fer* ¹²¹³ ».

Reste que si plusieurs théories exposées par Demange (1898, p 130)¹²¹⁴ et/ou citées par ailleurs, prétendent expliquer les symptômes observés dans la chlorose, aucune n'est pleinement satisfaisante mais pour l'auteur le plus probable est, néanmoins, que la chlorose résulte d'une « *intoxication* », due à une perturbation de la sécrétion ovarienne, éventuellement associée à celle du/des corps jaune(s).

-(e)- Chlorose : une controverse

On vient de voir que des travaux d'auteurs comme Demange (1898) ou Thiercelin, (1898)¹²¹⁵ montrent que l'opothérapie ovarienne influence favorablement un certains nombres de paramètres de l'économie, généralement déficients dans la chlorose voire même « guérie »

¹²¹² Demange qui a investigué la nature de l'ovarine (voir supra), se demande si cette spermine est présente dans tous les organes.

¹²¹³ Remarquons que si la problématique économique n'est pas évoquée par Demange, on peut penser qu'un traitement d'entretien « martial » est moins couteux qu'un traitement à base d'ovaires

¹²¹⁴ Voir « *Demange, 1898, ax* » en annexe citée.

cette maladie mais ces conclusions sont en contradiction avec les travaux de Mossé (1899, p 103) ou d'autres publiés en Allemagne qui semblent peu favorables à l'ovariothérapie dans la chlorose, (très) souvent associée à des dysménorrhées.

Aussi, reprenant à son compte **une problématique nouvelle**, Mossé (id ,p 105) tente un « essai comparatif ¹²¹⁶ », sur trois malades atteintes de chlorose, de l'efficacité des traitements martiaux (préparations contenant du fer) et de la médication **ovarienne** en se basant sur des critères objectifs comme le poids de la patiente et le nombre de globules rouges de sa formule sanguine.

Bien sûr, nous dirions - aujourd'hui - que sur trois cas, on ne peut guère tirer de conclusions mais ce qui est remarquable c'est la confirmation de l'émergence d'une **démarche scientifique** : comparer, aussi objectivement que possible deux types de traitement dans le contexte médical de ces années là.

I-3-2 : L'ovariothérapie dans la maladie de Basedow chez la femme

Admis depuis l'Antiquité, les rapports entre la **glande thyroïde** et l'appareil **génital féminin** pourraient expliquer que la grossesse transforme le goitre parenchymateux ordinaire en goitre exophtalmique comme l'ont démontré des observations peu nombreuses mais concluantes ; pour Moreau (1899) on a guère d'autre explication à ce phénomène que d'admettre la double sécrétion ovarienne (*cf supra*) et d'attribuer à **l'insuffisance** de la sécrétion interne (et de son pouvoir antitoxique¹²¹⁷) non seulement les troubles liés à la **chlorose** (Demange, 1898), mais aussi ceux de la **Maladie de Basedow**.

C'est l'efficacité de l'ovariothérapie dans le basedowisme féminin que Moreau (1899, p 24) va s'efforcer de démontrer dans une l'étude limitée¹²¹⁸ portant sur des patientes atteintes d'hypertrophie thyroïdienne ou de Basedowisme associés à des troubles de la sphère génitale : si, contrairement aux opinions de Lebreton (1899) et de Julien, 1899), les troubles liés au

¹²¹⁵ Qui reprend quatre cas de **chlorose** (n° 27 à 30) déjà publiés par Muret, voir « *Thiercelin, 1898, ax2* ».

¹²¹⁶ Pour un résumé de ces essais, voir « *Opothérapie indirecte traitement comparatif de la chlorose* », § Mossé (1899, ,ax) » en ANNEXE B1.

¹²¹⁷ Comme la sécrétion thyroïdienne, la sécrétion ovarienne possède(ra)it un pouvoir **antitoxique** dont l'insuffisance entraîne diverses perturbations dans le fonctionnement de « l'économie » féminine. Nous retrouvons là une problématique connue qui toutefois, dans le cas qui nous occupe, nécessite, pour Moreau, des recherches complémentaires.

basedowisme semblent bien améliorés, en accord avec le cas cité¹²¹⁹ par Mossé (1899, p 115), par la médication ovarienne, celle-ci n'a, par contre, pas d'effet sur d'autres types de goitre, contrairement à ce qu'a pu avancer Thiercelin (1898).

Les dysfonctionnements sécrétoires thyroïdiens

Une autre observation importante qui apparaît ici est la confirmation par Moreau, que la médication thyroïdienne n'a pas d'effet sur les troubles hypertrophiques de la glande thyroïde, ce qui contribue à bien dissocier les troubles liés à une hyposécrétion glandulaire à ceux dus à une hypersécrétion¹²²⁰.

I-3-3 Opothérapie empirique

Dans cette forme ovariothérapie¹²²¹ les effets observés sont, a priori, sans rapport avec l'extrait glandulaire administré. C'est une simple corrélation, comme dans le cas de l'ostéomalacie que nous décrivons ci-après.

Maladie rare mais mortelle, l'ostéomalacie atteint surtout les femmes : le premier essai tenté par Senator (cité in Mossé, 1899, p 119)¹²²² pas plus que les six autres essais effectués, en Allemagne, avec divers produits ovariens ne sont guère concluants et l'inefficacité du traitement est même dénoncé par Julien (1899, p 93) ; mais ce point de vu paraît contestable dans la mesure où Bongrand (1897) rapporte le cas d'une berlinoise de 52 ans, améliorée après six semaines de traitement (0, 8 cg (sic) ovaire frais par jour) et pratiquement guérie après 4 mois.

D'autres maladies sont aussi concernées comme les « *Maladies mentales* » dont certaines¹²²³ sont alors considérées comme des « *Maladies de femmes* » : Bestion de Camboulas (1898, p

¹²¹⁸ Soit huit cas résumés dans le tableau « *Moreau, 1899, ax* » en ANNEXE B1

¹²¹⁹ Ce cas (voir : « *Opothérapie indirecte : goitre exophtalmique* » in « *Mossé, 1899, ax* » en annexe citée illustre bien ce qu'on désigne par opothérapie indirecte : ici un goitre exophtalmique suffocant (résistant au traitement thyroïdien, cas n° 13) est traité avec plus ou moins de succès par la médication ovarienne, permettant à la patiente de retrouver une certaine mobilité de la tête et l'incitant à renouveler le traitement. Thiercelin (1898) rapporte aussi deux cas de traitement de **goitre** par la médication ovarienne mais on ne peut en tirer de conclusion générale (tableau : « *Thiercelin, 1898, ax2*, » en annexe citée.

¹²²⁰ Voir § thyroïde dans ce travail.

¹²²¹ Dans un contexte actuel, on pourrait parler de « sérendipité ».

¹²²² Voir annexe citée, essai repris par Thiercelin (1898) qui estime que **l'ostéomalacie** peut se guérir par « *l'extirpation des ovaires* » et par Bongrand (1897). Il s'agit, sans doute, d'Hermann Senator (1838-1911), voir BIUM, Whonamenit.

¹²²³ Les médecins les distinguent bien évidemment, mais, pour simplifier, nous les avons regroupées sous ce terme générique.

96) recense quatre cas¹²²⁴ dont trois où le traitement s'avère efficace avec la stabilisation, voire la guérison de la malade, mais en l'absence de critères objectifs, ces appréciations restent discutables comme le montre le cas (n° 25) où un mieux sous traitement s'est transformé en un suicide spectaculaire (immolation) après arrêt du traitement.

Les **névroses** sont, elles aussi, amendées par le traitement ovarien mais uniquement si leur origine est liée à un trouble ovarien sinon ce traitement n'a pas d'effet autre que celui d'un toujours possible « *effet de suggestion* » (Julien, 1899, p 93),

I-4 L'ovariothérapie et son évolution au début du XX^{ème} siècle

Sans revenir sur les différentes classes de la pratique opothérapiques que nous venons d'évoquer, on peut, à la suite des auteurs précités, estimer que l'ovariothérapie est un traitement efficace et/ou satisfaisant, dans la **Ménopause naturelle** (Mossé, Bestion de Camboulas et autres) voire très satisfaisant dans la **Ménopause artificielle postopératoire** mais avec des effets temporaires¹²²⁵ (Lebreton, 1899, p 24). Par contre, dans les troubles ovariens comme les **A/Dys-ménorrhées** le consensus est moins étendu et si certains auteurs comme Bestion et Lebreton, estime que le traitement ovarien¹²²⁶ est efficace, pour d'autres (Mossé) ses applications sont plus limitées.

Dans d'autres affections comme la **chlorose** ou les « **troubles mentaux** », les opinions sont beaucoup plus tranchées : ainsi le traitement ovarien de la chlorose est de choix pour Bestion et d'autres, alors que Mossé le juge **inefficace**, le traitement de référence restant la médication martiale. De même, pour Bestion et d'autres, les **troubles mentaux** qui accompagnent les lésions génitales ou la castration physique sont amendés par l'ovariothérapie qui améliore aussi l'état local et général des patientes (appétit, digestion) mais, selon Lebreton, cela ne concernerait que certaines **névroses**.

Par contre, dans le **Basedowisme** et l'**Ostéomalacie**¹²²⁷, malgré quelques résultats plus ou moins favorables rapportés, les auteurs s'accordent généralement pour estimer que traitement ovarien reste un traitement d'essai ou adjuvant

¹²²⁴ Voir « *Comboulas, 1898, ax 2* : cas n° 25 à 29 en ANNEXE B1.

¹²²⁵ Aussi Comboulas propose-t-il un schéma thérapeutique - que ne renieraient pas nos modernes thérapeutes, alternant périodes de traitement et pauses : à la cessation des troubles morbides, continuer le traitement pendant 15 jours, puis « *faire reposer le malade* », reprendre le traitement, etc jusqu'à guérison complète.

¹²²⁶ Dont l'action observée sur les **organes génitaux** « *est le couronnement de la thérapeutique ovarienne* » (Bestion de Comboulas).

¹²²⁷ Pour Lebreton, le seul traitement de l'ostéomalacie semble être l'ablation des ovaires.

Mais quelques années plus tard, l'acquisition de nouvelles connaissances sur les glandes et la découverte des hormones va faire évoluer ces points de vue comme nous allons le voir brièvement ci-dessous.

Le point de vue de Carnot (1910) sur l'opothérapie ovarienne

Considérée comme agissant « *comme celle du testicule mais en moins puissant* » par Brown-Séquard, la sécrétion interne (« toxique » selon Carnot, 1910, p 309) de l'ovaire, constitué de deux sortes de tissus intriqués, semble bien établie, alors que le fonctionnement du complexe ovarien reste mal connu et que la sécrétion interne du corps jaune, toujours discutée (voir supra) et n'est pas (ou guère) distinguée de celle de l'ovaire. Néanmoins, il s'avère que le suc ovarien agit non seulement sur les organes génitaux et la mamelle mais aussi, le métabolisme, le système nerveux, la circulation cardiaque (id, op cité).

L'application thérapeutique princeps de l'ovariothérapie est le traitement des insuffisances ovariennes congénitales ou acquises chez des femmes ovariectomisées ou ménopausées, ce qui en fait « *l'une de celles qui donnent le plus de succès en pratique* ».

L'ovariothérapie donne encore de bons résultats dans le virilisme ou les vomissements de la grossesse¹²²⁸ et peut agir, avec des résultats pas toujours convaincants, sur de nombreuses autres affections propres aux dames ou non comme l'obésité, le rhumatisme chronique, le basedowisme, l'ostéomalacie, la tétanie génitale ; par contre, dans la chlorose ou l'hémophilie, où les résultats sont très variable ou nuls.

Ainsi, l'étude, entre autres, de la puberté féminine amène P. Dalché (1915, à faire le tour des fonctions des **glandes endocrines** dont les sécrétions internes « *forment un vaste système* » qui, grâce à l'action **des hormones**, « s'auto-régule »¹²²⁹, ce qui rend caduc le raisonnement uniquement glande par glande¹²³⁰ : ainsi, p ex, la fonction ovarienne est liée à celle du corps jaune et des glandes interstitielles et si la thyroïde agit sur la croissance, elle intervient également, comme on l'a vu, au niveau de la puberté et des fonctions génitales.

C'est donc en classant divers syndromes gynécologiques selon les dysfonctionnements que le

¹²²⁸ Qui décidément préoccupe beaucoup les médecins de l'époque.

¹²²⁹ Si nous pouvons employer ce néologisme. Mais on doit souligner ici la prise en compte de notions comme celle d'hormone, de glandes endocrines, de régulation « globale » des mécanismes du corps humain.

¹²³⁰ Comme cela a pu être le cas dans les périodes précédentes mais on retrouve ici une approche « généraliste » que Brown-Séquard avait plus ou moins anticipé avec le pouvoir « dynamogénique » de son liquide testiculaire.

thérapeute pourra proposer une opothérapie appropriée.

I-4-1 Nouvelle catégorisation des troubles gynécologiques

Cette prise en compte du concept de **troubles pluri-glandulaire** amène Dalché (1915, p 25) à distinguer les troubles liés aux dysfonctionnements ovariens seuls de ceux liés à des troubles pluri-glandulaires, ainsi :

-la dysovarie: concerne les troubles résultant soit d'une insuffisance ou d'une mauvaise qualité de la sécrétion ovarienne (hypo-ovarie) soit, au contraire d'un hyper-fonctionnement ovarien (hyper-ovarie) soit encore, **d'une instabilité**¹²³¹ de ce fonctionnement ;

-les syndromes pluri-glandulaires se regroupent en trois sous-catégories principales :

-1-ovario-thyroïdiens: insuffisance ovarienne et hyper-thyroïdie (syndrome pseudo-basedowiforme) ; insuffisance ovarienne et thyroïdienne (pseudo-myxoedème) ; hyperovarie et syndrome ovario-thyroïdien ; instabilité ovario-thyroïdienne,

-2-ovario-surrénalien;

-3-ovario-hypophysaire;

Et c'est donc, en fonction du classement des troubles observés chez la patiente dans une ou l'autre de ces catégories, qu'un traitement sera prescrit.

I-4-2 Les troubles sécrétoires ovariens et les nouveaux traitements opothérapeutiques

Dans ces conditions, Dalché (1915, p 53) peut proposer une nouvelle « grille » thérapeutique: en séparant les syndromes purement ovariens des syndromes pluri-glandulaires

-(a)- Syndromes ovariens

-insuffisance ovarienne : les troubles de la **puberté** seront traités, selon le cas par des extraits ovariens¹²³², ovariens et thyroïdiens ou thyroïdiens seuls alors que pour les troubles secondaires de la **ménopause**, on prescrira les extraits ovariens associés à des extraits hypophysaires ou surrénaliens ;

- l'instabilité ovarienne sera traité par des extraits ovariens et thyroïdiens alors que

- l'hyperovarie le sera par des extraits **mammaires** ou thyroïdiens.

¹²³¹ Cette notion sera développée par la suite.

-(b)-Syndromes pluriglandulaires :

Pour les formes atténuées de **myxoedème**, on prescrira l'extrait thyroïdien¹²³³, alors que dans le syndrome de **Basedow**, on emploiera en association l'extrait ovarien et thyroïdien ou de préférence l'hémato-éthyröidine¹²³⁴

- si les **troubles de la menstruation** répondent à la médication ovarienne, on pourra, néanmoins, prescrire d'autres médicaments : mammaire, thyroïdienne **ou hypophysaire**¹²³⁵ qui peuvent également permettre de traiter des **affections utéro -ovariennes**.

-(c)- Autres affections

Dans la **chlorose et l'anémie**, on peut pratiquer l'**opothérapie ovarienne** qui peut également être employée dans les troubles des **voies circulatoires** et, associée à l'opothérapie **hypophysaire**, peut l'être dans la maladie de Basedow ou le goitre simple.

D'une façon générale, l'opothérapie **ovarienne** peut être utilisée dans les affections rhumatismales chroniques, les troubles de la menstruation chez la femme tuberculeuse, les affections rénales chez la femme ménopausée ou encore les troubles nerveux relatifs à la vie génitale.

Enfin la médication thyroïdienne peut être employée contre les troubles de l'obésité.

I-4-3 Conclusion

L'importance méthodologique de ce travail de Dalché (1915) résulte non seulement à la mise en exergue d'un point de vue sur sujet précis « les maladies des femmes » mais surtout de l'introduction d'une certaine rationalité dans la pratique opothérapique tout en prenant en compte la complexité du système endocrinien.

Ainsi, après l'époque du liquide testiculaire à tout faire de l'époque séquardienne, celle de la monothérapie glandulaire : « un trouble, un extrait » remarquablement illustré par la médication thyroïdienne, vient le temps de la thérapie polyglandulaire qui sera reçu favorablement par plusieurs auteurs¹²³⁶.mais restera controversée.

¹²³² Dalché, après d'autres, insiste sur la nécessité d'un traitement prolongé qui peut faire appel aux formes conventionnelles (y compris l'ovaire frais) mais déconseille la poudre de corps jaune (ocréine).

¹²³³ Doses de 5 mg/j à 100 mg/j mais avec les précautions d'usage;

¹²³⁴ Sang d'animal éthyröidés (voir p ex notule « *historique du lab. de biol appliquée Carrion & Cie* », site SHP).

¹²³⁵ On notera l'apparition du traitement pituitaire dans le traitement de ce type d'affections.

¹²³⁶ Comme Harrower (1922) aux Etats-Unis.

II- Opothérapie des autres glandes vivifiantes

On a vu que certains auteurs distinguaient glandes « vivifiantes » et glandes « antitoxiques » ce qui ne lève pas totalement l'ambiguïté comme on vient de le voir pour l'ovaire. Néanmoins, nous conserverons, dans ce qui suit, cette classification commode pour évoquer les opothérapies afférentes.

II-1 L'opothérapie cérébrale et transfusion nerveuse

Si la zoothérapie (et même parfois le cannibalisme) cérébraux remontent sans doute aux temps les plus anciens et ont traversé les siècles du moins jusqu'aux années 1980, c'est, bien sûr, porté par la vague (ou la vogue) de la médication séquardienne que des auteurs comme C. Paul¹²³⁷ ou F. Briand (1898) ont tenté de jeter les bases d'une opothérapie cérébrale qui, à vrai dire, n'a guère débouché que sur des applications plus commerciales que médicales comme on peut s'en rendre compte en lisant les publicités des journaux médicaux des années 1890 - 1910.

Néanmoins, la croyance dans les vertus des organes cérébraux a perduré au cours du XX^{ème} siècle puisqu'encore dans les années 1960, le réputé laboratoires Laroche-Navarron¹²³⁸ mettait au marché, le « *Pantélen , un extrait de quatre organes frais (cerveau, foie, rate, peau) présenté comme traitement des atteintes hépatiques et des troubles nutritionnels* » (Blondeau, 1992, p 127) et que, jusqu'au triste épisode de la « vache folle », on trouvait de la cervelle dans les « petits pots » pour bébés.

Toxines, extraits nervins et pouvoir antitoxique

Malgré l'intérêt soulevé par les travaux de Babès sur la rage¹²³⁹, cette méthode est rapidement abandonnée puis relancée à la suite des travaux de Wassermann et T. Takati qui interprétant,

¹²³⁷ Grâce à sa « *transfusion nerveuse* » (administration d'extraits nerveux), C. Paul revendique des améliorations obtenues chez des neurasthéniques et des chlorotiques par des extraits nerveux. Quelques rares auteurs ont eu des revendications analogues ; voir Bra (1895) et ce travail partie A.

¹²³⁸ Sur ce Laboratoire, voir Blondeau (1992).

¹²³⁹ Babès (cité in Bra, 1895) a montré le rôle favorable des injections de la moelle saine de lapin dans le traitement pastorien de la rage.

semble-t-il, certains résultats d'Ehrlich « *étendent aux substances nerveuses et aux toxines les propriétés antitoxiques du foie* »¹²⁴⁰. Par la suite, d'autres expérimentateurs ont étendu la « protection » contre les effets de la toxine à ceux de la strychnine et montré que les tissus nerveux fixent bien les **toxines** (GC, 1898) mais, au final, cette méthode qui présente peu d'intérêt thérapeutique sera « *rapidement délaissée* » (GC 1898, p 21) mais l'opothérapie cérébrale proprement dite persistera discrètement.

De fait l'opothérapie cérébrale dont l'étude se poursuit outre atlantique (Etats - Unis, Rio de Janeiro) sera réévaluée dans un premier temps par le travail de Briand (1898).et un peu plus tard, d'une façon plus spécifique par celui de Traversier (1902).

II-1-1 L'opothérapie cérébrale et ses applications thérapeutiques

II-1-1-A Du choix et de la valeur des préparations opothérapiques

Pour Briand (1898, p 16), comme pour d'autres auteurs, l'approvisionnement en matières premières et les modes de préparations des extraits sont une « *question technique capitale* », certes déjà évoqué, mais qui mérite qu'on s'y arrête à nouveau.

Le matériau de choix reste le cerveau (la cervelle) de mouton¹²⁴¹, d'un prix peu élevé et facile à obtenir mais qu'il est, en pratique, impossible d'utiliser frais car il ne conserve pas et son ingestion se heurte à la répugnance des malades : il faut donc recourir aux préparations pharmaceutiques, classées en deux catégories : préparations sèches ou liquides¹²⁴².

Devant les contraintes liées à l'injection, le recours à l'ingestion, moins coûteuse, peut être judicieux d'autant qu'il s'avère que le « *suc gastrique et milieu stomacal altèrent les principes organiques [actifs] beaucoup moins qu'on ne le pensait et la peptonisation des extraits*¹²⁴³ a été érigée en méthode pharmaceutique » et qu'à condition d'**augmenter la**

¹²⁴⁰ Sur ces travaux, voir aussi supra.

¹²⁴¹ Le cerveau est noble, la cervelle l'est moins ou pas du tout.

¹²⁴² Ces préparations sont celles du commerce ou sont préparées par un pharmacien local (Ed. Bazin) comme ici. Les modes d'obtention de ces préparations et les difficultés qu'ils présentent sont discutés sous « *Briand, 1898,ax* » en ANNEXE B1. Les auteurs anglo-américains utilisent de l'extrait de cerveau frais de veau dans les névroses (Bongrand, op cité, p 40) ; voir aussi infra.

¹²⁴³ Sur cette méthode, censée éviter cette dégradation, voir supra.

dose¹²⁴⁴ et d'admettre une action thérapeutique moins rapide, on peut obtenir de très bons résultats comme en Angleterre où la voie orale est très répandue (Briand 1898, p 30).

Dans la pratique, il faut préférer les préparations liquides (ou, à la rigueur, des préparations sèches récentes) glycerinées, en solution concentrées, non filtrées à la bougie. En injection sous cutanée, les doses sont de 1 à 5 cm³, et par voie gastrique de 8 à 10 cm³ (en solution aqueuse).

L'opothérapie : une théorie vitaliste ?

C'est, du moins, ce qui ressort de ce qu'écrivait Briand (1898) à propos de l'activité des liquides opothérapiques : « *le liquide cérébral, comme tous les liquides d'extraits organiques ne doit son action qu'à sa vitalité, et que, par conséquent, plus le liquide est frais et pur, plus il est actif* ».

II-1-1-B Effets physiologiques de la substance cérébrale

-(a)- Nécessité des essais sur les animaux : suggestion et physiologie

Comme on l'a vu avec l'opothérapie ovarienne, face aux critiques évoquant **la suggestion** comme explication aux effets de l'opothérapie et aux incertitudes de l'observation clinique, les expérimentateurs s'efforcent à mettre en place de nouvelles procédures pour les essais cliniques, il ne s'agit plus de délivrer au patient un produit « organique » selon le principe de similitude mais de lui administrer une ou des substances, un ou des principes physiologiquement actifs, ce qui implique qu'au delà d'un schéma **binaire** : organe enlevé/défaillant - compensation par un suc animal, on entre dans un schéma **ternaire** : sécrétion organique - effet physiologique – compensation, ce qui justifie de renforcer les connaissances en physiologie par de nouveaux essais plus pertinents tant chez l'homme sain que chez l'animal.

Une analyse chimique balbutiante

Une voie d'accès à la connaissance des « principes organiques » serait celle de l'analyse chimique mais elle est - et sera – très limitée pour de longues années encore¹²⁴⁵.

¹²⁴⁴ En général - en injection : liquide filtré ou non filtré : 5 cm³/j, voie orale, forme liquide 10 cm³/j avec une durée de traitement de 4 à 5 semaines. Sur la peptonisation censée éviter la dégradation dans le tractus digestif, voir supra.

¹²⁴⁵ Sur ce point, voir, p ex, Gautier (1897).

Aussi ne faut-il pas s'étonner que Briand (1898, p. 31) écrive : « le liquide cérébral filtré à la bougie [...ne contient] pas d'éléments organiques » : c'est, bien sûr, que les méthodes disponibles ne les mettent pas en évidence : en effet seul des sels (phosphates et chlorures) ont été identifiés. Par contre, il estime que le liquide non filtré est certainement plus riche en principe organique comme la cérébrine¹²⁴⁶, ce qui est corroboré par les analyses effectuées sur les tissus nerveux eux - mêmes :

Substance cérébrale fraîche	grise	blanche
Cérébrine (teneur %)	0,1	3,01
Lécithines (id)	3,16	3,14

-(b)- Les essais chez les animaux sains et l'homme

-Chez l'animal, les études de toxicité, donnent des résultats contradictoires mais, à la suite de ses expériences personnelles, Briand (id, p 37) considère que l'extrait aqueux, toxique [sui generis] ne l'est pas aux doses employées (6 g/kg) en injection intraveineuse ou sous - cutanée. Parmi les **effets physiologiques**, on peut noter que l'injection d'un extrait aqueux salé de liquide cérébral, augmente la température chez le lapin¹²⁴⁷ et surtout, que l'administration de poudre de cerveau fraîche ou l'injection de liquide cérébral glyciné filtré a un effet favorable sur la croissance de jeunes chiens.

-Chez l'homme, de l'avis général, le liquide cérébral augmente et facilite l'appétit¹²⁴⁸ - propriétés essentielles dans une société peuplée d'asthéniques et de dyspeptiques. L'ayant testée sur lui - même, Briand estime que la poudre fraîche de cerveau est sans effet toxique à la dose de 6 g/j pour une cure de 15 j et entraîne une diminution de la fatigue¹²⁴⁹.

II-1-1-C Les effets thérapeutiques du liquide cérébral

Les travaux déjà évoqués de Babès et C. Paul puis ceux de Cullère¹²⁵⁰ conduisent Briand à

¹²⁴⁶ Ici ce terme désigne bien le produit chimique (voir Littré, 1905) et non la poudre de cerveau, comme c'est le plus souvent le cas ailleurs dans ce travail.

¹²⁴⁷ Au plan historique, on doit aussi noter que l'administration (animal non précisé) d'un extrait de **corps pituitaire**, rarement mentionné dans les textes de l'époque, augmente la **tension artérielle**.

¹²⁴⁸ Cette affirmation n'est, sans doute, pas sans lien avec l'emploi alimentaire de la cervelle.

¹²⁴⁹ Briand sait aussi se faire critique : rapportant les travaux de Hammond, à New-York, pour qui l'injection de liquide cérébral influence le pouls, augmenterait la force musculaire et entraîne l'apparition d'autres signes que Briand attribue, pour sa part, à l'alcool contenu dans « l'injectat », il écrit : « la façon d'expérimenter [du dit Hammond] ressemble plus à un tour de foire [...] qu'à une expérience scientifique ».

¹²⁵⁰ Selon Briand et Traversier (1902), A. Cullère a traité quatorze aliénés - dont huit avec des résultats positifs - de l'hôpital de la Roche/Yon ; voir aussi Cullère, 1892. Alexandre Cullère (1849-1934), médecin aliéniste, a publié, parmi de nombreux autres opus : « *La Thérapeutique suggestive et ses applications...* » (1893) où il défend tant la thérapeutique de Brown-Séguar que la méthode suggestive. Voir sous « Cullère, 1893, ax » en ANNEXE A. Pour plus de renseignements biographiques, voir « Dictionnaire des Vendéens » : <http://vendeens->

essayer le liquide cérébral dans trois catégories de troubles nerveux : névroses (neurasthénie et épilepsie), maladies nerveuses dépendant d'une lésion organique et autres.

-**Neurasthénie** : le liquide cérébral communiqué aux patients (usuellement traités par électrisation, ce qu'ils n'apprécient guère) une sensation de force et de bien-être, améliore leur nutrition (augmentation de poids), a « *une heureuse influence sur la force du cœur* » (Briand, p 48), et diminue « l'impotence sexuelle ». Ces résultats corroborent plus ou moins ceux obtenus à l'étranger, rapportés par Bongrand (1897, p 40)¹²⁵¹.

-dans **l'épilepsie essentielle**, le traitement permet d'espacer les crises mais dans les autres troubles apparentés les résultats sont controversés (Briand 1898, p 52).

-dans **les troubles résultants de lésions organiques**, la médication amène une amélioration de l'état du malade mais pas de vraies guérisons, car on ne peut « *ramener à l'état sain, les tissus malades* ». (Briand 1898, p 54) ce qui montre les limites de la méthode ophothérapique qui peut certes, pailler des sécrétions insuffisantes mais pas réparer les tissus lésés..

Une revue des résultats obtenus par divers observateurs et par lui-même (quatre cas)¹²⁵² permet à Briand (p 55) d'estimer que ceux-ci « *semble démontrer [...] l'action tonique et névrosthénique de l'extrait cérébral* ».

II-1-1-D Les bases de l'action du liquide cérébral

Bien que, malgré son développement, l'opothérapie ait encore quelques détracteurs¹²⁵³, Briand (p 75) reste persuadé que : « *les observations [...] sont] trop nombreuses et trop probantes [...] pour que l'on songe à nier l'efficacité de la transfusion nerveuse* » même si deux théories, que Briand ne départage pas, reste en concurrence pour expliquer l'action du liquide cérébral : ainsi, **pour Babès**, le liquide, extrait de la substance nerveuse en rendant plus riche la nutrition des appareils nerveux, augmente leur efficacité alors que pour **Brown-Séguard**, comme on l'a vu, le liquide agirait par la présence, dans cette substance nerveuse, des principes actifs de la glande testiculaire : « *dont seraient imprégnés tous les organes, y compris le cerveau* ».

archives.vendee.fr (02/06/13).

¹²⁵¹ Bongrand (1897, p. 40) signale les résultats positifs obtenus aux Etats-Unis dans la chorée et la neurasthénie résultats, en partie confirmés, par une étude parue en Grande-Bretagne (*The Lancet*, 1897, cité in Bongrand) de 14 cas (douze neurasthéniques et deux psychotiques) traités par des extraits de substance cérébrale **et médullaire desséchés** : dans 12 cas de neurasthénie, c'est un succès. Par contre chez les aliénés, les résultats sont décevants : un seul résultat positif sur six, ce qui paraît en accord avec l'échec signalé de la méthode chez deux psychotiques.

¹²⁵² Voir « Briand, 1898, ax » en ANNEXE B1.

¹²⁵³ Briand rapporte ici les propos de R. Massalongo : « *tout ce qu'on a écrit sur la méthode de Brown Séguard*

De fait, chez tous les malades souffrant de troubles nerveux ou neuromusculaires¹²⁵⁴ traités par la médication cérébrale, qui n'est pas un spécifique des centres nerveux (Briand, p 81), on observe : une action tonique, propre au liquide cérébral¹²⁵⁵, mise en évidence par l'amélioration du sommeil, l'augmentation de poids (qui peut atteindre l'embonpoint) ou autres mais dans les troubles résultants de lésions organiques du système nerveux, cette médication n'a qu'un simple rôle d'adjuvant

Par contre, l'**opothérapie nerveuse antitétanique**, proposée par certains, donne des résultats contradictoires qui montrent la nécessité de poursuivre des travaux sur ce point.

II-1-2 Une application particulière de l'opothérapie cérébrale : le cas de la chorée

Alors qu'en **1898**, Gilbert & Carnot, considéraient que l'opothérapie à base de tissus nerveux (ou de leurs extraits) n'avaient pas d'avenir, cette médication, soutenue par Briand, réapparaît quelques années plus tard, avec les travaux d'un auteur comme Traversier (1902)¹²⁵⁶, qui, tout en s'inscrivant dans la filiation de Brown- Séquard dont il reconnaît, bien sûr les mérites¹²⁵⁷, cherche, après d'autres, non plus seulement à aligner les résultats aussi objectifs que possibles d'une expérimentation mais encore à essayer d'en comprendre les tenants et aboutissants.

-(a)- la chorée : causes et traitements

Si une démarche expérimentale ou scientifique commence à irriguer le champ de la médecine, une telle démarche pénètre, plus difficilement, la thérapeutique car, comme l'écrit (Traversier, 1902, p.17) : « *la base solide d'un traitement vraiment rationnel de la chorée serait la connaissance de la nature même de l'affection* », ce qui n'est malheureusement pas le cas, et dès lors, il ne faut pas s'étonner « *qu'avec la théorie varie la médication* ».

Ainsi, à l'époque, on admet trois origines possibles pour la chorée avec pour chacune un

[...] peut être intitulé : un nouveau chapitre de la **théorie suggestive** ».

¹²⁵⁴ Tels que neurasthénie, ataxie, paralysie, dystrophie musculaire, hystérie, hémiplégié.

¹²⁵⁵ Et différente de celle résultant de l'injection de phosphate de soude proposée par d'autres auteurs ou de celle du liquide orchitique comme le montre le comparatif établi par X. Arnozan, cité par Briand :

Médication/Maladie	Nerveuse	Orchitique
Ataxie	Peu de résultats	Améliorations
Neurasthénie	Succès	Peu de résultats
Epilepsie	Succès	Dangereuse

¹²⁵⁶ Il s'agit probablement de Jacques Traversier (1875-1935), médecin devenu peintre. Voir Roussier, François, 2011, lien : <http://www.librairie-descours.com/A-55744-jacques-traversier-1875-1935.aspx> (02/06/13).

¹²⁵⁷ Lequel « *a créé un mouvement d'expérimentation et ouvert de nouvelles voies à la physiologie* » (Traversier, 1905).

traitement différent :

-1-**le rhumatisme** : le choréique sera alors traité par des antirhumatismaux comme le salicylate qui apparaît alors comme une sorte d'antidote¹²⁵⁸.

-2-**l'infection** : le patient sera alors traité par des anti-infectieux, car si on admet que la chorée se développe sur un terrain préparé par des infections antérieures, on peut le traiter par un fébrifuge¹²⁵⁹ comme la quinine, des antiseptiques intestinaux et des toniques généraux.

-3-**les névroses** : le patient sera traité par des anti- nervins, des antispasmodiques ou même des hypnotiques ou encore par du beurre d'arsenic (trichlorure d'arsenic, DC).

En dehors de ces pratiques de chimiothérapie, on a traité cette affection par des extraits d'organes - testicule (Porte, 1893) ou cerveau (C. Paul (1892) in Brian, 1898) - avec des effets souvent positifs que Traversier (1902, p 21) veut réexaminer.

-(b)- La cérébrine et son emploi thérapeutique

Les travaux de Traversier (1902, p 29) portent sur quatorze patients choréiques hospitalisés à Lyon qui reçoivent de la cérébrine¹²⁶⁰ en injection pendant 1 mois des doses allant de 1 à 2 cm³/j à 5 à 10 cm³ et chez qui, néanmoins, on n'observe pas d'infection secondaire comme c'était souvent le cas auparavant, ce que Traversier attribue aux bonnes conditions de stérilisation du liquide injecté qu'il pratique.

Les résultats obtenus¹²⁶¹ montrent un très bon taux de réussite (71 %) du traitement, puisque, outre deux cas de récurrence, on n'enregistre que deux échecs. De plus, les guérisons s'observent chez des patients revus plusieurs mois ou même plusieurs années après¹²⁶² et l'efficacité du traitement paraît d'autant moins contestable que celui-ci ne dure guère plus d'un mois alors que la durée moyenne d'un épisode choréique¹²⁶³ est de 1 à 3 mois.

¹²⁵⁸ Rappelons ici le lien symbolique ayant conduit à l'usage du salicylate : celui est extrait de la feuille de saule, arbre poussant en terrain humide, humidité qui favorise l'apparition des rhumatismes (voir Chast, 2002).

¹²⁵⁹ Citons parmi ces infections : la typhoïde, la rougeole, la diphtérie. Sur les rapports entre fièvre et infections, voir Chast, 2002.

¹²⁶⁰ **La cérébrine** est préparée selon le procédé utilisé par le Dr Jacquet (1893) pour ses extraits organiques en tube scellé : 15 g de substance grise, p. ex., de corps striés ou de cervelet, finement coupés sont mis à macérer 24h, dans 5 fois leur poids de glycérine, puis, après ajout de 5 volumes d'eau, le mélange est filtré sous pression de gaz carbonique ou un filtre de Chamberland (bougie de porcelaine poreuse, DC) ce qui rend l'extrait aseptique « *tout en conservant aux ferments qu'ils secrètent leur propriétés* » selon ce qu'en dit d'Arsonval, cité par Traversier qui reprend également le terme de ferment. Dans ces conditions, « *15 g de substance donnent 150 g de solution au 1/1* » (sic) propre à être administrée aux patients.

¹²⁶¹ Reportés dans le tableau : « *Traversier, 1902, ax* », en ANNEXE B2

¹²⁶² Cette précision est d'autant plus remarquable que ce type de suivi est tout à fait exceptionnel dans les travaux antérieurs ou contemporains que nous avons examinés.

¹²⁶³ Chorée de type infantile ou de Sydenham.

-(c)- Mode d'action de la cérébrine

Devant un tel succès, Traversier (1902, p.35), après avoir réfuté la thèse omniprésente de la suggestion (en vérifiant que l'injection d'eau, à l'insu du patient, ne produit aucun effet), se doit de trouver une explication mais l'examen de différentes hypothèses émises à ce jour pour expliquer les effets des injections « organiques » n'apparaît guère concluant : c'est ce qui amène Traversier à émettre l'hypothèse d'un effet dû : « *aux sécrétions internes du cerveau, comme des ferments, des diastases ou autre* » effet possible car : « *l'extension de la sécrétion interne aux tissus glandulaires ou non est admise* », comme le montre, par ex, les travaux de d'Arsonval, sur la reconstitution du sang ou encore l'affirmation de Brown-Séquard que : « *tout acte de nutrition est toujours corrélatif d'un acte de sécrétion interne*¹²⁶⁴ » » (cité par Traversier).

Pour notre expérimentateur, ce traitement s'apparente à celui de la médication thyroïdienne employé dans le myxœdème ou le goitre, de la greffe ou de l'injection de suc capsulaire dans la maladie d'Addison, ou encore de celle de néphrine dans les affections rénales ; de plus, l'action de la cérébrine est aussi certainement liée au phénomène de dynamogénie¹²⁶⁵, déjà évoqué et a une action névrossthénique qui (re)donne l'activité manquante et/ou régularise les fonctions déficientes à l'origine de la chorée infantile ou autre.

-(d)- Un feu de paille ?

Toutefois Traversier reste conscient que, bien que très satisfaisants, ses résultats ne sont pas définitifs et que « *de nombreuses réserves doivent être faites par tous ceux qui ont un juste souci des méthodes rigoureuses de l'expérimentation* » et de poursuivre : « *l'interprétation physiologique du mode d'action [de la cérébrine] reste encore pleine de doute, comme celle des autres méthodes opothérapiques* ».

Quelques années plus tard Carnot (1910, 523) s'interroge, lui-aussi sur l'**opothérapie nerveuse** (à base de diverses parties du système nerveux : cerveau, moelle épinière, liquide céphalo-rachidien) et celles substances à valeur thérapeutique propre qu'on y trouve¹²⁶⁶

¹²⁶⁴ On notera ici la prégnance de certains concepts séquardiens pourtant peu clairs.

¹²⁶⁵ Traversier ne reprend pas ici le distinguo entre glandes « vivifiantes » et « antitoxiques » mais réactive le concept séquardien de dynamogénie.

¹²⁶⁶ Parmi lesquelles on note : les matières protéiques 30 à 51 % selon le cas, les lipoides (solubles dans l'éther, l'alcool, les graisses), la lécithine, le protagon, la cérébrine, la cholestérine. Sur le protagon, voir le lien : <http://www2.biusante.parisdescartes.fr/livanc/index.las?dico=dico&cote=27898&chapitre=protagon&p=1&do=p> (Litré, 1908).

Au vu des résultats antérieurs (C. Paul, 1892) dans le traitement des maladies nerveuses¹²⁶⁷ voire dans le traitement d'infections comme le tétanos ou la rage¹²⁶⁸ (mais sans que les méthodes soient publiées), Carnot estime que les propriétés thérapeutiques de la matière nerveuse - et attribuées aux lipoides qui, outre leurs propriétés « anesthésiantes », pourraient « *neutraliser l'action du venin de serpent* » - sont encore fort mal connues, ce qui renforce son scepticisme sur l'avenir de cette opothérapie, ce qui n'empêchera pas, come on l'a dit, la mise au marché d'extraits cérébraux jusque dans les années 1960.

II-2- Moelle osseuse, Rate & Ganglions lymphatiques

Tant pour Gilbert & Carnot (GC 1898, p.24)¹²⁶⁹ que pour d'autres auteurs (Cereville, 1898 ; Viala, 1899), ces divers organes sont liés dans leur rôle physiopathologique¹²⁷⁰ (fonction hématopoïétique, régénération sanguine) et si, malgré de nombreux essais, les résultats thérapeutiques sont, dans l'ensemble, jugés peu « *brillants* » sauf dans l'anémie et la leucocythémie¹²⁷¹ par Viala, ce point de vue est controversé comme nous allons le voir.

II-2-1 Moelle osseuse et médication médullaire

« *Tissu voisin de la rate par sa structure* » la moelle osseuse joue, on l'a dit, un rôle essentiel dans l'élaboration des globules rouges (hématopoïèse)¹²⁷², c'est également un bon outil en recherche biologique car c'est un « *tissu [...] précieux [...] par les conditions qu'il offre à la multiplication cellulaire [... propriété qui] ne paraît pas susceptible, a priori, d'application opothérapique* » (GC, 1898, p 24).

¹²⁶⁷ Sans oublier : « *les migraines des dames* » comme en témoigne une publicité d'A. Fournier & Cie de 1914, lien : <http://www.djibnet.com/photo/publicit%C3%A9/cerebrine-5414933321.html> (28/07/13). Il semble bien que Carnot ignore les travaux de Briand et Traversier évoqués ci-dessus.

¹²⁶⁸ Carnot fait, sans doute allusion aux travaux de Babès (voir supra).

¹²⁶⁹ Dans son ouvrage de 1910, P. Carnot associe à ces médications l'opothérapie hématique comme nous l'évoquerons ci-dessous.

¹²⁷⁰ De fait, on considère aujourd'hui que ces « organes » font partie du système lymphatique, (cf. Corps Humain, op cité)

¹²⁷¹ « *Terme de médecine. Altération nouvellement étudiée, consistant dans une augmentation considérable des globules blancs qui donnent une teinte gris-rougeâtre au sang.* » in Littré (1872-1877 (en ligne).

¹²⁷² Au point de vue chimique, elle contient du « *fer en combinaison protéique* », des acides gras et de la « *chaux combinée* » (Cereville 1898, p 19).

L'usage thérapeutique sous différentes forme¹²⁷³ reste empirique (Mossé, 1898 ou Gilbert & Carnot¹²⁷⁴) et parfois controversée ; ainsi, Cerenville (1898, p 19) prétend que, dans certains cas, il vaut mieux « *le repos, une bonne hygiène et la médication ferrugineuse* » mais il y a des « *applications ingénieuse [...et] fertiles* » comme son emploi efficace (A. Combe¹²⁷⁵ à Lausanne) dans la « *pseudo leucémie infantile* » dont l'issue est fatale.

Cependant, dans tous les cas, les auteurs affichent, sans surprise, leurs préférences pour les produits frais¹²⁷⁶, confirmant ce que nous savons des réticences médicales françaises aux remèdes préparés à l'avance¹²⁷⁷.

Face à ces incertitudes, le travail de J. Bongrand (1897, p 43) qui a cherché à évaluer cette médication hématopoïétique dans l'anémie, la leucémie et certains troubles hémorragiques¹²⁷⁸ retient notre attention, d'autant que les **résultats favorables** sont généralement obtenus et permettent de mieux appréhender la position de Carnot (1910) qui, dix ans plus tard, envisagera le développement de cette opothérapie.

On remarquera, aussi, que, lors de ses essais, Bongrand (1897) utilise soit de la moelle « nature » (sous forme alimentaire¹²⁷⁹ ou « pharmaceutique » soit sous forme d'extrait glycéринé (cas 1a), liquide rouge foncé « *point désagréable d'aspect et de goût*¹²⁸⁰ » et surtout, qu'après l'échec d'une première « chimiothérapie » associée [cas n° 3 (2, A)], Bongrand adjoint au traitement, logiquement, le fer et également un antiseptique alors populaire, le

¹²⁷³ L'administration se fait sous forme de moelle (veau ou jeune bœuf) fraîche en sandwich ou pour les enfants, triturée et ingérée avec du lait, de préférence à la forme poudre, commercialisée sous le nom de *Medulladène*. Les doses vont d'une cuillère à café pour les enfants à 30 à 100 g/j chez les adultes.

¹²⁷⁴ Ces derniers reconnaissent quelques résultats parfois positifs de l'opothérapie médullaires dans le traitement de l'anémie et de la chlorose mais soupçonnent, à mots couverts, la firme allemande commercialisant la poudre de moelle « Médullalène » de ne pas publier les « *insuccès* » observés.

¹²⁷⁵ Il s'agit, sans doute, d'Adolphe Combe (1859-1917) cité in : Bussard, Jean-Claude, *L'éducation physique suisse en quête d'identité (1800-1930)*, 2007, à qui est attribué l'invention du mot « **Organothérapie** » et qui est à l'origine de la distinction entre glande vivifiante et antitoxique reprise ici.

¹²⁷⁶ Malgré les résultats chiffrés sur la composition sanguine obtenus lors d'un traitement par la moelle osseuse, Carnot (1898) considère que la preuve reste à faire, car pour lui « l'action est vitale » et ne se transmet pas aux extraits.

¹²⁷⁷ Sur la perception des « spécialités » par les professionnels de la santé au XIXème, voir Léonard, 1978.

¹²⁷⁸ La vingtaine de cas recensés est résumée dans le tableau « *Bongrand, 1897, ax* » en ANNEXE B1.

¹²⁷⁹ Ainsi un petit leucémique (n° 3, A.) doit-il ingurgiter, 3 à 4 fois par jour, « *une couche épaisse de moelle osseuse crue étendue sur un morceau de pain* ».

¹²⁸⁰ Les préparations pharmaceutiques extemporanées sont parfois sophistiquées : ainsi (n° 5 A) on mélange dans un 1er mortier 20 g de gélatine et 30 g de glycérine (ou de crème fraîche dans le cas n° 7 (A), et dans un second, on triture 90 g de moelle osseuse rouge et 30 g de vin de **Porto**, après mélange et refroidissement des 2 mixtures, on obtient une pâte pas désagréable au goût et qui « *ne contrarie pas l'appétit* ». Mais, si, comme on l'a vu, le vin est un bon ingrédient, il ne semble convenir aux enfants et nourrissons, aussi (n° 6, auteur), la moelle osseuse de veau et/ou jeune bœuf sera broyée dans eau, filtrée et le filtrat sera ajouté au lait donné aux très jeunes patients voire à des adultes (n° 9 A).

« Salol¹²⁸¹ », recourant de cette façon à une polythérapie que les pharmaciens transformeront en une polypharmacie appelée à un grand développement.

II-2-2 Médication splénique

Cerenville (1898, p 17) attribue à la rate une sécrétion interne puissante dont le rôle n'est pas encore élucidé, tout en reconnaissant que cet organe **-riche en fer et en acide phosphorique¹²⁸²** - peut faire défaut « *sans que des troubles nutritifs graves en découlent* »¹²⁸³.

Bien que l'extrait de rate soit commercialisée¹²⁸⁴ les essais effectués n'ont guère donné, de résultats concluants, sauf dans des cas de paludisme (doses de 25 à 30 g/j) mais, néanmoins, il faudrait poursuivre les expérimentation, « *malgré le verdict populaire* » (Cerenville, op cité) qui la considère comme un simple aliment pour chat, car la glande est bien tolérée ; d'autres auteurs, comme Mossé (1898, p 34) assurent que la rate peut être employée avec des effets favorables après une splénectomie ou en association (50 g de rate de bœuf et 10 g de **moelle osseuse** délayés dans un jaune d'œuf par jour) dans certains cas d'anémie, d'anémie pernicieuse et de paludisme.

Plus tard, Carnot (1910), indiquera que la fonction hématopoïétique de « l'extrait » de rate est utilisée pour traiter infections et maladies sanguines.

A l'inverse, malgré les recommandations de Brown-Séguard, les ganglions lymphatiques ne s'utiliseront plus (Carnot 1898, p.17).

II-3 La médication prostatique

Si ces dames ont des soucis avec leur appareil génital, celui de l'homme (commun des mortels

¹²⁸¹ Produit, obtenu par condensation de l'acide salicylique et du phénol mis au point dans les années 1880 par le médecin suisse [?] « Marcellus [von ?] Nencki » (cf *Chast, 2002, p 56*). Sur Wilhelm Marcell Nencki (1847-1901), voir Wikipedia (qui lui attribue la nationalité polonaise). Voir aussi lien : <http://www.bulletins-electroniques.com/actualites/70506.htm> (03/04/13).

¹²⁸² Constituants que l'on retrouve dans l'extrait sec avec en plus un peu **d'iode** (Hillemand, 1899, p.31).

¹²⁸³ On se souvient que l'analyse des conséquences d'une extirpation glandulaire est un moyen d'investigation prisé au cours du XIX^{ème} siècle.

¹²⁸⁴ En Allemagne sous forme d'une poudre brune (extrait sec), dénommée « *Liénadène* » ou ailleurs, sous différentes formes galéniques (pulpe desséchée à basse température, extrait glycéринé, entre autres),

ou grands de ce monde) n'est pas épargné et de nos jours, les troubles prostatiques¹²⁸⁵ restent très répandus au point que le cancer de la prostate est la première cause de cancer chez l'homme après celui du poumon.

Bien qu'elle ne semble pas complètement délaissée dans les années 1896-1899, comme la médication séquardienne orchitique¹²⁸⁶, la médication prostatique qui apparaît, bien sûr dans les publicités des « laboratoires » qualifiés par certains auteurs de « *fabricants de produits chimiques* », ce qui peut être symptomatique d'une certaine défiance, ne semble guère exciter la curiosité des médecins quand ils ne la condamnent pas et le travail d'Oraison (1897) est quasiment le seul sur le sujet¹²⁸⁷.

II-3-1 Un constat peu encourageant

Bien que connue des médecins arabes dès le X^{ème} siècle, la question de l'**hypertrophie prostatique sénile** ne « *sort des langes [qu'] au début du XVIII^{ème} siècle* » et reste ouverte puisqu'on vient de montrer que cette hypertrophie ne suffit pas à produire « *le syndrome éprouvé par les malades prostatiques* » (Oraison 1897, p 19). N'ayant « *jamais donné lieu à une étude sérieuse* », le suc prostatique est aussi victime de confusion avec celui « *des vésicules séminales* », (non étudié également) voire avec celui d'autres glandes¹²⁸⁸ avec des effets paradoxalement favorables et conformes à ceux attendus sans qu'apparemment, cela jette un doute sur la validité générale de la méthode othérapique.

C'est donc ce constat qui justifie le travail d'Oraison malgré les difficultés particulières¹²⁸⁹ que cela représente, d'autant que les méthodes conventionnelles¹²⁹⁰ de traitement sont des

¹²⁸⁵ Comme le testicule, la prostate comporte une double sécrétion : une externe qui apparaît après la puberté et une interne dont Carnot (1910, p. 299) pense qu'elle a un rapport étroit avec le testicule et peut-être la neurasthénie.

¹²⁸⁶ Orchitique est, on l'a vu, le terme consacré à l'époque pour orchidienne mais il ne figure pas au TLFi. Nous n'avons recensé aucune thèse à ce sujet sur la période 1896-1899, à l'exception du travail systématique de Bongrand (1897) ; par contre, comme on le verra, cette médication connaîtra un regain d'intérêt dans les années 1900.

¹²⁸⁷ Comme l'écrivent des auteurs comme Cerenville, ou Hillemand, (op cité, p.43) : si la poudre de prostate « *figure dans les prospectus de tous les fabricants de produits chimiques* », elle n'est pourtant [*d'] aucun bénéfice* » dans l'hypertrophie prostatique. Bongrand (1897) n'aborde pratiquement pas la question et Viala (1899) ne traite que de la thèse d'Oraison.

¹²⁸⁸ Ainsi, des patients ont acheté, parmi les nombreux extraits proposés, des tablettes **prostatiques** du laboratoire Knoll qui étaient, en réalité, par suite d'une erreur du vétérinaire, à base d'extraits de **vésicules séminales**, s'en sont **bien trouvés** (Oraison) ! Dans le même ordre d'idée un médecin, faute d'extrait prostatique, aurait administré de l'extrait thyroïdien à ses malades « hypertrophiques » et le comble est qu'il « *obtint un résultat positif* » (Oraison).

¹²⁸⁹ Comme le « *peu de malades en saison chaude* » (id) ou l'approvisionnement en glandes.

¹²⁹⁰ Oraison distingue les méthodes : (A)- **Action directe sur la prostate** : la méthode du **broiement** pratiquée **sans anesthésie** par Velpeau qui n'y croyait pas (cf. Sounia, 1997, p.238) semble la seule « *ancienne* ». Les

méthodes physiques pour le moins délicates à mettre en œuvre.

II-3-2 Extraits prostatiques et séminaux

Le lapin étant trop cher et le cochon n'étant pas disponible dans les abattoirs¹²⁹¹, c'est le taureau qui, bien que possédant une petite prostate, alors qu'il a « *des vésicules séminales énormes* » (Oraison, 1897, p 75) sera retenu pour la fabrication des différents types d'extraits ou autres comme les pilules Flourens¹²⁹² dont les dimensions dépendent du dosage souhaité (en équivalent glande fraîche) car, comme le reconnaît Oraison, et cette reconnaissance marque une évolution conceptuelle importante, il **est impossible** de doser le principe actif présent à des **teneurs infinitésimales**.

II-2-3 Essais sur l'animal et chez l'homme sain

La problématique de « l'essai contrôlé » s'imposant peu à peu dans la détermination ou la preuve de l'efficacité de la médication opothérapique, Oraison (id p 47) s'efforce de déterminer, chez l'animal, par voie hypodermique ou orale : la toxicité (dose létale), le pouvoir thermogène, l'état général, les modifications des paramètres urinaires, les effets sur les organes de la sphère génito-urinaires¹²⁹³ de l'extrait ou de la poudre de prostate ou de vésicules séminales.

Chez l'homme sain : après d'autres, Oraison s'est autotesté : seul effet observé : l'appétit

autres méthodes, citées par Oraison et mises au point dans les années **1885-1895**, relèvent soit du domaine électro-médical (électropuncture, électrolyse, traitement galvano-caustique) soit, comme la première, du domaine chirurgical : cautérisation, prostatotomie, prostatectomie ou massage prostatique qui est la plus récente. (B)-**Action indirecte** : ces méthodes sont basées sur l'emploi de cathéter ou de divers types sondes, ou la pratique de ponctions ou encore sur l'action sur les testicules. Sur le terme prostatotomie, voir : <http://www2.biusante.parisdescartes.fr/livanc/index.Jas?dico=dico&cote=27898&chapitre=prostatotomie&p=1&do=page>; Sur l'ablation de la prostate, voir Vignard, Edmond « *De la prostatotomie et de la prostatectomie et, en particulier, de leurs indications* », Paris, G. Steinheil, 1890, lien : <ark:/12148/bpt6k5831375t> (20/03/13). Sur Alfred Velpeau (1795-1867), voir p ex. BC1963 ; sur E. Vignard, (1863-1920), voir notule BNF.

¹²⁹¹ Néanmoins, quelques années après, Carnot (1910) préconisera la prostate de verrat.

¹²⁹² On peut préparer et utiliser des extraits liquides (procédé conventionnel après macération en milieux aqueux ou « glycéro-aqueux » soit sous forme de poudre d'organe desséché conditionnée sous différentes formes. Dans le cas des pilules Flourens, l'organe, prélevé à l'abattoir, séparé des vésicules séminales, est haché puis desséché sous vide à basse température et additionné de son poids de sucre et de qsp de gomme puis le tout est broyé pour obtenir une pâte épaisse que l'on divise en pilules Par exemple pour 100 pilules à 0,10 g (équivalent) de glande fraîche, il faut : prostate 10 g, sucre poudre 10 g, gomme poudre 1 g (Oraison 1897, p.45).

¹²⁹³ **Dose létale** : sous forme glycéro-aqueux, l'extrait est « *très légèrement toxique* » alors que sous forme aqueuse, il n'est « *nullement nuisible* » et qu'en pilules, 1 g de substance fraîche (soit 10 pilules) n'a aucun effet. **Effet thermogène** : extraits ou poudre ont « *un certain pouvoir thermogène* ». **Etat général** : le suc aqueux et la poudre desséchée ont « *une action bienfaisante* ». **Paramètres urinaires** : si le volume de la diurèse n'est pas influencé, certains paramètres le sont. Ainsi, les taux d'urée et d'acide urique augmentent faiblement, alors que ceux de phosphate et de chlore diminuent notablement (Oraison, p.47). A noter qu'Oraison ne s'interroge guère, lui non plus, sur les différences quantitatives possibles entre les différents types d'extraits.

augmente.

II-2-4 Les effets de la médication prostatique

Si les trois premières observations, rapportées d'après la littérature par Oraison (1897, p. 54) ne sont guère concluantes, celles qu'il a faites personnellement le sont assez : avec cinq succès sérieux, deux légères améliorations et un seul « *insuccès* », soit un taux « d'efficacité » de **88 %** avec néanmoins une **petite ambiguïté** puisque dans deux cas (n° 10 & 11), Oraison administre¹²⁹⁴ seul (ou en complément d'un précédent traitement), l'extrait ou la poudre de vésicules séminales.

Observant les bons résultats de la médication prostatique que l'on pourrait « objectiver » par l'estimation de la « saillie prostatique » Oraison (1897, p 82) se doit de les expliquer : s'il réfute, lui aussi, l'influence de la **suggestion**¹²⁹⁵ pour des raisons que l'on sait ainsi que celle de l'action de la **spermine** - absente de ces sucs - il ne peut attribuer les bienfaits apportés par le traitement othérapique qu'à la **spécificité d'action** du suc.

Par la suite, la médication prostatique apparaîtra aux yeux de Carnot (1910) comme un bon moyen pour traiter les différents cas de prostatisme, lutter contre les accidents de la prostatectomie et pour « remonter le système nerveux » (travaux de Laignel-Lavastine¹²⁹⁶ et autres auteurs).

¹²⁹⁴ Les travaux d'Oraison sont résumés dans le tableau : « *Oraison, 1897, ax* » en ANNEXE B1. Pour la bonne conduite du traitement, Oraison (id, p.79) préconise de traiter le malade par intermittence (période de 15 j) pour éviter de le « fatiguer ».

¹²⁹⁵ De fait, Oraison n'a pas mesuré cette saillie dans ses propres observations. L'influence de la suggestion est réfutée au motif consacré que les malades sont tenus dans l'ignorance de la véritable nature du « remède » qui leur est administré. Mais ce n'est pas toujours le cas : ainsi, la recette citée par Bongrand (1897) dans le traitement de l'hypertrophie prostatique consiste à étendre sur une tartine beurrée 1/4 à 1/2 prostate de taureau puis à ingérer ou à déguster 2 à 3 fois par semaine ; après plusieurs semaines de traitement, on observe néanmoins, une diminution de l'hypertrophie et une amélioration de l'état général.

¹²⁹⁶ Carnot fait peut-être allusion à des travaux antérieurs à la publication de M. Laignel-Lavastine (1875-1953) : « *The internal secretions and the nervous system* », New York, Nervous and Mental Disease Pub. Co., 1919, qui ne semble pas disponible en français. Sur Maxime Laignel-Lavastine (1875-1953), médecin et historien prolifique, voir : « La vie et l'œuvre scientifique du Professeur Maxime Laignel-Lavastine, 1875-1953 ». In « *Revue d'histoire de la médecine hébraïque*. », 1954, n° 21.

III- Opothérapie des glandes antitoxiques

On a vu que, sous ce terme sont regroupés des glandes comme le thyroïde, le pancréas, les glandes surrénales, le rein et le foie. Ce sont les opothérapies dérivées que nous allons voir maintenant, à l'exception de la thyroïdothérapie, étudiée par ailleurs.

III-1 La médication hépatique

Attesté depuis l'Antiquité, voire même antérieurement, l'usage du foie de loup (ou autre animal) a persisté jusqu'au XVIII^{ème} siècle mais tombe en désuétude à la fin de ce siècle en Europe¹²⁹⁷ alors qu'il reste un remède prisé sur les autres continents en ce début du XX^{ème} siècle, comme l'écrit J. Mouras, 1901, p 26) :

-en Afrique du Nord, le foie est un remède populaire : en cas de morsure de serpent ou de scorpion ainsi, on peut appliquer sur la plaie, largement incisée un morceau de foie, voire même plonger « *la partie blessée dans le foie largement incisé* »¹²⁹⁸ d'un mouton vivant

-En Chine et en Inde, on peut signaler « *l'auto- traitement de la rage* » qui se fait en mangeant le foie de l'animal enragé qui vient de mordre, alors qu'en Chine et au Japon, c'est/ce serait faire acte de dévouement que de commettre un crime pour se procurer un foie humain, pour traiter un proche.

III-1-1 Fonctions et médications hépatiques : les acquis avant 1900

Premier organe connu à double fonction sécrétoire (externe et interne), le foie possède, outre sa fonction biliaire (exocrine), des fonctions endocrines¹²⁹⁹ comme la fonction glycogénique, uréopoiétique (travaux de C. Murchisson ou G. H. Roger)¹³⁰⁰ ou antitoxique. (Hillemand, 1899, 37), c'est « *l'un des organes les plus actifs de l'économie* » (GC 1898, p 40), et

¹²⁹⁷ Au tournant du siècle, sous certaines « conditions de guérison », des affections du foie telles que cirrhoses et ascites peuvent être traitées par des moyens thérapeutiques conventionnels comme l'abstinence, le régime lacté exclusif (3 à 4 l/j), les traitements chimiques (iodure de potassium ou le calomel) ou encore les diurétiques (Mouras, 1904). L'iodure de potassium est un antifongique, expectorant (MI), le calomel ou chlorure mercurieux est utilisé comme purgatif et antiseptique intestinal.

¹²⁹⁸ Dr Canne, in « *Revue médicale d'Afrique du Nord* », cité par Mouras.

¹²⁹⁹ Ces fonctions sont brièvement commentées sous « Gilbert & Carnot, 1898 ax » en ANNEXE B1

¹³⁰⁰ Sur Charles Murchisson (1830-1879), voir : <http://www.whonamedit.com/doctor.cfm/450.html> (27/02/13).

subséquentement l'opothérapie hépatique, entendue au sens large, semble appelée *a priori* à un grand avenir.

Pour le présent, les **résultats cliniques** montrent que, d'une façon générale, « *les maladies propres au foie paraissent impressionnées, d'une façon favorable, par l'opothérapie hépatique [...] la glande ne doit pas être trop altérée [...] et doit pouvoir réagir à l'excitation spécifique que constitue l'extrait à son égard* », mais, si l'opothérapie hépatique échoue dans les ictères graves, elle peut avoir une action « *dans le groupe des maladies arthritiques ou [provoquées] par un ralentissement de la nutrition* », comme le montrent bien les améliorations apportées aux patients cirrhotiques et/ou gouteux¹³⁰¹.

Ainsi pour Gilbert & Carnot : « *l'opothérapie hépatique paraît une des plus fécondes en applications et une des plus riches en résultats thérapeutiques et expérimentaux* » (GC 1898, p 41), mais les effets ne peuvent se manifester que si les cellules hépatiques ne sont pas complètement dégénérées : « *l'extrait hépatique agit pour augmenter la capacité de l'organisme vis à vis du sucre et diminue la glycosurie¹³⁰² [...c'est].le médicament des petites insuffisances [...] des troubles fonctionnels plutôt que des lésions anatomiques [...] l'extrait hépatique n'agit pas directement mais par l'intermédiaire des cellules encore valides* » (GC, 1898) mais ce point de vue est contesté par Hillemand, (op cité) qui est plus réservé en considérant que les résultats obtenus dans les maladies propres au foie et dans celle du ralentissement de la nutrition apparaissent peu clairs.

De fait, nombre d'expérimentateurs se sont plus attachés à cerner les grandes fonctions hépatiques qu'à préciser les contours d'une opothérapie hépatique quelque peu rationnelle, tant les fonctions de cette « unité centrale » du métabolisme sont multiples, complexes et difficilement dissociables, mais néanmoins, certains se sont attachés à des aspects plus spécifiques .comme le traitement du diabète ou les usages des produits biliaires ou autres.

¹³⁰¹ Pour la médication hépatique, on peut utiliser le foie frais, l'extrait total frais ou desséché (à raison d'environ 10 g/j) ou divers autres extraits (aqueux alcooliques, peptiques, papaïniques) que l'on peut administrer par voie stomacale ou rectale sur une longue période sans observer d'accidents toxiques - contrairement au traitement thyroïdien par exemple (Hillemand, 1899).

¹³⁰² Voir encadré infra.

III-1-2 Pharmacologie des extraits hépatiques

-(a)- Obtention et administration des extraits hépatiques (t5)

La problématique du **choix de l'animal** apparaît ici sous forme quelque peu nouvelle : Lamoureux (1898, p 18) évoque l'alimentation de l'animal et l'utilisation de fœtus : d'après ses essais, c'est le foie de jeune adulte maintenu au lait qui donne les meilleurs résultats. Par la suite, Mouras (1901) évoque l'utilisation de foie de porc jeune, dont certaines fonctions (p ex la fonction glycogénique) sont stimulées par des injections appropriées avant l'abattage.

Par contre, les auteurs comme Mouras, restent, toujours, méfiants tant vis-à-vis des extraits hépatiques du commerce dont on ne sait trop ce qu'ils contiennent et qui se conserve difficilement– que de soi-disant principes actifs isolés comme « l'hépatéine » ou encore des administrations par injections hypodermiques qui servent souvent de **milieu de culture** à différents microbes et sont sources d'infections locales. Aussi, Mouras (1904) prône-t-il l'utilisation de foie total frais ou de poudre¹³⁰³ obtenue par simple dessiccation vers 20-50° C que l'on peut administrer en bouillon, dans du lait ou conditionné en tablettes.

-(b)- Extraits hépatiques, toxicité, spécificité

Comme on l'a dit, de nouvelles problématiques émergent peu à peu, c'est le cas avec les études de toxicité comme celles menées par Lamoureux (1898) qui s'efforce de déterminer la toxicité tant chez l'animal que chez l'homme de différents extraits (complets, dissociés)¹³⁰⁴ ou d'autres comme celle Brusau (1899)¹³⁰⁵ voire, *a contrario*, de celles de Jourdan (1895).

¹³⁰³ Après cuisson superficielle, le foie est tranché ou râpé et administré, après macération dans de l'eau tiède, par voie orale ou en lavements (100 g de foie frais correspondent à 15 g de poudre).

¹³⁰⁴ « **Extraits complets** » : censés contenir la plupart voire la totalité des principes actifs du foie, ils s'obtiennent par dessiccation sous vide de la pulpe de foie frais raclé au couteau ; la poudre obtenue « *d'une très belle couleur jaune, à odeur hépatique* » représente 15-17 % du poids de foie frais mis en œuvre. « **Extraits dissociés** » : ce sont des extraits aux propriétés spécifiques, obtenus à l'aide de divers solvants ou qui ont subi l'action de (la digestion par) différents ferments. La liste et les modes de préparations de ces extraits figurent sous l'item « *Lamoureux, 1898* » en ANNEXE B1.

¹³⁰⁵ Lamoureux (1898) consacre une dizaine de pages de son travail (pp 27 à 38) à des déterminations toxicologiques. L. J. Brusau (1899, p.71), dans son travail sur le morphinisme expérimental, s'attache, entre autres, à déterminer la toxicité d'un extrait aqueux de foie de lapin, obtenu par trituration dans l'eau du foie pulvé, suivie d'une filtration sur bougie et d'une stérilisation à l'autoclave sous pression : injecté à un Lapin témoin, le suc hépatique de lapin « *morphinisé* » n'a ni action toxique, ni pouvoir anti- toxique sur la morphine. Pour ce qui est de la toxicité, chez le lapin, des extraits administrés par voie intraveineuse, des doses de 8 à 60 g/kg sont considérés comme toxiques, toxicité attribuée à la présence d'albuminoïdes (in Gautier 1897, cité par Lamoureux). Pour l'extrait glyciné, chez l'homme sain, on note une légère hypothermie, une modification du volume urinaire, une augmentation de l'excrétion d'urée et de l'émission de matière fécale (sic).

A ce même mouvement, on peut rattacher les travaux de Mouras (1901), visant en préliminaire à ses essais thérapeutiques, à évaluer, aussi rationnellement que possible l'action de l'extrait de foie par rapport aux fonctions hépatiques connues¹³⁰⁶, c'est-à-dire leur action physiologique :

Tableau 23 : Effet de l'extrait hépatique sur les fonctions du foie (Mouras, 1901)

Fonction	Effets de l'extrait
Biliaire	Cholagogue, pas d'action sur la fonction
Uréopoiétique	Accroît l'excrétion de l'urée, action diurétique inconstante
Glycogénique	Action réduite
Anti-toxique	Dépourvu d'effet
Autres	Abaisse la tension artérielle et la température
Toxicité de l'extrait	Mortel chez le Lapin, à la dose de 60 g/kg.

-(c)- Le pouvoir antitoxique de la bile

Considérés, depuis longtemps, comme des remèdes, la bile et les sels biliaires conservent ce rôle dans le contexte de l'opothérapie naissante, d'autant que l'expérimentation animale, bien maîtrisée dans le domaine hépatique depuis C. Bernard, incite des expérimentateurs à vouloir en déterminer les propriétés et à justifier l'usage : ainsi M. Jourdan (1895)¹³⁰⁷ étudiant le « pouvoir antitoxique » de la bile¹³⁰⁸, montre qu'une fistule biliaire chez le chien, augmente le pouvoir toxique des urines et qu' *a contrario*, cette hyper-toxicité cesse si on administre de la bile par voie orale ; cette mise en évidence justifie l'emploi de la bile pour traiter certaines maladies en permettant de faire baisser la toxicité urinaire, comme le montre les six cas recensés.

-(d)- Un produit toujours d'actualité : l'huile de foie de poissons

¹³⁰⁶ Et à l'exception de la fonction [anti]-coagulante pour laquelle la conclusion de Mouras apparaît peu lisible à nos yeux. Pour les fonctions hépatiques, voir supra, aussi Gilbert et Carnot (op cité).

¹³⁰⁷ Le Dr Maurice Jourdan est aussi l'auteur d'un : « *Manuel de Médecine électrique* » (1898) et a dirigé une éphémère revue sur le sujet.

¹³⁰⁸ En accord avec le nouveau paradigme médical : le fonctionnement normal de l'organisme (l'économie) entraîne le rejet dans le sang de substances toxiques qui sont détruites par les glandes ou neutralisées par leurs sécrétions internes.

De tous les produits retirés du parenchyme hépatique¹³⁰⁹, c'est l'huile de foie de poisson (de fait, la morue ou exceptionnellement de squal)¹³¹⁰ qui est certainement le plus célèbre et le plus « durable » puisqu'on le prescrit encore au XXIème siècle quoique soigneusement dissimulé dans des gélules adéquates. Les fabrications sont particulières et peuvent se classer par pays d'origine ;

-l'huile de Terre-Neuve, obtenue par putréfaction- éventuellement accélérée par ajout de **cadavres** de chiens et de chats – contient des ptomaines, selon A. Gautier – et présente une forte odeur, elle est à proscrire.

-les huiles anglaises, obtenues après purification des précédentes, semblent plus acceptables mais sont moins actives;

-les huiles norvégiennes, obtenues par extraction à chaud, ont un goût et une odeur moins désagréable mais sont plus ou moins altérées par le traitement.

- le procédé recommandé pour l'opothérapie est l'exsudation des foies à 60° C, on obtient une huile brune active (mais qui contient des ptomaines) que l'on peut rectifiée par des procédés chimiques et qui présente, alors une couleur blonde. Il existe aussi une huile vierge que l'on obtient par action d'une chaleur douce.

Ce remède préconisé, entre autres, dans la tuberculose pulmonaire et le rachitisme¹³¹¹, existe sous de nombreuses formes galéniques visant à en masquer les plus fâcheuses propriétés organoleptiques et est concurrencé par un certain nombre de succédanés sans doute moins coûteux.

III-1-3 Hépatothérapie et diabète sucré

Les travaux de C. Bernard sur la fonction glycogénique du foie¹³¹² amènent les

¹³⁰⁹ A défaut de foie frais pulvé qui semble préférable au médecin, mais « *manque d'élégance [et reste...] difficile à prescrire à certains malades influencés par le décorum des médicaments magistraux* » (Carnot, 1911, p. 202). On utilise aussi des préparations spéciales hépatiques comme les hépatopéptines obtenues à partir de foie régénéré (Carnot, 1899) ou de foie fœtal.

¹³¹⁰ Voir p ex Maigné (1900) ; Roussel (1900). Selon Martinet (1923), la prescription d'huile de foie de morue, en baisse lente sur la période 1907-1917, atteindrait environ 10 T.

¹³¹¹ Dans un formulaire thérapeutique de l'époque (Gautier, 1901, p 161), les propriétés de l'huile sont résumées ainsi :

« **HUILE DE FOIE DE MORUE : PROPRIÉTÉS.** *Nutrition et réparation des tissus.*

INDICATIONS. — *Tuberculose pulmonaire, scrofule, rachitisme, lymphalisme ;*

CONTRE-INDICATIONS. — *Diarrhée et fièvre chez les tuberculeux, digestions difficiles ».*

¹³¹² Qui ont montré que la « substance mère » le glycogène élaboré « *aux dépends [...] des aliments hydrocarbonés [... comme] graisses, albuminoïdes* » et qui s'accumule dans le foie se transforme en glucose « *sous l'action d'un ferment* », glucose déversé dans l'organisme « *au fur et à mesure des besoins et consommé*

expérimentateurs à penser que l'hyper- et l'hypo- glycémie correspondent à une « *exaltation ou à un amoindrissement* » de la production du glucose, en lien avec des dégénérescences de l'organe¹³¹³; ainsi, après Gilbert & Carnot (1898), des auteurs comme F. Lamoureux (1898) et B. Roques (1899) ont-ils essayé de traiter cette maladie, très souvent mortelle, par hépatothérapie, d'autant que les tentatives de traitement par l'extrait pancréatique ont généralement échoué (Cerenville, GC, 1898) et que cette voie paraît, alors, sans issue malgré certains résultats obtenus par E. Gley.

Glycosurie, diabète et extraits hépatiques: les imprécisions de P. Carnot

Sur ce lien, la situation est assez complexe/confuse : ainsi, bien qu'il ait observé les effets favorables marquants (justifiés par des courbes) de l'administration d'extraits hépatiques sur la glycémie de diabétiques, Carnot (GC1898) n'en reconnaît pas moins que « *[si] on ne peut encore préciser les rapports du diabète et de l'état du foie, [on est loin de pouvoir] affirmer l'existence d'un diabète franchement hépatique* ».

-(a)- Les observations cliniques

L'examen des travaux de **Lamoureux (1898, p 42)** montre que la médication hépatique fait baisser le taux de sucre (glycosurie) des patient dans 18 des 25 cas¹³¹⁴ cités soit un taux d'efficacité de 72 %. Toutefois ce traitement n'a été administré que pendant de courtes périodes et aucun suivi des patients ne semble avoir été effectué et si l'auteur s'est longuement étendu sur la préparation de divers extraits de foie, les cas cités ne permettent pas d'en évaluer l'efficacité propre.

Les travaux de **Roques (1899, p 15)** qui portent sur huit observations¹³¹⁵ sont également intéressants car il utilise du foie de bœuf et de la glycérine, qui est, dit-il, un bon aliment pour les patients diabétiques. L'auteur estime que sa méthode est applicable à des patients atteints de divers types de diabète et soumis pendant plusieurs mois non seulement au lavement hépatique « *ressembl[ant] à du sirop de framboise* »¹³¹⁶ quotidien (ce qui évite le dégoût du malade et la dégradation dans les voies digestives) mais aussi au strict régime alimentaire des

par les tissus » (Lamoureux 1898, p.7).

¹³¹³ Plusieurs travaux dans ce sens sont rapportés par Lamoureux (1898).

¹³¹⁴ Voir les résumés dans tableau : « *Lamoureux, 1898, ax* » en annexe citée, Lamoureux rapporte aussi l'observation de Gilbert et Carnot d'une femme convalescente, atteinte d'ulcères, chez qui l'ingestion stomacale (ou le lavement avec) de/du foie frais, a fait baisser la glycosurie.

¹³¹⁵ Voir les résumés dans le tableau « *Roques, 1899, ax* » en annexe citée.

¹³¹⁶ Après prélèvement, l'organe coupé est mis à macérer 24 h dans de la glycérine, après filtration le liquide est

diabétiques, contrairement à ce qui a été pratiqué par les auteurs de travaux antérieurs.

-(b)- une efficacité en question

Pour Lamoureux (1898, p 92) les essais qu'il a conduits montrent que l'extrait hépatique a une action directe, élective, sur le foie, qui entraîne une surexcitation des fonctions hépatiques avec en corollaire d'une part, une diminution du taux de sucre, et de l'autre, l'augmentation de l'excrétion urinaire de l'urée et de l'acide urique. Cependant cette action ne se prolonge guère après la cessation de l'administration de l'extrait hépatique et cette médication ne peut traiter que des patients atteints de petits et moyens diabètes (inférieurs à 100 g/j).

Les conclusions de **Roques** (1899, p. 71) vont dans le même sens malgré quelques « *insuccès* », d'autant que le traitement est sans danger sérieux et ne présente pas de contre indications ; néanmoins, à l'examen des cas cliniques,, on peut estimer que Roques est bien optimiste et « arrange » quelque peu ses résultats¹³¹⁷ car l'efficacité du traitement ne dépasse pas 70 %.

Mais il est vrai que plus de 20 ans avant la découverte de l'**insuline**, c'est mieux que rien, si tant est que ces résultats soient corroborées par d'autres études¹³¹⁸ car ils vont à l'encontre de ceux de notoriétés comme Gilbert et Carnot pour qui l'hépatothérapie est inefficace dans le diabète, même si on ne doit pas négliger l'importance de la voie d'administration.

Il faut également noter que le débat persiste alors même que des mesures objectives (glycosurie) mais relativement imprécises de l'efficacité thérapeutique existent.

III-1-4 L'Opothérapie hépatique dans d'autres affections du foie

Malgré des résultats globalement assez décevants, liés à une très grande diversité d'extraits (bile, diastases, et « vrais extraits) et à des essais inadéquats, l'opothérapie hépatique¹³¹⁹, prônée par des expérimentateurs reconnus comme Gilbert et Carnot, n'est pas à rejeter mais son domaine d'activité doit continuer à être investigué, comme le montre, entre autres, les travaux de Berthe (1898) et Mouras (1901)¹³²⁰.

dilué par ajout d'une solution saline à 7‰ à raison de 0,5/1 p/p (glycérine) ; on le conserve en flacon stérile.

¹³¹⁷ Sur les huit cas examinés, seuls deux sont de francs succès, dans trois autres, on note une simple diminution du taux de sucre et dans les trois autres cas, le traitement, paradoxalement augmente ce même taux.

¹³¹⁸ On peut noter ici que Bongrand (1897) convient d'une certaine efficacité de l'hépatothérapie chez les diabétiques, notamment avec trois cas de diminution notable de la glycosurie chez des malades traités par ingestion selon une méthode dérivée de celle de Brown-Séguard (essais non référencés par l'auteur).

¹³¹⁹ L'huile de foie de morue constitue un véritable et indémodable succès thérapeutique.

¹³²⁰ Même si Mouras en appelle aux mânes de Geoffroy (1736), il s'inscrit, malgré ses réserves, dans la lignée

-(a)- L'Opothérapie hépatique dans le traitement des hémoptysies tuberculeuses

Après la découverte de la Plasmine (substance coagulante du sang) par Denis dit de Commercy (1858)¹³²¹ et les travaux de **Gilbert** qui ont mis en évidence le rôle hémostatique¹³²² de l'extrait de foie, il paraît « logique » d'essayer de traiter ces hémoptysies par l'opothérapie hépatique.

A en croire Berthe (1898), les résultats obtenus sont particulièrement spectaculaires puisque les **lavements** de foie ou d'extraits de foie¹³²³ font cesser très rapidement (maximum en 12 j) et dans tous les cas (11) les hémoptysies. Malheureusement ce traitement n'a aucun effet sur l'évolution (fatale le plus souvent, sauf dans le cas n° 8) de la tuberculose¹³²⁴ elle-même.

Pour Berthe (1898, p.60), le foie d'un tuberculeux présente des **lésions spécifiques** qui contribueraient à la genèse des hémoptysies que l'on peut donc « combattre [...] en agissant directement sur le foie : ces coïncidences (sic) [...] légitiment l'emploi de l'opothérapie hépatique [...de même que] le rôle coagulateur du foie in vivo et in vitro ».

-(b)- L'Opothérapie hépatique dans les cirrhoses

Dans sa publication, Mouras (1904, p.51) recense une quinzaine d'observations¹³²⁵ sur des patients cirrhotiques dont seulement deux (n° 13 et 14) sont personnelles.

Les résultats montrent que si la médication hépatique permet la guérison apparente de la cirrhose alcoolique, la guérison complète de la cirrhose atrophique¹³²⁶ est fort problématique.

Néanmoins, l'opothérapie, associé au régime lacté et à l'hygiène est d'un grand secours dans le traitement de la cirrhose et de l'insuffisance hépatique légère.

-(e)- L'opothérapie hépatique dans les années 1910

d'auteurs comme Gilbert & Carnot (1898).

¹³²¹ Sur Prosper Sylvain Denis dit de Commercy (1789-1863) voir le lien : <http://www.etudes-touloises.com/articles/131/art3.pdf> (19/03/13).

¹³²² De fait, le rôle du foie (et de ses extraits) dans le maintien de la fluidité sanguine est ambigu car il peut agir comme coagulant et anticoagulant.

¹³²³ Les résultats sont résumés dans le tableau : « Berthe, 1898, ax » en ANNEXE B1. Berthe décrit aussi les différentes « classes » d'hémoptysies, leurs mécanismes et les traitements non opothérapiques -que nous n'avons pas retenus ici pas plus que les divers modes de préparation des extraits qui recourent ceux donnés par Lamoureux, 1898.

¹³²⁴ A noter dans le cas n° 11, l'essai de traitement à la tuberculine.

¹³²⁵ Résumées et/ou commentées sous l'item « Mouras, 1904, ax » en ANNEXE B2..

¹³²⁶ Associée à une diminution de volume du foie.

Quelques années, plus tard, la situation ne semble guère avoir évolué : on utilise **la bile**¹³²⁷ et ses extraits dans les troubles digestifs (constipation, putréfaction intestinale) comme cholagogue ou d'autres troubles comme la tachycardie, **les extraits de foie**, dans les affections hépatiques (cirrhose, diathèses hémorragiques, diabète sucré, goutte), l'héméralopie et comme beaucoup de glandes, dans la tuberculose et le cancer (Carnot, 1910), sans oublier l'huile de foie de morue.

Bien sûr, on utilise beaucoup l'huile foie de morue sur laquelle il existe une abondante bibliographie et nous n'y reviendrons pas ici¹³²⁸.

III-2 La médication pancréatique : de vaines tentatives ?

Bien que connue depuis la plus haute antiquité, le diabète sucré restera longtemps une énigme et le lien avec un dysfonctionnement pancréatique ne sera établi qu'à l'extrême fin du XIX^{ème} et il faudra attendre les années 1920 pour qu'un traitement contraignant soit trouvé ; c'est ce que nous allons voir.

III-2-1 Quand diabète et pancréas ne se rencontrent pas

-(a)- le diabète : rappel historique

Connu en Extrême-Orient (vers 200 ou 500 avant J. C.) et des Egyptiens (vers 1550 avant JC), le diabète sucré (ignoré d'Hippocrate) sera magistralement décrit avec sa triade : abondance des urines (polyurie), soif intense (polydipsie) et amaigrissement, par Arétée de Cappadoce¹³²⁹ mais c'est Galien, à la même époque (2^{ème} siècle ap. J C.) qui, au vu des urines abondantes émises par un patient par ailleurs assoiffé, en fera une affection rénale.

Quelques douze siècles plus tard, Paracelse (1493-1541) abandonne la théorie de l'origine rénale du diabète pour en faire une maladie générale et isole des urines de diabétiques un « *sel sec ... salé* » et il faudra attendre les travaux des savants du XVII et XVIII^{ème} siècle pour identifier et distinguer le vrai diabète sucré et le diabète insipide¹³³⁰ (Hazard, 1995) »

¹³²⁷ Ce produit a eu la vie dure comme médicament, puisque dans les années 1970, on commercialise encore l'Opochol qui, entre autres ingrédients, en contient (cité in Blondeau, 1994).

¹³²⁸ Voir, p ex, Roussel, J, « *La morue et l'huile de foie de morue* », Sens, Impr Goret, 1900 et supra.

¹³²⁹ Sur Arétée de Cappadoce, (vers 120-200 ap. JC), voir BC1963.

¹³³⁰ En 1674, Thomas W. Willis (1621-1675, BC1963) identifie le goût sucré des urines ; en 1776, Mathew Dobson (1745-1784, BC1963) décèle la présence de sucre tant dans le sérum sanguin que dans les urines des diabétiques ou du moins dans celles des malades atteints de vrai diabète sucré, dénommé « *diabetes mellitus* »

-(b)- Le pancréas : une erreur historique

Remarqué par André Vésale, dans sa célèbre anatomie de 1543¹³³¹, ses canaux excréteurs ne sont identifiés (1642) qu'un siècle après par J. G. Wirsung, à Padoue dont les travaux, avec ceux de De Graaf¹³³², sont à l'origine de l'idée que le pancréas est un organe essentiel pour la digestion et indispensable à la vie, hypothèse qui sera infirmée par les travaux du « *génial expérimentateur* » C. von Brunner, à la base de « *l'immense* » méprise qui perdurera près de deux siècles, sur la caractère non vital du pancréas¹³³³.

L'origine digestive supposée du diabète sucré - sous ces deux formes principales¹³³⁴ : maigre (aujourd'hui appelé insulino-dépendant) ou gras (non insulino-dépendant) - et l'absence d'autres thérapeutiques - conduisent des médecins comme J. Rollo (vers 1793 ou A. Bouchardat¹³³⁵ (vers 1830 - 1875) à proposer, avec un certain succès, un traitement diététique de cette affection, et paradoxalement, bien que ces auteurs se soient lourdement trompés sur la vraie cause de la maladie, le suivi d'un régime adapté, pauvre en glucide, reste de nos jours une condition d'un traitement efficace.

C. Bernard s'illustre, entre autres, dans le domaine du diabète mais commet, lui aussi, l'erreur magistrale d'y nier le rôle du pancréas¹³³⁶ alors qu'il met au jour sa fonction dans la digestion (pancréas exocrine), fonction qui sera exploitée pour la préparation d'extraits opothérapiques « digérés » (Lamoureux, 1898)

par Johann Peter Frank (1745-1821, BC1963) en 1794, diabète qu'à la suite de William Cullen (1712-1790, BC1963), on distingue depuis 1769 du diabète insipide où les urines (sans sucre) sont sans goût. Sur les diabètes, voir Littré (1905) :

<http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k5493983r/f488.image.r=diab%C3%A8te%20sucr%C3%A9> .

¹³³¹ Où il n'a que le rôle de coussin pour protéger l'estomac et ce dans la pure tradition hippocratique où les glandes semblent être là « *pour tapisser les vides dont [cit] « la nature a horreur »* » cité in Hazard (id, p.303).

¹³³² Sur Regner de Graaf (1641-1673) et Johann Georg Wirsung (1600-1643), voir BC1963.

¹³³³ Conrad von Brünner (1653-1727, BC1963), procédant à une série d'ablations du pancréas chez des chiens, observe que ceux-ci, après avoir effectivement présentés des signes évidents de diabète, recouvrent après quelques semaines, une excellente santé ! Ce qui, du même coup, montrait que le pancréas n'était pas un organe vital ; de fait, il semblerait que l'exérèse pancréatique n'était pas totale et que le pancréas se régénérait à l'insu de l'expérimentateur (Hazard, 1995, p 304). On pourra noter ici que ce genre d'erreurs s'est reproduit dans les travaux des physiologistes des dernières années du XIXème siècle (voir, p ex § thyroïde et parathyroïdes).

¹³³⁴ <http://www.medecine-et-sante.com/maladiesexplications/diabetesucres.html> (18/03/13).

¹³³⁵ Sur John Rollo (?- 1809) et Apollinaire Bouchardat (1809-1886), voir BC1963. Pour ce dernier, voir aussi le site de la SHP.

¹³³⁶ C. Bernard a bien montré que l'homme pouvait fabriquer du glucose à partir d'aliments non sucrés et que c'est dans le foie que se fabrique ce glucose qui en devient une sécrétion interne, il en déduit (1855) que l'excès de sucre sanguin qui caractérise le diabète sucré est lié à un dysfonctionnement du foie, niant ainsi le rôle du pancréas, d'autant qu'il découvrit qu'une piqûre dans une zone particulière du cerveau de lapin provoquait aussi l'apparition du diabète - phénomène toujours inexpliqué (cf. Hazard, 1995 p.310).

Au milieu du XIX^{ème} siècle, on sait donc que le diabète sucré se caractérise par un excès de sucre (le glucose) dans le sang (hyperglycémie) et par sa présence dans les urines (glycosurie) que l'on sait assez facilement doser grâce à la « *liqueur de Fehling* »¹³³⁷ (réactif au cuivre) qui restera la méthode de référence pendant près de cent ans. Aussi quand, en 1869, Paul Langerhans¹³³⁸, à Berlin découvre les « *ilots* » pancréatiques, personne n'a la moindre idée de leur fonction.

Vingt ans plus tard, O. Minkowski et J. von Merhing, en pratiquant l'ablation du pancréas sur des chiens puis en le leur greffant vont établir en 1889 (l'année de la publication princeps de Brown-Séguard) le lien entre le pancréas et diabète sans toutefois pouvoir en préparer un extrait actif et d'autres tentatives ne donnent guère ou pas de résultats¹³³⁹.

Dix ans plus tard, vers 1900, plusieurs expérimentateurs des deux côtés de l'Atlantique¹³⁴⁰ - arrivent à mettre en exergue le rôle des ilots de Langerhans dans le diabète - peu avant que Bayliss et Starling (1902) isolent la 1^{ère} hormone « la sécrétine » de l'intestin. Et, vingt ans après ce seront Banting, Best et Mac Leod¹³⁴¹ qui auront le prix Nobel en 1923 pour la découverte de l'insuline (Hazard, 1995).

III-2-2 Pancréas et médication pancréatique au tournant du XX^{ème} siècle

-(a)- La physiologie du pancréas

Comme souvent, c'est l'extirpation complète de la glande qui donne les premières indications : celle du pancréas entraîne une glycosurie qui, toutefois, n'apparaît pas si on

¹³³⁷ Qui venait d'être inventé par C. Barreswill, collègue chimiste de Claude Bernard, cité in EU, lien : <http://www.universalis.fr/encyclopedie/claude-bernard/3-la-fonction-glycogenique-du-foie> (18/03/13). Sur

Charles Louis Barreswill (1817-1870), voir WBIS.

¹³³⁸ Sur Paul Langerhans (1849-1888), voir p ex Wikipedia.

¹³³⁹ De leurs côtés, selon Bongrand, 1897), E. Gley et J. Thiroloix auraient montré que des injections de suc pancréatique abaissaient la glycosurie chez des chiens diabétiques, mais nous n'avons pu retrouver ces travaux qui ne semblent pas figurer dans l'ouvrage de Thiroloix [membre de la Ste d'Anatomie] sur le diabète pancréatique publié en 1893. Sur Jules Alexandre Thiroloix (1861-1932), voir BIUM. Le même Bongrand signale la 1^{ère} tentative effectuée chez l'homme par Remond et Rispal en **1892**, entraînant une amélioration de l'état du patient mais, de l'aveu de Bongrand, cette médication ne s'est guère développée puisqu'un seul résultat a été publié en quatre ans : l'ingestion de pancréas légèrement cuit a permis la disparition totale du sucre chez un patient nettement diabétique au neuvième jour du traitement. Le travail de Remond et [Joseph ?] Rigal est signalé : ([Rémond] and Rispal : "Treatment of Diabetes with Pancreatic Juice", *Compt. rend.*, April, 1893, ref. incomplete in Nothnagel (1901). Sur Carl Wilhelm Hermann Nothnagel (1841-1905), voir p ex Wikipedia. Sur le pancréas et le diabète, voir aussi les travaux d'Etienne Lancereaux (1829-1910).

¹³⁴⁰ E. Gley, vers 1890-1900, arrive à isoler une substance active contre le diabète des seuls ilots mais ne publie pas ses travaux ! (Hazard).

¹³⁴¹ Sur Sir Frederick Grant Banting (1891-1941) et John James Richard Mac Leod (1876-1935), voir p ex le site « Nobel Prize » ; sur Charles Herbert Best (1899-1978), qui n'est pas officiellement lauréat car c'est Banting qui

laisse en place « *une parcelle de glande* » (GC 1898), montrant ainsi que la sécrétion interne du pancréas « *est en rapport intime avec l'élaboration du sucre dans l'organisme [...] et la nutrition générale* » (Cérenville, 1898).

La destruction du pancréas - p. ex. par suite de l'existence d'un carcinome - entraîne l'apparition d'un diabète maigre [insulinodépendant ou type 1] et divers autres expériences montrent l'existence probable d'une sécrétion externe et d'une interne liée à la production/consommation de sucre (Hillemand, 1899, p.41).

Bien qu'on ait montré, par ailleurs, l'action de cette sécrétion sur le foie et la nutrition générale (en dehors de toute action nerveuse), on ignore encore la nature de celle-ci : ainsi l'extrait pancréatique ne semble pas agir sur un animal dépancréaté, mais le sang efférent n'a jamais été testé, ce qui entrave toute tentative d'explication (Carnot, 1898).

Néanmoins, le rôle du pancréas ne semble pas se limiter à cette action (sécrétion endocrine) sur la glycosurie car il s'avère que « *certaines extraits pancréatiques [diastasiques] réalisent des digestions artificielles parfaites [...à condition] de transformer le **pro-ferment** [enzyme sous forme inactivée] en trypsine* » (GC, id), extraits diastasiques que l'on peut employer pour préparer certains extraits glandulaires modifiés (correspondant à une sécrétion exocrine).

-(b)- La médication pancréatique et son évolution

Utilisés dès 1893, chez « *une femme [diabétique] de 24 ans [...]* » les extraits pancréatiques amènent une amélioration temporaire de « *l'état général [...mais] la malade m[eu]re... de coma diabétique* » alors que l'autopsie ne révèle aucune lésion pancréatique. De fait, il s'avère que cette opothérapie « *n'a donné, dans le diabète, que fort peu de résultats expérimentaux ou cliniques* »¹³⁴² ce qui tendrait à montrer que, là aussi, « *la propriété de la glande - quant à la glycémie - ne paraît transmissible aux extraits* » ce qui pourrait s'expliquer par le fait que, contrairement à ce qui se passe dans la transformation pro-ferment >> ferment, nous « *ne savons[...] pas réaliser une transformation analogue pour la sécrétion interne*¹³⁴³ » (GC, 1898).

a partagé le sien avec lui, voir « Encyclopédie Canadienne » :

<http://www.thecanadianencyclopedia.ca/fr/article/charles-best> (20/09/14).

¹³⁴² Dans certains cas, on peut observer, paradoxalement, une augmentation du taux de sucre, ce qui montre bien que la propriété de la glande ne se transmet pas à l'extrait et qu'il s'agit alors d'une action indirecte (Carnot, 1898).

¹³⁴³ On retrouve ici la problématique soulevée à propos du rein, l'extrait possède-t-il les pouvoirs de la glande ?

Néanmoins, ces échecs ne condamnent pas la méthode – pas plus que les greffes¹³⁴⁴, d'ailleurs - mais alimente la controverse: ainsi, les résultats contradictoires obtenus¹³⁴⁵ amènent Cérenville (1898) à supposer qu'il y a plusieurs sortes de diabète avec des origines différentes¹³⁴⁶ ce qui s'avérera fondé (voir Hazard, 1995) ou encore, à se demander si les insuccès ne sont pas dus aux préparations proposées par les pharmaciens industriels comme la « Pancréadène » (poudre de pancréas) de la firme Knoll ou aux ferments qu'elles pourraient contenir.

Par la suite, la situation n'évoluera guère et Carnot (1910, p 177) devra reconnaître que la sécrétion interne pancréatique reste fort mal connue et que les relations entre les diabètes, la glycosurie et le pancréas sont loin d'être déterminées. Elles ne le seront qu'avec la découverte de l'insuline au milieu des années 1920 : il ne faut donc pas s'étonner de l'absence d'indications claires dans ce domaine¹³⁴⁷ dans les années antérieures.

En revanche, ces incertitudes n'empêche pas l'utilisation thérapeutique (hors diabète, correspond à la sécrétion exocrine) « **d'extraits** » **pancréatiques** - poudre, extraits secs ou liquides, pancréatines (essentiellement la trypsine) : ceux-ci doivent s'administrer à jeun ou en enrobés - pour éviter les dégradations dans le système digestif - dans les achylies, les pancréatites (aigues, chroniques), les lithiases pancréatiques, les troubles intestinaux dont l'intolérance au lait chez le nourrisson (médication par voie rectale) ainsi que dans les troubles dystrophiques ou nutritifs.

Au plan industriel, on notera avec Carnot que ce sont ces pancréatines qui ont permis à Choay (1911) de comparer les activités des produits desséchés sous vide ou à l'étuve selon la méthode plus « brutale » du Codex,

¹³⁴⁴ Ainsi, on a tenté une greffe de pancréas de goret sur 2 jeunes garçons de 6 et 12 ans (que les médecins savaient de toute façon condamnés), qui sont décédés d'une péritonite aiguë 24 h après (Cérenville, 1898).

¹³⁴⁵ Comme l'administration d'extraits pancréatiques à des chiens dépancréatés ou rendus diabétiques (Hillemand, 1899, p.41)

¹³⁴⁶ Selon ses propres essais (avec du pancréas de veau, peu cuit, à raison de 20 - 30 g/jour), Mossé (1898, p 33) aurait observé une amélioration (légère baisse et stabilisation de la glycosurie) dans un cas de diabète maigre mais aussi quatre échecs.

¹³⁴⁷ **Pancréas et sécrétine** (Hustin, 1912) : dès la découverte de la sécrétine, les chercheurs ont poursuivi les recherches sur les sécrétions pancréatiques ; ainsi Albert Hustin (1882- 1967) a mis en évidence sur un pancréas isolé et perfusé que la sécrétine seule ou le sang seul ne provoquait pas la sécrétion du suc mais que celle -ci se produisait bien en présence du mélange sécrétine – sang, ce qui suppose que certains éléments sanguins jouent le rôle d'adjuvant nécessaire. Sur Albert Hustin (1882-1967), voir Wikipedia.

III-3 Opothérapie rénale

III-3-1 Le contexte historique et les débuts de l'opothérapie rénale

Bien souvent méconnues, la structure et le fonctionnement du rein (composé d'unités élémentaires, le néphron) sont complexes : ainsi, bien que, dès 1843, C. Ludwig¹³⁴⁸ ait pressenti le rôle d'élément filtrant, pouvant (aussi) réabsorber ou excréter, il ne parvint pas à convaincre ses contemporains et cette vision ne sera reconnue que, trois quart de siècle après, grâce aux travaux (1927) de H. W. Cushing¹³⁴⁹ (Taton, 1964).

-(a)- Fonctions et sécrétion interne du rein

Une vingtaine d'années après, Brown-Séquard s'intéresse aux dysfonctionnements rénaux¹³⁵⁰ : après avoir émis l'hypothèse que les phénomènes urémiques pouvait dépendre de : « *l'absence ou de l'insuffisance d'une modification chimique du sang qui s'opère à l'état normal et qui soit analogue à celle exercée sur le sang par la rate et le corps thyroïde* » (cité par Long, 1905, p 25), il estime que la fonction excrétoire du rein est indépendante de sa fonction d'élaboration des produits destinés à être repris par la circulation sanguine (id, p 48).

Dix ans plus tard, en **1874**, Heidenhain considère que le rein n'est pas un simple filtre prenant des substances déjà formées pour les rejeter à l'extérieur¹³⁵¹ : on peut donc penser que le rein vivant sélectionne dans le sang certaines substances et les accumulent et qu'il est capable de les transformer par synthèse.

Ainsi, l'insuffisance urinaire serait sous la dépendance **d'une excrétion urinaire altérée** (élimination anormale) et de l'absence ou de **l'insuffisance d'une sécrétion interne** de l'épithélium rénal mais dont l'existence n'est, alors pas prouvée, ce qui justifie d'examiner l'influence de l'administration d'un extrait de rein - rénine ou selon la terminologie de L. Jacquet (1897) néphrine¹³⁵² - sur l'insuffisance rénale (insuffisance « sécrétoire » du rein) qui

¹³⁴⁸ Sur Carl ou Karl F. W. Ludwig (1816-1895), voir BC1963.

¹³⁴⁹ Harvey CUSHING (1869-1939), voir ANNEXE Biographique.

¹³⁵⁰ Brown-Séquard a montré d'une part, que **l'anurie calculeuse** [liée à la présence d'un calcul] avec un rein intègre permet une assez longue survie et d'autre part, qu'une injection d'extrait de rein permettait une survie notable chez les animaux privés de rein.

¹³⁵¹ Voir p.ex. : **Heidenhain, R** « mikroskopische Beitrage zur Anatomie und Physiologie der Nieren », *Arch Mikrosk Anat*, 1874. Sur le physiologiste, Rudolf Peter Heinrich Heidenhain (1834-1897), voir BC1963, WBIS.

¹³⁵² Ces termes ont actuellement des sens différents.

peut, en outre, se présenter sous trois formes cliniques distinctes¹³⁵³.

-(b)- Pharmacologie historique des extraits rénaux

A la suite des travaux de Dieulafoy sur « sa Néphrine » (1892)¹³⁵⁴, Long (1905, p 48) distingue trois phases, correspondant chacune à un type d'extrait, dans la diffusion et l'évolution de l'opothérapie rénale :

-1- la néphrine (extrait de rein) en injection sous-cutanée : outre les travaux de L. Jacquet (1897), les observations rapportées proviennent de différents pays européens¹³⁵⁵, confirmant, une fois encore, la diffusion rapide de la médication ;

-2- le rein desséché, utilisé surtout à l'étranger, donne des résultats favorables¹³⁵⁶ dans vingt cas (Russie, 1899) voire inespérés (augmentation de la diurèse, dans les néphrites infantiles (Italie, (1905).

-3- macération de rein par ingestion : finalement, avec les travaux de J. Renaut (1903) et autres, c'est la méthode qui s'imposera en révélant le caractère diurétique puissant de l'extrait, malgré, parfois, certains effets indésirables sur le rein du patient (Long, 1905, p 72).

Une méthodologie discutable

De fait, Teissier (1904, p 28) juge les travaux de Renaut assez incomplets car ils amènent à penser que la macération rénale testée agirait comme la néphrine - qui abaisse la toxémie - « *en agissant directement sur les tissus, ou sur les poisons, sans modifier le fonctionnement du rein lui-même* » sans que cela ne soit démontré

Aussi, dans le cadre de sa publication, Teissier est-il amené à conduire certains travaux sur le fonctionnement de la cellule rénale que nous n'avons retenu ici, car ils ne concernent guère notre sujet.

-(c)- L'opothérapie rénale avant 1900

Initiée par les expériences de Brown-Séguard, la médication rénale se révèle, pour certains

¹³⁵³ A savoir : (a) absence de sécrétion interne et externe, (b) absence de sécrétion interne mais présence de sécrétion urinaire (externe), (c) absence de sécrétion externe - autrement dit, l'anurie - mais présence **temporaire** de sécrétion interne (Jacquet).

¹³⁵⁴ Néphrine : ce terme désigne ici un extrait du cortex rénal : voir, p ex Dieulafoy : « *Sem Med Hosp*, 1893 » in Eloy (1893) : l'injection d'extrait de substance corticale de rein chez un patient urémique et anurique a amélioré la diurèse mais n'a pas empêché le décès du patient. Sur Paul Georges Delafoy (1839-1911), voir notule BIUS.

¹³⁵⁵ A savoir : Grande Bretagne (publications du *British Medical Journal*), l'Italie (dès 1896), la Russie (St Pétersbourg), Roumanie (Bucharest). Ici le terme « néphrine » s'entend ici dans son sens générique d'extrait de rein non spécifié.

auteurs, un traitement assez efficace dans certains cas de néphrites, d'albuminurie¹³⁵⁷ mais avec des résultats assez souvent contradictoires comme dans le cas de l'urémie¹³⁵⁸

Dans les **néphrites chroniques** : les observations rapportées ou personnelles¹³⁵⁹ de Jacquet (1897, p.41) indiquent que l'opothérapie rénale, par injection d'extraits glycinés (néphrine)¹³⁶⁰, permet une amélioration de l'état général du patient et peut constituer une réponse appropriée à l'insuffisance rénale avec un taux de « succès » de 80% et, point peu souvent abordé, une dose thérapeutique de cent fois inférieure à la dose toxique¹³⁶¹.

Reste, néanmoins que l'on peut être surpris par la brièveté du « temps thérapeutique » (quelques jours) - même s'il s'inscrit dans un schéma usuel à l'époque¹³⁶² - pour évaluer une thérapeutique dans une maladie chronique.

Dans d'autres néphrites, Bongrand (op cité, p.42) rapporte un essai (1892) sur 35 malades et un autre (1896) sur un patient atteint, en sus, d'anasarque dont l'état est amélioré par un traitement à base d'un extrait rénal (rénine) alors que, selon Gilbert et Carnot (1898), pour trois patients traités par de l'extrait glyciné « *les résultats thérapeutiques [...ont été] nuls* »

On peut noter aussi que dans des affections « non rénales » comme l'**épilepsie**, le traitement par l'extrait glyciné de rein de porc a échoué dans vingt cas alors que dans les premiers essais, on avait observé des succès dans huit cas sur dix (Mossé, 1898).

Ces appréciations divergentes des auteurs cités ou d'autres comme Hillemand (1898)¹³⁶³ ne

¹³⁵⁶ Mais pas aussi éclatants qu'attendus, à cause d'un dosage insuffisant (Long, id, p.67).

¹³⁵⁷ Sur les néphrites, voir infra. Mossé (1898) note « 35 *surprenants succès* » dans l'albuminurie avec l'extrait de rein (Rénadène), préparé selon la méthode de la firme Knoll qui donne aussi des résultats positifs dans d'autres troubles (L. Concetti au Congrès de Moscou, 1897).

¹³⁵⁸ Bien que Bongrand (1898) rapporte que l'injection de **substance corticale de rein** n'a eu aucun effet chez un enfant urémique qui décèdera. Viala (1899, p.21) fait état, lui, de résultats positifs chez des patients urémiques tout comme Mossé (1898) qui note l'influence favorable d'injections de rénine, extrait de rein sur les symptômes urémiques.

¹³⁵⁹ Résumées dans le tableau « *Jacquet, 1897, ax* » en ANNEXE B1.

¹³⁶⁰ Jacquet (1897, p.11) utilise une macération glycinée de reins de porc frais (prélevés en flacons **stériles**) filtrée sur bougie d'alumine (de type d'Arsonval), censée contenir la quasi totalité des principes solubles, puis conditionnée en tubes scellés. Le liquide est dilué à l'eau avant injection au 1/10 pour les « *femmes pusillanimes* » (sic) et au 1/5 pour les autres patients.

¹³⁶¹ Jacquet obtient des résultats positifs dans 9 des 11 cas décrits et les 2 décès enregistrés ne semblent pas pouvoir être imputés à un échec de l'opothérapie rénale ; le 12ème « cas » (St Pétersbourg) n'est, en réalité que le condensé de plusieurs cas non détaillés. Pour ce qui est de la toxicité, non seulement Jacquet se démarque de l'opothérapie thyroïdienne - dont les dangers sont très souvent évoqués - mais souligne un critère qui deviendra essentiel dans les choix médicamenteux, un peu moins d'un siècle plus tard (voir infra).

¹³⁶² On a vu que le malade quitte l'hôpital, plus ou moins « *amélioré* » ou « *guéri* » et n'y revient guère.

¹³⁶³ Au vu des observations qu'il rapporte, Hillemand (1898, p.43), estime, lui aussi, que l'opothérapie rénale, pourtant mise en œuvre depuis 1893, donne des résultats contradictoires, ce qui n'empêche pas une forte

doivent pas nous surprendre car, outre les imprécisions sur la nature de l'extrait de certaines publications, la majeure partie des troubles rénaux étudiés semblent résulter d'infections ou de lésions sur lesquels les extraits glandulaires ne peuvent, a priori, n'avoir guère d'effets.

III-3-2 la montée en puissance des essais de toxicité

Dans leurs publications consacrées à l'opothérapie rénale, au moins deux auteurs, ont consacré une partie de leur travail à l'étude la toxicité des extraits rénaux : c'est ce point que nous examinons succinctement ici.

L'originalité de la thèse de Michel (1904)¹³⁶⁴ est de ne pas se contenter de rapporter des cas (ou essais) cliniques le plus souvent tirés des travaux (évoqués ci-dessus) de Renaut mais de s'efforce de tirer au clair, au préalable, la « dangerosité » des extraits glycinés (ou non) rénaux conventionnels¹³⁶⁵ et la part revenant à l'extrait *stricto sensu* ou à la glycérine et de tenter de résoudre/dissoudre la controverse qui dure depuis une bonne vingtaine d'année.

Les animaux testés sont alimentés par sonde gastrique et injectés avec différents extraits rénaux ou un mélange eau- glycérine¹³⁶⁶ à raison de 10 injections pendant 11 j.

Dans tous les cas, à la fin de la période de traitement, les cobayes présentent de signes de néphrite, on peut donc en déduire que le suc rénal glyciné est un poison violent pour le rein, ce qui est imputable pour partie à l'action de la substance rénale et pour partie à celle de la glycérine.

Paramètres biologiques et toxicité urinaire : les travaux précurseurs de Jacquet

Le fait que Jacquet soit pharmacien (et non-médecin) l'incite, peut-être, à insister tant sur les variations des paramètres biologiques¹³⁶⁷ que sur les toxicités lors de ces essais cliniques qu'il réalise à l'hôpital

présence des extraits rénaux sur le marché.

¹³⁶⁴ Originaire de Basse Terre.

¹³⁶⁵ **Macération rénale glycinée** : le rein, prélevé sur un cobaye, est mis à macérer 12 h dans 3 volumes de glycérine; après ajout de 2 vol., on exprime la macération à travers un linge et on fait passer le filtrat sur une bougie Chamberland sous pression d'air (6 bars). A partir de 4 reins de cobaye (soit 100 cm³ de macération), on obtient environ 12 g de « substance rénale ». **Macération aqueuse** : le procédé est similaire mais on opère avec de l'eau salée.

¹³⁶⁶ Cobaye A et B : extraits aqueux de rein de cobaye (préalablement à jeun ou non. Cobaye C : extrait glyciné de rein de cobaye à jeun. Cobaye D : mélange eau glycérine 1/3.

¹³⁶⁷ Comme divers paramètres urinaires : acidité, taux d'urée, albumine, d'acide urique, de créatinine, de phosphate.

Ainsi, Jacquet (1897, p 15) peut-il déterminer que, ramené au kg, un homme en bonne santé, nourri ordinairement et effectuant une journée de travail normal « *élimine une quantité de poison capable de tuer 464 g de Lapin* », ce qui correspond, par définition, à un coefficient de toxicité urinaire de 0, 464.

III-3-3 Le renouveau de l'Opothérapie rénale après 1900

La recension d'Henri Long (1905) signe aussi le regain d'intérêt de la « *rénothérapie*, » puisqu'outre J. Renaut (1903)¹³⁶⁸, au moins deux autres expérimentateurs, M. Michel (1905) et Joseph Teissier (1904)¹³⁶⁹ publient sur le sujet dans les deux années 1904-1905.

Pour poser la cadre thérapeutique, il faut préciser que, dans les affections rénales et en particulier pour la « *grande urémie* », c'est-à-dire l'insuffisance rénale complète, le praticien dispose, alors, d'une gamme assez complètes de médicaments « *chimiques* » ou soi-disant tels (diurétiques, médicaments cardiaques, purgatifs, sudorifiques) et diverses médications « *physiques* » comme les « *bonnes vieilles* » saignées ou les ponctions lombaires dont le but est de « *restreindre la toxémie en favorisant l'élimination de poisons retenus par les émonctoires naturels ou directement dans le sang circulant; [mais...le mieux serait] de neutraliser directement ses poisons dans le sang ou dans les tissus imprégnés par les œdèmes toxiques* » (Teissier 1904)

Dans l'optique d'une « *neutralisation des poisons* », qui reste un concept-clé, on peut, donc, faire appel à l'opothérapie rénale, dont il convient - après avoir examiné les fonctions du rein – de cerner les conditions d'emploi et c'est ce que vont s'efforcer de faire nos auteurs comme nous allons le voir en regroupant les divers essais, selon la nature de l'extrait rénal employé.

Opo ou séro-thérapie : une méthode originale : injection de sérum sanguin extrait de la veine rénale

¹³⁶⁸ Joseph Louis Renaut (1844-1917) à Lyon opère, rappelons-le, avec une macération aqueuse de rein. Voir aussi Renaut (1904) dont certains cas cliniques sont repris in Michel, 1905 (tableau Michel, 1905, ax)

Si l'organe possède une sécrétion interne, les principes actifs doivent se retrouver dans le sang « sortant » qui peut donc avoir un effet thérapeutique au moins équivalent : « *le sang qui sort d'un organe et qui contient par conséquent, les produits de la sécrétion interne de cet organe, n'aurait pas d'effet plus utile que les sucs extraits de la totalité de l'organisme* »¹³⁷⁰ et on peut donc recueillir et injecté le sérum obtenu après décantation du sang prélevé, ce qui permet de combiner la thérapeutique organique avec la sérothérapie qui est, alors, aussi en plein essor

Ainsi Teissier (1904, p 18), à la suite de divers travaux effectués sur des animaux, rapporte, en autres, le cas d'un enfant de 15 ans, anurique et souffrant de troubles divers, « *en état de mort imminente* » dont on a pu observer la **résurrection** soudaine grâce à une seule injection de 20 cm³ de sérum qui le ramène à l'état de convalescent, avec une diurèse de 3 l.

III-3-3-A Opothérapie rénale : l'extrait glycéринé de rein

Dans la continuité des travaux précédents (Dieulafoy (1892, J acquet ([1897) Teissier (id, p 6) s'intéresse, d'abord, à l'usage et l'effet thérapeutique d'une macération glycéринée de rein coupé, simplement filtrée¹³⁷¹ et conditionnée en ampoule (néphrine) :

Tableau 24 : Traitement par l'extrait glycéринé rénal Teissier, 1904)

		Maladie	Durée traitement	Commentaires
1	Jardinière (55 ans)	Néphrite interstitielle complexe	3 mois	Quitte l'hôpital « <i>dans un état très satisfaisant</i> » Revue trois ans plus tard ¹³⁷² elle était en « <i>parfaite santé</i> » malgré la fatigue et une vie « <i>laborieuse</i> »
2	Mère (35 ans) de 13 enfants	néphrite tuberculeuse grave	/	Décède mais pas d'accident urémique.

Pour Teissier (id), c'est l'utilisation trop tardive de la néphrine, alors que le parenchyme rénal

¹³⁶⁹ Marie-Emmanuel-Thomas-Joseph MICHEL (l'auteur ou un homonyme) figure dans la base Annuaire National des Officiers de Réserve 1935-1936; sur le Pr Louis Anne Marie Joseph Teissier (1851-1926), auteur d'une cinquantaine d'ouvrages médicaux, voir WBIS.

¹³⁷⁰ Bra (1895), d'après Brown-Séquard, cité in Teissier (1904).

¹³⁷¹ Selon Long (1905), Dieulafoy utilise une telle macération mais diluée avant filtration sur bougie stérilisante de type d'Arsonval mais d'Arsonval lui-même aurait été amené à déconseiller cette méthode – qui est pourtant la sienne à cause du caractère IRRITANT de la glycéрine.

est détruit, qui explique les échecs rencontrés ici ou ailleurs ; en effet, écrit-il, l'extrait ne peut agir « *que dans les cas d'urémie, relevant d'une imperméabilité réalisée par la suppression fonctionnelle momentanée ou contingente de territoires restés relativement sains à côté des zones glandulaires détruites* ».

III-3-3-B Les travaux sur l'emploi du « *rein total* »

-(a)- produits et modes d'administration

A la suite de Teissier (id, p.28), on s'intéresse, ici, aux essais réalisés avec de la pulpe de rein cru (St Petersburg, 1895) ou une macération aqueuse de la glande totale¹³⁷³, considérée comme une « ophothérapie totale » contrairement à celle à base d'extrait glycéринé qui ne contiendrait que certain(s) principe(s) actif(s) du rein.

Teissier, utilise une macération aqueuse de rein entier ou décapsulé (privé de sa capsule surrénale) mis à macérer (4 h) dans 450 g d'eau salée à 7/00, filtré (sur linge)¹³⁷⁴ à raison de 2 à 3 reins par jour pendant 10 à 15 jours, suffisamment diluée pour éviter les **cyto-toxines** qui peuvent être présentes dans les macérations plus concentrées et rendre ses préparations toxiques¹³⁷⁵.

Par la suite, l'identification des fonctions du rein (filtration et résorption), corrélée à celle de sa/ses sécrétion(s) interne(s) – qui augmente la pression sanguine et la diurèse - et externe (urine)¹³⁷⁶ justifiera l'utilisation de divers « extraits » de rein normal, de sérums comme celui dit « anti-néphrotoxique »¹³⁷⁷ ou de produits nouveaux comme « *les néphropoïétines* » retirés

¹³⁷² On sait que ce genre de revoyure est exceptionnel dans les observations rapportées.

¹³⁷³ L'emploi de rein cru permet d'éviter la dégradation des « principes » par la chaleur ; les quantités administrées sont très élevées de 20 à 30 reins de moutons par jour. Le terme de « glande totale » est quelque peu ambigu : il s'agit ici du rein entier (cortex et zone médullaire) mais privé des capsules surrénales, comme cela est précisé par la suite alors que Dieulafoy avait travaillé sur l'extrait de cortex seul.

¹³⁷⁴ D'après Teissier, le filtrat obtenu contient la majorité des principes utiles de la glande du rein. Cette méthode figure aussi dans Long (1905) qui l'utilise dans ses essais, et recommande de conserver le produit obtenu sur de la glace, au moins pendant l'été, ce qui montre bien que des concepts prégnants comme la conservation des médicaments finissent par déboucher sur des méthodes rationnelles quand l'évolution technique générale le permet.

¹³⁷⁵ On pourrait faire le lien, ici, avec certaines idées de Brown-Séquard qui considérait la plupart des extraits glandulaires comme toxiques (voir supra).

¹³⁷⁶ Certes, l'urine ne s'utilise plus guère mais, cette méthode renaîtra sous le nom d'auto-uro-thérapie dans les années 1930, voir Jausion (1933) et Alaka (1935).

¹³⁷⁷ Pour Carnot, l'emploi d'injections de suc rénal reste délicat à cause de leur toxicité attribuée par Carnot à la présence néphrotoxines. Outre **le sérum** de veine rénal de chèvre, Carnot, (1910, p.263) préconise **le sérum antinéphrotoxique** que l'on obtient en injectant (1 à 2 fois par semaine pendant un à deux mois) à des lapins vigoureux du sang de néphrétiques chauffé à 58 ° C, par la suite le sérum est recueilli et injecté à des brightiques (Travaux de Engel, *Berl Klin Woch*, 12/10/1908, cité in Carnot).

de rein de fœtus ou en hyperplasie dont l'emploi restera, néanmoins, fort limité (Carnot, 1910).

En pratique cette opothérapie rénale se heurte à de nombreuses difficultés que ce soit la répugnance des malades (rein cru)¹³⁷⁸, les difficultés de l'administration par ingestion à cause des troubles digestifs subséquents ou encore la manifestation d'effets adverses comme l'augmentation de l'albuminurie (Teissier, id).

-(b)- Essais cliniques et observations personnelles

Long (1905) publie huit observations personnelles (p 86) de patients souffrant de troubles rénaux et autres, maintenus au repos absolu, soumis au régime lacté (seul ou lacté et végétarien)¹³⁷⁹ et traités par cures de 10 jours, suivies de pauses de 5 jours, par un extrait obtenu par macération aqueuse (équivalent à un rognon/jour).

Bien qu'il n'ait enregistré que deux améliorations sur huit cas, Long ne met pas en doute l'efficacité de la méthode tout en limitant fortement les applications, car il impute les trois décès observés à une aggravation de l'état pathologique connexe préexistant du patient (voir infra).

Si, sur la trentaine de cas rapportés¹³⁸⁰, seuls quatre sont des observations personnelles de Michel (1905, p.33), cela ne l'empêche pas d'estimer qu'une opothérapie rénale, bien conduite, peut avoir une influence favorable, en particulier sur la diurèse et l'urémie.

-(c)- Applications thérapeutiques et contrindications

De ces essais, il résulte que l'extrait obtenu par macération aqueuse de rein constitue un excellent diurétique¹³⁸¹ qui en augmentant l'élimination de constituants dont l'accumulation serait nocive, permet une amélioration de l'état général et paraît, donc indiqué dans les néphrites et les crises d'urémies (Long, 1905, pp 109), mais, si ce dernier attribue, aussi, les vertus thérapeutiques de l'extrait à l'abaissement de l'albuminurie qu'il entraîne, ce point

¹³⁷⁸ On ne nous dit plus ici qu'ils sont pusillanimes.

¹³⁷⁹ Les essais sont résumés dans le tableau : « Long, 1905, ax » en ANNEXE B2. Ce repos est une prescription, courante à l'époque et sera encore préconisée dans les années 1940-50 pour le traitement de certaines néphrites, voir p. ex. le titre de l'ouvrage (et de la thèse, Lyon, 1948) de Eugène-Georges Giraud : « *Influence heureuse du repos absolu au lit sur l'évolution des néphrites chroniques compliquées de grossesse* ». Aliment des enfants, le lait a été de tout temps utilisé dans de nombreuses maladies, voir, p. ex. Rosell, 1939 où toutefois les affections rénales ne sont pas signalées. Selon Michel, l'opothérapie rénale permet de suspendre, au moins quelque temps, le régime lacté imposé aux malades sans provoquer l'apparition de nouveaux troubles.

¹³⁸⁰ Outre ceux de Renaut, on trouve ceux de Page & Dargelin (cf Page : « *Presse médicale* » 12/1903) qui ne sont pas examinés ici, car ils n'apportent guère d'informations pertinentes par rapports aux travaux cités. Les travaux de Renaut et de Michel sont résumés dans le tableau, « Michel, 1905, ax », en ANNEXE B2.

¹³⁸¹ Michel (1905) pointe aussi l'augmentation de la diurèse et l'amélioration notable de l'urémie.

reste d'autant controversé qu'on note « *un retour offensif de la maladie quelques temps après l'arrêt du traitement* » (Michel, 1903).

Enfin, bien que les expérimentateurs n'en parlent pratiquement jamais, on remarquera que ce type d'opothérapie rénale reste formellement contre-indiquée, en présence de lésions cardiaques ou de tuberculose, comme le montre les décès observés (cf. les cas n° 4, 5 et 6 in Long, 1905),

Les effets inattendus de l'opothérapie rénale

En prenant soin d'enregistrer les valeurs des paramètres urinaires avant et après le traitement, H. Long, non seulement affirme la véracité de ses résultats, basés sur des critères scientifiques, et affine ses préconisations mais il met incidemment le doigt sur une propriété fondamentale de l'extrait de rein : il observe, en effet, chez ces mêmes patients, une élévation de la tension artérielle, phénomène apparemment ignorés d'autres expérimentateurs cités alors que, dès 1898, R. Tigerstedt and P. G. Bergman¹³⁸² (qui citent les travaux de Brown-Séquad & d'Arsonval) avaient publié leurs observations sur les « effets tenseurs » (« *pressor effects* ») de l'extrait rénal, effet attribué à une substance isolée : la rénine. Mais cette découverte qui initie le rôle du rein dans l'hypertension (complexe rénine-angiotensine) restera ignorée pendant plus de quarante ans¹³⁸³.

III-3-3-C Efficacité et modes d'action des diverses formes d'opothérapie rénale

-(a)- Les diverses problématiques de l'opothérapie rénale

Au-delà de ces considérations propre à la sécrétion rénale, la problématique du mode d'action des sécrétions organiques réapparaît : pour Teissier, les sécrétions internes ont non seulement une action anti - toxique - comme nous l'avons déjà vu à plusieurs reprises - mais également « **récrémentitielles**¹³⁸⁴ », ce qui montre, à tout le moins, par le vocabulaire employé la

¹³⁸² Ces auteurs citent les travaux de 1892 de Brown-Séquad et d'Arsonval. Sur le finnois Robert Adolph Armand Tigerstedt (1853 –1923), voir Wikipedia et WBIS.

¹³⁸³ Voir PHILLIPS, M. Ian et SCHMIDT-OTT, K. M. The discovery of renin 100 years ago. *Physiology*, 1999, vol. 14, no 6, p. 271-274.

¹³⁸⁴ L'action antitoxique de l'extrait rénal, pointée aussi par Long, s'inscrit dans le droit fil de la pensée séquardienne. Dans le Littré 1873 (en ligne), on lit : « *Récrément : humeur qui après avoir été séparée du sang par un organe sécréteur y est reportée par voie d'absorption* ». Dans le « *Dictionnaire usuel.* ». (Dechambre,

persistance des concepts anciens tirés de la théorie des humeurs.

Reste que les travaux cités ici confirment la prise en compte de nouvelles problématiques dans la « scientification » de la recherche médicale :

- la mise en œuvre d'essais préliminaires sur les animaux (Teissier),
- La prise en compte des mesures biochimiques : urémie, albuminurie (Jacquet)
- La mise en évidence d'un effet hypertenseur de la sécrétion rénale (Long) qui sera attribué à une nouvelle hormone la « rénine ».

-(b)- Les aspects thérapeutiques de la rénothérapie

Pour Teissier (1904, p 38), cette opothérapie est efficace si les phénomènes urémiques traités sont « *dus à une brusque suspension de l'activité rénale [...en ce cas] c'est un excellent moyen d'attente* » et la méthode la plus active est, alors, l'injection sous - cutanée de sérum de veine rénale, qui - bien que n'étant pas de pratique courante - ne présente pas de difficultés insurmontables « *étant donné la multiplication des établissements sérothérapiques*¹³⁸⁵ ».

A défaut de sérothérapie, on peut utiliser l'extrait glycéринé (**rénine**¹³⁸⁶, **aussi néphrine**) ou « *l'opothérapie totale* » (cf supra) dont on a pu noter les effets modérateurs sur les symptômes urémiques les plus pénibles, et de plus, dans quelques cas : « *on aura la satisfaction d'assister à la disparition complète des accidents et au rétablissement du malade* ».

Dans des cas particuliers comme la néphrite épithéliale, on peut prescrire au patient une cure de 10 à 15 j tous les deux mois d'injection de néphrine voire en cas de manque (de cet extrait) de liquide orchitique¹³⁸⁷ dont on a pu noter un effet positif sur la maladie de Bright (urémie) ou autres.

Plus généralement, malgré une large diffusion en Europe, l'opothérapie rénale n'aurait pas ou

1892), on lit : « *RÉCREMENTITIEL [...]* HUMEURS et SÉCRÉTIONS RÉCRÉMENTITIELLES, *Les sécrétions qui, ne renfermant pas de principes nuisibles à l'organismc, peuvent y séjourner longtemps, ou doivent même être résorbées complètement, si elles renferment des principes dont l'organisme ne saurait sans danger être appauvri (par opposition aux humeurs excrémentitielles [...]) Parmi les humeurs récrémentitielles: les unes sont permanentes comme les sérosités, l'humeur aqueuse de l'œil, le liquide céphalorachidien, la synovie, etc. [...] les autres sont sécrétées d'une manière plus ou moins inter mittente et servent soit aux fonctions de digestion (salire, etc.), soit aux fonctions de génération (sperme, etc.)* ». Dans le même Dictionnaire, on pourra lire avec intérêt les articles « Glande » :

<http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k215512n/f739.image.r=Glande.langFR>
et sécrétion : <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k215512n/f1534.image.r=s%C3%A9cr%C3%A9tion.langFR>

¹³⁸⁵ Sur la sérothérapie rénale, voir encadré supra. La remarque de Teissier confirme l'essor de la sérothérapie à cette époque.

¹³⁸⁶ Désigne ici un extrait de rein, à ne pas confondre avec l'extrait isolé par R. Tigerstedt.

¹³⁸⁷ On en revient au liquide universel ou à tout faire de Brown-Séguard.

guère d'effet curateur sur les patients affectés de troubles rénaux mais serait un adjuvant, parfois puissant, à prendre en compte pour le traitement mais ce point de vue assez restrictif de Teissier est quelquefois contestée ce qui, compte tenu de la diversité des conditions opératoires tant pour l'organe prélevé que pour l'extrait utilisé n'est pas pour nous surprendre.

Cependant, quelques années, après Teissier, Carnot (1910, p 271), s'il écrit que l'extrait rénal, le sérum de veine rénale (et plus généralement la rénothérapie) constituent : « *un excellent moyen d'attente dans l'intoxication urémique* » et permettent d'obtenir, dans certains cas, de « *remarquables succès, s'il existe une tendance à la guérison spontanée* » doit reconnaître, néanmoins, qu'on observe beaucoup d'échecs.

III-4 Médication surrénale

III-4-1 Le cadre historique : des petites glandes d'une si grande importance

« Inventées » par l'anatomiste italien B. Eustachi¹³⁸⁸, ce n'est qu'en 1805 que Cuvier distingue les deux zones de ces glandes : zone corticale (qui l'entoure) et médullaire (centrale ou profonde) dont le rôle est totalement ignoré¹³⁸⁹ et ce n'est que cinquante ans plus tard, vers 1852 - 1866 que les anatomistes européens s'accorderont sur une distinction claire entre ces deux zones de la glande surrénale dont la fonction sécrétoire sera, alors, « énoncée » (1852) par H. Frey¹³⁹⁰. Toujours à cette époque, le 15 mars 1849, Th. Addison¹³⁹¹, présente, à Londres sa première communication sur « *l'anémie, maladie des capsules surrénales* » suivi en **1855** de sa célèbre communication sur la « *Maladie bronzée* ¹³⁹² » (citées par Hazard) qui sera refusée par la « *Société de Médecine et de Chirurgie* » de Londres et qu'il devra faire imprimer lui - même.

Malgré sa diffusion en Grande-Bretagne, ce travail y reste méconnu et, une fois n'est pas coutume, c'est A. Trousseau qui en assurera la promotion en France la même année, en y

¹³⁸⁸ Sur Bartholomeo Eustachio ou Eustacchio (1510-1594), qui identifia également la trompe d'Eustache, voir BC1963.

¹³⁸⁹ Malgré quelques tentatives comme le concours organisé en 1718 à Bordeaux et dont Montesquieu - qui est rapporteur - ne peut que constater l'échec. Sur Montesquieu (1689-1715), voir, p.ex. l' « *Encyclopédie Larousse* ».

¹³⁹⁰ Voir, Carpenter, W. B. et Frey, H : « *l'Encyclopédie d'Anatomie et de Physiologie* » cité in Hazard, 1995. Sur « Heinrich » Frey (1822-1890), professeur à Zurich, voir BIUM.

¹³⁹¹ Sur Thomas Addison (1793-1860), voir ANNEXE Biographique.

¹³⁹² Où Addison fait le lien entre la pigmentation de la peau et les lésions capsulaires, sur 11 cas.

adjoignant ces deux propres observations, sur des patients « bronzés » tuberculeux et dont, pour un cas, les lésions tuberculeuses surrénales avaient été repérées par un certain Brown-Séquard¹³⁹³.

Si la question de savoir laquelle des zones corticale ou médullaire est essentielle à la survie, est, à l'époque, longuement débattue, elle ne sera tranchée que dans les années 1913-1923 où des expérimentateurs démontreront le caractère vital de la zone corticale (Hazard, 1995).

Néanmoins, et pour ce qui concerne la préparation des extraits surrénaux, auxquels nous nous intéresserons, c'est le physiologiste et neurologue A. Vulpian¹³⁹⁴ qui aurait découvert dès 1856 l'adrénaline dans la zone médullo-surrénale, selon Chast (2002, p 117), ce qui laisse entendre qu'alors, on savait séparer ces deux zones mais ce produit actif ne sera isolé par J. Takamine qu'en **1901**, puis considéré, par la suite, comme une hormone

III-4-2 Physiologie des surrénales et propriétés de leur sécrétion

Malgré les observations d'Addison (1855) et les travaux de Brown-Séquard (1856) sur ces glandes qui « *coiffent les reins à la manière d'un bonnet phrygien* ¹³⁹⁵ », on ne connaît guère le rôle des extraits et de leurs « principes » d'autant que les auteurs français ne semblent guère faire la différence entre ceux du cortex surrénal¹³⁹⁶ et de la zone médullaire dont des chercheurs anglo-saxons ont extrait l'adrénaline/ épinéphrine (vasoconstricteur) vers **1895/97** (Chast, id, p.118).qu'ils utilisent comme « *garrot chimique* », en adjonction avec des « *anesthésiques locaux* » comme la cocaïne pour en améliorer les performances lors de certaines anesthésies (voir aussi Hallot, 1897).

-(a)- Notion sur physiologie des glandes surrénales

Le rôle vital de ces glandes amène certains auteurs à supposer qu'elles sécrètent un antipoison au toxique circulant « normalement » dans le sang mais, comme pour le rein¹³⁹⁷, l'on peut se demander si l'extrait (dont on a montré, par ailleurs, l'action très nettement vaso-

¹³⁹³ C'est, en effet, en 1856 que Brown-Séquard présente à l'Académie des Sciences son mémoire sur la mort des animaux décapsulés (voir infra) mais ses résultats seront contestés notamment parceque, dans certaines conditions, des animaux peuvent développer des glandes accessoires ce qui perturbe les résultats des essais.

¹³⁹⁴ Sur Edme Félix ALFRED Vulpian (1826-1887), voir BC1963.

¹³⁹⁵ Robin (1898), voir aussi Martineau, Louis. *De la Maladie D'Addison*, th. Med. : Paris : 1863.

¹³⁹⁶ Dont les principes actifs (« corticoïdes ») ne seront isolés qu'au milieu des années 1930 (Chast, op cité, p.68)

¹³⁹⁷ Voir § « rein » où cette problématique est évoquée.

constrictrice¹³⁹⁸) d'une cellule surrénale morte - telle que celles que l'on recueille lors du processus d'extraction - conserve ce pouvoir antitoxique¹³⁹⁹ ou si ce pouvoir s'exerce uniquement dans une cellule vivante (GC1898, p 31).

-(b)- Propriétés du principe « anti-toxique »

Si avec Brown-Séguard, Hallot (1897) considère que la sécrétion surrénale est « *l'une des plus importantes de l'économie* », ce sont les travaux d'Abelous¹⁴⁰⁰ et Langlois (1892) qui en ont montré les principales propriétés - en particulier le rôle **antitoxique**¹⁴⁰¹ - et l'influence sur le système circulatoire.

Par contre, la détermination des seuils de toxicité de l'extrait se heurte à l'inconstance des résultats, dus à la diversité des méthodes d'obtention, à la multiplicité des voies d'administration¹⁴⁰² voire à l'ambiguïté de la notion d'extrait.

Dans ces conditions, Hallot peut écrire que l'opothérapie surrénale est « *à peu près condamnée à l'impuissance [...tant] qu'on aura pas séparé les principes TONIQUES et TOXIQUES unis dans l'extrait capsulaire* »¹⁴⁰³.

-(c)- L'extrait a-t-il un pouvoir enzymatique ?

Divers essais conduits par Hallot (1897, p 37) l'amène à supposer que l'extrait de glande

¹³⁹⁸ Les travaux (1895) d'Oliver et Schaefer/Schäfer ont bien montré l'activité vaso-constrictrice d'un extrait surrénalien. Sur George Oliver (1841-1915), voir note supra; sur E. A. Schaefer/Schäfer (1850-1935), voir Borell (1978).

¹³⁹⁹ Comme le rapporte Hillemand, 1899, deux ans plus tard, Brown-Séguard montre que « *la transfusion du sang d'un animal sain à un animal décapsulé à l'agonie peut le ramener à la vie [...] et à l'inverse le sang d'un animal décapsulé et à l'agonie est toxique pour un animal sain [...transfusé]* ». On peut donc en déduire que les surrénales ont un rôle antitoxique vis-à-vis de « *la substance toxique - résultant de la suppression des glandes - qui se rapprocherait de la Névrine et aurait des propriétés curarisantes* » (id). La **Névrine (choline ou neurine)** de formule « Az [(CH₃)₃ (C₂H₄,OH)OH] » est l'hydrate (triméthyl)hydroxyéthylène ammonium que Strecker a retiré de la bile de porc ou de bœuf, elle n'existe pas à l'état libre dans l'organisme mais s'obtient par décomposition de la lécithine (Engel, 1888, p 542), voir aussi Dechambre (1892). Sur Rodolphe Engel (1850-1916), voir notule BNF.

¹⁴⁰⁰ Sur Jacques Emile Abelous (1864-1940), voir ANNEXE Biographique.

¹⁴⁰¹ Comme le rappelle Dupaigne (1896), les extraits de foie et de surrénales injectés à des animaux diminuent la toxicité de la nicotine et de l'atropine, aussi bien *in vivo* qu'*in vitro*.

¹⁴⁰² Divers essais portant sur la toxicité des dits extraits surrénaux montrent que les extraits glycerinés sont parmi les plus toxiques des « extraits organiques » (Dupaigne, 1898). Selon les propres essais de Hallot (1897, p.25), la toxicité varie selon la voie: 0,5 - 1 cm³ d'extrait glyceriné de capsules surrénales **entières** de bœuf, dilué par un égal volume d'eau, injecté par voie intra - veineuse chez un lapin entraîne la mort de l'animal en une dizaine de minutes, mais ce même extrait est beaucoup moins toxique par voie sous-cutanée et cette toxicité est aussi diminuée sous l'effet de la chaleur. On sait maintenant que ce phénomène est normal, mais il n'était sans doute, pas perçu comme tel à l'époque.

¹⁴⁰³ Ce qui corrobore l'opinion de Dupaigne (1896) que les procédés d'extraction donnent des résultats inconstants et « *les productions [de la glande] organe énigmatique* », complexes.

surrénale contient une substance chromogène, non identifiée dont les réactions colorées sont analogues à celles qui caractérisent la pyrocatechine (un diphénol) mais dont tant l'effet « *sphygmogénisant* » (agissant sur la pression sanguine) que l'effet toxique sont bien différents. Cette substance (complexe avec la pyrocatechine ?) pourrait être proche de la sphygmogénine dont on peut supposer qu'elle présente un caractère de ferment soluble¹⁴⁰⁴

III-4-3 Préparations des extraits surrénaux

Le flou des connaissances sur les surrénales retentit non seulement sur ce qu'écrivent les auteurs concernant le mode de préparation des extraits qu'ils utilisent¹⁴⁰⁵ mais aussi sur les solvants utilisés pour les macérations car le principe actif retiré varie avec le solvant, ce que Dupaigne (1898) semble être un des rares auteurs à signaler¹⁴⁰⁶.

-(a)- Les ambiguïtés de l'extrait de glande surrénales

Comme le rappelle Hillemand,(1899, p 28), certains essais tendent à préciser l'action de l'extrait glandulaire selon la nature de l'extractum (milieu d'extraction); ainsi **l'extrait total** de glande, administré en injection intraveineuse, augmenterait la **contractilité** des tissus musculaires et surtout ceux du cœur et des vaisseaux; par contre, les expériences de Brown-Séquard montrent que l'injection **d'extrait aqueux** de capsules surrénales à des animaux décapsulés entraîne une survie prolongée et la suppression des phénomènes convulsifs.

Se pose, dès lors, la question du rapport entre le suc glandulaire - du moins la substance qu'il contient - et les principes toxiques qui s'accumulent dans le sang des animaux décapsulés. Sont-ils identiques ou antagonistes, pour reprendre des termes actuels ? En effet, pour plusieurs expérimentateurs, cités par Hillemand (id), cette substance - contrairement au principe précédent, ne serait pas curarisante¹⁴⁰⁷.

¹⁴⁰⁴ Cette sphygmogénine, mise en évidence par Frankel en 1896, est très proche, entre autres, de l'épinephrine d'Abel (1896), cité in Luciani, Luigi : « *Human physiology* », vol. 2 [1913 ?]. Selon Hallot, la sphygmogénine serait une zymase (ferment soluble) puisque l'effet produit par injection de la substance n'est pas proportionnel au poids (ce qui caractérise une réaction catalytique) de la substance injectée et serait à la base de l'effet sur la pression sanguine de l'extrait surrénalien. Sur John J. Abel (1857-1938), voir, p ex, BC1963.

¹⁴⁰⁵ Dupaigne (1896) est un des rares auteurs à mentionner les différences d'activité entre les extraits de la zone médullaire et ceux de la zone corticale.

¹⁴⁰⁶ En rapportant que des travaux ont révélé des différences entre les extraits selon le solvant utilisé : ainsi l'alcool dissout une substance paralysante et mortelle alors qu'il précipite d'un extrait glyciné, une substance **vasomotrice**.

¹⁴⁰⁷ On peut considérer que cette « confusion expérimentale » tient à trois points : (a) la persistance de la problématique de « l'antitoxique » déjà mentionnée; (b) le fait que la nature de l'extractum - extrait dit « total », extrait aqueux, glyciné n'est pas pris en compte, alors qu'évidemment - d'un point de vue contemporain - la nature et l'activité des principes extraits en dépend ; (c) les deux zones des glandes ne sont pas encore bien distinguées.

En résumé, les capsules surrénales produisent une sécrétion interne qui augmente la contractilité musculaire, « excite » (active) la « nutrition » et détruit ou neutralise certains poisons, ce qui justifie le traitement opothérapique dans le traitement de la maladie d'Addison.

-(b)- Préparation et administration des différents extraits surrénaux

On peut préparer des extraits glycinés ou mixtes, des extraits aqueux ou des extraits secs :

-Pour les extraits glycinés ou mixtes surrénaux, outre la méthode de Brown-Séguard¹⁴⁰⁸, on peut utiliser une bouillie (Hémet, 1898, p 69), un extrait hydro-glyciné préparé à partir de surrénales de veau de Robin (1898)¹⁴⁰⁹ ou un extrait glyciné de glandes de bœuf avec une ébullition intermédiaire pour éliminer les albuminoïdes¹⁴¹⁰ (Hallot, 1897).

-Pour les **extraits aqueux surrénaux**, on traite 0,8 g de glandes par 10 g d'eau bouillie salée à 7%0 puis on filtre; l'injection intraveineuse du liquide obtenu augmente la tension (Langlois)¹⁴¹¹, par contre son injection sous-cutanée (hypodermique) n'a aucun effet (cité in Robin, p 12).

-Pour préparer les **extraits secs**, les capsules de bœuf mondées sont étuvées ou desséchées au bain-marie sans dépasser 70° C. puis pulvérisées (encore humides) au mortier ou au moulin à café turc (sic) en préférant une granulation grossière. Cet « extrait », qui est en fait de la poudre de glande « totale », se conserve, quasi indéfiniment en flacons bouchés, surtout s'il a subi, avant conditionnement, un dégraissage au chloroforme ou à la « benzine » (Hallot (1897, p 32).

A la suite d'une expérience ayant montré que l'extrait surréalien conserve ses propriétés

¹⁴⁰⁸ 10 g de surrénales sont mis à macérer dans 10 g de glycérine et le tout est additionné de 5 g d'eau salée à 2,5 % avant filtration.

¹⁴⁰⁹ La glande fraîche est recueillie dans une solution de sublimé - sans doute le chlorure mercurique, antiseptique (voir DC, MI) - au 1/1000, puis découpée (on opère en milieu stérile) en fragments d'une dizaine de grammes qui sont mis à macérer 24 h dans un poids équivalent de glycérine ; après ajout de 20 g de solution saline à 7/1000, le tout est filtré : on recueille alors un extrait hydro- glyciné. Ce suc surréal se conserve deux mois selon Robin.

¹⁴¹⁰ Le choix du bœuf est parfois contesté : ainsi Hémet (1898, p.67) estime que ces glandes sont souvent lésées ; en outre il attire l'attention sur le fait que les doses admissibles pour le traitement peuvent dépendre de l'espèce animale retenue. Les glandes prélevées dans des conditions adéquates, puis dégraissées, sont divisées aux ciseaux et mises à macérer 24 h dans leurs poids de glycérine, puis filtrées sur toile. Le filtrat est alors soit évaporé à basse température, soit dilué par un nouvel ajout poids pour poids (de l'organe recueilli) de glycérine ; le liquide glyciné est alors porté quelques minutes à 100° C. puis filtré dans des conditions antiseptiques pour éliminer les matières albuminoïdes coagulées. La liqueur obtenue est ensuite conditionnée en ampoules stérilisées et doit être diluée à l'eau bouillie au moment de l'emploi (Hallot, 1897).

après digestion artificielle on peut donc traiter les addisoniens par ingestion de glandes fraîches, en augmentant progressivement les doses jusqu'à 3 ou 5 g/jour, avec des résultats favorables et encourageants alors que les traitements par injections¹⁴¹² ou par greffe ont montré la toxicité de ces organes (Mossé, 1898).

L'administration des extraits surrénaux par injections, comporte un risque infectieux qui ne semble toujours pas maîtrisé, d'autant que, la méthode de d'Arsonval (voir supra) qui oblige à mettre en œuvre du gaz carbonique liquéfié, à l'aide d'un appareillage complexe n'est « à la portée [que] des seuls laboratoires pourvus de crédits important », (Hallot, op. cité, p. 37) crédits qui manquent toujours dans la recherche publique...

III-4-4 Opothérapie surrénale et maladie d'Addison : justification et travaux

III-4-4-A L'intoxication addisonienne et ses origines

L'origine de cette « *maladie bronzée* » demeure obscure et deux théories s'affrontent : l'une qui invoque une origine « *capsulaire* » et l'autre, « *nerveuse* » qui, selon J. Dupaigne (1896, p.9)¹⁴¹³ semblerait l'emporter, alors que lui-même semble partisan de la théorie de l'intoxication...

Dans le cas de l'hypothèse capsulaire¹⁴¹⁴, plusieurs conceptions s'opposent : pour Brown-Séquard, les capsules sécrètent une substance contrariant l'action « *pigmentogène* » de « l'économie », ce qui expliquerait le teint des malades si la sécrétion est insuffisante (conception erronée, selon Dupaigne) alors qu'Hallot (1897) évoque le caractère « *chromogène* » de l'extrait surrénale sans préciser la relation avec la coloration cutanée du patient.

¹⁴¹¹ On peut penser que cette méthode d'extraction aqueuse a permis de recueillir l'adrénaline comme principe actif. Sur Jean Paul Langlois (1862-1923), voir BC1963.

¹⁴¹² Cette digestion artificielle est le traitement in vitro de la glande par du suc gastrique ou un mélange pepsine+acide chlorhydrique. Pour l'administration de glandes fraîches, les capsules (glandes) de veau, ou d'autres animaux très jeunes, sont coupées en deux et raclées, la pulpe fraîche obtenue est administrée en bouillon, purée, ou avec du pain azyme. Mossé (1898) rappelle ici que, d'une façon générale, les travaux de Brown-Séquard et d'Arsonval ont montré que les injections intraveineuses d'extraits d'organes provoquent aussi des lésions anatomiques et des altérations plus ou moins graves de santé. Il faut donc conduire le traitement de façon discontinue et ajuster les doses en fonction de l'activité de l'extrait.

¹⁴¹³ Sur Jean Marie Victor Dupaigne (1870-1926), voir le lien :

<http://gw2.geneanet.org/jldupaigne?lang=fr;p=jean+marie+victor;n=dupaigne> (23/03/13).

¹⁴¹⁴ Les travaux d'A. Pettit : « *Recherches sur les capsules surrénales* », Paris : F. Alcan, 1896 montrent que la capsule surrénale est bien une glande « *siège de phénomènes sécrétoires se traduisant dans le processus histologique* » et qui prend place dans la série des « *glandes closes* » à côté du corps thyroïde (cité in Dupaigne). Sur Auguste PETTIT (1869-1939), voir <http://www.pasteur.fr/infosci/archives/pet0.html> (23/03/13).

Dupaigne (1896, p 57) parle, lui, d'une « intoxication Addisonienne »¹⁴¹⁵ due à l'arrêt ou à ce l'insuffisance de la sécrétion antitoxique surrénale qui se traduit, outre la spectaculaire pigmentation de la peau ou **méladermie** (qui lui a donné son nom de : « *maladie bronzée* »), par des symptômes proches de ceux de l'anémie comme : un dégoût alimentaire (qui peut aller jusqu'à la non-alimentation), un amaigrissement important, une grande faiblesse, des douleurs diverses mais, surtout, cette intoxication-maladie, où seul le repos peut apporter une rémission¹⁴¹⁶, est mortelle.

Si Dupaigne et d'autres font le lien entre l'insuffisance surrénale dont l'origine est discutée (troubles de l'innervation, tuberculose ou autres) et la maladie d'Addison, les auteurs précisent bien que « *ce n'est pas l'absence des organes qui occasionnent les symptômes, c'est l'absence de leur fonction* », problématique qui se rattache à celle de l'insuffisance ou de l'absence glande qui engendrent des symptômes différents, comme dans le cas de la thyroïde, et fait qu' en réalité, « *il n'y a pas une maladie d'Addison mais des Addisoniens* ».

III-4-4-B L'opothérapie surrénale : une opothérapie controversée

Les résultats obtenus chez les Addisoniens avec l'extrait glandulaire laissent Gilbert & Carnot (1898, p 31) sceptiques sur l'efficacité de cette médication, d'une part, parce que cette maladie peut régresser spontanément chez le patient maintenu au repos et, d'autre part, parce qu'un seul cas de guérison semble avoir été « enregistré » (« *Malade de Béclère*¹⁴¹⁷ » où l'amélioration persiste au moins depuis 5 ans) (dernière publication rapportée) et que les quelques améliorations notées sont passagères .De fait, le plus souvent, le traitement ne donne

¹⁴¹⁵ Pour Robin (1898, p.17) cette maladie atteint surtout l'adulte malade de tuberculose ou atteint d'un cancer qui conserve son intelligence intacte.

¹⁴¹⁶ Mais les symptômes de la maladie réapparaissent à la reprise du travail, en particulier, chez les « ouvriers » (Dupaigne). Dans une problématique de la preuve, évoquée à plusieurs reprises, les médecins ont développé l'usage d'un appareil destiné à mesurer - objectivement - l'intensité de l'effort musculaire : l'**ergographe** (dont Dupaigne publie deux représentations). Selon ce même Dupaigne, chez l'Addisonien, la faiblesse musculaire - mesurée avec ce type d'appareil - est plus grande que chez le « *tuberculeux cachectique* ». On trouvera sur ce lien de la BIUM, la représentation d'un célèbre appareil équivalent : l'ergographe de Mosso : <http://www2.biusante.parisdescartes.fr/livanc/index.Jas?do=page&cote=53034x01&p=119> (Verdier, 1895).. Angelo Mosso (1846-1910), physiologiste italien, a publié plusieurs ouvrages traduits en français, sur la fatigue dont un qui a été plusieurs fois réédités. Sur son œuvre cf : Di Giulio, Camillo & al « Angelo Mosso and muscular fatigue: 116 years after the first congress of physiologists: IUPS commemoration » *Advan. Physiol. Edu.*, 2006 30: 51-57.

¹⁴¹⁷ In « *Ste Med Hosp.*(24/2/98) », cité par Mossé (1898) ; sur Antoine Béclère (1856-1939), voir BC963, BIUM.

aucun résultat¹⁴¹⁸, du moins en France car, selon Cérenville (1898, p 10), - qui affirme également que des troubles attribués à un dysfonctionnement **surrénalien** peuvent disparaître sous l'influence de la **médication thyroïdienne** - certains auteurs anglo-saxons, des deux côtés de l'Atlantique, revendiquent, eux, des succès avec la médication surrénalienne qui reste dangereuse avec deux cas d'accidents toxiques mortels rapportés (Mossé, 1898).

III-4-4-C Quelques travaux sur l'opothérapie surrénale

-(a)- Observations et cas cliniques

Portée par les succès de la médication thyroïdienne, la médication surrénale a été testée dans la « maladie bronzée. » mais, plus difficile à mettre en œuvre, elle y donne des résultats beaucoup moins brillants:

Malgré l'échec des tentatives de greffe et les résultats peu concluants des (rares) travaux antérieurs, probablement liés aux difficultés de mise en œuvre¹⁴¹⁹, Robin 1898, p. 30) fait un nouvel essai¹⁴²⁰ sur un jeune addisonien qu'il traite pendant plusieurs mois par des injections d'extraits surrénaux : le traitement s'avère efficace et le patient paraît en bonne voie de guérison malgré l'arrêt du traitement depuis trois ans.

Au delà de l'intérêt du cas clinique qui tend à démontrer l'efficacité de la médication surrénale, on remarquera le sérieux de Robin qui a pu suivre son patient pendant plusieurs années, ce qui, comme on l'a vu, est tout à fait exceptionnel dans le contexte de l'époque.

Pour Hémet (1898, p.24) la médication surrénale apparaît, aussi comme le seul traitement rationnel de la maladie d'Addison mais il est nécessaire de poursuivre le travail entrepris et ce, plus particulièrement, au niveau de la physiologie de la glande¹⁴²¹.

Du travail de Hémet, nous avons retenu les trois observations (une seule personnelle) d'addisoniens qu'il rapporte mais dont une seule a une issue favorable¹⁴²², ce qui confirme le

¹⁴¹⁸ Dose thérapeutique : 2 à 15 g /jour en glande fraîche ou à doses équivalentes sous forme de poudre ou d'extrait glycélinés (auteur).

¹⁴¹⁹ Robin comme Hémet (1898) estiment que ces échecs sont, au moins pour partie, liés, du fait de leur mode préparation, à la variabilité et à la méconnaissance des propriétés de l'extrait, et à ce qu'on ignore ce que l'on injecte réellement au patient.

¹⁴²⁰ Un résumé de cet unique essai figure sous l'intitulé « *Robin, 1898* » en ANNEXE B1. ■

¹⁴²¹ Ainsi d'expériences en cours quand l'auteur écrit, il résulterait que la zone corticale et la zone médullaire de la glande surrénale n'ont pas les mêmes propriétés.

¹⁴²² Ces observations résumées sous l'intitulé « *Hémet, 1898* » en annexe citée. En fait, pour l'expérimentateur, un second cas a une issue favorable, car le traitement a bien permis à la patiente de quitter le service où elle était hospitalisée mais celle-ci est décédée de crises convulsives sans relation avec la maladie d'Addison, faute

peu d'efficacité de la méthode dans cette affection.

-(b)- Un parallèle médication thyroïdienne et surrénale

Les succès du traitement thyroïdien - LA référence de l'opothérapie - et l'insuccès de la médication surrénale amène Robin (id, p 42) à développer un parallèle entre maladie d'Addison et myxœdème, maladie « **localisée** » due uniquement à l'absence ou à une lésion de la glande thyroïde et non « reliée » à d'autres organiques ou fonctionnelles, alors que, la maladie d'Addison serait une sorte « **d'épiphénomène** » apparu au cours d'une autre maladie gravissime.

« Les temps de réponse » aux traitements sont différents : dans le myxœdème l'amélioration est immédiate et les troubles réapparaissent à l'arrêt du traitement alors que dans la maladie d'Addison, l'amélioration ne commence qu'après deux mois de traitement mais les troubles ne sont pas réapparus trois ans après l'arrêt de la médication (voir supra).

Pour expliquer ces différences de mode d'action, Robien estime que, chez l'Addisonien, on observerait une sorte d'activation de la partie restée saine des glandes surrénales, p. ex. sous forme d'une hypertrophie fonctionnelle alors que ce n'est pas le cas avec la thyroïde¹⁴²³.

Mais ce comparatif n'apparaît finalement que comme une simple construction intellectuelle car Robin (1898, p 63), pris de doute, révisé son diagnostic et son patient se transforme en tuberculeux, ce qui permet à l'auteur de conclure que la médication surrénale est légitime dans un tel cas¹⁴²⁴.

III-4-5 Quelques autres applications de l'opothérapie surrénale

En dehors de la maladie d'Addison, on note quelques autres essais de médication surrénale :

-Dans l'oculistique, ce sont les travaux de W. H. Bates (1896) aux Etats-Unis qui ont ouvert la voie avec l'emploi d'extraits aqueux mais les effets rapportés sont, semble-t-il, beaucoup moins nets en France, avec certes des résultats positifs obtenus par Hallot (1897)¹⁴²⁵ mais aussi des échecs comme dans le traitement de l'iritis (inflammation de l'iris).

d'avoir suivi le traitement approprié. Dans ce cas le médecin a aussi « trompé » la patiente pour mettre en évidence un éventuel effet de suggestion.

¹⁴²³ Mais, bien sûr, on sait maintenant que cette hypertrophie se traduit par une autre maladie : celle de Basedow..

¹⁴²⁴ En fait, c'est vraisemblablement la tuberculose qui est à l'origine de l'atteinte surrénale observée par Robin (voir Hazard, op cité).

¹⁴²⁵ Comme Bates, Hallot (id., p.34) utilise un « extrait aqueux » mais il le prépare selon sa propre méthode : la poudre surrénale (voir supra) est mise à macérer 4 h dans 4 volume d'eau puis à nouveau dans 2 volumes d'eau. Les liqueurs réunies sont filtrées et évaporées à siccité à une température inférieure à 40° C. Le « résidu »

-**Le diabète insipide** répondrait, aussi, au traitement comme le montre le cas d'une femme de 39 ans, dont l'état diabétique s'est amélioré avec la prise pendant six jours de tablettes de poudre de surrénales desséchées (« *BMJ* » cité in Bongrand (1897, p 34).

-Enfin, l'extrait surrénalien peut être employé et comme **astrigent et hémostatique**.

III-4-6 Médication surrénale : Bilan et perspectives

III-4-6-A- les années 1890-1900

Si comme le pense Dupaigne (1896), l'opothérapie paraît promise à un bel avenir, l'opothérapie surrénale, quant à elle, tâtonne : faute d'avoir pu ou su consacrer suffisamment de travaux à l'identification des sécrétions surrénales, les essais de traitement par les extraits glycélinés et aqueux glandulaires (dont les propriétés se révéleront divergentes) ne peuvent guère être concluants même sur des systèmes relativement autonomes comme le système oculaire et les échecs (insuccès) l'emportent sur les améliorations.

Cependant, un expérimentateur comme Hallot (1897) énonce correctement les propriétés d'un « extrait surrénalien » bien préparé : « élévateur » de la pression sanguine, vasoconstricteur périphérique qui pourrait correspondre à celle du principe actif de la zone médullaire alors que d'autres propriétés comme le caractère chromogène se révéleront erroné ; ce même auteur pointe justement l'emploi d'extraits comme hémostatique ou adjuvant de l'anesthésie cocaïnique,

Une telle situation n'est guère surprenante car, à l'époque, hormis le rôle « vital » des glandes et le lien entre leurs lésions et la maladie d'Addison, on ne sait rien de leur rôle physiologique alors qu'il s'avérera que ces capsules sont de véritables usines à hormones dont le fonctionnement ne commencera à être élucidé que dans les années 1930-40 (cf. Hazard, 1995). De plus, faute d'avoir bien séparé les zones médullaire et corticale, les extraits « corticaux » surrénaux seront très longtemps contaminés par l'adrénaline (et la noradrénaline) ce qui en empêchera l'utilisation thérapeutique.

(noble) se conserve en flacons bouchés et peut servir à la préparation de toute forme galénique née de « *l'imagination fertile* » **du prescripteur**. Pour sa part Hallot utilise un collyre dosé au 1/20 et un extrait sec (E. S.) pour la clinique avec la correspondance suivante : 0,05 g d'E. G. équivalent à 0,5 g de E. S. et à 2,5 g de glande fraîche. Quelque peu paradoxalement, Hallot dit utiliser un extrait glycéliné (E.G.) pour les études de physiologie. Ainsi une jeune femme (33 ans) atteinte de kératite (inflammation de la cornée) récidivante est guérie en quelques jours.

III-4-6-B les années 1900-1910 et la découverte de l'adrénaline

Désormais bien différenciée de l'opothérapie rénale, la médication surrénale prend son essor avec la découverte de l'adrénaline (Suprarénine®, épinéphrine) dans la zone médullaire (dont on a identifié le lien avec le système nerveux dit sympathique), par Takamine¹⁴²⁶ mais on ignorera encore longtemps le rôle joué par la zone corticale pourtant bien identifiée.

Une rareté française : la naissance « chimique » d'un médicament

Sous un aspect anodin, l'apparition en France d'un médicaments comme la Suprarénine®¹⁴²⁷, relève d'un parcours assez exceptionnel qui mérite qu'on s'y arrête un instant : en effet, si celle-ci est proposée, tout à fait normalement par un pharmacien, sans doute, « ordinaire » de Creil, E. Duputel¹⁴²⁸, une courte recherche bibliographique tend à montrer que ce dernier agit, en réalité, pour le compte de la *Compagnie Parisienne de Couleurs d'Aniline*, société à capitaux germaniques, filiale de la grande firme allemande Hoechst¹⁴²⁹ et qui sera mise sous séquestre au début de la première guerre mondiale. Ce rare type de relations entre les industries chimiques et pharmaceutiques s'explique ici par la nature synthétique du produit concerné.

-(a)- Adrénaline : le paradigme naturel – synthétique

-adrénaline extractive : au-delà de ces propriétés largement évoquées précédemment, c'est surtout son mode de préparation (repris de G Bertrand¹⁴³⁰ in Carnot, 1910, p 450.) qui retiendra notre attention, car il illustre, dans un cas simple, les difficultés d'isolement des principes actifs « opothérapiques » : la fabrication se fait à l'abri de l'air (dans une boîte sous CO₂) pour éviter l'action des ferments destructeurs et consiste à : « *extraire la base par*

¹⁴²⁶ Sur Jokichi Takamine (1854-1922, BC 1963), biochimiste et industriel, voir, p ex Encycl. Brit.

¹⁴²⁷ Voir Anonyme, 1910a, Duputel, 1910.

¹⁴²⁸ On trouve in Blum, Armand « *Traitement et hygiène de la bouche et des dents : dentition permanente* » Besançon, impr. de Dodivers (1912) une publicité pour les produits de E. Duputel, Pharmacien à Creil., lien : <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k6454560s/f27.image.r=E%20Duputel.langFR> (27/07/13)

¹⁴²⁹ On trouve sur le CCFr une dizaine de références comportant les termes *Compagnie Parisienne de Couleurs d'Aniline* dans le titre ou comme co-auteur comme p. ex celle que nous référençons anonyme 1897 consacré aux productions pharmaceutiques de la firme aussi citée in Turgan [sd]. Les liens entre les deux firmes sont attestés dans la notice du CCFr consacrée à l'opus de Hoechst-Aktiengesellschaft « *Manuel de la teinture de la laine*, [Publication] : « Hoechst-sur-le-Main : Farbwerke vorm. Meister Lucius & Brüning ; Paris, 9 rue du Fg. Poissonnière, « 75010 (suc) » : concessionnaire pour la France, Compagnie parisienne de couleurs d'aniline» 1910 » ; voir aussi le lien anonyme : « Le Tramblay » : http://le-tremblay-de-creil.pagesperso-orange.fr/path/presentation_generale/150%20ans%20histoire.htm (27/07/13). La mise sous séquestre est signalée in : Lefebvre Thierry. « Le Professeur Auguste Béhal et l'Office des Produits chimiques et pharmaceutiques (1914-1918) ». *RHP*, 1993, [81e année], N. 296. pp. 71-77.

¹⁴³⁰ Sur Gabriel Bertrand (1867-1962), voir Lestel, 2008.

l'acide oxalique en solution alcoolique, distiller l'alcool puis déféquer la liqueur concentrée par l'acétate de plomb, puis précipiter par l'acétate de plomb la liqueur filtrée avant de la concentrer à nouveau » : Cent dix huit kg de glandes surrénales (prélevées sur 3900 chevaux) permettent d'obtenir 125 g d'adrénaline pure lévogyre (rendement env.1/1000)¹⁴³¹.

-adrénaline synthétique : on peut préparer un dérivé racémique (mélange d'isomères optiques) ou le composé lévogyre qui est beaucoup plus actif que le dérivé dextrogyre (Carnot, op cité)

-propriétés physiologiques : les méthodes usuelles ont permis de déterminer la toxicité, les effets sur le cœur, les vaisseaux, les fibres musculaires lisses, l'œil, la respiration, certaines glandes, la nutrition (glycosurie adrénalique) et la plus part de ces effets pourraient être mises à profit en thérapeutique.

-(b)-Mode d'administration

Il est préférable d'administrer la glande fraîche à des doses de 2 à 3 g/j (équivalent à 2-5 mg de poudre), ou en poudre car les extraits perdent de leur efficacité lors de leur préparation. Par contre, on peut utiliser le chlorhydrate d'adrénaline sous forme de solution au 1/1000 comme le propose la firme Parke-Davis¹⁴³².

-(c)-Les utilisations thérapeutiques

Basées sur les remarquables propriétés de l'adrénaline, ses applications se répartissent, selon Carnot (op cité, p, 476) en deux catégories :

-les applications locales : **oto-rhino-laryngologie** (épistaxis, fièvre des foins, **ophtalmologie** (glaucome, yeux rouges¹⁴³³), **urologie** (hémostatique, décongestif, ou adjuvant), aussi gynécologie, odontologie, dermatologie, hémorroïdes, brûlures d'estomac.

-les applications à distance : si les résultats ne sont guère favorables dans les insuffisances capsulaires comme la maladie d'Addison (voir supra), on a rapporté un cas favorable dans la maladie de Recklinghausen¹⁴³⁴, mais les applications de l'adrénaline concernent aussi : les hémorragies,, les maladies de cœur (1 cas, 1 guérison), le tabès (résultat favorable), l'ostéomalacie (résultats remarquables mais inexplicés), la consolidation osseuse

¹⁴³¹ On peut imaginer la dextérité nécessaire aux (bio) chimistes de l'époque pour réaliser de telles opérations (sans parler des difficultés d'approvisionnement) et le coût de l'adrénaline ainsi obtenue !

¹⁴³² Sur les débuts de cette firme, désormais intégré au groupe Pfizer, voir Blondeau, 1998 et Wikipedia.

¹⁴³³ Permet aux jeunes filles dansantes de conserver la fraîcheur de leurs yeux....

¹⁴³⁴ On trouvera une description postérieure de cette affection (neurofibromatose) in Galtier-Boissière : « *Larousse médical [...]* » (1924) où l'auteur du notule reconnaît qu'il n'y a pas de traitement. Sur Friedrich von Recklinghausen (1833- 1910, BC1963), voir, p ex « Whonamedit ».

(favorable), le collapsus et le shock¹⁴³⁵ (résultats très favorables, le plus efficace de tous), l'adynamie (infections et intoxications, résultats surprenants).

¹⁴³⁵ Il s'agit probablement d'un choc nerveux, voir <http://www2.biusante.parisdescartes.fr/livanc/index.las?dico=dico&cote=269035&chapitre=choc&p=2&do=pag> (27/07/12).

IV- Les autres opothérapies glandulaires

Nous examinerons ici les autres médications glandulaires utilisées à l'époque sans qu'elles soient classées clairement en glandes « vivifiantes » ou « antitoxiques ».

IV-1 Médication orchidienne

Inscrite dans une traduction historique¹⁴³⁶, la médication orchidienne, lancée – et avec quel bruit - par Brown-Séguard¹⁴³⁷ vise à suppléer les défaillances sécrétoires du testicule dont les propriétés physiologiques sont connues grâce à « *la méthode des corrélations*¹⁴³⁸ » et dont « **l'hypothèse primordiale** » est que les organes génitaux agissent sur l'organisme entier : la castration conduit à l'infantilisme, alors que l'atrophie sénile du testicule conduit à la « *dépression* » des fonctions intellectuelles et physiques ; néanmoins, malgré le rapport de « *faits incontestables mais complexes, les résultats de l'opothérapie [testiculaire] ne peuvent entraîner la conviction* » : ainsi, **au plan physiologique**, l'administration d'extraits n'a apporté que « *quelques résultats peu concluants* » alors qu'**au plan clinique** : « *on doit faire une part considérable à la suggestion et à l'action propre excito-médullaire de la glycérine* » (Carnot, 1898) : ainsi, si l'on ne retient que les cas chez les **animaux** et les **déments**, qui ne sont pas soumis à la suggestion, le bilan de la médication orchitique est bien maigre ou

¹⁴³⁶ Dans la Chine ancienne, on administrait des pilules de sperme pour combattre la chlorose des vierges, alors qu'en France, on a longtemps affirmé qu'une vierge chlorotique guérissait par le mariage (Carnot, 1910 et ce travail). On trouvera quelques commentaires (1900) sur la médecine chinoise in « *la chronique médicale [...]* » 1900, n° 07, Paris en ligne sur Medic@ (BIUM).

¹⁴³⁷ Pour Carnot (1898), Brown-Séguard apparaît comme le véritable initiateur de l'opothérapie, lequel a eu « *d'autant plus de mérite à baser, sur ce cas, sa théorie [...que] l'extrait était mal choisi* Comme quoi des théories fausses peuvent déboucher sur de véritables découvertes...

¹⁴³⁸ Ce point a été longuement développé dans ce travail et nous n'y reviendrons pas sauf pour mentionner les deux mémoires d'A. Mattei (« De la résorption de la liqueur séminale et de son action excitante, tonique chez l'homme comme chez la femme » in : *L'obstétrique*, 1880, n° 4, pp 86-105) sur la résorption et l'action tonique et « *excitante chez l'homme et la femme* » du liquide séminal, illustrée par le fait que les Moines trop continents sont gras et bien portants alors que les Religieuses « *à qui n'a pas été fourni ce que les moines ont en excès dépérissent* » (Carnot, 1910). Sur le médecin, Antoine Mattei (1817-1881), voir WBIS. Pour Hillemand (1899), les corrélations entre le développement des testicules et de l'organisme et leur arrêt partiel lors de la castration - qui, pour Brown-Séguard, révèlent une sécrétion interne testiculaires - peuvent s'expliquer, tout aussi bien par des « *synergies héréditaires, assurées par le Système Nerveux* ».

fortement contesté (notamment en Suisse et Allemagne Cerenville, 1898) avec beaucoup de résultats négatifs et seulement quelques effets favorables observés¹⁴³⁹ (GC,1898).

IV-1-1- L'opothérapie testiculaire : travaux et controverses

Star déchue de l'opothérapie, la médication orchitique (orchidienne) hante toujours les textes médicaux, ainsi, en 1895, le Dr Bouffé traite, avec succès, plusieurs cas de « *phlegmasies chroniques* »¹⁴⁴⁰ au niveau bucco-pharyngé, permettant aux patients de retrouver une voix d'une exceptionnelle qualité alors qu'un an plus tard, c'est un médecin italien qui traite quatre cas de maladies nerveuses diverses et n'enregistre qu'un seul échec.

Un peu plus tard, Bongrand (1897, p 11), reprenant une publication antérieure de Serrand (1893), et la complétant, présente une vingtaine de cas¹⁴⁴¹ qui, à l'exception d'un seul, montrent les effets thérapeutiques favorables, aussi bien chez l'homme que chez la femme, de cette quasi « miraculeuse » médication testiculaire dans toutes une série affections d'origine les plus diverses.

Néanmoins, forcé d'admettre le déclin de l'opothérapie testiculaire, Bongrand en trouve une possible explication dans le fait qu'elle nécessite, contrairement à la médication thyroïdienne triomphante « *aussi facile à prescrire qu'un régime alimentaire* » un traitement par injections qui exige plusieurs « manipulations » et beaucoup de précautions, liées à l'asepsie dont la plus contraignante¹⁴⁴² semble être de pouvoir disposer d'une aiguille **personnelle** au malade, ce qui n'allait peut être pas de soi à l'époque.

¹⁴³⁹ Gilbert & Carnot (1898) rapportent le cas peu banal d'une patiente enceinte, dans un état « *déplorable* », porteuse d'un fœtus peu actif, qui fut injectée et put mettre au monde un enfant « *bien vigoureux* ». Ce cas est aussi rapporté par Hillemand (1899) et lui sert d'argument pour déplorer l'abandon total de la médication orchitique. Cerenville (1898), pour sa part, reste persuadé du rôle de la sécrétion testiculaire dans la nutrition et de son effet sur le système nerveux dans le droit fil des idées séquardiennes alors que l'année suivante Viala (1899), s'il rend hommage à Brown-Séguard, n'évoque guère la médication orchitique. Mais ces réserves n'ébranlent guère les pharmaciens. Ainsi on trouve in Gautier, 1901 : « *La mention « Séquardine Bouty ; INDICATIONS SPÉCIALES. — Faiblesse. DOSES. — une dragée avant chaque repas* ».

¹⁴⁴⁰ Voir Bouffé, 1895. Ces travaux sont cités in Bongrand (1897). Floris Bouffé a écrit plusieurs ouvrages médicaux dont certains consacrés à la médication séquardienne en particulier dans le traitement du psoriasis (Bouffé, 1894, 1895a).

¹⁴⁴¹ Les travaux de Bongrand sont résumés dans le tableau « *Bongrand, 1897, ax1* » en ANNEXE B1. On notera, à nouveau, le « biais » introduit par ce genre d'étude qui « multiplie » les cas présentés alors que, dans le cas des travaux de Serrand & Jordanis, ce ne sont que des republications, ce qui perturbe la mesure de l'importance réelle de telle ou telle médication. Le Dr René Serrand est l'auteur d'une quinzaine d'ouvrages médicaux (Worldcat) ; sur Henri Léopold Jordanis (1858- ?), voir WBIS.

¹⁴⁴² Les autres contraintes indiquées par Bongrand (1897) sont : volume de liquide limité à 3 cm³, nécessité d'un mélange extemporané avec 2/3 d'eau bouillie et zone d'injection limitée aux régions lombaires et fessières. Aussi certains fabricants proposeront-ils assez rapidement des seringues pré-remplies plus commodes mais plus chères. Sur ces techniques d'injection, voir aussi Chéron, 1893.

IV-1-2 L'évolution et le renouveau de l'opothérapie testiculaire

Au tout début du XX^{ème} siècle, le mécanisme d'action du liquide orchitique n'est toujours pas élucidé : l'effet de suggestion ne peut tout expliquer et les hypothèses les plus plausibles restent celle d'une **action tonifiante/dynamogénique** sur le système nerveux (Brown-Séguard) et/ou **antitoxique** mise en avant pour d'autres glandes. Néanmoins, alors que les travaux examinés attestent, avec des preuves objectives, de l'influence du suc testiculaire, la situation ne se clarifie guère, chaque auteur proposant sa propre explication, souvent en lien avec les nouveaux travaux d'AnceI et Bouin¹⁴⁴³, comme nous allons le voir.

IV-1-2-A Une nécessaire expérimentation : la mesure de l'effet dynamisant du suc testiculaire

On a vu qu'à l'époque, le paradigme médical évoluait vers un modèle plus « scientifique » : aussi Barot (1905) - au-delà des discussions sur le ou les mécanismes d'action de l'agent opothérapique ou de rapports de faits cliniques qui peuvent porter à controverse - insiste-il sur les faits (objectifs) contrôlés qui démontrent l'action de **l'opothérapie orchitique** « *mise en relief d'une façon mathématique*¹⁴⁴⁴ *par des expériences [conduites] à l'Institut Physiologique de Gratz* » : grâce à un appareil dérivé de l'ergographe de Mosso, on observe chez des animaux d'expérience injectés avec de l'extrait testiculaire glycérimé de taureau (dose : 2 cm³), une diminution de l'abattement général et une **augmentation des forces musculaires** alors que, chez les malades injectés, dans ce même « *l'Institut* » avec de la glycérine seule, on n'observe aucune réaction à l'ergographe¹⁴⁴⁵, ce qui tend à prouver que l'action de l'extrait testiculaire n'est pas liée à **la suggestion**, comme on l'a prétendu (Barot, 1905, p 56).

IV-1-2-B Le contrôle de la croissance osseuse par le suc testiculaire

Les travaux de Poncet (1877), repris très récemment par E. Pirsche (1902) montrent que la castration d'un sujet jeune, entraîne un « *hyper accroissement des os en longueur, par suite de*

¹⁴⁴³ De nos jours, on peut dire ceci « *Se fondant sur une expérimentation ingénieuse et rigoureuse, P. Bouin et P. AnceI ont, en effet, clairement montré qu'à la dualité morphologique du testicule, constitué par des tubes séminifères juxtaposés entre lesquels sont dispersés des îlots de cellules (cellules de Leydig), correspond une dualité fonctionnelle : les tubes séminifères "produisent" les spermatozoïdes et exercent en quelque sorte une activité exocrine, les cellules de l'interstitielle constituent une glande endocrine qui élabore les androgènes responsables des caractères sexuels secondaires* », Grignon, G in *Histoire des sciences médicales*, no 2, 2000, p. 157-161. Sur Paul [Albert] AnceI (1873-1961) et Pol Bouin (1870-1962), voir ANNEXE Biographique.

¹⁴⁴⁴ Sous la plume d'un futur médecin, c'est certainement un argument fort. Sur l'ergographe de Mosso, voir note supra.

la soudure tardive de certains cartilages » alors que l'ablation de la thyroïde provoque, on l'a vu, l'arrêt de cette croissance. De plus, sachant que le thymus, considéré alors, comme glande de croissance « *disparaît au cours de la seconde enfance* », Maisonnave (1903) se demande si, à la puberté, les sécrétions testiculaire et ovarienne ne succéderaient pas à la thymusique (fonction vicariante), et entreprend de réexaminer, dans le cadre d'une démarche scientifique, le rôle de cette sécrétion testiculaire, en validant d'abord les résultats publiés puis en déterminant, si possible, l'agent « contre-actif » à l'origine de cette tendance au « gigantisme » qui se produit en l'absence de sécrétion.

L'essai comparatif effectué sur des lapins¹⁴⁴⁶ par Maisonnave (1903) tend à montrer que la sécrétion interne testiculaire contient normalement **un principe actif qui « contrôle » l'accroissement des os du squelette**, ce qui s'accorde avec l'observation (1903) d'un arrêt de croissance d'un jeune homme de 1,97 m, injecté, avec un extrait orchitique alors qu'il était menacé de gigantisme. Mais, depuis lors, on a montré que la sécrétion testiculaire comporte, en réalité, plusieurs agents actifs potentiels et il faut donc identifier lequel/lesquels l'est/le sont réellement.

-(a)- A la recherche d'un agent potentiel

La première idée est de tenter d'évaluer les effets de la lécithine¹⁴⁴⁷ que l'on pense contenue en grande proportion¹⁴⁴⁸ dans le liquide orchitique : c'est pourquoi Maisonnave (1903 p.100) renouvelle l'expérience avec le même protocole en remplaçant simplement l'extrait orchitique par une huile lécithinée au 1/5 (jaune d'œuf frais)¹⁴⁴⁹, mais dans ce cas, à l'inverse de l'extrait orchitique, les injections de lécithine accroissent le poids (et la taille) des animaux traités, ce qui, s'accorde avec les résultats déjà publiés par ailleurs tant chez l'enfant (un cas) que chez

¹⁴⁴⁵ Il en est de même pour les effets sur les animaux.

¹⁴⁴⁶ Maisonnave (1903, p.41) a traité quatre lapins (3 mâles, 1 femelle), originaires de Haute-Marne, par des injections de liquide orchitique (extraits glycerinés) : la comparaison des courbes de poids (publiées) permet de conclure « *que le lapin témoin est devenu plus gros que les lapins injectés* ». Après arrêt des injections, les poids redeviennent semblables : à l'autopsie, il apparaît que les os (surtout ceux de la patte postérieure) du lapin témoin sont plus lourds, plus longs et plus épais que ceux des lapins traités. Les extraits, fournis par L. Jacquet de Lyon (voir supra) sont préparées, selon la méthode séquardienne à partir de testicules de taureau de façon telle que 1000 g d'extraits correspondent à 800 g de substance testiculaire. Chaque animal a reçu en tout 41,5 cm³ en 4 mois, avec des doses progressives de 1 à 3 cm³, qui n'ont produit aucun trouble de santé.

¹⁴⁴⁷ Qui est aujourd'hui considéré comme un phospho-amino-lipide (DC).

¹⁴⁴⁸ Voir § « Composition du suc orchitique » (Maisonnave, 1903, ax) en ANNEXE B2.

¹⁴⁴⁹ Après deux mois de traitement (volume total injecté de 34 cm³), les courbes de poids et de taille des animaux, publiées par l'auteur, montrent que le lapin témoin pèse et mesure moins que les lapins injectés avec la lécithine seule.

les animaux d'expérience (deux séries). Il en résulte que la lécithine n'est pas l'agent contrôleur du développement du squelette¹⁴⁵⁰.

Le second produit testé (Monziols 1905), dans des conditions proches de celles décrites pour la lécithine, est la fameuse spermine dite de Poehl mais sans plus de succès¹⁴⁵¹.

-(b)- Un effet certain mais complexe

Cherchant à réhabiliter le pouvoir « *dynamogénique* » du suc testiculaire sur les centres nerveux affaiblis par la maladie ou autre chez l'adulte qui rendrait « *aux différents organes et appareils un fonctionnement plus normal* », les travaux de Maisonnave (1903) et Monziols (1905) montrent, surtout, que le suc testiculaire a une action « spéciale » (frénatrice) sur le développement et la croissance du système osseux, chez l'individu jeune non mature, action qui n'est due ni à la **lécithine** (qui aurait une action inverse) ni à la **spermine** (qui n'a, en réalité, aucune influence) pourtant présentes en proportions élevées, dans le liquide testiculaire. De fait, il s'avère que les phénomènes de croissance et de développement, sont complexes et dépendent, non seulement des sécrétions testiculaires mais aussi, sans doute, de celles du corps **thyroïde** et de la glande **pituitaire**¹⁴⁵².

IV-1-2-C L'Opothérapie orchidienne chez des patients anorchides

Convaincu de l'efficacité de l'opothérapie orchidienne, en particulier chez les patients « anaorchides » dont la sécrétion testiculaire est insuffisante ou abolie, Barot entend en apporter la preuve par des essais cliniques comparatifs (avec la spermine)¹⁴⁵³ chez des patients ulcéreux ou chez l'animal.

Dans un premier temps, chez trois patients anorchides et ulcéreux, Barot n'enregistre qu'un seul échec, attribué non pas à l'inefficacité de la spermine (supposée active dans le cas n° 3) mais à la dégénérescence du nerf sis à la hauteur de l'ulcère qui rend la médication inopérante puisqu'il ne peut réagir à l'injection opothérapique.

¹⁴⁵⁰ En outre, on peut observer que les injections de lécithine diminuent l'excrétion urinaire phosphorique, ce que l'auteur explique par le fait que « *la lécithine contient une partie basique (choline, bétaine) qui [...retient] l'acide phosphorique dans l'organisme [...] acide (phosphorique) utilisé pour le développement de la cellule osseuse* ».

¹⁴⁵¹ Les travaux de Monziols et l'argumentaire sont développés sous « Monziols, 1905 ax » en annexe citée.

¹⁴⁵² Sur ce sujet, voir ce travail, aussi Hazard, 1995.

Tableau 25 : Orchidothérapie chez des anorchides ulcéreux (Barot, 1905)

Cas n°	sujet	Affections	Traitement	Commentaire
1	Homme 50 ans, aspect féminin	Ulcéreux depuis l'âge de 28 ans	Inj. Ex test , puis spermine	Sort guéri, après 4 mois
2	Homme 40 ans, aspect vieille femme	Ulcéreux depuis 16 ans	Inj Ex test	Guéri, reste à l'Hôpital comme homme à tout faire
3	Homme 40 ans (frère du n° 2), aspect d'un vieillard	Ulcéreux depuis 20 ans	Spermine	Aucun effet

Par la suite, sur trois patients atteints uniquement d'ulcères cutanés et sur quatre cobayes, porteurs d'ulcères provoqués Barot (1905, p 25) constate que le traitement à base d'extraits testiculaires n'a aucun effet alors que sur des animaux castrés (coq ou cobaye), également porteurs d'ulcères provoqués, le traitement n'apparaît efficace que sur certains types d'ulcères.

Contestant le discrédit jeté sur l'opothérapie testiculaire, promue, à tort, comme panacée « [dont] le succès même fut la raison de sa décadence », Barot estime que l'extrait orchidien possède une action générale sur la nutrition, tonifie le système nerveux, en se comportant en « oxydant énergétique » et possède un pouvoir « héroïque » à l'égard des troubles névropathiques¹⁴⁵⁴ développés chez les anorchides (Barot, 1905, p.57).

IV-1-2-D Mode d'action du suc testiculaire et applications thérapeutiques

Bien que les expériences décrites ci-dessus tendent à montrer certains effets incontestables du suc testiculaire, son origine, son « principe actif »¹⁴⁵⁵ et son mode d'action (« dynamisant ou

¹⁴⁵³ Voir tableau infra; les observations sont résumées sous « Barot, 1905, ax » en ANNEXE B2.

¹⁴⁵⁴ Sur la spermine, Barot reprend ici le concept de Pöehl (voir supra et annexe), mais ne prend pas clairement partie sur le rôle de la spermine dans les effets des injections testiculaires. Le terme névropathique fait référence à la supposée origine nerveuse des ulcères.

¹⁴⁵⁵ Les derniers travaux de P. Bouin et P. Ancel (in « *J Physiol Pathol Gen* » (11/1904) cité par Monziols) montrent que « seule la glande interstitielle(voir Gilbert-Litré, 1908) possède une action générale [...] joue [seule] le rôle de maintenir dans leur intégrité les caractères sexuels et l'instinct génésique », [contredisant ainsi la] théorie de Brown Séquard qui admettait que l'action du testicule sur l'organisme était due au liquide séminal qui, après élaboration dans les tubes séminifères, serait en partie résorbée » (Monziols 1905, p.16). La nature chimique ou diastasique du principe actif n'est toujours pas déterminée (Maisonnavé, 1903).

antitoxique ») restent confus et controversés d'autant que le modèle séquardien (influence dynamogénique ou inhibitrice de l'extrait) perdure chez les expérimentateurs¹⁴⁵⁶ et que, si quelques auteurs évoquent les travaux d'Ance! et Bouin, cela ne contribue guère à clarifier le débat.

-(a)- Un mode d'action controversé

De fait, un auteur comme C. Barot (1905, p 51) semble estimer que, selon les cas, c'est l'une ou l'autre des actions qui intervient : « *les troubles trophiques d'origine nerveuse [...résultent] de l'insuffisance de la glande testiculaire. L'opothérapie orchitique agit donc sur le Système Nerveux Central [...] Evidemment le traitement testiculaire agit de façon favorable dans les troubles nerveux d'ordre divers, les faits cliniques sont là pour prouver que ces troubles résultent d'une baisse de l'activité nerveuse produite par l'âge, la maladie, l'excès de travail cérébral ou de désordres dues à des dégénérescences diverses : tabès, paralysie générale ou à des désordres primitifs de l'innervation comme le psoriasis¹⁴⁵⁷ ou la pelade* ». De même, les expériences menées à Gratz (voir supra) démontrent l'action spéciale de l'extrait testiculaire alors que les observations d'Ance! & Bouin¹⁴⁵⁸ confortent son « action élective » sur le centre « cérébro-spinal », action à laquelle Brown-Séguard attribuait les effets thérapeutiques de l'extrait orchitique (Barot, 1905).

Mais, d'autre part, il estime, comme F. Bouffé (1895) que : « *le liquide de Brown-Séguard est un antitoxique physiologique et c'est de sa présence dans le sang que dépend l'équilibre général et le fonctionnement régulier des organes de vie en relation [...] L'organisme est en*

¹⁴⁵⁶ Dans la théorie de Brown-Séguard, l'extrait agit grâce à son action tonifiante énergique; ainsi, dans les affections nerveuses, le liquide ne peut supprimer les lésions mais « *vient au secours des éléments nerveux restés toniques [...et des éléments] inhibés peuvent, [...alors], remplir leur rôle et suppléer même à des éléments détruits* » in Maisonnave (1903), repris par Monziols (1905) ; voir aussi Barot (1905).

¹⁴⁵⁷ L'origine nerveuse, rebaptisée « psychologique », d'affections cutanées comme le psoriasis est toujours d'actualité en ce début du XXI^{ème} siècle. Voir, aussi, les travaux de Bouffé sur le sujet.

¹⁴⁵⁸ Selon Barot, qui ne donne pas ses sources, Ance! & Bouin ont noté : « *un renforcement spécifique de la phosphorescence [observée sur un écran idoine] par les extraits d'organes [animaux], renforcement plus grand vis à vis du testicule et de certains points du système nerveux que contre (?) les autres parties du corps [...permettant. de visualiser] facilement un point de la moelle épinière qui correspond vraisemblablement au centre génito - spinal [...] au voisinage de la première vertèbre lombaire* ». Pour comprendre ce passage, il faut se situer dans le contexte de la découverte des Rayons X et des fameux Rayons N (pour Nancy). Ainsi Augustin Charpentier prétend avoir établi que « *l'interposition de certaines substances entre un écran phosphorescent et le corps [humain] augmentait la phosphorescence vis-à-vis des organes ayant une affinité physiologique spéciale pour ces substances [...]* ». Ainsi, p. ex., un échantillon d'extrait testiculaire préparé par d'Arsonval en 1893, « interposé entre l'écran et un organe similaire du vivant [produit...] un renforcement spécifique analogue » (CRAS, 1904, t. 138, p. 920), lien : <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k3092p/f978.image> (01/06/13). Sur cette affaire des « Rayons N », voir Piéron, Henri. : « Grandeur et décadence des rayons N. » in: *L'année psychologique*. 1906, vol. 13. pp. 143-169., avec une très importante bibliographie. Sur Pierre Marie Augustin Charpentier (1852-1916), voir WBIS.

état constant d'intoxication et la sécrétion interne de la glande doit neutraliser les poisons. Certains troubles sont uniquement dus à l'absence ou à l'insuffisance de celles-ci, tel le myxœdème pour la glande thyroïde» (cité in Barot, 1905, p 10),

Surtout ces discussions font apparaître une fissure dans les conceptions sur l'opothérapie : alors que le concept d'hormone vient d'apparaître Outre-Manche, toute ou partie de « l'Ecole Française » reste fidèle à quelques-uns de ses vieux concepts : l'insuffisance de la sécrétion testiculaire est la cause de nombreuses maladies trophiques et l'équilibre du corps sain¹⁴⁵⁹, renouvelé par C. Bernard, ne serait dû qu'au jeu subtil des poisons émis par le fonctionnement des organes et des contre - poisons émis par les glandes à sécrétions internes.

Dans cette conception si, chez un individu « normal » la médication orchitique est une médication certes utile mais non indispensable, en revanche, chez les anorchides (privés de testicules), le système nerveux est en état d'hypofonctionnement, leur organisme s'empoisonne et la médication à base d'extraits orchitiques s'impose¹⁴⁶⁰.

-(b)- Un avenir thérapeutique incertain

Substance pure : un argumentaire médico-pharmaceutique

Comme l'écrit Monziols (1905, p 32), une **substance pure** permettrait, d'une part, une thérapeutique plus **pertinente** en évitant les effets secondaires dus à des produits indésirables et, d'autre part, il serait « **plus facile** à faire accepter aux malades les injections d'un produit chimique **DEGUISE** sous un nom quelconque que les injections du liquide de Brown – Séquard [...] qu'ils n'acceptent qu'avec la plus grande défiance quant ils n'opposent pas au médecin traitant **un refus absolu** ».

Cet argumentaire est intéressant car il montre non seulement qu'au moins dans certains traitements, le « soufflé » opthérapique est bien retombé mais qu'*a contrario*, la **chimiothérapie** (plus ou moins artificielle) s'invite dans la thérapeutique en tendant à remplacer les produits naturels, du moins tant que le nom de marque cache la vraie nature du

¹⁴⁵⁹ Concept qu'on pourra rapprocher de celui de « Sagesse du corps » cher à Starling (voir Sinding, 1989).

¹⁴⁶⁰ Barot (p.54) reprend ici à son compte la théorie de Poehl, selon laquelle, l'ingestion d'extraits testiculaires augmente ou « *restitue le pouvoir oxydant du sang pathologiquement diminué* » ; cette action serait due à la spermine (de Poehl) qui, comme le suc testiculaire, est un « *anti - toxique physiologique* », stimulant - indirects - du Système Nerveux. Ici Barot est en désaccord avec Montziols.

médicament aux yeux du patient, à moins que ce refus des patients ne soit simplement lié aux séquelles douloureuses provoquées par les injections, ce que Monziols ne précise pas.

Quelques années après, la situation n'évolue guère, et même si comme le pointe Carnot (1910), on a bien identifié les tubes séminifères, la glande interstitielle et le sperme, les actions physiologiques du suc testiculaire semblent encore mal définies et restent dans la ligne de celles « revendiquées » par Brown-Séguard : toxicité, action sur le développement, les organes génitaux, le métabolisme (excitation générale des organes, action dynamogénique), le système neuromusculaire.

Certes, on peut douter de l'efficacité réelle de la médication testiculaire sous ses diverses formes galéniques¹⁴⁶¹, dans l'insuffisance testiculaire pré-pubertaire, pubertaire¹⁴⁶² ou transitoire ou sur celle du système nerveux, défendue par Brown-Séguard; par contre, utilisée dans les troubles de la nutrition, en particulier (sous forme d'injections), l'orchidothérapie donne de bons résultats dans la chlorose¹⁴⁶³. Néanmoins, on pourra s'étonner que Carnot, même dans un inventaire quelque peu « passéiste » semble ignorer les résultats obtenus récemment dont nous venons de rendre compte.

IV-2- Médication pituitaire/ hypophysaire

Alors qu'elle sera l'une des dernières glandes – et la seule d'origine humaine - à être utilisée en médecine au XXème siècle, la glande pituitaire est quasiment ignorée à la fin du XIXème : c'est donc la genèse de cette opothérapie que nous décrivons ici.

IV-2-1-L'hypophyse : petite glande, grand mystère

Le rôle réel de l'hypophyse - dont la structure a été rapprochée de celle de la thyroïde, (Cérenville, 1898, p.14) – est, à peine, soupçonné ; bien que, dès 1892, le médecin italien R. Massalongo (1894) à Padoue affirme le lien entre acromégalie et hyperfonctionnement hypophysaire (Hazard, p.357), les résultats obtenus comme l'amendement des troubles liés à

¹⁴⁶¹On peut utiliser la glande fraîche ou desséchée et les extraits usuels ou encore des extraits de la glande interstitielle comme la Diasténine® ou encore, des produits plus spécifiques comme la spermine voire ceux de l'ancienne pharmacopée comme le musc et le castoréum (sur ces deux derniers produits, voir p ex DHP).

¹⁴⁶² Sur ce point, voir le rapport de W. E. Dixon au Congrès de l'Assemblée médicale Britannique (Carnot). On pourra trouver plusieurs contributions de Dixon sur la médication gonadique, en ligne voir, p. ex. Dixon, 1928. Sur Walter Ernest Dixon (1871-1931), voir Wikipedia.

¹⁴⁶³ Voir Dufougeré, 1902. William Marie Barbe Dufougeré est l'auteur d'une quinzaine de monographies médicales (Worldcat). A noter que Carnot fait le rapprochement de la chlorose avec les troubles de la nutrition, ce qui est la conception actuelle.

l'acromégalie (qui seront controversés ,Carnot, 1910)¹⁴⁶⁴ ne s'expliquent guère, pas plus que l'atténuation des symptômes de céphalalgies et de paresthésies des mains chez (certains) patients observés lors d'un traitement par ingestion d'extraits (Hillemand, 1899).

IV-2-1 Une « explosion » de découvertes

Durant la première décennie du siècle, de nombreux expérimentateurs commencent à publier des résultats qui mettent en évidence certaines activités de l'hypophyse dont on commence à comprendre, alors l'importance¹⁴⁶⁵.

-(a)- Physiologie de l'hypophyse

Sur le plan de la structure hypophysaire¹⁴⁶⁶ qu'une polysémie topologique rend encore plus complexe et, parfois difficilement compréhensible, on s'accorde généralement à distinguer le lobe antérieur ou glandulaire, le lobe et le lobe postérieur ou nerveux mais l'attribution des sécrétions à telle ou telle partie reste confuse : basée sur les observations des conséquences de l'ablation de tout ou partie de la glande, elle se heurte aux difficultés d'accès, à l'imprécision du geste chirurgicale qui en découle et à la multiplicité des sécrétions¹⁴⁶⁷.

L'hypophyse selon Masay

Au terme de son remarquable travail, Masay (1908) tire les conclusions suivantes :

-l'hypophyse « *dans son entièreté, a une action remarquable sur la pression sanguine [...qui] parait surtout s'exercer [...] par le feuillet postérieur du lobe antérieur et être d'ordre glandulaire [...celle] du lobe postérieur n'est pas suffisamment établie.*

- *l'hypophyse ne joue pas le rôle d'organe suppléant à la fonction thyroïdienne, [...son] rôle antitoxique bien établi, bien [...] qu'elle réagisse vivement à la plupart des poisons ».*

-certes, « *l'acromégalie est liée à un trouble de la fonction hypophysaire [...] mais un trouble quelconque de [...cette] fonction ne suffit pas pour faire apparaître la maladie de*

¹⁴⁶⁴ Rappelons que dans ce cas Brown-Séquard et d'Arsonval préconisaient, en plus le thymus et la moelle d'os. A la même époque, Bongrand (1897) rapporte quelques cas de traitement d'acromégalie : dans 3 cas, on a observé une augmentation de la diurèse (1896) et dans 3 autres cas, chez des patients traités par 1dg de glande desséché de veau, on a observé une augmentation de l'excrétion d'acide phosphorique chez deux d'entre eux mais aucun effet n'a été observé chez le 3ème. Par la suite, Carnot (1898) estime qu'on entrevoit la relation entre l'hypophyse et l'acromégalie (maladie de Marie) et que l'emploi de l'extrait a produit des améliorations.

¹⁴⁶⁵ Pour une étude complète sur ce sujet voir Debru (1991).

¹⁴⁶⁶ Pour une vision actuelle, voir, p. ex. « Histologie de l'hypophyse », Haymann, D : <http://ticem.sante.univ-nantes.fr/ressources/63.pdf> (27/07/13).

Marie » et s'il y a des « rapprochements intéressants » entre l'acromégalie et l'insuffisance hypophysaire chez le chien, ils ne permettent pas « d'identifier les deux états ».

Enfin, Masay a déterminé les effets d'un « *sérum hypophysotoxique* »¹⁴⁶⁸ qui provoque des effets morbides chez le chien proches de ceux observés chez l'animal hypophysectomisé et des lésions hypophysaires

Néanmoins, peu à peu, les expérimentateurs mettent en évidence les propriétés du suc hypophysaire qualifié de peu toxique voire, par la suite, « d'antitoxique » (Masay, 1908) ; en 1895, G. Oliver et E. Schaefer (cité in Hazard, 1995) montrent l'effet hypertenseur d'un extrait aqueux hypophysaire (vérifié chez l'homme sain, Carnot, 1910), que W. H. Howell (1898) pourra attribuer au seul lobe postérieur, lequel a, aussi, une action diurétique sur le rein chez l'animal anesthésié alors que l'effet inverse sera observé plus tard sur l'animal normal, ce qui montre la complexité des phénomènes hypophysaires¹⁴⁶⁹. Cette complexité est, aussi, révélée, par les travaux d'E. Schaefer et S. Vincent montrant la sécrétion par ce même lobe post-hypophysaire de deux substances antagonistes agissant sur le système cardiovasculaire¹⁴⁷⁰.

¹⁴⁶⁷ Au cours du XX^{ème} siècle, on n'identifiera pas moins de six sécrétions pour le seul lobe antérieur, voir Hazard, 1995.

¹⁴⁶⁸ « Décalqué » des travaux de Demoor et van Lint, eux même inspirés de ceux de Jules Bordet (cités in Masay, 1908) sur l'hémotoxine et les cytotoxines, ce sérum est préparé comme suit : une émulsion d'hypophyse de chien est injectée, un jour sur deux pendant 9 jours (dose doublée le dernier jour) à un cobaye qui est saigné le 11^{ème} jour, le sérum cytotoxique est alors injecté à un chien pour en étudier les effets. Sur ce type de sérums, voir, p. ex. : LE DANTEC, Félix : La méthode pathologique: III.—Les sérums.(Suite et fin). *Revue Philosophique de la France et de l'Étranger*, 1905, p. 45-67.

¹⁴⁶⁹ L'action diurétique sur le rein est révélée par les travaux de R. Magnus et E. A. Schaefer (1901) cité in Schaefer, E A & al (1908) mais si cette observation chez le chat anesthésié a fait foi longtemps, elle occulta le phénomène inverse chez le chat non anesthésié qui est en fait l'action principale de la neuro- (post) –hypophyse (Hazard, 1995). Sur R. Magnus, (1873-1927), voir « RUDOLF MAGNUS (1873-1927) PHYSIOLOGY OF POSTURE », *JAMA*. 1968; vol 205(11): pp 789-790. Ainsi Emile Weil (1873-1963) a pu montrer qu'un extrait du lobe post-hypophysaire augmentait la coagulabilité du sang alors que celui du lobe ante- la diminuait (Carnot). Sur E. Weil, voir : Bouffet, Jacqueline, [Mme Pataud] : « *La Vie et l'oeuvre de Prosper-Émile Weil : hématologiste français (1873-1963)* », Paris : impr. R. Foulon et Cie, 1964.

¹⁴⁷⁰ En fait selon une publication postérieure de S. Vincent & coll (1926), les deux auteurs avaient observé que l'injection déclenchait, chez le chat anesthésié, une montée puis une chute de la pression sanguine. Sur George Oliver (1841-1915), voir Wikipedia. Sur William Henry Howell (1860-1945) qui fut aussi un des pionniers de l'anticoagulant d'origine animale, l'Héparine, voir, sur le site de l'Académie Nationale des Sciences des E. U. : <http://books.nap.edu/html/biomems/whowell.pdf> (01/07/12). Sur Thomas Swale Vincent (1868-1933), voir Wikipedia.

D'autres travaux montrent que le suc hypophysaire a une action sur la pupille¹⁴⁷¹ et le système musculaire, voisine de celle de l'adrénaline sur le muscle, ce qui peut s'assimiler à une action défatigante justifiant l'emploi du suc dans l'asthénie (Carnot, 1910).

-(b)- Les relations de l'hypophyse avec les autres glandes

Ces relations nombreuses et variées découlent de travaux d'auteurs comme Guerini (1905), Rogowitsch (1899), Ott et Scott (1909)¹⁴⁷² ou encore Crowe, Cushing et Homans (1910) qui seront les premiers à apporter la preuve expérimentale d'une relation entre l'hypophyse et l'appareil de reproduction (Hazard, 1995) que l'on soupçonnait déjà¹⁴⁷³.

-(c)- L'hypophyse et ses extraits

Prélevée sur le bœuf, l'hypophyse est disponible soit sous forme de préparation « totale » (lobe ante- et post-hypophysaire soit de préparation partielle, essentiellement du seul lobe reconnu actif à l'époque (postérieur), celle du lobe antérieur étant considérée comme peu ou pas active. (Carnot, 1910, p 441).

La **glande fraîche**, inactive par voie orale, n'étant pas utilisée, on emploie soit **des préparations liquides**, résultant d'une macération aqueuse (avec ou sans glycérine), saline, ou avec des solvants qui permettent de dissocier les propriétés de l'extrait et de permettre ses recherches spécialisées, soit, le plus souvent, la **glande desséchée**, remise en solution pour être injectée¹⁴⁷⁴.

Mais, vu le poids de la glande, la fabrication d'une préparation hypophysaire reste une gageure : ainsi, aux « *Usines Chaix* »¹⁴⁷⁵, on a du collecter 300 hypophyses de bœuf, pour en obtenir un kg de glandes qui, macérées dans 4 l d'eau salée, puis filtrées, additionnées de 200

¹⁴⁷¹ Pour un point de vue légèrement postérieur, voir Meltzer (1912). Sur Samuel James Meltzer (1851-1920) voir p ex : *Exp Biol Med*, 2000, vol. 223, no. 2, pp. 114-117.

¹⁴⁷² N. Rogowitsch (actif c. 1900) pointe une hypertrophie hypophysaire chez les animaux éthyroïdés alors qu'Isaac Ott et John C. Scott montrent qu'une injection de suc hypophysaire fait disparaître la tétanie chez des animaux « e-parathyroïdés » (cités in Carnot, 1910). **Sur Isaac Ott** (1847-1916) et **Guido Guerrini** (1878 - ap 1950), voir WBIS.

¹⁴⁷³ Car il existe une hypertrophie hypophysaire chez les animaux castrés mâles ou femelles (Carnot, 1910, p.437). Sur Samuel James Crowe (1883- ap 1933) et John Homans (1877- ap 1940), voir WBIS. Sur Harvey Cushing (1869-1939), voir ANNEXE Biographique.

¹⁴⁷⁴ Cette note sur les recherches spécialisées est assez novatrice dans la mesure où, dans de nombreux cas, les modifications des propriétés de l'extrait engendrées par la nature du diluant ou du solvant n'étaient guère prises en considération. Le mode de dessiccation varie selon les auteurs : ainsi Oliver et Schaefer ou Howell, utilisent la glande écrasée, séchée puis pulvérisée alors que Hallion et Carrion, après avoir collecté les glandes à l'abattoir, les mélangent à une partie égale d'alcool avant de les dessécher à nouveau en couche mince vers 30-40 ° C et de les pulvériser (communication à la *Société de Thérapeutique* du 13/03/1907 (cité in Carnot).

¹⁴⁷⁵ Ce laboratoire, fondé en 1888 par Emile Chaix, fut l'un des tous premiers fabricants de liquides séquardiens, voir <http://www.shp-asso.org/index.php?PAGE=chaix> (01/07/12).

g d'éther acétique ont permis l'obtention, après évaporation sous vide, de seulement 12 g de principe actif hypophysaire !

-(d)- Effets et applications thérapeutiques

D'une façon générale, on note des effets favorables du traitement dans les troubles du myocarde (en lien avec une remontée de la pression sanguine), certaines tachycardies et dans quelques cas **d'hypotension** (augmentation la diurèse), mais le traitement n'a aucun effet sur l'acromégalie alors que Léopold-Lévi et de Rothschild¹⁴⁷⁶ ont rapporté trois cas d'améliorations dans le **gigantisme** alors que, **dans l'obésité**, les résultats divergent (Carnot, 1910, p 442).

Dans la neurasthénie, A. Delille (1909)¹⁴⁷⁷ a obtenu des résultats remarquables sur certains symptômes et on a enregistré quelques résultats dans les troubles mentaux et la maladie de Parkinson, alors qu'à l'inverse, les crises épileptiques sont aggravées (Carnot, Mossé, op cités).

De même, dans l' **hyperthyroïdisme et basedowisme** : le traitement hypophysaire semble avoir un effet sur les symptômes mais qui disparaît à l'arrêt du traitement.

Enfin, on note une action favorable de l'association d'extraits hypophysaires et ovariens dans la **myasthénie**.

IV-3 Médication thymique

IV-3-1 Physiologie du thymus

A la fin du XIXème, on sait que la glande apparaît au troisième mois et disparaît vers l'âge de 10 ans et on estime qu'au-delà, sa persistance est liée à l'atrophie ou à l'insuffisance fonctionnelle de la thyroïde (Hillemand, 1899, p.23) ; pour le reste les connaissances sont fragmentaires voire controversées : pour Cérenville (1898, p.13) cette glande antitoxique, possède « *une physiologie hypothétique [... et] renferme des combinaisons iodées comme la thyrojodine*¹⁴⁷⁸ » mais cette dernière affirmation est rejetée par Hillemand (id).

¹⁴⁷⁶ Sur Henri James de Rothschild (1872-1947), voir Wikipedia. Sur LEOPOLD-LEVI [LEVI, Léopold] (1868-1933), voir ANNEXE Biographique.

¹⁴⁷⁷ Voir aussi en Delille et Renon, 1907-1908. Louis Rénon (1863-1922) est membre de l'Académie de médecine.

¹⁴⁷⁸ La présence d'iode n'est pas signalée dans le travail de Liégeois (1860) mais semble avoir été signalée par Baumann : voir Mendel, 1900 : <http://ajplegacy.physiology.org/content/3/6/285.extract> (23/02/13). Thyrojodine est le nom de marque déposée par F. Bayer, sans doute pour la THYROIODINE de Baumann. Voir « N° 557 6 février 1896, FRÉD. BAYER & C/E, manufacturiers FLERS (Départ, du Nord, France) THYROJODINE Produit

Par la suite, on considéra que cette régression conduisait à la formation d'« *un résidu graisseux* », « *dépourvu de toute fonction physiologique chez l'adulte* » dont on commencera à soupçonner le rôle clé dans l'immunité que dans les années 1970 (GEL,1976) mais d'une façon plus triviale, on sait que la glande animale est un morceau apprécié des gourmets.

IV-3-2 Opothérapie thymusique (thymique)

Dans les premières années de l'opothérapie, on a souvent admis les liens du thymus avec la thyroïde, liens évoqués par ailleurs et qui vont faire l'objet de travaux plus spécifiques comme ceux de Bongrand (1897, p 50) et de Cruchet, (1901)¹⁴⁷⁹ que nous allons examiner

- (a)- Goitres et goitre exophtalmique:

L'administration à des doses allant de 10 à 25 g/j pendant quelques semaines, de thymus frais de mouton, étendu sur du pain à dix patients goitreux âgés de 13 à 28 ans, donne les résultats suivants : dans un cas, une hyperplasie diffuse du corps thyroïde disparaît en 15 j alors que dans les autres cas, le volume du goitre diminue de façon notable dans six cas et légèrement dans trois autres (Bongrand, 1897).

Chez une patiente, âgée de 44 ans, atteinte d'un goitre exophtalmique (maladie de Basedow) et ayant ingéré jusqu'à 375 g de thymus par semaine, on enregistre également une amélioration notable (Bongrand, 1897).

C'est, sans doute, à la suite de ces travaux et d'autres (qu'ils ne citent pas)¹⁴⁸⁰ que Cerenville (1898) ou Hillemand (1899), recommandent l'**opothérapie thymique**¹⁴⁸¹ dans des cas de goitre (10 succès sur 11 cas traités) voire dans le goitre exophtalmique (atténuation des symptômes et parfois guérison) mais ce point semble faire débat puisque, selon Mossé (1898), cette médication serait peu efficace dans la maladie de Basedow qui lui est généralement liée.

-(b)- Chlorose

Bongrand (1897) rapporte trois cas de traitement par ingestion, de jeunes chlorotiques¹⁴⁸² chez

pharmaceutique. La marque ci-dessus a été enregistrée en France le 6 janvier 1896 » in : « *La Propriété industrielle : organe officiel du Bureau international de l'Union pour la protection de la propriété industrielle* », 1896, n° 12/31 <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k5718614j/f31.texte.r=thyroiodine.langFR> (23/02/13).

Auguste Théodore Liégeois, agrégé de médecine est l'auteur d'une dizaine d'ouvrages médicaux (Worldcat)

¹⁴⁷⁹ Sur le pédiatre et écrivain [Jean] René Cruchet (1875-1959), voir Wikipedia et WBIS.

¹⁴⁸⁰ On retrouve là une des caractéristiques de la littérature médicale FRANCAISE de l'époque : dans un traité ou un CR de Congrès quand le nom de l'auteur de la publication princeps est mentionné, les références ne le sont très rarement alors que cela est systématique dans les journaux médicaux anglo-saxons.

¹⁴⁸¹ Le thymus de mouton peut être administré à des doses de 10 à 25 g, 3 fois par semaine (auteurs cités).

¹⁴⁸² Ces chlorotiques âgées de 14 à 15 ans (1 J.F. non réglée et 2 devenues aménorrhéiques) reçoivent (ingestion) 10 g/j de thymus de veau cru, mélangé, avant prise, à du bouillon (pas de vin pour ces demoiselles).

qui on observe des améliorations après 1 à 3 semaines de traitement mais l'auteur observe que l'extrait glycéринé dit « *extrait fluide* » est mieux accepté que le thymus frais ou en poudre (Blondel, 1897)¹⁴⁸³. Ces bons résultats sont reconnus par Mossé (1898) qui, néanmoins, met en garde contre les risques présentés par le traitement par injection qui peut provoquer, au niveau du cœur, des accidents cardiaques qui peuvent être fatals.

-(c)- Dénutrition

L'ingestion quotidienne de 2 à 20 g de thymus frais de veau a considérablement amélioré l'état général de dix jeunes enfants athrepsiques¹⁴⁸⁴.

-(d)- Opothérapie thymique et myopathie : un constat d'échec

Sans en expliciter clairement les raisons, R. Cruchet (1901) va essayer l'extrait glandulaire, dans cinq cas de myopathie¹⁴⁸⁵ mais cette tentative est un échec que l'auteur a l'honnêteté de reconnaître, ce qui n'est pas si fréquent, comme on a pu le voir.

-(e)- Erreur ou mensonge pharmaceutique ?

On en aurait également extrait du thymus, une substance dénommée Pertussine préconisée contre la coqueluche¹⁴⁸⁶, mais Mossé ne croit pas à son efficacité.

-(f)- Conclusion

Après avoir affirmé, une fois encore, sa préférence pour la glande fraîche (ris de veau), tout en admettant l'emploi de tablettes commerciales à base de glande desséchée (Feldzer 1910) ou du thymus d'agneau desséchée peptonisée, Carnot (1910, p.519) reconnaît les quelques succès de l'opothérapie thymique dans le rachitisme ou le goitre exophtalmique mais ce point de vue

¹⁴⁸³ En flacon de 10 g (soit 2 g de glande fraîche).

¹⁴⁸⁴ Travail de J. Mikulicz-Radecki (1894), cité par Viala (1899). Sur Jan [Johann von] Mikulicz-Radecki (1805-1905), voir BC1963, aussi Wikipedia.

¹⁴⁸⁵ Dont 3 sont résumés ci-dessous : (n° 1) : enfant 12 ans 1/2, impotence musculaire très accusée, mais pas d'autres affections. De mi-décembre 1900 à fin juillet 1901, il reçoit des doses progressives de 10 g à 100 g /j (d'extrait) de thymus, sans aucun résultat ; (n° 2) : enfant myopathe de 10 ans 1/2, reçoit, de mi-décembre à fin mars 1901, des doses de 10 g à 50 g, sans résultat, non plus ; (n° 3) : enfant myopathe de 8 ans, frère du précédent, reçoit le même traitement, toujours sans résultat et il en est de même pour les 2 autres observations rapportées par l'auteur.

¹⁴⁸⁶ De fait, sous la dénomination Pertussine on a commercialisé au moins jusqu'en 1912 (voir, p ex Hyvert, 1912) un extrait de thymol, retiré d'huile essentielle de THYM. « *Au XIXème siècle, la coqueluche est, avec la rougeole, la première cause de décès d'enfants par maladies infectieuses. On rapporte alors la mort d'un enfant sur 1000 !* » in « Historique de la Coqueluche », lien : <http://www.pasteur.fr/recherche/unites/Ptmmh/Histoire.html> (17/07/13).

reste controversé du fait des essais donnés comme non concluants (1898), publiés par Pitres¹⁴⁸⁷ (cité in Cruchet, 1901).

Enfin, dans certaines pathologies où l'évolution peut conduire à la mort subite par suffocation, on peut tenter l'ablation de la glande même si les résultats sont discutés.

¹⁴⁸⁷ Il pourrait s'agir d'un article d'Albert Pitres (1848-1928) qui a coécrit au moins un ouvrage avec R. Cruchet. Sur A. Pitres, voir Wikipedia, WBIS.

V- Opothérapies tissulaires et diverses

En dehors des glandes à sécrétion internes que nous venons d'examiner, l'opothérapie s'étend à l'époque à nombre de tissus, d'organe comme le cerveau, les mamelles, le muscle, les os, le placenta, le poumon et quelques autres voire à quelques produits d'origine animale comme la fameuse spermine. Ces histothérapies, ne relevant guère, à l'exception, du cerveau¹⁴⁸⁸, d'une l'opothérapie glandulaire, seront traitées en annexe. B2

Par contre, nous développerons ici, dans le cadre d'une opothérapie « digestive » et au vu de son importance historique, ce qui concerne, l'opothérapie intestinale

V-1-Opothérapie gastrique et intestinale : contexte historique

V-1-1 les maladies digestives

De tout temps, l'homme a souffert de troubles digestifs que les médecins se sont efforcés de traiter avec les faibles moyens dont ils disposaient. Des médecins de l'Antiquité et surtout de Léonard de Vinci et A. Vésale (XVI ème) , au début du XX ème avec B.B. Crohn, en passant par L Corvisart¹⁴⁸⁹ - à qui on a pu attribuer et non à Brown-Séguard la paternité de la thérapeutique substitutive (Carnot, 1910) - et, bien sûr Pavlov, les « mystères » du système digestif ont été progressivement élucidés, encore que l'on ne soit pas à l'abri de belles surprises comme le montre la découverte « récente » de l'origine bactérienne de l'ulcère de l'estomac¹⁴⁹⁰.

¹⁴⁸⁸ Selon la classification de l'époque, le cerveau a été traité avec les glandes vivifiantes.

¹⁴⁸⁹ Sur Leonardo da Vinci (1452-1519) et Andreas Vesal dit Vésale (1514-1564), voir BC1963 et note supra. Sur le chirurgien américain, Burrill Bernard Crohn (1884-1983), et sa publication originale : « Regional ileitis, a pathologic and clinical entity », JAMA, 1932; 99: 1323-1329, voir Wikipedia. Sur Lucien Corvisart (1824-1882), voir Wikipedia. Sur ses travaux (1852), voir Bachoffner (1975).

¹⁴⁹⁰ En 1875, des scientifiques allemands découvrent une bactérie hélicoïdale dans des estomacs humains. Celle-ci ne pouvait être cultivée et les recherches la concernant furent finalement abandonnées. Cette bactérie est redécouverte en 1982 par deux australiens, le pathologiste J. Robin Warren (1937-) et le gastroentérologue Barry J. Marshall (1951-), qui isolaient et cultivaient des organismes à partir d'estomacs humains. Dans leur publication originelle, Warren et Marshall soutinrent que la plupart des ulcères stomacaux et gastriques étaient causés par une infection de cette bactérie, et non par le stress ou la nourriture épicée, comme on le pensait auparavant. Cette découverte leur vaut le prix Nobel de physiologie et de médecine en 2005 (d'après art

Dans la période qui nous occupe et sans atteindre, bien sûr, la gravité des « fléaux sociaux »¹⁴⁹¹ que sont le cancer, la tuberculose et la syphilis, les troubles fonctionnels gastro-intestinaux sont, sans doute, très répandus¹⁴⁹² et peuvent/doivent être traités par différents remèdes figurant aux pharmacopées et/ou proposées par les pharmaciens industriels dont certains produits opothérapiques (en particulier les ferments)¹⁴⁹³ comme on l'a vu.

Mais ce qui retiendra notre attention ici, c'est l'évaluation d'autres sucs dont le mode de préparation est différent du mode conventionnel ou de nouveaux produits apparus à la suite des travaux de Bayliss et Starling au tout début de ce XX^{ème} siècle.

V-1-2- les fonctions digestives

Ainsi les recherches de Pavlov (1901)¹⁴⁹⁴, à St Pétersbourg sur le travail des glandes digestives ont permis de commencer à élucider les fonctions digestives¹⁴⁹⁵ alors que la physiologie intestinale était à peu près inconnue. On sait désormais que le suc **intestinal** augmente le pouvoir digestif du suc **pancréatique** vis à vis des matières albuminoïdes et que ceci est dû à la présence dans ce suc « *d'entérokinase, ferment soluble spécial* ».

Dans le même ordre d'idée, les recherches de Bayliss & Starling (1902)¹⁴⁹⁶ ont montré qu'une macération acide de muqueuse intestinale injectée à un animal provoquait, chez ce dernier, la

« *helicobacter pilori* » in Wikipedia et site « Nobelprize » (07/07/13) que l'on pourra, entre autres, consulter pour une biographie des auteurs.

¹⁴⁹¹ Comme les appelle O. Faure (1994).

¹⁴⁹² Dans les années 1990-1995, on estime que 60 % de la population française présente « des signes fonctionnels digestifs et 10 % des lésions organiques (d'après Lebrun, th et coll. « Troubles fonctionnels digestifs : approche socio-économique », *Hépto-Gastro*. Volume 5, n° 3, 205-12, Mai - Juin 1998, (en ligne).

¹⁴⁹³ Comme en témoigne, p. ex., les pages que nous avons consacrées aux produits opothérapiques « Byla ».

¹⁴⁹⁴ Outre, entre autres, ses célèbres travaux sur « les réflexes conditionnés », Pawlow a « démontré » le contrôle nerveux des sécrétions digestives et soupçonné le rôle d'une hypothétique substance pour stimuler la sécrétion gastrique que la seule action nerveuse rendait insuffisante (Cadet 2008, p.41).

¹⁴⁹⁵ Vers 1910, on connaîtra mieux la complexité de la sécrétion gastrique qui comporte, outre le suc gastrique - pepsine et labferment ou chymosine qui caséifie le lait – une lipase gastrique, l'**hormone** sécrétoire pylorique (travaux de J. S. Edkins, cité par Carnot, 1910) et l'hormone péristaltique qui vient juste d'être découverte par L. Zuelzer et coll. (Soc Med Berlin, 11/1908, cité in Carnot. Sur John Sydney Edkins (1863-1940 et ses travaux voir p. ex.: Modlin, Irvin M. « The pivotal role of John S. Edkins in the discovery of gastrin », *World J. Surg*, 1997, 21(2), 226-34, résumé en ligne : <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=21251090>. Ludwig Zuelzer (1870-1949) est surtout connu pour ses travaux inaboutis sur le traitement du diabète (voir Hazard, 1995) et Wkipedia.

¹⁴⁹⁶ Ces auteurs ont montré, rappelons-le, que la sécrétion pancréatique est sous la dépendance de la sécrétine, sécrétée dans le duodénum et véhiculée par le sang : on est, en quelque sorte, aux antipodes de la sécrétion séquardienne qui « dynamise » le système nerveux. On trouvera une très bonne description « modernisée » de ces travaux dans Cadet 2008, p 193.

sécrétion pancréatique, action due à un agent, la sécrétine - qui sera, on le sait, la première « hormone »¹⁴⁹⁷.

D'autres « agents » seront mis en évidence comme l'érepsine, associée à l'entérokinase, qui « *dédoublé* » les matières albuminoïdes (peptones) en ammoniac et acides aminés, action équivalente à celle de la digestion trypsique.

V-2 L'opothérapie intestinale

V-2-1 L'irruption de la sécrétine

Alors que l'opothérapie intestinale est reconnue et que Gilbert & Carnot n'hésitent pas, fait rare, à vanter les mérites des « extraits intestinaux » préparés par E. Choay (à chaud ou dans le vide à la température normale)¹⁴⁹⁸ qui s'emploient avec succès chez les diarrhéiques, ce champ sera le lieu d'une **révolution conceptuelle** : la découverte de la première hormone

En se situant dans la lignée de Pavlov, Bayliss et Starling, Bregeon (1904, pp. 19-30) nous donne accès au mode d'obtention de la sécrétine¹⁴⁹⁹ et émet l'hypothèse qu'il existe un précurseur, « *produit de la vitalité propre de la muqueuse* »¹⁵⁰⁰, la pro - sécrétine, qui, sous l'influence de l'acide, génère la sécrétine (peut aussi s'obtenir *ex vivo*).

Mais, par la suite, H. Bregeon ne va pas s'intéresser aux éventuelles propriétés de ce nouveau venu mais à celles des produits – des ferments – déjà identifiés comme nous allons le voir.

V-2-2 Une enzyme inattendue : l'entérokinase

-(a)- Obtention et propriétés

¹⁴⁹⁷ Sur l'origine de terme, voir, entre autres, Tata, 2005. Pour une étude de certaines implications épistémologiques de ce concept, on pourra se reporter à Sinding, 1993.

¹⁴⁹⁸ Voir Choay (1908), cité in Richard (1923) et Choay (1911).

¹⁴⁹⁹ On opère ainsi : on prépare « *une macération acide (chlorhydrique) de muqueuse duodénale prélevée sur un chien à jeun* », (Bregeon, 1904, p.15) que l'on neutralise avant de porter à l'ébullition; l'extrait obtenu, injecté dans la veine pancréatique de l'animal provoque la sécrétion recueillie dans une fistule. Bregeon ne semble guère soupçonner l'importance que prendra cette découverte.

¹⁵⁰⁰ Cette théorie s'inspire, sans doute, des précurseurs que l'on rencontre pour diverses enzymes, voir aussi ce que nous avons dit sur le « zymogène ». De fait, cet « agent » se conserve neutralisé ou alcalinisée, mais perd son activité à l'air; par contre, il se conserve en milieu acide (après ébullition) à l'obscurité et à l'abri de l'air.

Sécrétée par l'intestin, l'entérokinase - « *ferment soluble* » détruit par la chaleur - s'obtient à partir d'une macération de la muqueuse intestinale d'un mammifère¹⁵⁰¹ quelconque, avec ajout d'un anti-bactérien ; le produit desséché se prépare par précipitation alcoolique mais on peut également l'obtenir *ex vivo*.

L'entérokinase accélère la digestion tryptique, où elle se révèle indispensable¹⁵⁰² (Bregeon 1904, p 40).

-(b)- L'entérokinase et la sécrétine en thérapeutique

- **forme galénique** : les travaux de Hallion et Carrion¹⁵⁰³ ont permis la mise au point - sous la dénomination de Eu-entérokinase® et de Eu-sécrétine® - d'extraits de muqueuse intestinale qui, enrobés dans des capsules de gluten, sont préservés de la digestion stomacale et peuvent agir au niveau de la digestion intestinale : on peut ainsi, après une administration orale, agir sur des troubles intestinaux¹⁵⁰⁴

Ces « enzymes » peuvent être aussi présentées sous forme de granulés que l'on obtient en dispersant la poudre enzymatique dans une pâte de gluten qui est broyée après dessiccation.

-**traitement** : il faut le commencer avec de fortes doses pour rétablir les fonctions digestives puis poursuivre à doses plus faibles pour les maintenir selon une « grille »-type¹⁵⁰⁵.

Cette systématisation/codification d'un traitement est à souligner car elle s'inscrit dans le courant de « scientification » de la démarche médicale que nous avons déjà évoqué à plusieurs reprises.

-(c)- Entérokinase et Sécrétine : les frères ennemis ?

¹⁵⁰¹ Nous n'avons pas trouvé de références antérieures à 1904 pour l'entérokinase qui existe au moins chez tous les vertébrés (« *J of physiology* », 1906). Notons aussi, à la suite de l'auteur qu'une macération de vers comme l'ascaris et le ténia, sécrète une anti - kinase qui s'oppose à l'action de l'entérokinase; cela explique que ces vers puissent subsister dans l'intestin. On sait que l'intestin grêle comporte 3 parties : duodénum, jéjunum, iléon (CH2001).

¹⁵⁰² Le suc pancréatique contient trois enzymes : trypsine, lipase et amylase qui « digèrent » respectivement certaines protéines, les graisses et les matières amylacées (Bayliss, 1903). Selon la théorie de Pawlow, le pancréas sécrète le trypsinogène - zymogène, forme inactive - que l'entérokinase transforme en trypsine active, transformation qui pourrait également se faire partiellement dans le pancréas (Bregeon 1904, p.40).

¹⁵⁰³ Cités par l'auteur et aussi in « *The American Journal of the Medical Sciences*, 1903 ».

¹⁵⁰⁴ Ce principe est ancien : voir aussi les capsules glutineuses (1837) de Raquin, pharmacien à Clamecy (§ capsules in DHP, et § Ets Fumouze sur le site de la SHP : <http://www.shp-asso.org/index.php?PAGE=fumouze> (09/07/13) ; puis sera développé et élargi par l'industrie pharmaceutique : « comprimés gastro – résistants ».

¹⁵⁰⁵ Il s'agit d'après l'auteur, du « protocole » du médecin Marfan (sans doute, Antonin Bernard Jean Marfan (1858-1942) ; voir BIUS, Paris) qui a traité un enfant en mauvais état nutritionnel, selon le traitement suivant qui pourrait devenir un traitement-type : j : 2 ou 3 capsules ou 2 ou 3 cuillères à moutarde de granulés, j + 1 : 3 ou 4 capsules ou cuillères de granulés avant chacun des repas, j + 2 : 4 ou 5 capsules (comme ci-dessus), puis on poursuit à ces doses pendant 3 ou 4 jours si on observe une amélioration, on continue l'administration, en réduisant les doses pendant 3 à 4 semaines, s'il n'y a pas d'amélioration, il faut interrompre le traitement.

Bien que secrétées par la muqueuse intestinale, la sécrétine et l'entérokinase¹⁵⁰⁶ ont des propriétés bien différentes comme on le voit ci-après (Bregeon 1904, p 45):

Tableau 26 : Propriétés comparées de l'entérokinas et de la sécrétine

	Sécrétine	Entérokinase
Macération dans l'eau salée de muqueuse duodéno-jujunale	non	riche
ébullition	inaltérée	détruite
muqueuse intestinale bouillie	riche	non
muqueuse intest. riche en potassium + acide	oui	oui
rapport/lumière intestinale	intérieure	extérieur

-(d)- L'entérokinase comme outil de diagnostic

Hallion et Laboulais¹⁵⁰⁷ ont traité, par cet agent, des malades durablement constipés et dyspeptiques, sans rien changer à leurs régimes et en supprimant les laxatifs et les lavements : sur 22 cas, ils ont obtenu les résultats suivants : 9 cas, avec un résultat nettement positif, 11 cas, sans résultat, 2 cas avec des résultats négatifs ou douteux, 4 cas de malades non revus, soit seulement 9 résultats positifs sur 22.

Toutefois, cette médication¹⁵⁰⁸ qui est, pour le moins inoffensive, permet de repérer les cas liés aux troubles du dysfonctionnement intestinal parmi d'autres types d'affection.

-(e)- Conclusion

Les travaux¹⁵⁰⁹ qui ont permis de mettre en évidence des sécrétions intestinales, distinctes des sécrétions gastriques ou pancréatiques déjà investiguées, sont très rapidement pris en main par des médecins ou des pharmaciens pour en proposer une application thérapeutique commercialisable, confirmant, ici aussi, la rupture avec le modèle séquardien de la fourniture gratuites d'extraits testiculaire par le Collège de France....

¹⁵⁰⁶ Appelée aussi entéropeptidase, sa sécrétion est sous l'action d'une hormone avec laquelle elle est parfois confondue, voir Gotze, 1972.

¹⁵⁰⁷ Il peut d'agir du Dr A. Laboulais, auteur de « *Séméiologie et traitement médical de la stase gastrique. Étude de la stase le matin à jeun dans les différentes affections de l'estomac* », G. Stenheil (Paris) [1902] et de Louis Hallion (1862-1940), voir note biographique en annexe.

¹⁵⁰⁸ Si le traitement est pertinent, les doses efficaces sont pour le traitement d'attaque de 8 à 10 capsules (à 20 g) par jour et plus faibles pour le traitement d'entretien.

¹⁵⁰⁹ On peut aussi signaler cette recherche de M. Dehon (1904), auteur de trois ouvrages médicaux, pour savoir si l'opothérapie intestinale peut, chez l'animal, contrer les effets des toxines d'origine fécale.

Par la suite, « l'extrait total » d'intestin (muqueuse broyée desséchée), la « kinase » (obtenue à partir de la muqueuse duodénale) et la sécrétine (à partir d'une macération acide de muqueuse intestinale) seront toujours utilisés pour traiter les entérites aiguës ou chroniques et les constipations (Carnot, 1910, p 160).

V-3 L'opothérapie « tissulaire » et les opothérapies non conventionnelles

A côté d'une opothérapie que l'on pourrait qualifier de conventionnelle que nous venons d'examiner, de nombreux auteurs s'efforcent de mettre en évidence l'activité thérapeutique de nombre de tissus, d'organes et de produits d'origine animale comme on pourra le voir en se reportant à l'annexe correspondante¹⁵¹⁰.

Il résulte principalement de ces travaux deux points principaux :

-alors que le mode d'action réel de l'opothérapie reste inconnu, les auteurs se sont persuadés de son caractère universel, bien au-delà du champ des seules glandes à sécrétions internes et ont vraiment tout essayé,

-pour un certain nombre d'organes comme le poumon puis, puis peu après, pour l'estomac (voir annexe citée) et l'intestin (voir supra), les questionnements sur l'existence ou non de sécrétions internes seront assez rapidement remis en cause par les découvertes de Bayliss & Starling et un peu plus tard d'Edkins.

¹⁵¹⁰ Voir ANNEXE B2, § III.

VI-Conclusion

Au terme cette (trop) longue étude vient le temps de conclusions qui signent un état des lieux des pratiques ophthériques à la veille de la première guerre mondiale.

En France, du moins, la mise en place de l'organothérapie - qui selon un auteur comme Dalché (1915)¹⁵¹¹ est aussi, un « *procédé expérimental* » permettant de compléter les connaissances ou les notions acquises en physiologie et pathologie endocrinienne, apparaît - au travers des sources examinées - avant tout, comme une affaire de médecins qui testent les effets des glandes et/ou de leurs extraits (de plus en plus souvent) sur eux-mêmes, puis sur les animaux avant de le faire, souvent à leur insu, sur des patients hospitalisés pendant une courte période (le plus souvent) et de pharmaciens qui tentent, dès que possible, d'imposer leurs produits aux praticiens puis au grand public grâce à une publicité plutôt agressive.

Bien qu'il nous semble, aujourd'hui, évident qu'on ne puisse faire une ophthérapie tant soit peu rationnelle, sans connaître le fonctionnement de la glande, ce schéma ne s'applique guère à l'époque, surtout en France, à cause de la nette séparation entre la médecine et la physiologie : comme l'explique Borell, la mise en place de l'ophthérapie surrénale avec la découverte de l'adrénaline, s'est, essentiellement, faite en Grande-Bretagne grâce aux travaux de chercheurs « cornaqués » par Schaefer qui était, avant tout, un physiologiste et qui a cherché à comprendre le fonctionnement de la glande, alors qu'en France, les connaissances restées basées sur les travaux de Brown-Séguard qui dataient d'une quarantaine d'années et les expérimentateurs ne s'embarrassaient guère de distinguer les effets des deux « parties » de la glande surrénale pourtant identifiées. On observe un phénomène analogue au sujet de la controversée sécrétion interne du rein alors que les travaux contemporains allemands sur son unité fondamentale - le néphron - semblent ignorés.

Dans le même ordre d'idée, il est certain que la complexité de la structure hypophysaire et la méconnaissance subséquente de ses multiples fonctions a fortement entravé le développement d'une ophthérapie pituitaire.

¹⁵¹¹ Voir « *Indications et traitements des syndromes endocriniens* » (Dalché 1915, p 51 et sq)

De fait, le développement de l'opothérapie glandulaire s'est fait selon un schéma essais--erreurs qui serait de nos jours moralement condamnable mais qui était, sans doute alors, le seul possible et n'a pas que des inconvénients : ainsi l'opothérapie thyroïdienne a-t-elle pu s'imposer rapidement, dès 1890, dans toute l'Europe alors que le fonctionnement de la glande ne sera compris qu'au cours des années 1930 et il en est de même pour l'opothérapie ovarienne dont l'efficacité sera reconnue avant que ne soient identifiées les sécrétions internes ovariennes.

Bien que souvent faussée par la prise en compte des succès mais beaucoup plus rarement des échecs thérapeutiques, la détermination des effets thérapeutiques s'inscrit de plus en plus fréquemment dans une démarche de quantification des effets en lien avec une scientification de la médecine rendu possible par le progrès technique : ainsi, on peut aller jusqu'à comparer la taille de certains os de lapin traités et non traités ou l'influence d'un traitement sur la composition sanguine. La photographie, avant et après traitement, s'impose notamment dans les affections cutanées et, dans une moindre mesure, dans ceux du goitre. Certains physiologistes ou médecins s'investissent dans la mise au point d'appareils de mesure spécifiques comme l'ergographe de Mosso, et les publications des médecins témoignent de l'utilisation de ces nouveaux instruments.

Un autre point important à souligner, c'est la circulation de l'information dans le domaine de la physiologie glandulaire et des essais et effets cliniques de l'opothérapie mais, il devient de plus en plus évident que la France n'est plus le leader dans ce domaine, avec la montée en puissance de la recherche et de l'industrie pharmaceutique britannique comme l'illustre les travaux de Schaefer et consorts et de Burroughs-Wellcome.

Reste alors l'essentiel : si les résultats obtenus par l'opothérapie s'imposent aux expérimentateurs, ces derniers peinent à les expliquer : Brunet (1896), après d'autres, rejettent les théories généralistes : suggestion (mise en avant par les opposants à la théorie séquardienne) , effet tonique (C. Paul), celle considérant l'effet identique quelque soit le liquide organique (Cheron, 1893) ou celle de Brown-Séquard présumant un accroissement de la puissance d'action des centres nerveux – certes, excellente pour ce qui est du liquide testiculaire – mais qui ne peut s'appliquer à l'action du suc pulmonaire.

De fait, aucune de ces théories ne peut rendre compte des effets spécifiques observés avec le suc thyroïdien, comme, avec d'autres extraits ou sucs : cérébral sur la neurasthénie,

testiculaire sur la virilité, thyroïdien sur le myxœdème, ovarien sur la menstruation, sans exclusive des effets très nets observés sur l'état général.

Dans ces conditions, pour Brunet (1896) et d'autres, les effets observés dans l'opothérapie sont certainement en lien avec la théorie séquardienne de la sécrétion tissulaire/cellulaire agissant à distance¹⁵¹² mais par un mécanisme encore inconnu.

Par la suite, certains auteurs proposeront un double mode d'action selon la nature de la glande (Combe, in Brunet) en distinguant les « glandes vivifiantes, » en quelque sorte indispensable au maintien de la vie et les « glandes antitoxiques », dont la sécrétion interne, sorte d'agent dépollueur, neutralise le poison engendré par le fonctionnement normal de l'économie mais cette conception restera aussi controversée avant d'être bousculée par les travaux de Starling (1902) et le concept d'hormone qui paradoxalement justifiera l'action à distance par une voie non nerveuse énoncée par Brown-Séguard.

Au plan des effets cliniques de l'opothérapie, si les travaux des expérimentateurs permettent de distinguer, selon la relation entre l'effet et la glande, des opothérapies directes, indirectes et empiriques/symptomatiques, on peut estimer, à notre sens, que les médications thyroïdiennes ovariennes et pour sa partie médullaire (adrénaline) surrénales ont des effets incontestés alors qu'ils restent incertains pour la plupart des autres glandes, faute d'avoir pu en préciser le fonctionnement physiologique. Enfin, on doit noter que ces mêmes expérimentateurs mettent aussi progressivement en évidence plusieurs relations interglandulaires (thyroïde, l'hypophyse avec l'utérus chez la femme, avec les testicules, chez l'homme) dont Luncz (1911) souligne qu'il importera d'en démêler l'écheveau et ce d'autant plus que l'on peut penser que l'être humain est un hermaphrodite latent chez qui « *l'éclosion et l'épanouissement des caractères secondaires propres à chaque sexe sont éminemment liés à l'harmonie des sécrétions internes* ».

De fait, ce concept d'harmonie sera repris, sous diverses formes, par de nombreux auteurs¹⁵¹³ tandis que l'importance des relations entre glandes débouchera, au début des années 1920, surtout en France et, dans une moindre mesure, aux Etats-Unis où ce concept sera néanmoins controversé, sur le développement d'une opothérapie polyglandulaire « à la carte » ou « préformulée » par les pharmaciens industriels comme nous le verrons dans une autre partie.

¹⁵¹² « Nous admettons que chaque tissu et plus généralement chaque cellule de l'organisme sécrète des produits ou des ferments spéciaux qui, versés dans le sang, viennent influencer [...] toutes les autres cellules, rendues, ainsi, solidaires [...] par un mécanisme autre que celui du système nerveux » (Brown-Séguard, cité in Brunet, 1896)

¹⁵¹³ Voir à ce sujet les travaux de C. Sinding.

Troisième partie : La pérennité de la
médication opothérapique

Partie C1 : De l'opothérapie à
l'hormonothérapie

I La montée en puissance de « l'hormonothérapie »

Science des glandes à sécrétion interne, l'endocrinologie va prendre son essor dans les premières décennies du XX^{ème} siècle, ce qui permettra de mettre clairement au jour tant la complexité de la sécrétion glandulaire -qui ne pourra plus se réduire à un principe actif plus ou moins défini ni à une seule hormone dont le prototype serait la sécrétine- que celle des relations interglandulaires comme l'illustre le cas de l'hypophyse qui, quasiment ignorée au tournant du XX^{ème} siècle, sera provisoirement promue « chef d'orchestre » du concert endocrinien avant d'être détrônée par l'hypothalamus dans la seconde moitié de ce même XX^{ème} siècle¹⁵¹⁴.

Au plan physiopathologique, par contre, on irait vers une clarification en rangeant les perturbations du fonctionnement des glandes endocrines en trois catégories :

- l'hypofonctionnement : la sécrétion glandulaire est insuffisante en quantité et/ou qualité. Dans le cas de la thyroïde, le manque d'iode absorbée par l'organisme ou l'insuffisance de la sécrétion hormonale entraîne, comme on le sait, le goitre, myxœdème, et/ou crétinisme;
- à l'inverse, une sécrétion excessive se traduit par la production de tumeurs (néoplasies) pathologiques, bénignes (adénomes), malignes (carcinomes) ou d'hyperplasie (accroissement de volume non pathologique);
- un dysfonctionnement tel que la sécrétion glandulaire n'est plus caractéristique de la glande (Bynum, op cité, p.494).

Au plan thérapeutique, ces évolutions remettent partiellement en cause le modèle de l'organothérapie substitutive pratiquée quasi-exclusivement jusqu'alors d'une part en relançant les controverses sur les efficacités comparées de la mise en œuvre de la glande (ou d'une partie adéquate) supposée intacte ou un extrait sélectionné (voire l'hormone, extractive ou synthétique, quand elle sera accessible) et d'autre part en amenant certains auteurs à proposer ou à réactiver des formes inattendues « d'opothérapie » (voir encadré), ou à imaginer (Léopold-Lévi) que la glande oscille entre un état d'hypo- et d'hyperfonctionnement, où

¹⁵¹⁴ Pour un point de vue historique, voir Bynum, 1993.

encore à promouvoir une thérapie polyglandulaire (Richard et autres en France, Harrower¹⁵¹⁵ aux Etats-Unis).

Opothérapie et sérothérapie

La « reconnaissance de la diffusion sanguine de l'hormone amène les auteurs à proposer ou à réactiver des méthodes rappelant celles de la sérothérapie comme « *l'hémocrinothérapie* » où on injecte au malade son propre sang, associé au produit opothérapique¹⁵¹⁶, le/la « *séro-crinothérapie* », sérum tiré des veines de l'animal (Renaut (à Lyon) et de F. Cavazzi (sang spermatique))¹⁵¹⁷, la « *maternocrinothérapie* » où l'on injecte à l'enfant le sang de sa propre mère associé au produit opothérapique sans oublier les injections de sang ou de sérum d'animaux privés d'une glande endocrine¹⁵¹⁸ ou encore « *l'utilisation de sérum d'animaux jeunes, à qui on a injecté le sang de vieux animaux pour provoquer des réactions harmoniennes, comme le produise les saignées ou les résections partielles.* (Léopold-Lévi, op cité, p.IX).

Opothérapie polyendocrinienne

Défendue par des auteurs comme Harrower (1922) et autres, l'opothérapie polyglandulaire trouve, sans doute, une nouvelle légitimité avec le renforcement des connaissances sur les liens interglandulaires comme l'exprime Léopold-Lévi (id): « *à mesure que les connaissances cliniques s'étendent en endocrinologie, on se rend compte que chez un même sujet, on trouve fréquemment des signes de troubles pluriglandulaires* » mais cette position paraît tout de même quelque peu en porte-à-faux par rapport aux réticences dont l'auteur a fait preuve vis-à-vis de l'administration de glande totale contenant plusieurs principes d'activités non cohérentes (voir supra) et le conduit à s'interroger sur l'emploi « *d'une opothérapie polyendocrinienne préalablement fixée* » telle que la proposent des pharmaciens industriels comme Badreau (1937).

¹⁵¹⁵ Sur ces auteurs voir annexe « BIOGRAPHIQUE ».

¹⁵¹⁶ Sur ces travaux des Fildermann, voir bibliographie.

¹⁵¹⁷ Sur les travaux de Cavazzi, voir bibliographie. Le mémoire de 1934 a été lu devant la « Société de médecine de Paris » par Léopold-Lévi et L. Dartigues, artisan et partisan des greffes de glandes (endocrinothérapie chirurgicale), voir annexe C.

¹⁵¹⁸ Comme ceux des animaux éthyroïdés, évoqués à plusieurs reprises dans ce travail.

Mais une autre évolution va se dessiner : l'inefficacité de la poudre de pancréas (« source d'insuline ») dans le traitement du diabète « insulinique » amènera les chercheurs à essayer d'en obtenir un extrait de plus en plus « sélectionné » ou purifié et efficace que l'on pourra alors considérer comme « l'hormone » pancréatique¹⁵¹⁹ même si on en ignore encore, et pour longtemps, la nature et surtout la structure chimique. La mise en œuvre de cette « hormone » signe par là l'avènement de « l'hormonothérapie » qui prendra son essor avec les hormones sexuelles dont on démontrera, certes laborieusement, qu'elles existent là où on ne les attendait pas : dans les « excreta ». Cette indépendance de l'hormone par rapport à la glande sécrétoire marque, elle aussi, la naissance de l'hormonothérapie comme thérapeutique distincte de la vieille opothérapie même si les bénéfices en sont souvent discutés.

C'est la montée en puissance de cette hormonothérapie que nous allons essayer d'illustrer dans ce qui suit.

I-1 Opothérapie et organothérapie dans les années 1920

-(a)- les bases physiologiques de la médication endocrinienne

Même si, aux dires du pharmacien Richard, l'opothérapie ou l'organothérapie¹⁵²⁰ peut apparaître, du point de vue clinique, comme un « *grand bazar* » (1923, p.7), il n'en demeure pas moins qu'elle repose, pour l'essentiel, sur les propriétés physiologiques générales attribuées aux sécrétions internes des glandes endocrines dont les fonctions se précisent au fur et à mesure de l'accumulation des connaissances.

On a vu que la mise en évidence **de l'action physiologique d'une sécrétion interne** reposait sur deux méthodes principales rappelées ici:

- production d'un trouble glandulaire chez l'animal d'expérience (ablation, ligature vasculaire) ou, à l'inverse, sa correction par transplantation ou injection/ingestion d'un suc de même origine,

1519 Que l'on peut considérer comme « composé chimique » dès lors qu'on l'a obtenu sous forme cristallisée.

1520 Pour Richard - qui s'étonne à son tour de la persistance de la croyance au pouvoir guérisseur du poumon de renard, prôné par Galien et qui a longtemps figuré dans les Codex, sous forme de sirop - l'usage d'organes animaux relève, historiquement, de la magie.

- injection, chez l'animal, soit d'un sang afférent (dépourvu de la sécrétion interne de l'organe) soit efférent (enrichie en sécrétion interne)¹⁵²¹ ; cette seconde méthode, plus sophistiquée et certainement beaucoup plus délicate – qui, pour l'excellent physiologiste E. Gley, serait la seule probante¹⁵²² - nécessite la mise en place d'une circulation croisée chez des animaux d'expérience.

Les travaux de divers expérimentateurs dont certains ont été évoqués précédemment permettent, désormais, de mettre en évidence, selon leur mode d'action, **trois types principaux de sécrétions internes**, correspondant à trois types de principes actifs ou d'hormones : si la sécrétion glandulaire :

- **excite** un autre organe : c'est l'hormone *stricto sensu* (Bayliss et Starling en 1903),
- **inhibe** un autre organe : c'est la **chalone** (terme proposé par E. A. Schaefer en **1913**) ou **anthormone** comme c'est le cas pour la sécrétion du corps jaune¹⁵²³.
- régule (règle)** un autre organe : c'est une **harmozone** (terme introduit par E. Gley en **1911**) comme ce serait le cas pour le thymus¹⁵²⁴.

Considérée comme la mise en œuvre thérapeutique des propriétés des sécrétions internes ou des hormones et autres substances analogues, l'organothérapie repose sur deux concepts fondamentaux, rappelés ici :

- celui de **similitude** : « *il existe dans les organes homologues de la série animale, des principes identiques qui en passant de l'animal à l'homme exerce une action physiologique identique* »,
- celui que ces principes miment **l'action à distance** par une voie non nerveuse : « *de la sécrétion interne, produit qui apparaît dans le sang veineux sortant d'un organe dépourvu de conduit excréteur [...] ce produit exerçant une action, soit sur tout l'organisme*¹⁵²⁵, soit sur

¹⁵²¹ Rappelons ici l'importance des travaux sur le dosage du sucre dans veines afférentes et efférentes du foie (1850) de K. G. Lehmann (1812-1863), présentés par C. Bernard en 1855, dans la mise en évidence de la fonction glycogénique du foie (voir Cadet, op cité).

¹⁵²² D'après Richard, 1923. Sur les travaux d'E. Gley, voir notre notice biographique et notre bibliographie.

¹⁵²³ C'est le cas de la sécrétion du corps jaune (reconnue comme glande à sécrétion interne, à la suite des travaux de S. Vincent (1912, p.79) qui inhibe l'activité de l'ovaire ou, encore, de la sécrétion thyroïdienne dont la suppression (par ablation de la glande) entraîne le développement de l'hypophyse (Vincent, 1912, p.347, cité par Richard, 1923). Pour le contexte, voir, entre autres, ROLLESTON (1937), article (en ligne) qui comporte, également, in fine, un aperçu de la méthodologie des recherches en endocrinologie, à la veille de la seconde guerre mondiale. Sur Sir Humphry Davy Rolleston (1862-1944), voir Wikipedia.

¹⁵²⁴ L'ablation du thymus rend, semble-t-il, les os moins longs, moins épais, plus fragiles (Vincent, 1912, p.353, cité par Richard, id). Sur l'introduction des termes « d'harmozone » et celui de « parhormone », voir Brooks (1962) (extraits en ligne).

¹⁵²⁵ Richard, après d'autres, pointe que la sécrétion interne peut avoir une action sur tout l'organisme, ce qui tend

*un autre organe placé à distance, mais sans que cette action mette en jeu, le moindre mécanisme nerveux*¹⁵²⁶ [...] *c'est une action purement humorale* » (Richard 1923, p.14)

Mais le tableau que nous venons de dresser laisse de nombreuses questions en suspend comme :

- savoir si on peut étendre la notion de sécrétion interne à d'autres organes comme le cerveau¹⁵²⁷,
- connaître la nature intime des sécrétions internes : sont-elles constituées de corps chimiquement définis ? Et si oui, l'action de ces corps est-elle équivalente à celle de la sécrétion entière ? Ce qui amène une question incidente qui est et sera au cœur de la problématique de l'organothérapie : un composé chimique peut-il remplacer un « extrait total ». Pour le pharmacien Richard (1923, p.22), comme d'autres avant lui, la réponse est non, car «*en organothérapie, rien ne remplace l'extrait total d'organe*».

Enfin, il faut insister avec Richard, sur le fait que le système des glandes endocrines n'est pas isolé : il existe une liaison, bien connue¹⁵²⁸, entre ces glandes et le système sympathique mais celle-ci paraît, parfois, bien négligée par les physiologistes¹⁵²⁹ et d'autres acteurs de l'endocrinologie.

La détermination des bases physiologiques de l'endocrinologie permet d'explicitier certaines des observations des expérimentateurs qui s'étaient rendus compte qu'à une administration glandulaire correspondait non seulement des effets directement liés à l'activité propre de la

à s'opposer au concept d'action spécifique développé antérieurement (E. Starling), comme à celui d'action « ciblée » reconnue, par la suite, à l'hormone. On trouvera un point de vue récent sur ce concept dans Sinding (1993).

¹⁵²⁶ Parmi les expériences permettant de démontrer le caractère « extra-nerveux » de la sécrétion, Richard (1923) cite celle de W. Harms [?] (en 1912, cité in Bohn, 1920) sur la grenouille : une excroissance sexuelle « dégénérée » sur le pouce d'un mâle castré, transplantée sous la peau près des yeux chez un male normal reprend rapidement une allure et un fonctionnement normal.

¹⁵²⁷ Voir partie A. De fait, les premières hormones sécrétées par le cerveau n'ont été isolées qu'en 1966 par Andrew. V. Schally (1926-) qui reçut le Prix Nobel en 1977 pour ses travaux, conjointement avec Roger Guillemin (1924-) et Rosalyn Yalow (1921-2011), voir Wikipedia et le site Nobelprize.

¹⁵²⁸ C'est aussi ce qu'indique Rolleston (op cite): "*The vegetative portions of the animal body appear to be controlled by a double or alternative mechanism namely, by nervous and by chemical messages. In 1904 T. R. Elliott suggested that nervous impulses of the sympathetic may act on the effector cells at the periphery by the liberation of adrenaline. In 1906 W. E. Dixon found that a heart submitted to vagal stimulation liberated a body which inhibited the frog's heart [...]*".

¹⁵²⁹ Mais pris en compte par des auteurs comme E. Sergent (1921) en France ou Harrower (1922) et Carnrick (1926) aux Etats-Unis. Actuellement, on estime que ce lien se fait au niveau de l'axe hypothalamus-hypophyse, voir le lien <http://www.anatomie-humaine.com/Systeme-nerveux-vegetatif.html> (31/07/14). L'ensemble système nerveux (ortho)-sympathique et parasympathique constitue le système nerveux autonome ou végétatif.

glande mais aussi à d'autres plus ou moins inattendus et au fil du temps, ceci a conduit les praticiens à distinguer plusieurs sortes d'opothérapie (Laroche, 1925 ; Léopold-Lévi, 1933) selon le lien entre l'origine de l'extrait glandulaire et l'effet observé que, pour simplifier, on peut regrouper en deux grandes catégories : **spécifique**¹⁵³⁰ et **symptomatique** (Hallion, cité in Léopold-Lévi, 1933 ; Richard, 1923) qui remplacent, sans les recouvrir, le classement en opothérapie directe, indirecte et empirique que nous avons vu précédemment (partie B).

-(b)- « L'opothérapie spécifique »

Si, à l'origine, cette opothérapie n'est autre que l'application du concept originel de la thérapie par les extraits animaux et « *se propose de remédier à une fonction défectueuse d'une - ou de plusieurs - glandes - par l'administration d'extraits de cette ou de ces glandes - ce qui en fait « une endocrino-thérapie », son champ s'est étendu et recouvre aussi bien des pratiques thérapeutiques « agonistes » qu'« antagonistes » et recouvre plusieurs catégories que Richard (id) illustre d'exemples précis (voir tableau) :*

Tableau 27 : Les catégories d'opothérapie (Richard, 1923)

Opothérapie	Glandes atteintes	Glandes administrées	Exemple
Substitutive	Thyroïde	Thyroïde	femme myxoédémateuse traitée par ingestion d'extrait total de corps thyroïde.
Excitatrice	Ovaire	Ovaire	Femme dysménorrhéique traitée l'extrait total d'ovaire ¹⁵³¹ .
Régulatrice	Thyroïde : Goitre basedowien	Thyroïde à très faibles doses	Traitement d'un goitreux - même atteint d'une maladie de Basedow (syndrome d'hyperthyroïdie) par l'ingestion de très faibles doses d'extrait thyroïdien total.
Antagoniste	Thyroïde/Ovaire	Thyroïde	Traitement d'une crétine présentant des signes de puberté précoce par de l'extrait total thyroïdien : cela freine le déclenchement ovarien, améliore le retard de développement corporel et l'arriération mentale.

¹⁵³⁰ Ce terme est attribué par Léopold Lévi (1933) à Nicolà Pende (1880-1970), médecin italien créateur du terme « endocrinologie » (Hazard).

¹⁵³¹ En fait, seule l'action sur le système ovarien peut être considérée comme antagoniste, les effets sur le développement corporel et l'arriération mentale sont dus à la stimulation thyroïdienne par l'extrait de thyroïde. Le cas décrit est cité plusieurs fois dans la littérature. Voir : Bergstrand, Carl Gustav « A CASE OF HYPOTHYROIDISM WITH SIGNS OF PRECOCIOUS SEXUAL DEVELOPMENT », *Acta Endocrinologica*, 1955, vol 20, t 4, 338-342.

Sensibilisatrice	Surrénale	Thyroïde	Traitement de l'insuffisance surrénale, par de l'extrait total thyroïdien - qui sensibilise le [nerf/système] sympathique à l'action de l'adrénaline (ex surrénales) ¹⁵³² .
Frénatrice ou Inhibitrice	Thyroïde (hyper-fonctionnement)	Sérum « anti-thyroïdien »	Traitement d'un Basedowien par administration de sérum de Cheval éthyroïdés : (thyroïdectomisés) : en effet, dans le sérum « <i>se développe une substance [...] capable de neutraliser chez le malade, l'excès de sécrétion thyroïdienne [...] c'est un] succès clinique considérable</i> ». ¹⁵³³
Indirecte	Testicules	Thyroïde	« <i>On traite par de l'extrait total de corps thyroïdien, un enfant qui présente un retard testiculaire</i> » ¹⁵³⁴ .

Au-delà de cette nosographie complexe et parfois peu claire, ce qui importe, c'est la tentative faite de classer méthodologiquement les effets divers - et parfois contradictoires - observés lors du traitement – ici le plus souvent thyroïdien¹⁵³⁵ - de patients atteints de troubles variés et de mettre en évidence le caractère interdépendant du fonctionnement des glandes endocrines. C'est sans doute cette interdépendance qui conduit Richard (1923, p.27), comme d'autres auteurs, à se déclarer plutôt partisan de l'organothérapie poly-glandulaire¹⁵³⁶, plus en accord avec l'unicité ou la globalité du fonctionnement de « l'économie » que la découverte des hormones ne doit pas faire perdre de vue.

C'est dans ce contexte que Richard (1923, p.29) peut écrire que « *les glandes endocrines et le système nerveux forment un tout*¹⁵³⁷, un ensemble [et que] pour sa part, le système sympathique constitue un lien entre le système nerveux et système endocrinien » ce qui induit que :

- les troubles des glandes à sécrétions internes (endocrines) sont rarement dus au dysfonctionnement d'une seule glande (uni – glandulaire),

¹⁵³² Le terme « *sensibilisatrice* » est aussi dû à N. Pende. On notera ici la référence explicite - et rare- au système sympathique.

¹⁵³³ Il s'agit d'une pratique originale qui s'inspire de la **sérothérapie** : on emploie « *l'hémato-éthyroïdine* (voir *supra*) ». Selon Richard, le terme de « *freinatrice* » est proposé par Ballet - cité pour ses autopsies, par Renon, L. in *Bull Soc Med Hop Paris*, 1908 25, 973-9 (en ligne) - mais reste ignoré de Léopold-Lévi, qui emploie celui « *inhibitrice* » en faisant, encore, référence à N. Pende.

¹⁵³⁴ Cette opothérapie est définie, ainsi, par Léopold Lévi (1933) : « *Un produit glandulaire actionne un autre glande que celle qui l'a fourni* » et qui donne comme exemple : « *La sécrétine duodénale excite le pancréas* ». Les deux auteurs font référence à Louis Rénon (1863–1922).

¹⁵³⁵ On pourra trouver dans Léopold Lévi (op cité) de nombreux autres exemples.

¹⁵³⁶ Opinion que semble loin de partager Léopold Lévi.

- les symptômes des affections peuvent être des troubles morphologiques, vasomoteurs, ou psychiques,
- l'étiologie des lésions endocriniennes est variée : on connaît le rôle de la syphilis, de la tuberculose, des infections, des tumeurs bénignes ou malignes.

De ces remarques générales, découlent les **conséquences thérapeutiques** suivantes :

- soigner le système nerveux en même temps que le système endocrinien,
- rechercher la glande la plus atteinte, ce qui suppose de faire un bilan d'hypo ou d'hyper - sécrétion,
- prescrire « *fondamentalement* » l'extrait total de la glande la plus atteinte, et compléter par des extraits totaux des autres glandes touchées,
- « *traiter l'étiologie* ».

-(c)- L'organothérapie « symptomatique »¹⁵³⁸

Selon Richard (1923, p.27) cette pratique n'aurait d'autre « *caution que l'expérience [...], l'observation traditionnelle et empirique* » comme le fait que l'administration d'un extrait de lobe antérieur de l'hypophyse fasse contracter l'utérus¹⁵³⁹.

Cette opothérapie peut se décliner sous trois formes :

- « **pharmacodynamique** » : c'est-à-dire comparable à celle d'un médicament conventionnel,
- « **psycho-thérapeutique**¹⁵⁴⁰ » : c'est le cas de l'organothérapie **surrénalienne** employée contre **l'asthénie** essentielle qui « *donnera un support matériel à sa suggestion [celle du médecin] de guérison* »,
- « **homologue** » : c'est le cas du traitement de l'insuffisance cardiaque par l'extrait de cœur.

-(d)- Conclusion

Au début des années 1920, l'identification de quelques hormones dont une seule est commercialisée (mais pas identifiée comme telle¹⁵⁴¹) ne permet pas la remise en cause du

¹⁵³⁷ On ne peut s'empêcher ici de faire sinon le lien du moins le rapprochement avec les concepts séguardiens de « solidarité cellulaire » et du caractère « dynamogène » vis-à-vis du système nerveux attribué au suc testiculaire.

¹⁵³⁸ Ce n'est pas la définition d'auteurs médecins comme Léopold-Lévi (1933) ou Laroche (1925). Sur ces médecins voir notre annexe biographique.

¹⁵³⁹ Sur ce point, voir Léopold-Lévi (infra).

¹⁵⁴⁰ Ce terme est proposé par E. Sergent.

¹⁵⁴¹ Cerbelaud ne mentionne que l'adrénaline sous ses différentes dénominations commerciales et précise qu'elle peut être obtenue par extraction des surrénales ou par synthèse.

modèle opothérapique : aussi tant les prescripteurs (médecins) que les préparateurs (pharmaciens) comme Richard restent foncièrement attachés au traitement par « **l'extrait total** » glandulaire qui ne sera remis en cause que dans la décennie suivante.

I-2 La thérapeutique glandulaire au début des années 1930 : nouveaux produits et nouvelles problématiques

Dans cette décennie, le développement de l'endocrinologie impacte la perception du rôle des glandes par le praticien qui devra prendre en compte, dans son diagnostic, le « *penser endocrinologique* », car quels que soient « *l'âge, le sexe, la maladie ou les troubles physiopathologique* » dont souffre le patient « *le fonctionnement des glandes endocrines est toujours à envisager* » (Léopold-Lévi, 1933). Pour l'auteur, ces glandes dominant notre **tempérament**¹⁵⁴² dont les variations sont sources de divers troubles, auxquels le praticien doit remédier par l'emploi, à bon escient, d'une « opothérapie » glandulaire ou tissulaire qui dispose, alors, de nouveaux outils, de **nouvelles hormones** comme « *la thyroxine, la folliculine, l'insuline*¹⁵⁴³ », ou la « *Cortine* », hormone de la corticosurrénale, plus efficace que les « *produits corticosurrénaux* » utilisés contre la maladie d'Addison¹⁵⁴⁴, de **nouvelles méthodes** comme celle de « *Whipple*¹⁵⁴⁵ », voire d'anciennes opothérapies « *cardiaque, cutanée, musculaire* » et des méthodes remises au goût du jour comme « *les greffes testiculaires ou ovarienne* »¹⁵⁴⁶. Surtout, ce progrès des connaissances, s'il donne aux médecins de nouveaux moyens, va aussi bouleverser le jeu des acteurs du champ médical.

¹⁵⁴² Terme qui selon Bouchard désigne : « *tout ce qui concerne les variations individuelles de l'activité nutritive et fonctionnelle* » (cité in BC1963).

¹⁵⁴³ Sur les travaux d'André Girard (Laboratoires Roussel) et la fabrication industrielle de la folliculine (oestrone) dont on a établi la formule chimique, voir, entre autres, Monod, 1990, Hazard, 1995. Sur la cristallisation de l'insuline qui la définit comme substance chimique, voir les travaux de Desgerz et al.(1923).

¹⁵⁴⁴ Sur ces travaux, voir Hazard 1995, p.203

¹⁵⁴⁵ Sur George Hyot Whipple (1878 -1976) et sa méthode, voir BC1963, p.888 ou encore le site « Nobel Prize ». Pour un point de vue historique, voir Casassus, Philippe: Anémies pernicieuses..., anémies de Biermer et vitamine B12 : B twelve orale or not ? *Médecine*, 2006, vol. 2, n° 3, 106-8 (en ligne).

¹⁵⁴⁶ De fait, le retour de ces opothérapies accompagne l'extension du concept d'hormone à de nouvelles notions comme celle « *d'hormone homo-organique de Charles Richet fils* » (voir Richet, 1929) ou celui de « **plésiomone** » (hormone de voisinage) qui « établit « [...] une solidarité entre les éléments d'un même tissu y compris les variétés de globules blancs » (L. Hallion, cité in Léopold-Lévi). Dans son acception actuelle le terme « **plésihormone** » désigne un type d'hormone de proximité, voir : « terminologie médicale », [http://terminologiemedicale.free.fr/Racines/H/hormon\(o\)-.htm](http://terminologiemedicale.free.fr/Racines/H/hormon(o)-.htm) (17/10/13). Sur Charles Richet fils (1882-1966), voir notule BIUM. On sait que Serge Voronoff (1866-1951; voir BC 1963) s'est distingué dans le renouveau de ce type de greffe.

I-2-1 Vers une nouvelle opothérapie : « l'hormonothérapie »

Ces nouvelles découvertes et d'autres comme **l'extraction** d'une hormone testiculaire¹⁵⁴⁷, d'une « *hormone circulatoire* » (sic) pancréatique (Léopold-Lévi) voire d'autres hormones **d'un excreta comme l'urine**, non seulement remettent en cause le schéma conventionnel de l'opothérapie mais permettent surtout, avec l'arrivée sur le marché de firmes industrielles comme Roussel, Schering ou Organon¹⁵⁴⁸, d'accroître considérablement les quantités disponibles et de répondre ainsi à l'augmentation de la demande « *d'opothérapie* ».

De même, **l'extraction** « *d'hormones multiples [...] d'une même glande* » comme la « *Neurothyrine*¹⁵⁴⁹ » (en sus de la thyroxine de la thyroïde)¹⁵⁵⁰, la Vagotonine ou le « *produit déalbuminé hypotenseur*¹⁵⁵¹ » du pancréas, ou encore le cas plus complexe de l'hypophyse dont le rôle est réévalué¹⁵⁵², avec ses différentes hormones isolées des lobes postérieur (trois), intermédiaire (une), ou antérieur (quatre dont deux principales, les hormones somatotrope et gonadotrope)¹⁵⁵³ pourraient remettre en cause le principe même de l'opothérapie à base « *d'extrait totaux* » ou de glandes desséchées tant il paraît difficile d'administrer conjointement des produits aux effets si divers alors que l'on pourrait, en traitant différemment la glande, les extraire et les utiliser séparément.

¹⁵⁴⁷ Il s'agit de l'Androstérone, isolée par A. F. G. Butenandt (à partir de 25 000 l d'urine mâle); Hazard 1995.

¹⁵⁴⁸ Pour un aperçu sur l'histoire de Roussel, voir Blondeau, 1992.

¹⁵⁴⁹ Ce produit attribué à Daniel Santenoise et coll. n'est pas identifié mais cité dans « *L'année psychologique* », 1930, Vol. 31, pp. 313-316. Sur D. Santenoise, voir : Grandpierre R « *Daniel Santenoise (1897-1970)*, *Presse Med.* 1970 Jun 13;78(29):1334.

¹⁵⁵⁰ Mais cela n'empêche pas l'apparition de produit de synthèse sans « parenté glandulaire » comme la Diodothyroxine, d'abord retirée de produits marins (voir MI1989), utilisée dans le traitement de la maladie de Basedow.

¹⁵⁵¹ La vagotonine est un hypotenseur qui neutralise l'action de l'adrénaline (DC), isolée par D. Santenoise, voir (id., 1930). Sur « *l'extrait hypertenseur du pancréas* », voir Glay, 1930. Pour un point de vue récent, voir Gaddum, John Henry : « *Vasodilator substances of the tissues* », Cambridge : Cambridge University Press, 1986. Sur Pierre Gley (1898-1982), fils d'Eugène, voir BIUM.

¹⁵⁵² Sur ce point, voir « Léopold-Lévi, 1933 » en annexe.C.

¹⁵⁵³ Toutes ces hormones sont citées par Léopold-Lévi (id). Comme on peut le penser, ces découvertes ne vont pas sans tâtonnements ou discussions : ainsi le réputé endocrinologue B. Zondek aurait isolé une hormone bromée dans certaines structures du lobe antérieur de l'hypophyse mais ce résultat est rapidement contesté (Léopold-Lévi, op. cité, p VIII ; Dixon, 1935). Actuellement, on reconnaît au moins six hormones antéhypophysaires (CH2001) dont l'hormone somatotrope (STH, « hormone de croissance », somatotrophine, MI, Hazard, p.369) et deux hormones gonadotropes : FSH (Follicle stimulating hormone, Folliculo-stimuline, MI) et LH (Luteinizing hormone, Lutéino-stimuline, MI). Sur ce sujet, voir Hazard, (op. cité, p.380). A noter qu'en 1927, avec Selmar Aschheim (1878-1965), Zondek a découvert l'hormone gonadotrope chorionique (hCG) dans l'urine de la femme enceinte, à la base des diagnostics de la grossesse. Voir : GÖRETZLEHNER, G. et RUDOLF, K. [50 years ago--1927--the 1st demonstration of chorionic gonadotropin in the urine of pregnant women by Aschheim and Zondek], *Zentralblatt fur Gynakologie*, 1977, vol. 100, no 10, p. 638-641. Sur Selmar Aschheim (1878-1965), voir WBIS; Sur Bernhardt (Bernard) Zondek (1891-1966), voir Finkelstein, M. : « In memoriam. Professor Bernard Zondek. », *Int. J. Fertil.* 1967 Jul-Sep. 12(3):285-7, aussi BC1963.

Toutefois, au plan thérapeutique, ces découvertes aux perspectives encourageantes ne doivent pas faire oublier «*les résultats déjà obtenus par les extraits totaux des glandes* » (Léopold-Lévi, 1933, p.VIII) et, de fait, semble se profiler à l’horizon une nouvelle guerre des anciens, partisans de «*l’extrait total* », et des modernes, partisans des «*nouveaux principes actifs hormonaux* ».

Tableau 28 : Chronologie de la découverte des principales hormones citées

Glandes	Hormones	Année	Inventeur	Source
Surrénales (Medulla)	Adrénaline	1901	Takamine ; Aldrich	MI1989
Intestin	Sécrétine	1905	Bayliss & Starling	MI1989
Thyroïde	Thyroxine	1915	Kendall	MI1989
Pancréas (Ilots de Langerhans)	Insuline	1921-22	Banting & Best	MI1989
Parathyroïdes	Parathormone	1925	Collip	Hazard, 1995
Hypophyse (lobe postérieur)	Vasopressine	1928	Kamm ¹⁵⁵⁴	MI1989
Ovaires	Folliculine (Oestrone)	1929	Butenandt ; Doisy	MI1989
Ovaires (corps jaune)	Lutéine (Progestérone)	1934	Butenandt ; Wintersteiner & W. R. Allen	MI1989
Testicules	Testostérone	1935	K. G. David	MI1989
Surrénales (Cortex)	Cortine	1936	Swingle & Pfiffner	MI1989
Hypophyse (lobe antérieur)	Somatotropin/HGH	1945	C. H. Li	MI1989
Hypophyse (Lobe postérieur)	Ocytocine (« Oxytocin »)	1952	John G. Pierce ¹⁵⁵⁵	MI1989

I-2-2 Opothérapie versus hormonothérapie : des champs à définir

L’extension de la notion d’hormone à toute une série de substances agissant à distance via la circulation sanguine et même le système nerveux (glandes neurocrines)¹⁵⁵⁶ fait de cette

¹⁵⁵⁴ En fait, selon Hazard (1995), O. Kamm et T. B. Aldrich (1926) ont isolé l’ocytocine et la vasopressine, ce qui est en accord avec le titre de la publication princeps citée (« The active principles [...] ») et ce que laisse entendre un auteur comme Rivière.

¹⁵⁵⁵ PIERCE, John G. et al., “Further distribution studies on the oxytocic hormone of the posterior lobe of the pituitary gland and the preparation of an active crystalline flavianate.” *Journal of Biological Chemistry*, 1952, vol. 199, no 2, p. 929-940.

« *action hormonienne* » l'élément principal de l'opothérapie endocrinienne dont le champ pourrait se confondre, alors, avec celui de « *l'hormonothérapie* » mais c'est le premier terme qui dominera dans l'œuvre de Léopold-Lévi (1933, p.3)

Aussi, à défaut de pouvoir administrer le sang veineux efférent de la glande - qui contient les principes actifs de la sécrétion interne (Renaut, Cavatti) - on utilise la glande elle-même (à l'état frais ou préparée au laboratoire) en postulant, implicitement¹⁵⁵⁷, que la glande endocrine recèle son produit de sécrétion, ce qui semble exact pour la thyroïde, la surrénale, l'hypophyse et le corps jaune mais, de fait, seuls quelque-uns de ses produits sont alors isolés¹⁵⁵⁸ et parmi eux, certains sont même « *reproduits par synthèse comme l'adrénaline, la thyroxine et l'insuline (sic)*¹⁵⁵⁹ ».

Dans ce contexte, le schéma opothérapique n'est guère remis en cause et Léopold-Lévi continue à distinguer deux grand types d'opothérapie : l'opothérapie **spécifique** (principalement substitutive qui remplace la sécrétion défaillante et excitatrice qui « *exalte [surtout] les aptitudes fonctionnelles de l'organe homologue* » et l'opothérapie **symptomatique**¹⁵⁶⁰ qui concerne les produits glandulaires (adrénaline, « hypophysine »¹⁵⁶¹) qui ont une action pharmacodynamique sur un système ou un organe non endocrine ou glandulaire¹⁵⁶² mais, du point, de vue du praticien, ce qu'il faut surtout remarquer, c'est la multiplicité des applications offertes par la médication endocrinienne.

¹⁵⁵⁶ Le terme de neurocrinie (1923) désigne le passage du produit de sécrétion d'une glande endocrine directement dans le tissu nerveux, il concerne, surtout, l'hypophyse (BC1963). Voir aussi EU.

¹⁵⁵⁷ Que Léopold-Lévi est un des rares auteurs à expliciter.

¹⁵⁵⁸ Comme le signale Léopold-Lévi, on connaît à cette époque la **parathyrine (parathormone)** isolée des parathyroïdes par J. B. Collip en 1925 (Hazard).

¹⁵⁵⁹ Voir encadré supra. Par contre, la synthèse chimique de l'insuline ne sera réalisée que dans les années 1960 (MI1989), sans déboucher sur une application industrielle.

¹⁵⁶⁰ Voir Richard (supra).

¹⁵⁶¹ Ce terme n'est pas défini précisément par l'auteur, il semble concerner un produit (ou un mélange) retiré du lobe post-hypophysaire dont les actions rappellent celles de l'adrénaline : hypertenseur, hémostatique, myocinétique mais alors que l'adrénaline agit sur les petits vaisseaux, l'hypophysine agit sur le cœur. L'auteur mentionne aussi le cas d'un certain extrait post-hypophysaire qui injecté « *prend une part manifeste à la coagulation du sang* ».

¹⁵⁶² Léopold-Lévi (1933, p.13) précise que l'opothérapie symptomatique opère non à titre des produits de la sécrétion mais « *à la faveur des produits chimiques ou autres, que renferment les parties constitutives de la glande* », ce qui laisserait entendre que la glande peut contenir des produits actifs qui diffèrent de ceux de sa sécrétion, mais ce serait alors en contradiction avec l'un des concepts fondamentaux de l'opothérapie. De fait l'adrénaline apparaît comme le cygne noir de l'opothérapie : sécrétée par une glande, elle n'agit pas en substitution à une défaillance glandulaire ni n'actionne une autre glande : elle a une simple action « pharmacologique » sur les vaisseaux ou le sang, ce qui pose alors problème aux expérimentateurs.

I-2-3 Nouveaux moyens, nouvelles contraintes

Les évolutions que nous avons dessinées impactent aussi, bien sûr, les pratiques médicales et pharmaceutiques afférentes, comme nous allons le voir brièvement :

- **au plan de la pratique médicale**, au-delà des critères conventionnels utilisés pour l'établissement du diagnostic, le médecin peut, entre autres, s'appuyer sur les recherches en laboratoire d'analyse biologique non seulement pour valider son diagnostic mais aussi pour suivre l'évolution de la maladie qui affecte son patient, ce qui va s'avérer absolument nécessaire dans des affections chroniques invalidantes comme le diabète. Mais il n'empêche qu'en dehors de cas emblématiques mais rares comme le myxoedème, la maladie de Basedow ou l'acromégalie, le diagnostic des maladies endocriniennes reste délicat et « *nécessite un apprentissage spécial* »¹⁵⁶³ (Léopold-Lévi, op cité p.6).

- **au plan pharmaceutique**, outre les exigences de qualité du produit qui finissent par imposer le pharmacien comme fournisseur exclusif, se pose la question des méthodes de titrage de l'activité pharmacologique¹⁵⁶⁴. C'est le titrage sous forme d'unité « biologique » qui s'impose : cette unité est la dose la plus faible capable de produire un effet déterminé pertinent : ainsi pour l'insuline, la destruction d'une certaine quantité de sucre dans l'urine¹⁵⁶⁵ ou pour l'unité ocytocique, la réaction de la corne de l'utérus d'une rate vierge (Léopold-Lévi, op cité, p.IX) mais, au vu de la complexité de ces techniques, on imagine sans peine les difficultés et les palabres pour obtenir un consensus au niveau international, avec la montée en puissance de la recherche Outre-Atlantique et celle du fascisme en Europe.

Malgré les réticences de médecins comme Léopold-Lévi (1933) ou de pharmaciens comme Badreau (1937), l'hormonothérapie va s'imposer dans un certain nombre de cas, en particulier dans celui de l'insuline car celle-ci n'a aucun équivalent comme l'ont montré les échecs des traitements à base d'extraits pancréatiques (voir ce travail, partie B).

¹⁵⁶³ Pour une étude plus complète sur ce point, voir item « Léopold-Lévi, 1933 », en annexe C.

¹⁵⁶⁴ Souvent appelé, à tort, « dosage », terme qui ne devrait concerner que la quantité de substances administrées au malade. L'expression de cette activité en équivalent de glande fraîche, déjà discutée, se révèle totalement inopérante.

¹⁵⁶⁵ Pour une étude complète, voir Sinding, 2002.

II Une révolution thérapeutique : l'insuline

Si la découverte et la mise en œuvre du principe actif de la « *sécrétion interne du pancréas* » constitue une révolution thérapeutique pour des patients condamnés à une mort lente, celle-ci a nécessité, aussi, des sauts technologiques dans plusieurs domaines, en particulier en galénique car, inactive par voie orale, l'hormone doit être isolée, quantifiée, et administrée par voie parentérale de façon régulière et permanente.

Ce véritable défi a mobilisé les énergies d'équipes relevant de disciplines et d'intérêts différents¹⁵⁶⁶ dont témoigne, entre autre, la « prolifique » littérature consacrée à l'insuline. Pour notre part, nous avons choisi de nous concentrer sur certains aspects médico-pharmaceutiques¹⁵⁶⁷ qui nous apparaissent particulièrement pertinents dans le cadre de ce travail.

L'évolution du concept de sécrétion interne et la sécrétion pancréatique

A. Choay (1926), après d'autres auteurs, admet que si C. Bernard a bien établi que les sécrétions internes glandulaires président à la composition du milieu intérieur, il a ignoré les « *relations humorales* » au contraire de Brown-Séquard qui « inaugure » le concept de « solidarité interglandulaire »¹⁵⁶⁸, et ce, alors même que ce dernier refusait l'existence d'une sécrétion interne pancréatique que tendaient pourtant à prouver les travaux de Mering et Minkowski (1889) et envisagée, cette même année, par Lépine.

C'est dans ce contexte -alors même que le produit de la sécrétion interne pancréatique n'était pas connu- qu'on a pu montrer qu'il satisfaisait à certaines des conditions posées par E. Gley¹⁵⁶⁹ pour attribuer à une telle sécrétion, entre autres, l'existence d'un effet physiologique du sang efférent.

¹⁵⁶⁶ Sur l'aspect plus proprement historique, on pourra se référer, entre autres, à Bliss, 1988.

¹⁵⁶⁷ Ce dernier aspect est traité principalement à travers le monumental ouvrage, désormais numérisée, de Choay, André : « *La sécrétion interne du pancréas et l'insuline* » (1926) où l'auteur fait état de ses titres et récompenses (docteur en médecine, pharmacien, médaille d'or de l'internat des hôpitaux de Paris, licencié ès sciences, Il est n'est sans doute pas inutile de noter que A. Choay utilise à dessein, les deux termes de « *sécrétion interne* » et « *d'insuline* » dans l'intitulé de sa publication, reprise de sa thèse de Doctorat de Médecine: Choay, André Jean-François: « *Essai sur la sécrétion interne du pancréas d'après l'état de nos connaissances* » (1926).

¹⁵⁶⁸ Sur ce point, que nous avons évoqué en partie A, voir aussi Dastre, 1899.

¹⁵⁶⁹ Sur ce point, voir supra.

Mais de cette reconnaissance à la mise en œuvre pharmacologique du produit, que Choay (id) appelle « *les extraits pancréatiques employés actuellement sous le nom d'insuline* », il faudra bien compter deux décennies.

II-2-1 l'insuline au Laboratoire : origine, propriétés-physico-chimiques et mode de préparation

-(a)-Provenance et identification de l'insuline

Bien qu'initialement extraite du pancréas de mammifère, l'insuline, considérée comme agent hypoglycémiant, existe, comme l'ont démontré Charles H. Best (1899-1978) et ses collaborateurs, dans d'autres tissus glandulaires animaux et même un peu partout chez le vivant – animaux, végétaux comme la betterave (cité par Choay) voire dans les levures¹⁵⁷⁰ - mais c'est surtout le cas du poisson qui a attiré l'attention des auteurs¹⁵⁷¹, sans doute inspirés par l'abondance de la matière première potentielle. De ce fait, certains auteurs vont jusqu'à affirmer que « *c'est un produit biologique général de la cellule animale ou végétale* » (Laroche, 1925 ; Léopold-Lévi, 1933)¹⁵⁷² mais ces formes sont inutilisables en thérapeutique humaine (qui n'utilise que le pancréas de porc, cheval ou bœuf prélevé dès l'abattage, débarrassé de sa graisse et du tissu conjonctif (Choay, id, p 145).

¹⁵⁷⁰ Sur la présence d'insuline dans les glandes : voir BEST, C. H., SCOTT, D A, "INSULIN IN TISSUES OTHER THAN THE PANCREAS », *J Am Med Assoc.* 1923; 81(5):382-383; dans les levures, voir : COLLIP, J. B.: "GLUCOKININ. SECOND PAPER", *Journal of Biological Chemistry*, 1923, aussi WINTER, L B. & SMITH, W.: "Use of Yeast Extracts in Diabetes", *Nature*, 1923, 112, 205. Pour la soi-disant « insuline végétale », nous n'avons pas d'informations mais il est vraisemblable qu'il s'agisse en réalité de substances hypoglycémiantes comme celles que l'on utilise de nos jours dans certaines phytothérapies. Voir : Masars, G., « Les médicaments ayurvédiques », *Phytothérapie*, 2003, vol 6, pp 162-8 (en ligne).

¹⁵⁷¹ Ce sujet semble ignoré par la plupart des historiens : en France, à notre connaissance, seule C. Sinding (2001) fait allusion aux travaux de Macleod sur l'insuline de poisson mais n'indique pas de références. A l'étranger, une recherche sur le net donne quelques références d'articles plus ou moins récents avec des résumés en ligne : Wright J. R. Jr "From ugly fish to conquer death: J. J. R. Macleod's fish insulin research, 1922-24", *Lancet.* 2002 [Apr 6], 359 (9313):1238-42.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11955558> (12/07/14). Pour un point de vue du Japon, voir : Suehiro M., « [Historical review of insulin and its preparations in pharmacopoeia (3). Fish insulins] », *Yakushigaku Zasshi.* 1992, 27(1):32-9 [Article en japonais] : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11639701> (id). En outre, on peut également trouver plusieurs références d'articles des années vingt sur le sujet comme : Campbell, W R & Macleod, J. J. R., « Insuline », *Medicine*, 1922, vol 3, n°3, pp 195-308 ; Jensen, H & al., "STUDIES ON CRYSTALLINE INSULIN VIII. THE ISOLATION OF CRYSTALLINE INSULIN FROM FISH ISLETS (COD AND POLLOCK) AND FROM THE PIG'S PANCREAS. THE ACTIVITY OF CRYSTALLINE INSULIN AND FURTHER REMARKS ON ITS PREPARATION", *J Pharmacol Exp Ther* 1929 (05), 36, p 115-128; DUDLEY, HAROLD WARD, "INSULIN FROM THE COD FISH [...]", *Biochemical Journal*, 1924, en ligne <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1263964/pdf/biochemj01161-0205.pdf> (12/07/14).

¹⁵⁷² Nous n'avons pas trouvé d'autres informations sur ce sujet. Sur Guy-Laroche (1884-1984), voir annexe biographique.

Pour ce qui concerne les caractéristiques chimiques de « l'insuline » -hormone « régulatrice » de la glycémie- quelques expérimentateurs français comme Hallion, se basant sur « *la présence de nickel et cobalt dans sa constitution* » considèrent l'hormone comme une « *co-diastase* » (Léopold--Lévi, p.270) alors que d'autres estiment qu'il s'agit d'un polypeptide (Laroche, 1925) ce qui ne sera confirmé que bien plus tard dans les années 1950¹⁵⁷³.

-(b)-Obtention de l'insuline : principe et méthodes de laboratoire

La préparation de l'insuline s'organise, comme c'est le cas pour la plupart des produits d'extraction, en quatre phases :

- récolte et broyage de la « *matière première* », en l'occurrence, le pancréas,
- extraction du principe actif : mise en solution dans le véhicule approprié, après fixation du tissu, inhibition des phénomènes parasites et destruction de la trypsine (cette enzyme dégrade très rapidement l'insuline)¹⁵⁷⁴,
- séparation du principe actif d'avec les produits voisins toxiques et hyperglycémiantes et éliminations des graisses nocives,
- purification de « l'insuline » pour la débarrasser des protéines étrangères et des sels résultants du procédé.

Voyons maintenant les principales observations de Choay (id, p.154) et d'autres auteurs sur le déroulement des opérations :

- **pancréas** : pour éviter la dégradation trypsique, il faut absolument traiter la glande à l'abattoir même ou la congeler immédiatement. Dans tous les cas, il faut mêler le liquide d'extraction et la pulpe organique à la sortie du broyeur¹⁵⁷⁵.
- **extraction** : il s'agit « d'épuiser » la glande, c'est-à-dire d'en retirer le maximum de principe actif par un liquide extractif approprié : l'épuisement peut consister en une macération, une digestion ou une lixiviation alors que le liquide extractif est souvent un alcool (ou alcool avec un additif), ou de l'eau acidulée.

¹⁵⁷³ La structure chimique de l'insuline ne sera élucidée qu'en 1958 par F. Sanger (1918-). C'est effectivement un polypeptide qui comporte des ponts disulfure mais aucun métal. Sur le chimiste tout à fait exceptionnel qu'est Sanger, voir http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1980/sanger-autobio.html.

¹⁵⁷⁴ On se rappelle que c'est ce phénomène ignoré qui explique les échecs des précédentes tentatives d'opothérapie pancréatique du diabète (voir supra).

¹⁵⁷⁵ La glande, prélevée à l'abattoir, doit rentrer immédiatement dans un processus de « *manipulations chimiques* » (Laroche, op cité), ce qui était loin d'être évident dans les conditions de l'époque, voir infra. Sur la congélation et son importance, voir Guillaume (1942) et (infra). Le matériel mécanique est celui employé « normalement » dans les industries de l'époque : voir Carnot (1910) et qui n'a guère évolué (Astruc, 1946, Magu, 2008).

- **séparation** : la concentration par évaporation sous vide¹⁵⁷⁶, le plus souvent, de la solution précédente permet d'isoler le principe actif « brut », c'est-à-dire contenant de nombreuses impuretés comme les graisses ou des protéines étrangères, souvent inertes mais qui peuvent être nocives, allergisantes voire antagonistes : ainsi dans le cas du pancréas, les eaux-mères d'extraction contiennent un produit hyperglycémiant que J. R. Murlin a dénommé Glucagon¹⁵⁷⁷ qu'il convenait donc d'éliminer. Dans la pratique, cette étape comporte souvent plusieurs séparations successives dans des conditions différentes pour obtenir un produit final le plus riche possible en principe actif.

- **purification** : dans cette phase qui peut être très complexe, on cherche à éliminer la totalité ou du moins la quasi-totalité des impuretés et autres substances « parasites ». Parfois, ce produit brut peut être utilisé pour des expérimentations mais pas en thérapeutique : c'est le cas de la « *Crude insulin* » (USA) que l'on purifie par redissolution, puis précipitation par un alcool fort, dialyse (en phase liquide), reprécipitation au picrate ou « au point isoélectrique »¹⁵⁷⁸, méthode la plus utilisée aux Etats-Unis et qui permet d'obtenir l'insuline la plus active (au plan biologique) par unité de poids.

II-2-2 La production industrielle et ses problématiques

Au vu de ses implications thérapeutiques, il n'est pas surprenant que plusieurs acteurs industriels, pharmaciens ou autres, se sont lancés dans la fabrication de cette « hormone miracle » ; ainsi dès ces premières années, le praticien peut disposer d'insuline(s) dont les noms « commerciaux » diffèrent selon les pays¹⁵⁷⁹.

¹⁵⁷⁶ Le solvant distillé est le plus souvent récupéré pour des questions de coûts car « *en France [...]* l'administration défavorise de son mieux la chimie de Laboratoire » (auteur).

¹⁵⁷⁷ Sur ce point, voir MI1989. Le nom de John R Murlin [probablement 1874-1960, voir le lien <http://nutritionhistory.org/john-murlin>] est associé à celui Charles P. Kimball dans une seconde publication, voir Kimball (1923) mais le glucagon ne sera isolé que 30 ans plus tard et son rôle ne sera bien établi qu'en 1970, voir Wikipedia, Hazard (1995).

¹⁵⁷⁸ C'est-à-dire à une valeur de pH telle que la charge électrique de la protéine soit nulle.

¹⁵⁷⁹ Aux Etats-Unis, Ely Lilly & Co fut la première firme à commercialiser l'insuline sous le nom « d'Iletin » grâce à sa collaboration avec Banting et Best, voir Bliss, 1988. Ely-Lilly utilise un procédé avec solvant alcool acide, préconisé par le « *Council on Pharmacy & Chemistry (CPC) [de l'] American Medical Association (AMA »]* » (cité in Choay). Ce « CPC » est chargé de donner un avis sur les médicaments nouveaux et non officiels, c'est-à-dire non encore inscrits à la Pharmacopée US voir Collectif : A. M. A. Council on Pharmacy and Chemistry, *Cal State J Med*. 1905 April; 3(4): 103–104 ,lien : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1650471> (16/01/14). En Grande-Bretagne, « l'insulin » est vendue par Parke & Davis et Allen & Hanbury. Cette dernière firme, qui a eu son heure de gloire, a été rachetée en 1958 par les laboratoires Glaxo, devenus Glaxo-Smith-Kline en 2000.

En France, des firmes comme Byla, ou d'autres acteurs comme C. Delezenne et L. Hallion ou encore A. Desgrez, F. Rathery et coll.¹⁵⁸⁰ proposent des insulines (poudre à dissoudre extemporanément ou solutions) injectables mais il existe aussi des solutions insuliniques moins coûteuses - et de moindre qualité (voir infra) - comme celle préparée selon les méthodes de H. Chabanier et coll.¹⁵⁸¹ (Laroche, p.209).

De fait, ces méthodes évoluent rapidement puisque, pour sa part, Choay (1926, p.154) cite quatre **méthodes industrielles** dont seulement deux, celle de Chabanier (1923) et probablement celle d'Eli-Lilly semblent citées par Laroche (1925) ; à ces procédés s'ajoutent ceux de E. Doisy & al., de E. C. Dodds & al.¹⁵⁸² et de F H. Carr (1924, voir encadré) sans oublier ceux, en cours de mise au point, de Choay lui-même et peut-être, quelques autres dont Choay n'aurait pas eu connaissance.

Le cas du procédé Carr en Grande Bretagne

Si, dans ces années 1920, plusieurs auteurs décrivent des procédés d'obtention de l'insuline, peu en donnent des descriptions précises et ce pour d'évidentes raisons de confidentialité, les firmes pharmaceutiques ne tenant pas à divulguer et dévaloriser leur savoir-faire. L'intérêt du texte de F. H. Carr¹⁵⁸³ est de faire exception à cette règle en rapportant une expérience industrielle dont on peut assez facilement identifier les étapes principales qui, de fait,

¹⁵⁸⁰ De fait, Desgrez et ses collaborateurs. – cités par Laroche – se sont contentés de reproduire en l'adaptant le mode opératoire princeps de J. B. Collip (*Transact. Roy. Soc.*, 3 serie, 1922) et d'autres auteurs, c'est du moins ce qu'il ressort de leur publication (Desgrez, 1923a). Sur Alexandre Desgrez (1874-1960), Henri G. Biery (1863-1940), E. F. Rathery (1877-1941), voir BIUM ; sur F. Rathery, voir aussi Huguet (1991). Sur Camille Delezenne (1868-1932, médecin et biologiste, voir <http://www.pasteur.fr/infosci/archives/dlz0.html> (04/11/13).

¹⁵⁸¹ Voir Chabanier (1923). Henry, Eugène, Louis, Chabanier (1891- ?) est l'auteur de nombreuses publications en chimie biologique et médecine.

¹⁵⁸² Doisy utilise une variante du procédé Eli, voir, entre autres, DOISY, E. A., & al. : Some properties of an active constituent of pancreas (insulin) [Proceedings], *J Biol Chem*, 1923, vol. 55. De son côté, E. C. Dodds utilise, lui, l'acide picrique comme agent précipitant, voir : DODDS, E. C. et DICKENS, F., A SIMPLE METHOD FOR THE PREPARATION OF INSULIN BY AQUEOUS EXTRACTION, *The Lancet*, 1924, vol. 203, no 5242, p. 330-331. Sur le Prix Nobel, Edward A Doisy (1893- 1986), voir le site « Nobelprize ». Sur Edward Charles Dodds (1899-1973), voir le lien <http://www.jstor.org/discover/10.2307/769683?uid=3738016&uid=2&uid=4&sid=47698981602307> (13/07/14).

¹⁵⁸³ En fait, nous nous basons sur une traduction du texte original de Carr, F. H. : « The manufacture of insuline » « *Chem & Drug C. I. [Chemical Industry]*, 1924, p 219 », parue dans le « *Journal de Pharmacie & de Chimie* » (1924) ; voir aussi CARR, 1927. Selon KORENCHEVSKY, Vladimir et CARR, Marjorie “ The Sexual Glands and Metabolism: The Influence of Injections of Emulsions of Testes and Prostate and of Insulin-like Testicular Extracts upon the Nitrogen Metabolism of Normal, Castrated and Thyroidectomised Rabbits”, *Biochemical Journal*, 1925, vol. 19, n° 5, p. 773 (en ligne), F. H. Carr travaille dans le laboratoire pharmaceutique « *the British Drug House* » dont l'histoire est évoquée in PETROW, Vladimir et HARTLEY SIR, Frank, The rise and fall of the British Drug Houses, Ltd. *Steroids*, 1996, vol. 61, no 8, p. 476-482. Sur Francis Howard Carr (1874-1969), consulter le site: <http://archiveshub.ac.uk/features/forensic-carr.html> (13/07/14).

s'insèrent dans un schéma assez général d'isolement de substances biologiques naturelles tel qu'on a pu le voir dans les travaux de Choay :

- 1- Disséquer et refroidir très rapidement les pancréas¹⁵⁸⁴,
- 2- les broyer et les hacher à basse température,
- 3- Acidifier en milieu aqueux par l'acide sulfurique pour amener à pH 2,5 (point clé) de manière à libérer l'insuline,
- 4- Extraire le plus d'insuline et le moins de ferments à l'aide d'alcool titrant 65-70 d° (c'est une étape clé),
- 5- Clarifier la solution par centrifugation à -5° C puis
- 6- la concentrer au 1/10ème à basse température, dégraisser, filtrer et **recupérer l'alcool**,
- 7- Précipiter les protéines à pH 5 (point clé) avec du sulfate d'ammonium : on obtient ainsi un mélange d'insuline et de protéines contaminantes que l'on doit retraiter par une série de redissolutions/précipitations dans des conditions de pH strictement contrôlées pour parvenir à éliminer les protéines parasites qui ont une action antagoniste de celle de l'insuline.

Au final, grâce à ce procédé « continu », qui met en œuvre 600 kg de pancréas, on améliore considérablement le rendement qui passe ainsi de 50 à 1000 UI (unité insuline) par kg de pancréas mis en œuvre.

Malheureusement, une telle insuline n'a qu'un effet de courte durée difficilement compatible avec la vie quotidienne du patient mais il faudra attendre dix ans pour trouver un commencement de solution avec l'association de l'insuline à la protamine - travaux du danois H. C. Hagedorn sur l'insulinate de protamine¹⁵⁸⁵ - ce qui en augmentait l'efficacité (en diminuant les réactions hypoglycémiques « paradoxales »)¹⁵⁸⁶, puis, un peu plus tard, la mise au point, à Toronto¹⁵⁸⁷, de la « triplete » : insuline-protamine-zinc - dont les producteurs sont LEO pharmaceutical products (Danemark), Eli Lilly et Squibb aux Etats- Unis et Boots Pure

¹⁵⁸⁴ A noter que CARR insiste, lui aussi, sur l'importance de la collecte de la glande.

¹⁵⁸⁵ Voir Hagedorn (1936). Hans Christian Hagedorn (1888-1971, voir Wikipedia) travaille au « Nordisk Insulin Laboratory » qu'il a co-fondé avec August Krogh ((1874-1949, Prix Nobel de Physiologie en 1920, voir BC1963). Ce « *Public Trust* » avait la licence de l'Université de Toronto pour la fabrication de l'insuline. Sur August Krogh (1874-1949), Prix Nobel de Physiologie en 1920, voir BC1963. Sur cet « Institut », voir le lien : http://www.novonordisk.fr/media/centres_production/hagedorn_fr.pdf (13/07/14). Sur la coopération avec l'industrie, voir KROGH, August « BIOLOGY AND INDUSTRY IN COOPERATION », *Science*, 1938, Vol. 88 n°. 2288 pp. 416-419, ce qui permet d'avoir un aperçu sur les relations recherche académique- industrie en Europe du Nord qui manquent en France.

¹⁵⁸⁶ Malheureusement, bien que ce produit soit remarquable il n'est pas disponible en France quand Rivoire écrit (1937).

Drug Co Ltd¹⁵⁸⁸ en Grande Bretagne (Rivoire, 1937, p.105 et 115) - autorisera une seule injection quotidienne (Chast, 2002, p.313).

Cette problématique de l'industrialisation de la production de l'insuline renvoie aussi à une des préoccupations constantes de l'opothérapie, le coût du médicament que Laroche (1925) évoque en présentant les soi-disant défauts du procédé américain¹⁵⁸⁹ qu'il qualifie de « *délicat et onéreux* », ce qui l'amène à justifier l'emploi de « *techniques plus simples fournissant des produits moins purs, mais dont le prix de revient est moins élevé, ce qui a une certaine importance du point de vue social [... s'agissant] d'un produit dont la consommation doit se faire sur une grande échelle, pour des malades dont le pouvoir d'achat est très varié*¹⁵⁹⁰ ».

Ce faisant, Laroche soulève bien la question économique de la diffusion d'un produit indispensable à la survie de nombreux patients mais ne semble guère prendre en compte le fait que si l'insuline moins pure est moins chère, elle est certainement moins efficace, qu'il en faut des doses plus élevées et que le risque d'effets secondaires plus ou moins graves est augmenté. Et c'est bien là un problème récurrent des médicaments d'origine biologique.

II-2-3 Propriétés, effets physiologiques et dosage de l'insuline

L'action de l'insuline pancréatique dans le diabète expérimental (chien dépancréaté), chez l'animal et l'homme non diabétiques met en évidence le rôle fondamental de l'hormone dans le métabolisme des sucres sans que le mécanisme soit bien compris, d'autant qu'alors ce métabolisme est supposé sous la dépendance de la plupart des autres glandes endocrines

¹⁵⁸⁷ Pour une comparaison à l'époque de ces produits voir BMJ du 06/03/1937 en ligne : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2088335/pdf/brmedj04240-0006.pdf>.

¹⁵⁸⁸ « LEO Pharmaceutical products » sera intégré à Novo-Nordisk qui se présente comme le leader mondial dans le traitement du diabète. Sur cette dernière firme, voir Chast (1998). La fourniture gracieuse d'insuline par la firme Boots Pure Drug Co Ltd est mentionnée dans le BMJ du 06/03/1937. Sur l'histoire de cette compagnie voir le lien : <http://www.fundinguniverse.com/company-histories/The-Boots-Company-PLC-Company-History.html> (09/11/13) ou encore sur le « boots learning store » : <http://bootslearningstore.com/about/history.php> (id). Sur Squibb, Squibb & Sons, voir note infra.

¹⁵⁸⁹ Pour la problématique du coût, Laroche fait référence à la publication de Simonnet, H. : « L'insuline, état actuel de la question », *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1924, n° 4. Ce procédé « américain » est basé sur le fait que l'insuline est totalement soluble dans l'alcool à 80° alcoolique et insoluble quand le titre atteint 92° et consiste en une extraction alcoolique sélective qui laissent précipiter les albuminoïdes et la trypsine, suivie d'une série de dissolutions/ précipitations alcooliques.

¹⁵⁹⁰ Cela n'est pas sans rappeler le distinguo entre les remèdes pour les riches et ceux pour les pauvres des anciennes pharmacopées.

(Léopold-Lévi, p.267) sans préjudice d'autres actions comme l'antagonisme insuline-adrénaline (Badreau, 1937)¹⁵⁹¹.

La diversité des produits proposés sous le nom « d'insuline » (ou équivalent) soulève le problème d'un référentiel ou d'une norme « internationale »¹⁵⁹² qui en mesure l'activité thérapeutique et qui permettrait au médecin de prescrire en conséquence mais cela suppose que « *les fabricants indiquent pour chaque produit le poids de poudre d'insuline correspondant à cette unité [d'activité]* » (Laroche, id, p.212).

C'est pour cela que F. G. Banting et ses collaborateurs sont amenés à proposer une unité physiologique d'insuline qui correspondrait à la dose nécessaire et suffisante pour amener le taux de sucre sanguin (glycémie) à 0,45 % chez un lapin de 2 kg, à jeun, provoquant ainsi des convulsions¹⁵⁹³, l'unité clinique étant, elle, égale au tiers de celle-ci. Bien sûr, cette unité est discutable et discutée, notamment en France, où certains auteurs comme Léopold-Lévi (id, p.271) en écrivant que « *la purification excessive de l'insuline en diminue, peut-être le mode d'action [...] comme dans le cas de la thyroxine qui ne remplit pas les mêmes services que la thyroïde* » -ce qui nous ramène au cœur de notre problématique : ophothérapie contre hormonothérapie- contestent la nécessité de mettre en œuvre un produit « pur » et proposent, comme A. Desgrez, une unité pondérale comme pour les autres médicaments, solution qui semble adoptée par les fabricants – et ne fait qu'accroître la confusion, en particulier dans les publications où chaque auteur utilise ses propres critères.

Mais finalement, compte tenu de l'évolution de la pharmacologie -soulignée, notamment par la prise de position d'un Rathery qui attribue aux impuretés de l'insuline utilisée la survenue de certains incidents thérapeutiques (Léopold-Lévi, p.272)- à la conférence de Genève d'octobre 1935, on conviendra d'un étalon international sous forme d'une poudre cristallisée de « *zinc –insuline*» (sic) qui définit l'unité d'activité biologique du produit (Badreau, 1937).

¹⁵⁹¹ Pour une vision contemporaine de la régulation de la glycémie voir, p ex, Wikipedia. Sur le rôle de l'insuline voir : Ferré, Pascal, « Action et sécrétion de l'insuline, Double jeu pour les canaux potassiques » *M/S*, 2005, vol 21, n° 8-9, p.694. Mais, dans ces années 1930, on attribue au pancréas bien d'autres fonctions : selon un certain Auclair : « *C'est dans le pancréas que réside la protection générale des organismes contre les microbes* » (cité in Léopold-Lévi).

¹⁵⁹² Sur ce problème, voir Sinding (2002).

¹⁵⁹³ Ce qui a l'avantage d'être un critère assez « évident ». Néanmoins, selon Choay (1926), la firme Eli-Lilly testerait quelques lots chez les patients. Se pose, aussi, entre autres, la question de la « standardisation » de cet animal injecté.

II-2-4 La mise en place du traitement insulinique et son évolution

-(a)- l'insuline et le diabète : une révolution

« Dernière venue des médications endocriniennes », l'insulino-thérapie¹⁵⁹⁴ va « révolutionn[er] le traitement du diabète grave » (Laroche, op cité) mais s'applique à des formes bien précises **de diabète** que le médecin doit reconnaître sans guère d'autres moyens que les complications que la maladie entraîne (dont la plus grave est le coma) puis gérer en tenant compte des réactions du patient, des contre-indications et des effets adverses mais, comme le souligne Badreau (1937), « si elle [l'insuline] améliore le diabète, elle ne le guérit pas [... et comme] elle s'élimine rapidement son emploi doit être prolongé ».

-(b)- mise en place et contraintes du traitement

Devant un coma diabétique, le praticien doit injecter immédiatement l'insuline, après éventuellement après avoir effectué un test de détection de glycosurie « *au pied du lit du patient* ».

Les autres cas relèvent d'un traitement « *au long cours* » dont la mise en place nécessite, au préalable, « une batterie de tests » dont celui de la glycémie qui « *permet d'éliminer le diabète rénal*¹⁵⁹⁵ *caractérisé par une glycosurie sans hyperglycémie* » et qui ne relève pas du traitement insulinique (Laroche, op cité, p.220)

Le suivi du traitement entraîne de nombreuses contraintes tant pour le patient (injections quotidiennes, régime alimentaire)¹⁵⁹⁶ que pour son médecin qui doit calculer et faire évoluer les doses selon la gravité du diabète et les résultats de la cure, de manière à éviter des accidents et, s'il se tient au courant de l'actualité, se positionner face aux controverses comme celle, franco-américaine, sur le traitement insulinique des phtisiques où Laroche (id, p.243) prend ouvertement position pour les Américains du fait de leur « *grande expérience* ».

¹⁵⁹⁴ L'injection sous-cutanée reste le mode d'administration le plus pertinent (et pratiquement le seul efficace) avec une posologie basée, comme de nos jours, sur la glycémie mais avec des moyens assez rudimentaires, comme on peut l'imaginer.

¹⁵⁹⁵ Que Laroche considère comme une « *affection bénigne* », et qui l'est encore aujourd'hui, voir : <http://www.santetropicale.com/resume/13712.pdf> (10/11/13).

¹⁵⁹⁶ Ce qui pose la question de l'accessibilité et de l'acceptabilité du traitement. Ainsi, en bon « technicien », le pharmacien Choay est-il amené à proposer de nouvelles présentations galéniques : boucher le flacon contenant le liquide avec un bouchon de caoutchouc permettant d'en prélever la quantité juste nécessaire.

-(c)- L'extension du champ thérapeutique

Le succès de cette nouvelle médication insulinique amène les chercheurs à la tester dans « *les cas les plus divers, le plus souvent [et paradoxalement] associée au glucose* » où elle est censée stimuler la production insuline endogène¹⁵⁹⁷ (Choay, 1926, Léopold-Lévi, 1933). Ainsi, certains auteurs prétendent avoir traité avec succès des ulcères de la peau ou de la cornée, voire des ulcères cancéreux, avec de la poudre ou des solutions d'insuline, mais Rathery n'aurait rien observé de tel.

-(d)- Dérives et perspectives

Dans ce contexte, on peut donc imaginer que cette « insuline » apparaisse comme un nouvel eldorado où beaucoup de pharmaciens vont tenter leur chance ; ainsi, le pharmacien Richard (voir supra) se lance, dès 1930, dans une campagne publicitaire pour vendre sa « Pansulole » dont, à vrai dire, nous ne savons quasiment rien, sauf qu'elle relève de la biochimie, mais cela n'empêche...

« Le Diabète est vaincu :

Le nouveau traitement du diabète. La Bio-Chimie au service de la médecine. Des résultats certains et indiscutables

Jusqu'à présent le diabète était considéré comme une véritable Infirmité que le plus sévère régime soulageait un peu, mais en fait incurable. Cette triste situation va changer. Le Laboratoire d'Organothérapie A. RICHARD vient de présenter au corps médical, vivement intéressé, un traitement radical du diabète, agissant sur sa cause, et, par suite, faisant disparaître la soif incessante, l'appétit exagéré, les « clous » et le sucre urinaire.

De nombreux cas, tous contrôlés par l'analyser chimique, sont entièrement démonstratifs. Cette nouvelle méthode n'exige aucune piqûre. Un des plus grands mérites de la **Pansuiole A.**

¹⁵⁹⁷L'association glucose-insuline (à des doses de 4 à 5 g de glucose par unité-insuline) a été mise en œuvre dans de nombreuses affections telles que: la tuberculose pulmonaire, les amaigrissements et athrepsies, certaines infections (en association avec les vaccins), les auto-intoxications, certains troubles de l'appareil digestif, les insuffisances hépatiques (et les affections liées), certaines affections de l'appareil cardio-artériel, le rhumatisme déformant, certaines affections cutanées, les troubles gynécologiques, quelques troubles du système nerveux ou oculaire. Pour un point de vue récent sur ces cures « insuline-glucose » dans les affections cardiaques, voir : Kamel S. Kamel et al., « Controversial issues in the treatment of hyperkalaemia » *Nephrol Dial Transplant*, 2003, 18: 2215-2218, [<http://ndt.oxfordjournals.org/cgi/content/full/18/11/2215>] (10/11/13) ; Wouters, Patrick F, "New perspectives for an old cure: a glucose-insulin-potassium revival in cardiac surgery?", *Current Opinion in Anaesthesiology*, 2004 - Vol 17, n° 1 - pp 31-33.

RICHARD est de remonter les forces du malade en mettant un terme à la déprimante déperdition de sucre par l'urine. Par suite, le diabétique arrive très vite, grâce à la **Pansuiole**, à s'alimenter normalement. Etant donné la fréquence actuelle du diabète reconnu ou insoupçonné, nombreuses sont les personnes ayant intérêt à se renseigner à ce sujet, et le Laboratoire d'Organothérapie A. RICHARD, pharmacien, 89 rue d'Alésia, Paris envoie gracieusement la notice sur le diabète, ses symptômes, hygiène et traitement, sur simple demande ». ¹⁵⁹⁸

Mais au-delà ces publicités outrancières voire « mensongères » alors fréquentes, il nous faut souligner, au terme de cette étude, que si l'industrie pharmaceutique continue à proposer de nombreux extraits glandulaires isolés ou associés, la découverte de l'insuline bouscule la donne mais place l'industrie devant une exigence de qualité de production incomparable avec ce qui était fait auparavant : on ne peut qu'être admiratif devant la rapidité de la réponse des industriels qui ont su, avec la collaboration de nombreuses équipes d'origine diverses, dans un temps record, mettre en place les moyens nécessaires et réaliser ainsi un véritable saut technologique.

Sur un plan conceptuel plus général, l'apparition de l'insuline qui, avec quelques autres substances comme la thyroxine et dans une moindre mesure la Cortine®, peut être considérée comme une hormone -et non plus un simple extrait- marque la naissance d'un nouveau concept thérapeutique qui se répandra, surtout, après la seconde guerre mondiale, « l'hormonothérapie ».

¹⁵⁹⁸ Texte paru en 1931 in « *Le Petit Parisien* » 1931/06/15 (Numéro 19830). [Dernière éd. de Paris] en ligne sur Gallica et dès 1927 dans la « *Revue de l'Enseignement Primaire et Primaire Supérieur* » N°36 du 5 Juin 1927.

III De l'opothérapie glandulaire à l'hormonothérapie : quelques exemples

Si, dans l'optique d'un médecin comme Léopold-Lévi, le traitement par les hormones – à l'exception du traitement insulinique qui n'a pas d'équivalent - n'apparaît guère que comme une variante, souvent discutable, de la médication glandulaire, pour un pharmacien comme Badreau et, sans doute d'autres, elle apparaît comme un concurrent dont il faut minimiser l'impact ; ainsi, dans ces années d'entre-deux guerres, la plupart des auteurs restent attachés au concept conventionnel de l'opothérapie à base de glande « totale » dont ils ont pu, d'expérience, mesurer l'efficacité même si le recours à des glandes et tissus pour le moins inattendus, peut amener à douter, parfois, de l'objectivité des auteurs.

C'est donc la lente percée de « l'hormothérapie » - en tant que mise en œuvre de substances plus ou moins définies que nous allons tenter de mettre au jour dans ce qui suit.

III-1 Thyroïde et thyroxine

Bien que certains auteurs continuent de considérer la thyroglobuline d'Oswald (voir partie A) comme la véritable hormone thyroïdienne, c'est la thyroxine, produit de synthèse¹⁵⁹⁹ qui, malgré ses inconvénients et les écrits d'auteurs comme Léopold-Lévi (1933) ou Badreau (1937, p.11) estimant que les résultats ne valent pas ceux obtenus avec la bonne (vienne) thyroïdine (poudre de thyroïde) - qui va s'imposer commercialement.

III-1-1 La résistance de la thyroïdine

Les progrès en endocrinologie, les nouvelles exigences de qualité pharmaceutique et, dans une moindre mesure, la concurrence des nouvelles hormones, amènent les pharmaciens à modifier modes opératoires et méthodes d'analyse : ainsi, pour la **fabrication et contrôle** de la **Thyroidine**, la glande desséchée doit être privée de ces lipides toxiques par traitement à

¹⁵⁹⁹ Inactive, semble-t-il, par voie orale (Badreau), la **thyroxine** (lévogyre) est souvent « contaminée » par le produit dextrogyre (inactif) et est d'un coût élevé.

l'éther¹⁶⁰⁰, ce qui lui fait perdre « *sa belle couleur rouge* » et, entre autres critères, la teneur en iode doit être d'au moins 2 g « *d'iode organique* » par kg et nulle en « *iode minéral* ». L'activité biologique de la glande se mesure par rapport à la perte de poids enregistrée sur un lot de cobayes soumis au régime thyroïdien¹⁶⁰¹ (Badreau, 1937).

Dans les **préparations** – « *formes* » - **thérapeutiques**, un pharmacien comme Badreau associe, souvent, la thyroïdine à **un ou plusieurs autres extraits glandulaires** comme le montre le tableau des productions du Laboratoire d'Organotechnie¹⁶⁰².

III-1-2 Une nouvelle médication thyroïdienne ?

Emblématique de l'opothérapie, la médication thyroïdienne¹⁶⁰³ conserve tout son prestige, car malgré la « *découverte de l'insuline, l'isolement de l'hormone corticosurrénale*¹⁶⁰⁴ et de la *folliculine* », elle demeure « *la clé de voute de l'édifice opothérapique [... car] elle synthétise tous les modes d'actions qu'utilisent les diverses médications par les sucs glandulaires et leur sert de modèle* » (Léopold-Lévi, p.20) mais elle s'inscrit, désormais, dans un nouveau contexte bien particulier, puisque, selon les conceptions de l'auteur, (id, p.34), le myxœdème et la maladie de Basedow ne sont plus seulement des syndromes opposés mais deviennent les limites du « *continuum maladif* » de l'instabilité thyroïdienne allant en quelque sorte du degré 0 de l'hypothyroïdie au degré 100 de l'hyper-thyroïdie : ainsi, selon les syndromes, l'administration de la poudre de thyroïde relève de quatre zones de dose¹⁶⁰⁵ et selon les cas, on peut compléter le traitement par administration d'autres extraits de glandes, **d'insuline**, considérée comme un antagoniste de l'hyperthyroïdie¹⁶⁰⁶, des médications physiques comme

¹⁶⁰⁰ Décret du 21/12/1909, addition au Codex (Badreau).

¹⁶⁰¹ On doit souligner ici l'apparition de critère d'activité biologique pour ce type de produit.

¹⁶⁰² Voir tableau sous l'item « Badreau, 1937 », en ANNEXE C.

¹⁶⁰³ On trouvera un point de vue complémentaire sur la médication thyroïdienne sous « Blanchard, 1931 » en annexe citée.

¹⁶⁰⁴ Léopold-Lévi fait, sans doute allusion à la Cortine, qui est, en réalité, un mélange. Selon Duval (1978), on a pu identifier une trentaine d'hormones secrétées par ce cortex.

¹⁶⁰⁵ Fortes : 100 à 500 mg pour les cas d'hypothyroïdie dominante : « myxœdème, arriérations [mentales], rhumatisme chronique, neurasthénie » ; moyennes : 25 à 75 mg pour les sujets hypothyroïdiens mais où les signes d'hyperthyroïdie sont d'une « intensité » équivalente comme chez les neuro-arthritiques; faibles : 2 à 5 mg pour les sujets (grands, maigres, nerveux) à hyperthyroïdie prédominante ; « infinitésimales et homéopathiques » : 0,1 µg à 1 mg chez les patients affectés par la maladie de Basedow ou des affections voisines. La dose s'administre par palier progressif jusqu'à la dose convenable, 3 fois par semaine, en ménageant des pauses de 3 jours tous les quinze jours ou 1 semaine tous les mois, en surveillant l'apparition éventuelle des effets secondaires et ce pendant une quelques semaines ou la vie entière.

¹⁶⁰⁶ Sur ce sujet, voir : JOHN, HENRY J. : « Hyperthyroidism and Diabetes », *Am J Med Sci*, 1928, Vol 175, n° 6, pp 741-755. Pour un point de vue actuel, voir : TAUVERON, I. et al, « Adaptation métabolique en hyperthyroïdie : implication de l'insuline » *Diabète et métabolisme*, 1992, vol. 18, n° 1BIS, pp.131-136.

« la cure marine, la cure de désintoxication de Guelpa¹⁶⁰⁷ » ou autres et des « chimiothérapies ».

Ainsi, au-delà d'une opothérapie « stricto sensu », le traitement des maladies endocriniennes s'inscrit dans un cadre thérapeutique plus complexe qui justifie l'appel à une formation particulière lancée par Léopold-Lévi.

Par contre, on doit se souvenir que le champ de la médication thyroïdienne concerne aussi d'autres indications, en rapport avec « les troubles de la nutrition » qui, désormais, peuvent être précisés en pratiquant une exploration fonctionnelle de la glande qui peut se faire par mesure du métabolisme, à l'aide du « test d'Harrower »¹⁶⁰⁸ ou par la détermination du taux d'iode sanguin (Badreau, id).

III-1-3 L'arrivée de la thyroxine et ses implications

« L'invention » de la thyroxine, l'hormone thyroïdienne, montre d'emblée la difficulté de l'isolement de ces substances : il ne faudra pas moins de huit années de travail et 2 000 kg de glandes thyroïdes de bœuf à E. C. Kendall¹⁶⁰⁹ pour isoler 20 g de cette hormone, le jour de Noël 1914 (Hazard, p.236) mais ce ne sera qu'en 1925 que C. R. Harrington en détermina la structure et en réussira la synthèse¹⁶¹⁰ en 1926. Cependant la production de cette hormone restera longtemps confidentielle, le prix de 350 \$ (soit 7360 \$ 2009) le gramme, fixé par le laboratoire Squibb & Sons¹⁶¹¹, ne couvrant pas les frais de production.

¹⁶⁰⁷ Cette cure est présentée par les auteurs anglo-saxons comme un jeûne prescrit comme traitement de l'épilepsie: “The modern ketogenic diet had its origin in 1911 with the report from Guelpa and Marie, indicating that a 4-day fast provided some control of seizures, followed in 1924 by Wilder's observation that the benefit of starvation could be obtained if ketonemia was produced by a diet rich in fat and low in carbohydrates. One year later, Peterman et al reported that 69% of 57 patients treated with a ketogenic diet were seizure-free, and 35% were markedly improved [...]” in STIEMH, E. R., “Disease Versus Disease: How One Disease May Ameliorate Another”, *PEDIATRICS*, Vol. 117 No. 1 January 2006, pp. 184-191 (en ligne:

<http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/full/117/1/184>. Voir aussi l'article original : Guelpa, G., Marie A., « La lutte contre l'épilepsie par la désintoxication et par la rééducation alimentaire », *Rev Ther Med Chir.* 1911;78 :8 –13. Guillaume Guelpa (1850-1930) est l'auteur d'une trentaine d'ouvrages médicaux (Sudoc), voir aussi BIUM.

¹⁶⁰⁸ Les problèmes du métabolisme thyroïdien sont évoqués infra. Ce test est décrit dans Harrower (1922).

¹⁶⁰⁹ Edward Calvin Kendall (1886 -1972) est co-lauréat du Prix Nobel en 1950 pour ses travaux sur les hormones du cortex surrénale (on lui doit la découverte de la cortisone en 1936, BC1963), voir le site « Nobelprize ».

¹⁶¹⁰ En collaboration avec George Barger (1878–1939). Sur ce chercheur, voir « Wikipedia » et la notice nécrologique que C. R. Harrington lui a consacrée in : *Biochem J.* 1939 June; 33(6): 859–864. Pour les références des publications originales, cf § thyroxine in MI1989,

¹⁶¹¹ Sur ce laboratoire dans les années 1925, voir Pickering, E., « AMERICAN CHEMICAL INDUSTRIES - E. R. Squibb & Sons »; *Ind. Eng. Chem.*, **1930**, 22 (6), pp 682–684. Pour un aperçu historique, voir le lien : <http://www.squibb.com/aboutbms/content/data/ourhis.html> (22/10/13).

-(a)- La thyroxine : propriétés et usages

-Au plan physiologique (sur l'animal), les propriétés de la thyroxine ne diffèrent guère de celles de la poudre desséchée. 1 mg de thyroxine « native » équivaut à 0,20 à 0,25 g de poudre, alors que la thyroxine, obtenue par synthèse chimique serait moins active¹⁶¹² (Léopold-Lévi, op cité).

L'arrivée de la thyroxine permet aussi d'affiner certaines notions en endocrinologie : ainsi l'injection d'une quantité déterminée de thyroxine permet de montrer « *qu'elle passe dans la bile et dans l'urine dans la proportion de 43 % [...et qu'] il existe normalement un équilibre entre la thyroxine de glande, celle du sang, celle des tissus [...]* » (Léopold-Lévi, id), ce que l'on peut considérer comme une confirmation a posteriori du concept bernardien de constance du milieu intérieur.

-Au plan thérapeutique : globalement, les travaux de Plummer montrent que la thyroxine permet de traiter efficacement les syndromes « évidents » (myxœdème¹⁶¹³, crétinisme, goitre) mais on manque de données pour d'autres affections, ce qui est, peut être, lié au manque de disponibilité et au coût du produit, même si Léopold-Lévi (1933) prétend utiliser, dans certains cas, la thyroxine à des doses infinitésimales¹⁶¹⁴.

III-1-4- Thyroxine ou thyroïde totale ?

A cette question qui est au cœur de la/des problématique(s) de notre travail, Léopold-Lévi (id, p.50) répond de façon tranchée en exploitant un cas clinique¹⁶¹⁵ -sans doute pas très pertinent

¹⁶¹² Notons simplement ici que cette problématique d'équivalence sera une des clés du « combat » opothérapie contre hormonothérapie et opère à deux niveaux : hormone native contre glande desséchée et hormone native /extractive contre hormone de synthèse (ou le plus souvent d'hémi-synthèse). Ici se greffe un problème particulier, car l'hormone de synthèse est probablement un racémique contrairement à l'hormone « native ».

¹⁶¹³ Dans le myxœdème, la dose est de 1 à 3 mg/j équivalent donc à 250 - 750 g de glande desséchée et peut monter à 9 mg voire même 18 mg dans le traitement de l'obésité, mais un traitement mal conduit par la thyroxine peut, sans surprise, induire les effets de l'hyperthyroïdie.

¹⁶¹⁴ A la dose de (1/125 µg), la thyroxine « *peut être associée à l'hormone ovarienne [... pour traiter] l'irritabilité [...], l'instabilité psychique et cardiaque, la dysménorrhée et l'aménorrhée* » (Léopold-Lévi, p.51)

¹⁶¹⁵ C'est celui d'une « *Américaine, soumise pour rhumatisme chronique au traitement par la thyroxine [sans précision] depuis plus de deux ans [1 mg/j] sans amélioration sensible et qui a bénéficié du traitement thyroïdien à la dose de 5 mg* » (id, p.50).

d'un point de vue actuel- qui disqualifie la « thyroxine synthétique ¹⁶¹⁶ » que, d'ailleurs, des auteurs comme le réputé Zondek croient inférieure à la thyroïde totale¹⁶¹⁷.

Mais, de fait, le problème est loin d'être simple : comme l'indique Léopold- Lévi, les travaux sur le métabolisme basal montrent qu'un mg de thyroxine équivaut à 200 mg ou 400 mg de thyroïdine¹⁶¹⁸ - mais contient 2 fois plus d'iode, d'où l'on peut déduire que « *la poudre thyroïdienne n'agit pas seulement par son iode* », corroborant ainsi l'opinion de O. Furth¹⁶¹⁹ qui – soupçonnant la présence de plusieurs hormones thyroïdiennes- conseillait « *l'emploi de la glande thyroïde complète plutôt que celui de son ou de ses hormones*¹⁶²⁰ ».

Les connaissances de l'époque mettent au jour la complexité de la sécrétion interne même dans un cadre bien connu, comme celui de la thyroïde, la multiplicité d'hormones dans une même sécrétion glandulaire se révèle comme une des pierres d'achoppement de l'endocrinologie et sous-tendra les difficultés du passage d'une opothérapie glandulaire à une hormonothérapie.

Cette multiplicité des hormones et leurs différenciations par le teneur en iode sera à l'origine d'une autre découverte thérapeutique : retirée de la thyroïde mais surtout de l'éponge marine (DC) ou préparée par synthèse (Laboratoire Roche), la **Diodotyrosine**, substance pourtant iodée, sera utilisée (1935) dans le traitement de la maladie de Basedow¹⁶²¹.

¹⁶¹⁶ Léopold-Lévi ne précise pas toujours s'il s'agit de la thyroxine d'extraction « native » plus ou moins pure, de thyroxine d'extraction chimiquement pure (« thyropurine ») ou de la thyroxine de synthèse (racémique ou « optiquement » active).

¹⁶¹⁷ Voir supra et § Blanchard, 1931 en annexe citée.

¹⁶¹⁸ Travaux de Guy-Laroche, cité par l'auteur ; voir aussi supra. Sur G. Laroche, voir annexe biographique.

¹⁶¹⁹ Reid Hunt (1870 - 1948), après d'autres, avait, dès 1923, estimé que la thyroxine n'assurait qu'un tiers de l'activité de l'extrait thyroïdien et dès 1928, G. Barger avait émis l'hypothèse d'une seconde hormone thyroïdienne, hypothèse qu'Harrington refusa jusqu'à la découverte de celle-ci en 1952 (Hazard, p.237). Sur la découverte et l'histoire des hormones thyroïdiennes, voir aussi Abraham (2006). Sur R. Hunt, voir GRABFIELD, G. Philip : "Reid Hunt, 1870-1948", *Science*, 1948, vol 108, n°2797, p 127; sur Otto Furth (1867 - 1938) (BC1963), voir le site : "VAN SWIETEN blog; Informationen der Universitätsbibliothek der MedUni Wien", [Université de Vienne]; lien <http://ub.meduniwien.ac.at/blog/?p=624> (22/10/13).

¹⁶²⁰ Effectivement, une seconde hormone thyroïdienne, la triiodothyronine sera isolée en 1952 par deux équipes, l'une française [Jean Roche (1901–1992) et al.], l'autre britannique [Rosalind Pitt-River (1907-1990) et al.] voir Hazard, p 238. Sur J. Roche, voir le site du Collège de France, lien: http://www.college-de-france.fr/media/ins_dis/UPL41363_necroroche1.pdf (12/09). Sur R. Pitt-River, voir : TATA, J. R.: "Rosalind Venetia Pitt-Rivers. 4 March 1907-14 January 1990", *Biographical Memoirs of Fellows of the Royal Society*, 1994, vol. 39 (Feb), pp. 327-348; aussi Wikipedia.

¹⁶²¹ Le nom de Roche est cité in « *Concours médical* » 1935/10/27 (A57,N43), p. 2066 [ref. Gallica]. Léopold-Lévi écrit Diiodothyrosine, ce qui est incorrect et accroît les risques de confusion avec Diiodothyronine (intermédiaire de synthèse de la thyroxine, étudiée par C. R. Harrington, voir MI1989). On trouve de nombreuses références à ce traitement de la maladie de Basedow en ligne sur Gallica, entre autres, dans le « *Concours Médical* » des années 1934, 1935 et en particulier les travaux de Kommerel (et non Rommerel), en 1931, auteur cité par Léopold-Lévi (cf. id. 1935/10/27 (A57, N43), p. 2966. Voir aussi la thèse de Horovitz, Avram (1934) citée in : id.1935/06/02 (A57, N22), p 1687.

Dans son ouvrage, Léopold-Lévi (1933) peut écrire que « *si la thyroxine a l'avantage d'être cristallisée, égale à elle-même¹⁶²², privée de substances toxiques ou sensibilisante, d'une grande activités [...] elle doit être réservée aux sujets dont on peut surveiller les réactions à la médication [...] et à doses correspondantes, elle est peut-être inférieure à la glande thyroïde desséchée* ». De même, un peu plus tard, Rivoire (1937, p.58) considèrera que si l'hormone thyroïdienne -dont on connaît la structure chimique- a bien les propriétés qualitatives de l'extrait, elle n'en a pas les quantitatives et n'est donc pas équivalente.

Ainsi, les travaux menés dans les années 1920 et ultérieurement révèlent la complexité de la sécrétion thyroïdienne qui ne peut se réduire à une seule hormone, et il apparaît que la thyroïdothérapie substitutive ne peut guère se réduire à l'administration d'une seule substance hormonale.

III-2- Les Surrénales et leurs « hormones », adrénaline, Cortine

Si on a pu, par le passé, confondre l'adrénaline, la sécrétion surrénale et les extraits surrénaux, ce n'est plus, alors, le cas et les expérimentateurs commencent à bien identifier les propriétés spécifiques des zones corticale et médullaires des surrénales.

III-2-1- L'adrénaline et les ambiguïtés de la sécrétion médullo-surrénale

Bien qu'encore contestée, en particulier par E. Gley, la nature hormonale de l'adrénaline (sécrétion médullaire) ne semble plus faire de doute : « *hormone légitime (sic) [...] elle est spécifique par sa constitution, sa provenance anatomique, ses propriétés, et susceptible d'être secrétée dans le sang, en quantités physiologiquement actives¹⁶²³* » (Léopold-Lévi, 1933).

¹⁶²² C'est-à-dire, si nous comprenons bien, ne pas comporter les inconvénients de la variabilité d'un produit naturel.

¹⁶²³ Les termes de cette citation de Léopold-Lévi se rapportent aux critères posés par Gley (1920) pour reconnaître une sécrétion interne ou une hormone, caractères que Gley justement dénie à l'adrénaline mais que L. Hallion, cité par Léopold-Lévi, qui les a plus ou moins repris à son compte [voir Sartory (1923)], lui reconnaît. Les principales indications thérapeutiques de l'adrénaline et des extraits surrénaux qui en contiennent ont été évoqués précédemment (voir partie B), nous n'y reviendrons pas ici, sauf pour rappeler, avec Léopold-Lévi qu'ils ne donnent guère de résultats dans la maladie d'Addison.

Grâce au travail des chimistes, plusieurs firmes ont inscrit le produit de synthèse à leur catalogue mais, à en croire l'industriel pharmacien Badreau, le produit naturel, s'il n'est pas irremplaçable, reste largement « compétitif » et sera le seul qu'il commercialise.

-(a)- Adrénaline « naturelle »/ extractive

Même produite par le procédé amélioré du Pr G. Bertrand¹⁶²⁴, l'adrénaline d'extraction « pure » ne s'obtient qu'avec un rendement « dérisoire » de 1/1000 mais qui est dans l'ordre de ce que l'on peut faire avec ce type de produits, les teneurs « primaires » étant, elles aussi, comme on le sait, extrêmement faibles¹⁶²⁵.

- **propriétés physiologiques** : hypertensive et vaso-constrictrice, l'adrénaline est, en outre, contrairement à l'insuline, hyperglycémisante et ses actions antagonistes « *sur le métabolisme hydrocarboné [...] assurent la fixité glycémique du milieu intérieur* ». C'est, aussi, *l'excitant le plus puissant et le plus sûr du [système nerveux] sympathique* » (Badreau).

- **voies d'administration** : à titre « préventif » (Léopold-Lévi), on utilise la voie orale, mais les voies les plus courantes sont les voies sous-cutanée ou intramusculaire voire, en cas de syncope, l'injection intracardiaque qui nécessite « *une main très exercée* » (Badreau, op cité, p.32).

- **indications thérapeutiques** : les principaux usages **internes** de l'adrénaline sont connus : asthme, affections digestives, hémorragies, vomissements de la grossesse, tuberculose (associée aux sels de chaux)¹⁶²⁶ alors que les usages externes sont liés à la petite chirurgie dentaire, l'ophtalmologique ou à l'oto-rhino-laryngologie : coryza, épistaxis ou traitement des œdèmes¹⁶²⁷.

-(b)- L'Adrénaline « synthétique » versus adrénaline « extractive »

Trente ans après les travaux de Takamine et Aldrich¹⁶²⁸, nous retrouvons, ici, cette problématique naturel/artificiel, qui reste majeure dans l'évolution de l'opothérapie que nous étudions dans ce travail.

¹⁶²⁴ Pour ce procédé « Bertrand », voir item « Badreau, 1937 » en annexe C. Pour les travaux de Bertrand sur l'adrénaline, voir : *CR Ac Sci*, 1904 (T. 139), séance du 19/09, en ligne sur Gallica.

¹⁶²⁵ Ce qui, aux yeux de nombreux auteurs « contemporains », jette le doute sur les résultats thérapeutiques obtenus avec certaines glandes.

¹⁶²⁶ L'usage de sels de chaux résulte de travaux (non référencés) du Pr E. Sergent.

¹⁶²⁷ Les doses sont de 1 à 2 injections /j de 1 cm³ de la solution au 1/1000 inscrite au Codex, mais le Laboratoire de Badreau propose une solution stabilisée, sans odeur, qui se conserve indéfiniment en flacon de 10 et 30 cm³. **Formes galéniques** : le Laboratoire propose l'adrénaline naturelle pure cristallisée en poudre (quelqu'en soit la quantité) en solution diluée Codex ou lactosée en flacons de 30 à 1000 cm³, en solution stabilisée (flacon de 30 ou 60 cm³) ou en solution huileuse parfaitement limpide (1/1000 ; flacons de 50 à 1000 g). Pour toutes ses applications, voir Léopold-Lévi (1933) ; Badreau (1937).

¹⁶²⁸ Sur J. Takamine, voir note Partie B ; sur Thomas. Bell. Aldrich (1859/61-1938), voir WIBS.

Préparé par la réaction de « Friedel & Graft (sic) » à partir de la pyrocatécine¹⁶²⁹, le produit racémique obtenu doit être dédoublé à l'acide tartrique pour séparer l'isomère « gauche », supposé actif et qui pourtant, selon une notoriété comme E. Sargent, n'a guère les propriétés thérapeutiques du produit naturel qui est donc le seul proposé par le Laboratoire de Badreau.

A l'inverse, Léopold-Lévi ne distingue nullement les deux produits : en tant qu'hormone « *légitime* », l'adrénaline tient toujours sa place dans l'opothérapie surrénale (symptomatique ou empirique) mais son obtention, également par synthèse chimique, acceptée par certains et rejetée par d'autres, révèle le flou des contours de l'hormonothérapie montante.

III-2-2 Cortex surrénal, Cortine, maladie d'Addison et autres

-(a)- A la recherche des hormones des Surrénales

Les travaux menés dans les années 1920-1930 sur les poissons, où les zones corticosurrénale et médullaire sont bien séparées, montrent clairement que la sécrétion surrénale ne se réduit pas à l'adrénaline, loin de là : au contraire, on a pu mettre en évidence dans la zone corticale **des hormones** dont « *l'action excitatrice* » (Léopold-Lévi, p.55) pourrait être mise en jeu à des fins thérapeutiques comme le montre « *les résultats remarquables* » obtenus par l'auteur (id, p.57) dans des syndromes neurasthéniformes ou liés à « *des maladies de l'énergie* » grâce à des injections de **corticosurrénale** qui pourraient aussi être employées pour traiter des anémies¹⁶³⁰.

Plus précisément, divers expérimentateurs ont confirmé le caractère vital attribué, de longue date, à la sécrétion surrénalienne, en montrant « *l'action incontestable de divers extraits de la zone corticale [...] contre les accidents aigus de la surrénalectomie double du chat* » (Léopold-Lévi, id). Ces premiers travaux ont incité d'autres expérimentateurs comme M. A. Goldzieher (1928)¹⁶³¹ à chercher à isoler « l'hormone corticale », ce qui sera fait, finalement, par les équipes de F. A. Hartman (1930, Buffalo, Etat N.Y.) et W. W. Swingle (1931, à la

¹⁶²⁹ Sur ces points, voir MI1968.

¹⁶³⁰ Léopold-Lévi indique (p. 59) que, dans l'anémie pernicieuse, on peut aussi recourir à des transplantations, ce qui confirme le caractère assez général de ce type de thérapeutique à l'époque.

¹⁶³¹ Qui en revendique la priorité sous le nom « interenin » terme qu'on ne retrouve, semble-t-il, que dans la littérature médicale japonaise. Max/Maximilien Alexander Goldzieher (1883- 1973 ?), né en Hongrie (Miksa Goldzieher) est l'auteur, entre autres, d'un volumineux ouvrage « *The endocrine glands* » paru en 1939 à New York. (WBIS).

« Mayo Clinic », Rochester)¹⁶³² qui lui donneront le nom de Cortine. Cette Cortine obtenue avec de très faibles rendements (30 g de corticale fraîche pour 1 cm³ d'extrait) sera, après quelques tâtonnements¹⁶³³, le premier traitement de la maladie d'Addison (travaux de Hartman et al. et de G. Maranon)¹⁶³⁴.

Mais les recherches vont se poursuivre et Kendall isolera en 1936 neuf hormones stéroïdes dont le « composé E » (Cortisone)¹⁶³⁵, stéroïde stable, proche des hormones génitales, active physiologiquement par voie orale mais dont l'action dans la maladie d'Addison reste encore discutée¹⁶³⁶.

Par la suite, ce sera T. Reichstein¹⁶³⁷, à Bâle, qui isolera (1928) les trois hormones vitales du cortex : la désoxycorticostérone (dont l'hémi-synthèse sera réalisée un an plus tard), la cortisone et le cortisol, produits qui seront à l'origine du bouleversement thérapeutique apporté par la mise au marché des corticoïdes¹⁶³⁸.

-(b)- La médication surrénale des années 1930

La surrénine (glande totale) peut se prescrire¹⁶³⁹ dans la maladie d'Addison, mais conviendrait surtout aux traitements des asthénies (et autres troubles) liées aux maladies infectieuses et à la tuberculose. Néanmoins, la situation reste assez confuse, et des auteurs comme Léopold-Lévi (1933) ne distinguent guère les applications thérapeutiques de la glande totale desséchée de celle de la corticosurrénale et celui-ci semble vouloir imputer une partie

¹⁶³² Voir, entre autre, Hartman (1930) ; par la suite, d'autres travaux seront menés à l'Université d'Etat de l'Ohio (Columbus). Sur les travaux de Wilbur Willis Swingle, (1891- ?, BC1963), voir : Collins, Elliott J., ed., « W. W. Swingle, teacher & investigator [...]» Princeton [?], N. J. 1959. Frank Alexander Hartman est né en 1884 (NLM).

¹⁶³³ Addisonien, A. L. Muirhead l'a essayé de se traiter en ingérant de l'extrait total de cortex et simultanément de l'adrénaline en injection (cité par L-Lévi, p 57), Leonard G. Rowntree (1883-1959, WBIS) a observé quelques améliorations transitoires avec ce même traitement, voir aussi Hazard (1995).

¹⁶³⁴ Ces travaux sont analysés par Léopold-Lévi, p 71 et sq. Les rendements des phases d'extraction/précipitation dans les solvants organiques tels que alcool et benzène qui se succèdent sont extrêmement faibles (cinq kg de glandes donnent 100 cc d'extraits) et le traitement est, de ce fait, très coûteux (Rivoire, 1937, p 73). Sur Gregorio Maranon (1887-1960), voir BC1963.

¹⁶³⁵ Edward Calvin Kendall (1886--1972) recevra Prix Nobel de Chimie en 1950 pour sa découverte de la cortisone, voir le site « nobelprize.org » ; voir aussi MI1989.

¹⁶³⁶ De fait, selon Hazard, 1995 (p 205), les premiers essais cliniques n'eurent lieu qu'en 1949 et amenèrent à compléter le traitement par des injections d'acétate de désoxycorticostérone. L'hormone naturelle de la corticosurrénale, le cortisol – Hydrocortisone - ne sera synthétisée qu'en 1950 mais associée à l'acétate précédent deviendra le traitement de référence de cette maladie (voir MI1989 pour les formules chimiques). Notons aussi que comme l'a écrit Rivoire, le fait de pouvoir utiliser des produits de synthèse rend ce traitement facilement accessible tant au niveau de la disponibilité que du coût.

¹⁶³⁷ Sur Tadeuz Reichstein (1897-1996), Prix Nobel, en 1950, voir, p ex le site Nobelprize.org.

¹⁶³⁸ Sur ce point, voir Hazard, 1995, Rasmussen, (2002), MI89.

¹⁶³⁹ A cause de l'importante présence de lipoïdes dans la zone corticale, la glande de bœuf desséchée, ne peut être correctement broyée (avant mise en œuvre) sans une délipoïdation partielle (une totale entraînant une trop grande perte d'activité).

de l'effet à la teneur en adrénaline qui apparaîtra plus tard (Hazard) comme un contaminant¹⁶⁴⁰.

Ce que nous retiendrons, c'est la difficulté pour les médecins et quelques rares pharmaciens (Badreau) à intégrer des données nouvelles allant à contre-courant de l'expérience acquise.

III-3 L'Hypophyse, ses hormones et ses mystères

C'est principalement au cours des années 1920-1930 que se constitue un savoir pertinent sur le fonctionnement de cette glande dont l'importance semble à l'inverse de sa taille. L'évolution de ces savoirs se fait essentiellement en décryptant la **physiologie de la glande** (voir un résumé en encadré) grâce à des travaux minutieux impliquant de nombreuses équipes des deux côtés de l'Atlantique publiés dans les « synthèses » d'auteurs comme Penau (1929), Léopold-Lévi (1933)¹⁶⁴¹. Ces synthèses nous permettront de nous concentrer ici sur les principales hormones/extraits hypophysaires et les emplois thérapeutiques des produits hypophysaires.

III-3-1 L'Hypophyse : lobes, fonctions et hormones

Alors que le rôle de l'hypophyse était pratiquement ignoré dans les débuts de l'opothérapie, désormais la grande majorité des expérimentateurs « *admet[tent] l'innocuité de l'ablation du lobe postérieur* » alors que celle du lobe antérieur (et de la glande entière) « *amène, chez les animaux jeunes, un retard marqué de croissance, [...] l'arrêt du développement génital [...] et l'atrophie [progressive] de la thyroïde* » (Badreau, 1937). Le rôle de l'hypophyse est désormais mieux cerné car, si les travaux de Jean Camus (1872-1924) et Gustave Roussy (1874-1948)¹⁶⁴² ont pu conduire à un certain « démembrement » de l'endocrinologie

¹⁶⁴⁰ Cette confusion sur le rôle de l'adrénaline est illustrée par le fait que, pour la glande totale, le seul critère réellement qualitatif pris en compte par le Codex est la teneur en adrénaline médullaire (par colorimétrie) qui doit être de 1 %. On peut aussi remarquer que, dans le texte de Léopold-Lévi (p. 70), au milieu d'un passage sur les effets thérapeutiques de la corticosurrénale, l'auteur évoque le cas du « Paraglangline » (adrénaline et ferments) retiré par Vassale de la zone médullaire !

¹⁶⁴¹ Dont on trouvera, sous les noms des auteurs, une présentation plus détaillée en ANNEXE, partie C.

¹⁶⁴² Sur Jean Camus (1872-1924), voir Rist (1955). Sur Gustave Roussy (1874-1948), voir le site « Whonamedit ».

hypophysaire¹⁶⁴³ (Rivière), celle-ci est remise en selle, si l'on peut dire, par les remarquables travaux de nombreux auteurs et en particulier de ceux de Harvey Cushing et J. B. Collip¹⁶⁴⁴. C'est ce que nous allons voir en décrivant succinctement la mise au jour des hormones des lobes antérieurs et postérieurs et de leurs effets sur les autres glandes en négligeant le cas de « *l'intermédiaire* » - hormone du lobe intermédiaire - dont les travaux de Zondek ont permis de montrer le rôle chez les poissons mais pas chez l'homme où il n'est pas déterminé. Mais l'hypophyse n'a pas que des relations avec des glandes déjà connues : en effet, les travaux de Rémy Collin¹⁶⁴⁵ tendraient à montrer que l'hypophyse envoie une partie des ses sécrétions vers l'hypothalamus (neurocrinie, BC1963) et qu'il est impossible de séparer l'étude de l'hypophyse de celle des noyaux hypothalamiques (Rivoire, id, p.257).

III-3-1-A Le lobe antérieur et ses hormones

Les hormones du lobe antérieur de l'hypophyse : un point de vue

D'une façon générale, estime le pharmacien Badreau (1937), les hormones sécrétées¹⁶⁴⁶ ne peuvent encore être isolées « *à l'état de pureté* », à l'exception de la « *téthéline* » (DC) de T. B. Robertson¹⁶⁴⁷ qui agirait sur la croissance de la même façon que l'extrait. Néanmoins, des auteurs comme Guy Laroche et Simonnet¹⁶⁴⁸ – « *dont les travaux font autorité* » - proposent d'admettre l'existence d'une hormone **somatotrope**¹⁶⁴⁹ agissant sur la croissance et deux

¹⁶⁴³ Pour Rivoire (1937, p.197) et d'autres, on distingue deux (voire 3) lobes dans l'hypophyse : le lobe antérieur est de nature glandulaire alors que le lobe postérieur est considéré comme « nerveux » ; Rivoire poursuit : on distingue aussi un lobe dit intermédiaire « *qui forme une gaine presque complète de tissu sécrétoire autour du lobe postérieur et qui le dépasse pour venir tapisser la paroi du tuber et de l'infidibulum. Cette partie, le pars tuberalis, est mal distinguée chez l'homme* ». Sur l'histologie de l'hypophyse (avec la concordance des noms), voir le lien :

[\(http://www.wesapiens.org/fr/class/1528089/file/2/Anatomie+interne+de+la+glande+pituitaire+\(hypophyse\)\)](http://www.wesapiens.org/fr/class/1528089/file/2/Anatomie+interne+de+la+glande+pituitaire+(hypophyse)) (19/07/14) à défaut de pouvoir accéder au document princeps sur le site : ticem.santé.univ-nantes.fr/ressources (011/03/12).

¹⁶⁴⁴ Pour un point de vue historique, voir, aussi, Hazard (1995).

¹⁶⁴⁵ Voir partie B.

¹⁶⁴⁶ Voir, aussi : DODDS, E. C.; NOBLE, R. L., Hormones of the anterior lobe of the pituitary gland, *British medical journal*, 1936, vol. 2, no 3955, p. 824, en ligne sur le site nih.gov.

¹⁶⁴⁷ Cet agent de régulation de la croissance- qui contient 1,41 % de phosphore et 2,58 % d'azote- n'est quasiment pas documenté, voir cependant : LERBOULLET (1922). Sur T. Brailsford Robertson (1884-1930), auteur prolifique mais assez oublié, voir Everitt, Arthur V., *The Work of Brailsford Robertson*, a Pioneer Experimental Gerontologist, *Gerontologia* 1960; 4:60-75.

¹⁶⁴⁸ Cet auteur a cosigné un important ouvrage sur l'hypophyse, avec H. Péneau, voir item « Penau, 1929 » en ANNEXE C.

¹⁶⁴⁹ **Hormone somatotrope** : si cette hormone semble s'obtenir assez simplement par macération légèrement sodique et précipitation à l'acide acétique, elle est - et ce contrairement aux autres hormones - assez fragile thermiquement et chimiquement et possède « *son analogue dans le placenta, le sérum et l'urine de femme gravide* » (Badreau, 1937). De fait, chez l'homme cette hormone correspond à « *l'hormone de croissance* »

autres agissant sur les gonades : l'hormone **gonadotrope** (« *gonadostimuline a* ») stimulant la maturation folliculaire chez la femme et la spermatogénèse chez l'homme et l'hormone **lutéinisante** (« *gonadostimuline b* ») qui stimule la formation du corps jaune¹⁶⁵⁰.

On a également mis en évidence l'**hormone thyroïdienne (thyroïdostimuline)** qui s'obtient par extraction acétique de la pulpe du lobe antérieur et n'a aucune action sur les gonades et la croissance mais agit sur le métabolisme basal et provoque l'hyperfonctionnement thyroïdien.

L'existence d'autres hormones comme la soi-disant- « *l'hormone bromée* » de Zondek¹⁶⁵¹ et celle de « *l'hormone galactogène (Prolan C)* » (travaux de Rivoire)¹⁶⁵² est plus discutée.

-(a)- Lobe antérieur et hormone de croissance

J. B. Collip et ses collaborateurs ont pu préparer en 1933 – par un procédé malheureusement non « industrialisable » - un extrait hypophysaire très concentré¹⁶⁵³ qui, s'il n'a pas toutes les propriétés de la glande originelle, permet(trait) de traiter le véritable nanisme hypophysaire.

De leur côté, W. Engelbach et R. L. Schaefer (1934) ont traité des cas de nanisme par un produit non encore commercialisé à cette époque, l'Antuitrin G® mais qui se révélera peu efficace¹⁶⁵⁴ (Rivoire, op cité). Ce point est confirmé par les expériences sur les animaux d'O. Riddle¹⁶⁵⁵ qui pu montrer que les meilleurs résultats sur la croissance n'étaient pas (toujours) obtenus avec les produits hormonaux les plus purs et que les interférences avec la prolactine, les effets sur la puberté de la contamination des extraits par l'hormone gonadotrope, et d'autres effets secondaires amenaient l'épuisement rapide des effets stimulants de l'extrait, ce

humaine » [HGH] dont la production dans des conditions précaires sera à l'origine de l'un des scandales sanitaires de la fin du XXème siècle et contribuera à signer le quasi arrêt de mort de l'opothérapie animale. Sur Henri Simonnet (1891-1965), voir : Lépine P., « Henri Simonnet (1891-1965) », *Bull Acad Natl Med.* 1966 Jun 14;150(21):370-4.

¹⁶⁵⁰ Ces deux hormones sont également secrétées par le placenta - respectivement Prolan A (Rho 1) et Prolan B (Rho 2) comme l'ont montré les travaux de Philipp et Collip. Voir : Masson (1938) et Diczfalusy (1952), où sont cités les travaux de Philipp. Pour un point de vue historique, voir: Jones, Howard W., "Chorionic Gonadotropin: A Narrative of Its Identification and Origin and the Role of Georgeanna Seegar Jones", *Obstetrical & Gynec. Survey*: 2007, Vol. 62, n°1, pp 1-3.

¹⁶⁵¹ Sur Zondek et ses travaux, voir note supra. Sur la présence de brome dans les tissus, voir Dixon, 1935.

¹⁶⁵² Badreau fait ici référence aux « *Acquisitions nouvelles en endocrinologie* », de Rivoire, mais sans donner de date alors que cette publication comporte plusieurs éditions depuis 1932. Sur Raymond Rivoire (1900 – ap 1968) voir annexe BIOGRAPHIQUE. Pour un point de vue historique – mais qui ignore la contribution de Rivoire - voir Hazard, p.376.

¹⁶⁵³ Voir Collip (1933). Pour un point de vue historique sur cette période, voir Tattersall (1996).

¹⁶⁵⁴ Voir Engelbach (1934). Sur l'Antuitrin®, voir

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1590769/pdf/canmedaj00608-0060.pdf> (19/07/14). Sur William Engelbach (1877-1932), voir NLM. Sur Robert Lawrence Schaefer (1893-ap 1960), voir WBIS.

¹⁶⁵⁵ Oscar Riddle (1877-1968) découvrit aussi la prolactine. Sur ses travaux, voir Corner, G. W., « Biographical Mémoire » in « nationalacademyofsciences » en ligne : <http://books.nap.edu/html/biomems/oriddle.pdf> (18/07/14).

qui n'empêchera pas plusieurs sociétés pharmaceutiques de proposer des extraits dit « purifiés » voire « brut »¹⁶⁵⁶ dans le traitement du nanisme ou autres.

-(b)- Les « -stimulines » du lobe antéhypophysaire

Les interrelations entre l'hypophyse et les autres glandes ont conduit les expérimentateurs à supposer l'existence d'hormones hypophysaires– stimulines- stimulant la sécrétion hormonale d'autres glandes comme c'est le cas pour les gonades.

- **thyréostimuline** : après les travaux d'Aron, B. A. Houssay¹⁶⁵⁷ et d'autres sur les relations hypophyse-thyroïde, c'est E. M. Anderson et J. B. Collip (1932, cité in Hazard) d'une part et A. Loeser (en relation avec Schering-Kahlbaum)¹⁶⁵⁸, d'autre part, qui mirent en évidence cette hormone que - paradoxalement - on sut doser biologiquement avant même d'être certain de son existence (cité in Hazard, 1995). Toutefois, il n'est pas possible, alors, d'établir le rôle de cette hormone dans la pathogénie des syndromes hyper ou hypothyroïdien.

- **action sur les parathyroïdes** : si on a pu montrer l'action parathyroïdienne de certains extraits hypophysaires, l'existence d'une hormone correspondante n'est pas démontrée.

- **action sur les surrénales** : les travaux de chercheurs comme P. E. Smith (1930, cité in Hazard), H. M. Evans (1932)¹⁶⁵⁹, J. B. Collip ont montré l'existence d'une adrénocorticotrope (ACTH : adrenocorticotrop(h)in hormone) alors que ceux d'Anselmino et Hoffmann¹⁶⁶⁰ ont permis d'identifier une substance d'une action analogue mais qui paraît contaminée par une « hormone » (pancréostimuline) semblant agir sur le pancréas ; en outre,

¹⁶⁵⁶ Produits « purifiés » : Antuitrin G ® de Parke Davis, Anterior Pituitary Extract de Squibb ou Phyone® de Wilson Laboratories à Chicago aux Etats Unis. Produit « brut » : Byla mais ce dernier extrait, peu concentré, est peu commode d'emploi (Rivoire, op cité). Sur la firme «Wilson Laboratories», disparue au début des années 2000, voir Rasmussen, 2002. Sur ces produits, voir NOVAK(1935).

¹⁶⁵⁷ En effet, les travaux de Max Aron (1892 - 1974) ont montré l'action des extraits pré-hypophysaires sur la sécrétion thyroïdienne due à l'hormone (thyro-stimuline) que la pré [anté] hypophyse sécrète, (BC1963 ; Fragu, 2002 ; Hazard, op cité). D'autres travaux concernant la « barrière placentaire», sont parus in « *Strasbourg Médical* », 1930, n° du 25/05 (cité in Fournier, 1936). Sur Bernado Alberto Houssay (1887- 1971), Prix Nobel 1947, voir le site Nobelprize.org.

¹⁶⁵⁸ Voir Loeser, 1933. Sur A. Loeser (1902-1986), voir WBIS, Wikipedia. Sur Schering-Kahlbraum, voir Kobrak (2002), Gaudillière (2004, 2005).

¹⁶⁵⁹ Voir Hazard, 1995). Sur les travaux Herbert MacLean Evans (1882_1971), voir : Corner, G. W., « Biographical Mémoire » in « nationalacademyofsciences » en ligne <http://www.nasonline.org/publications/biographical-memoirs/memoir-pdfs/evans-herbert.pdf> (18/07/14).

¹⁶⁶⁰ Voir Anselmino (1934). Sur Karl Julius Anselmino (1900-1978) et Friedrich Hoffmann (1902-ap 1940), voir WBS.

ces mêmes investigateurs auraient identifié une hormone agissant sur la zone médullosurrénale¹⁶⁶¹.

Mais ces recherches n'ont pas encore débouché sur des applications thérapeutiques.

Néanmoins, l'hypophyse apparaît de plus en plus comme une sorte de « *cerveau endocrinien* » en charge de la régulation endocrinienne. (Rivoire, op cité, p 206).

-(c)- Lobe antérieur et lactation

Préparée, on l'a dit, par Riddle & Bates, la prolactine, sécrétée par des cellules spécifiques de l'hypophyse, a également d'autres fonctions comme le montre les travaux de ces auteurs¹⁶⁶² ; néanmoins, elle constitue(ra)it un remède remarquable si la fonction galactogène est insuffisante (Rivoire, id, p 236).

III-3-1-B La posthypophyse : hormones et fonctions

Bien que l'ablation de ce lobe ne semble provoquer aucun trouble, les expériences d'injection de l'extrait ont montré son influence sur de nombreux facteurs et c'est l'un d'entre eux, l'action constrictive sur l'utérus de cobaye isolé, qui a été choisi comme procédé de titrage de la poudre de lobe postérieur (méthode de Voegtlin¹⁶⁶³, cité in Badreau).

L'influence de l'hypophyse sur le métabolisme des glucides et des lipides amènent à supposer l'existence d'hormones diabétogène, glycogénolytique ou hyperglycémiant ou encore acétonémiant : de fait, on a pu mettre en évidence deux ou trois hormones émises par le lobe posthypophysaire : les hormones antidiurétique et hypertensive (qui semble correspondre à la seule vasopressine) et l'ocytocine¹⁶⁶⁴ (Rivoire, p 242).

¹⁶⁶¹ Cité in BOGAERT, Aldabert et BAARLE, Fr., Recherche des hormones surrénalotropes hypophysaires dans le liquide céphalo-rachidien au cours de l'hypertension artérielle chez l'homme et chez le chien. *Acta Medica Scandinavica*, 1940, vol. 104, no 5, p. 462-480.

¹⁶⁶² Par exemple, elle détermine également la croissance et la sécrétion du jabot de pigeon, voir : Schooley, 1937.

¹⁶⁶³ Sur ce point, voir encadré, infra.

¹⁶⁶⁴ Travaux (1928) d' Oliver Kamm (1888-1965, WBIS) - qui travaillait alors chez Parke Davies - et Thomas Bell Aldrich (1859/61-1938, WBS) référencés in Hazard (1995). A signaler aussi les travaux d'Eugène Choay et ses fils (1922) qui démontrent l'efficacité d'un extrait post-hypophysaire dans le diabète insipide (cité mais non référencé in Hazard) ; voir aussi Laroche (1925). Badreau (1937, p.37) mentionne l'isolement de deux hormones : l'ocytocine et la vasopressine.

III-3-2 -L'Opothérapie Hypophysaire au début des années 30

Les indications de l'opothérapie hypophysaire ont bien sûr, évolué au fur et à mesure de l'acquisition des connaissances sur l'histologie, la physiologie et la pathologie de la glande ou plus exactement des deux, voire trois lobes qui la constituent.

III-3-2-A Poudres et extraits hypophysaires

L'amélioration des connaissances sur le rôle des lobes hypophysaires ne manque pas de se traduire par la mise en œuvre d'« extraits » hypophysaires que l'on distingue désormais selon qu'ils proviennent de la glande totale ou d'un lobe isolé mais la conséquence sans doute la plus marquante au plan méthodologique est l'apparition officielle de critères de préparation et surtout d'activité biologique comme cela s'est produit pour l'insuline.

- **Poudre d'hypophyse totale (Hypophysine)** : les hypophyses de bœuf sont desséchées et broyées **mais le broyat doit être trié** pour éliminer les parties fibreuses sans valeur thérapeutique ; selon le Codex, la poudre doit titrer au moins 100 unités par gramme.

Au plan thérapeutique (voir infra), la situation reste complexe : par voie buccale, les propriétés de l'hypophysine¹⁶⁶⁵ sont celles du lobe antérieur seul alors qu'en injection, elle additionne les propriétés des deux lobes (Badreau, 1937, p.38)¹⁶⁶⁶.

- **les poudres de lobe isolé** : on retire précautionneusement le **lobe postérieur** que l'on met immédiatement dans l'acétone anhydre puis on sépare « *sans difficulté* » le lobe antérieur des parties fibreuses. Pour un kg d'hypophyses, on obtient 600 g de « lobe-ante » et 100 g de « lobe- post ». Le « lobe-ante » est immédiatement broyé et séché alors que le « lobe-post » doit subir plusieurs « épuisements » à l'acétone¹⁶⁶⁷ et séchages sous vide profond pour pouvoir être utilisé.

Le problème du titrage des solutions injectables

¹⁶⁶⁵ Cette poudre a été utilisée bien avant qu'on ne sépare les deux lobes.

¹⁶⁶⁶ Pour les emplois thérapeutiques et les formules pré-dosés proposées par le laboratoire de Badreau, voir « Badreau, 1937 » en ANNEXE C.

¹⁶⁶⁷ On notera que ces détails opératoires révèlent que la poudre n'est plus simplement définie comme l'organe privé d'eau mais comme le résultat d'un process, il est vrai minime, codifié, ce qui est loin d'être le cas pour l'insuline. La poudre « Fito » renferme 1800 à 2000 unités /g (pour une norme Codex à 100 u/g !), elle est conservée en flacon « *exsiccateur [dessiccateur]* ». Léopold-Lévi précise : « *qu'une glande totale de bœuf ne pèse que 2,5 g et donne 0,5 g de glande desséchée (lobe ante : 0,5 g, post 0,1 g) [et qu'] on obtient des extraits séparés du lobe intermédiaire et du tuber cinereum en séparant le lobe antérieur en deux tranches dont l'une*

Comme en ingestion, la question de la variabilité de la production se pose, mais devant la plus grande activité, la variabilité d'efficacité est sans doute le plus grand danger de cette forme. Il faudra donc, comme le recommande le « *Comité d'Hygiène de la Société des Nations*¹⁶⁶⁸ » en passer par le titrage physiologique, en unités internationales¹⁶⁶⁹ des ampoules » contenant la préparation comme c'est déjà le cas pour des solutions de lobe postérieur dont le titre est défini par rapport à une norme internationale qui évalue le pouvoir ocytocique par rapport à la contraction utérine provoquée chez un cobaye : unité Voegtlin¹⁶⁷⁰.

Ce titrage internationalement reconnu s'impose d'autant plus que les anglo-saxons utilisent un liquide hypophysaire dit « *hypophysine* » qui, selon les marques et les provenances correspond à une macération glycéro-aqueuse à 20% (GB) ou à 10% (EU) d'un produit « désalbuminé » alors qu'en France les titrages sont donnés en fraction d'équivalent glande fraîche.

III-3-2-B Les applications thérapeutiques

-(a)- « Hypophyse totale ou antérieure »

Ce regroupement proposé par Léopold-Lévi (1933) et d'autres se justifie non seulement parce que cette opothérapie a été mise en œuvre « *avant la séparation thérapeutique* » des deux lobes mais surtout parce qu'administré par voie orale, le lobe postérieur n'a pas d'activité.

De fait, outre son action symptomatique¹⁶⁷¹, « *la seule indication formelle du traitement hypophysaire est l'insuffisance hypophysaire, avec ses diverses conséquences sur le*

contient toute la paroi antérieure ». Sur ces termes voir Gilbert (1908), lien :

<http://www2.biusante.parisdescartes.fr/livanc/index.las?dico=dico&chapitre=pituitaire&p=36&do=page> .

¹⁶⁶⁸ Créé en 1922 mais indépendant du Bureau international de la santé de Paris créé lui en 1908 (lien : http://www.who.int/archives/fonds_collections/bytitle/fonds_3/fr/index.html (25/10/13).

¹⁶⁶⁹ Cette unité n'est pas définie ici par Léopold-Lévi mais celui-ci mentionne la proposition d'auteurs comme Guy Laroche (1925) et Simonnet de définir l'activité gonadotrope par rapport au 1/10 de la plus petite dose nécessaire pour faire apparaître un « caseum vaginal » sur la moitié d'un lot de 30 souris impubères dans des conditions strictement prédéterminées. Voir aussi : Brouha, Lucien, « La Fonction Sexuelle de l'Hypophyse. Contribution à l'étude du Déterminisme hormonal des Phénomènes Sexuels », *Archives Internationales de Physiologie et de Biochimie*, 1930, Vol.33 (1) pp 1 – 59. Il faut noter que les auteurs de cette proposition souhaitent que l'on opère non seulement sur un lot homogène mais que l'effet soit mesuré sur une proportion définie de la population, ce qui est devenue une « norme » de nos jours. Sur Lucien Brouha (1899-1968 ?), voir BC 1963.

¹⁶⁷⁰ La poudre étalon est obtenue par dessiccation soignée d'une macération acétonique de lobes, une unité Voegtlin correspond à l'activité de 0,5 mg de poudre (Badreau, 1937); sur ce sujet voir aussi : Dale, Henri H., « Wartime Arrangements for International Biological Standards », *BMJ*, 1942, Oct 3, 2(42465), 385-7, en ligne : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2164272/> (25/10/13). Sur Carl Voegtlin (1879-1960, BC 1963) voir aussi :

http://bibliotecadigital.ilce.edu.mx/sites/ciencia/volumen3/ciencia3/154/html/sec_16.html (id).

¹⁶⁷¹ Où elle « agit par ses composants : cholestérine, lipoïdes, [produits] phosphorés, brome ». Pour un point de vue plus récent sur la présence de brome dans les tissus hypophysaires, voir : VERKHOVSKAYA, I. N. et TSOFINA, L. M., The form in which bromine exists in the body.. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 1963, vol. 54, no 2, p. 861-864.

développement [...], l'équilibre nerveux et circulatoire » (id. p.109) mais paradoxalement, comme l'a montré N. Pende, l'action régulatrice de l'extrait hypophysaire dans l'hyperpituitarisme peut être bénéfique.

-(b)- Hypophyse postérieure

Si la post hypophyse a été longtemps ignorée et sa valeur fonctionnelle mise en doute par Léopold-Lévi lui-même¹⁶⁷², elle n'en a pas moins fait l'objet de nombreuses recherches plus ou moins contradictoires¹⁶⁷³. Néanmoins, cet auteur attribue aux extraits post-hypophysaires au moins cinq propriétés différentes qui peuvent être exploitées en thérapeutique (id, p.110) :

-hémostatique et coagulante : traitement de diverses hémorragies,

-myocinétique (Houssay et coll) : troubles digestifs et intestinaux, utilisation **en obstétrique** et en association avec l'adrénaline dans l'asthme¹⁶⁷⁴.

-hypertensive¹⁶⁷⁵ : « *contre le shock opératoire et le collapsus* »,

-diurétique (ou antidiurétique, selon les conditions) : « *l'hypophyse totale et le lobe postérieur complet augmentent l'excrétion de l'urée [alors que] par contre, le même lobe délipoidé et purifié est le meilleur médicament de la polyurie du diabète insipide*¹⁶⁷⁶ »,

¹⁶⁷² « Rien n'autorise à considérer ce lobe comme endocrinien. Son ablation ne produit aucun trouble » (id, p.106)

¹⁶⁷³ Selon les auteurs cités par Léopold-Lévi, le nombre de « principes » que l'on en a (ou aurait) retiré a varié de un (Houssay, infra) à quatre (H. Dale & Coll.) pour s'établir finalement à deux : **vasopressine et ocytocine [oxytocin]** (travaux (1928) de O. Kamm et T. B. Aldrich, cités) mais ces hormones ne seront purifiées puis synthétisées que dans les années 1950 grâce aux travaux, entre autres, de Vincent du Vigneaud (1901-1978), Prix Nobel en 1955, voir BC1963, Wikipedia). Sur Sir Henry Hallet Dale (1875-1968). Prix Nobel en 1936, voir BC1963 et le site Nobelprize.org.

¹⁶⁷⁴ L'utilisation en obstétrique a déjà été évoquée mais ces injections post-hypophysaires pourraient favoriser l'avortement, problématique hautement sensible, on le sait, à l'époque. Hallion considère que certaines propriétés de l'extrait hypophysaire se rapprochent de celles de l'adrénaline ce qui justifie l'emploi de cette association dans l'asthme mais ce point est controversé notamment par « Houssay [qui] trouve cette association illogique étant données les propriétés opposées, selon lui [...] des deux produits » (Léopold-Lévi, p.119).

¹⁶⁷⁵ Par contre l'extrait délipoidé serait hypotenseur : voir supra et Porak, R. et al : « L'action de l'extrait de lobe postérieur d'hypophyse sur la conductibilité auriculo-ventriculaire » *Compt. Rend. Soc. de Biol.*, 1913, vol. 74, t.1, p. 996 et « Action cardiovasculaire de certains extraits d'hypophyse », *id*, 1913, vol. 74, t 1, p. 205 & 360). René Porak (1886-ap. 1950) a écrit plusieurs ouvrages sur l'endocrinologie ou autres.

¹⁶⁷⁶ Travaux (indépendants) de Von den Velden (1913), de Farini (1913) cités in Bichet (1993) et de P. Lereboullet en France (cité in Warkany, 1939). Par la suite, Justin-Bezançon et coll. ont, par précipitations fractionnées, isolé le principe antidiurétique de la posthypophyse du facteur « presseur » (cité sans référence in Léopold-Lévi). Ce qu'il faut noter, c'est le fait que certains résultats dépendent du processus de fabrication de l'extrait que les auteurs devront préciser pour éviter les polémiques, ce qui prendra du temps. C'est le propos liminaire à la publication de Warkany (1939): « *In this paper considerable space has been given to therapy with extracts of the posterior lobe of the pituitary gland. There is much confusion in the terminology employed by various authors in regard to these extracts. This arises partly because much of the material quoted was written before a distinction had been made between pitressin and pitocin. It is possible that some of the experimental studies and clinical results are confused because proper extracts were not employed. In this review an attempt has been made to specify the type of extract administered and when possible to use the terminology employed by the respective authors. Obviously the active antidiuretic substance is pitressin* ». Sur Justin-Bezançon, voir :

(Léopold-Lévi, p.114) bien que son action soit d'assez courte durée et que les injections « *doivent être renouvelées jusqu'à deux fois par jour* » et que l'on puisse utiliser de la poudre desséchée en inhalation.

-régulatrice dans les troubles angiocriniens (congestifs et sécrétoires)¹⁶⁷⁷, l'asthme ou les migraines ou les céphalées.

De part « *ses propriétés pharmacodynamiques, [...] le produit isolé de l'hypophyse (sic) [...] s'utilise le plus souvent comme un médicament d'urgence, contre les hémorragies, la rétention d'urine, la crise d'asthme ou l'inertie utérine* »¹⁶⁷⁸ (Léopold-Lévi, 1933).

-(c)-La pratique de médication hypophysaire

-Les difficultés de la médication : comme on l'a dit, la fabrication des extraits hypophysaires pose des questions très particulières liées à la petitesse de la glande et à sa grande variabilité, ce qui fait que la production ne peut qu'être extrêmement limitée et même si les dosages journaliers sont faibles¹⁶⁷⁹, la médication hypophysaire reste coûteuse et peu disponible.

-Contre-indications et effets secondaires : les principales concernent l'acromégalie (sauf la période cachectique), l'hypertension, certains troubles cardio-vasculaires, rénaux et intestinaux¹⁶⁸⁰ et la glycosurie. De plus, la médication hypophysaire en obstétrique doit être bien maîtrisée (et son emploi interdit aux sages-femmes) et il ne faut pas oublier que certains effets peuvent être contraires selon les doses administrées, comme c'est le cas, par exemple,

Milliez, Paul et al., «Hommage à L. Justin-Besançon : amphithéâtre de la Clinique médicale de l'Hôpital Broussais, Paris, le 2 juin 1972 », Paris : l'Expansion, 1972. Pierre Lereboullet (1874-1944), médecin pédiatre, est l'auteur d'une centaine de publications médicales et a collaboré à plusieurs traités de médecine dont celui d'E. Sargent (1927), voir aussi WBIS.

¹⁶⁷⁷ Observation personnelle non référencée de l'auteur.

¹⁶⁷⁸ L'action pharmacologique correspond à une activité hors de l'activité endocrine. L'activité antihémorragique est utilisée en chirurgie, en gynécologie (travaux de F. Jayle, voir partie B) ou en obstétrique (avortement et aide au travail, voir supra). L'emploi contre les troubles de la diurèse est lié à l'activité diurétique mentionnée plus haut mais l'action sur le rein isolé est connue depuis les travaux (1924) de E. H. Starling et Ernest BasilVerney (1894 -1967), voir BC 1963 et Wikipedia.

¹⁶⁷⁹ Se référant (une fois n'est pas coutume) à « Choay », Léopold-Lévi estime que : « *les variations individuelles de la glande sont neutralisées si on prépare simultanément une centaine de mille hypophyses (sic)!* » (id, p.121). A titre de comparaison, en 1900, on abattait quotidiennement 23 000 moutons et 5 000 bœufs (Site : Cité des Sciences et de l'industrie). Néanmoins, ces questions d'approvisionnement pourraient être résolues par la découverte de nouvelles sources comme l'extraction de « *l'hormone antérieure [Prolan] de l'hypophyse* » du placenta ou de l'urine de jument gravide (id). En ingestion (le lobe postérieur est inactif par cette voie,) « *la glande desséchée s'utilise à des doses (progressives) de 0,1 à 1, 0 g/j (0,5 à 5 g de glande fraîche, soit 1 à 10 glandes/j* » (Léopold-Lévi, p.120).

¹⁶⁸⁰ Ce qui pourrait entraîner une rupture de l'organe ...

pour le Prolan ou, plus curieusement, selon le type de maladie¹⁶⁸¹ (Léopold-Lévi, p 120 et 126-31).

-(d)-Médications apparentées et associées

-**sérum** : en extrapolant des méthodes déjà décrites : «*il est possible de préparer un sérum dit « anti-hypophysaire [.. ou] de Legardi-Laura*¹⁶⁸²» en inoculant des chevaux avec des injections répétées d'hypophysine, puis en recueillant le sérum que l'on administre à des « sujets sains » ou à des patients diabétiques ou artérioscléreux (une quarantaine), ce qui entraîne un abaissement de la pression artérielle et de la glycosurie (dans 14 cas sur 30)¹⁶⁸³ et l'améliorations de certains autres symptômes (Léopold-Lévi, id, p.120).

-« *Associations et effets interglandulaires* » : la découverte d'agents de relations interglandulaires ne peut que renforcer la position des partisans d'une opothérapie pluriglandulaire : aussi Léopold-Lévi (id, p.131) peut-il proposer l'association hypophysine-adrénaline dans les troubles circulatoires des enfants atteints de maladies infectieuses ou hypophysine-thyroïde et/ou surrénale dans l'infantilisme ou le syndrome adipo-génital (qui peut aussi répondre à une association hypophysine et testicules/ovaires)¹⁶⁸⁴.

Mais d'autres agents pourraient intervenir, ainsi Léopold-Lévi affirme le rôle de la vitamine E dans la production de l'hormone hypophysaire et « jusqu'à un certain point », leur substitution l'une par l'autre, alors qu'en obstétrique, certains auteurs ont associé l'extrait hypophysaire à la quinine ou à d'autres agents thérapeutiques¹⁶⁸⁵.

¹⁶⁸¹ Les travaux d'Ed. Martin sur le Prolan sont cités mais non référencés in Léopold-Lévi. Selon Porak (note supra), l'extrait post-hypophysaire est généralement hypotenseur alors qu'il est hypertenseur dans la maladie d'Addison.

¹⁶⁸² Ces travaux sont cités in Collip (1940). Ces injections entraînent la production d'une soi-disant « anti-hormone » dans le sang du cheval. Comme l'écrivent les auteurs : “*The blood of animals chronically treated with gonadotrophic or thyrotrophic preparations acquires the ability to neutralize the action of such preparations in other animals*” mais le cas des hormones pures est plus complexe.

¹⁶⁸³ Remarquons ici la présence de données chiffrées ce qui est encore assez exceptionnel dans les ouvrages généralistes comme celui de Léopold-Lévi.

¹⁶⁸⁴ Voir les travaux de Max Aron (supra). On notera au passage l'ambiguïté du terme « hypophysine ». Pour une définition actuelle du syndrome adipo-génital, voir : http://sante-guerir.notrefamille.com/v2/services-sante/article-sante.asp?id_guerir=4054 (19/07/14).

¹⁶⁸⁵ Enfin, pour mémoire, signalons les traitements chirurgicaux, radiothérapeutiques ou diathermiques (par courants électriques à hautes fréquences).

Enfin, pour le traitement des « états hypophysaires » on peut recourir à la chirurgie ou à des méthodes physiques comme la radiothérapie¹⁶⁸⁶ ou la diathermie (par courants électriques à hautes fréquences).

III-3-3 Résumé/conclusion

Paradoxalement, la constitution par accumulation de données parcellaires du savoir sur la sécrétion interne hypophysaire¹⁶⁸⁷ qui se poursuit au tournant des années 1920 et au cours des années 30 ne facilite guère la mise en exergue des propriétés thérapeutiques des extraits hypophysaires dont, néanmoins, on commence à distinguer les effets selon l'origine post ou antéhypophysaire malgré la confusion de ce dernier avec l'extrait de glande totale, au motif de l'inactivité du lobe hypophysaire par voie orale.

Au plan pharmaceutique, les contraintes de la production posent le problème de la disponibilité de la matière première, du tri des lobes, et de la variabilité des lots qui inquiètent des médecins devenus « pharmaco-dépendants » et qui doivent renoncer à des dosages pondéraux traditionnels¹⁶⁸⁸. Ainsi la mise en place de procédures internationales pour le titrage biologique des produits marque un tournant décisif dans la clarification des effets observés tant sur le plan académique que clinique.

III-4 Autres glandes et tissus

Outre les trois cas emblématiques que nous venons de traiter, le passage d'une opothérapie d'extraits glandulaires à une opothérapie de « principes actifs » sélectionnés ou mieux purifiés à caractère hormonal que l'on peut appeler hormonothérapie se fait pour de nombreuses autres glandes et c'est ce que nous allons voir de façon beaucoup plus succincte.

¹⁶⁸⁶ Selon Léopold-Lévi, l'hypophyse non altérée est « radio-résistante » mais ne l'est plus en état d'hyperfonctionnement.

¹⁶⁸⁷ On doit noter encore une fois la primauté de la recherche anglo-saxonne dans ce domaine.

¹⁶⁸⁸ Ce qui semble particulièrement affecter les médecins français.

III-4-1 La médication parathyroïdienne

Malgré les réticences de Léopold-Lévi (1933) et de Badreau (1937) qui recommandent plus ou moins ouvertement la glande desséchée¹⁶⁸⁹, et les tentatives faites avec des nucléoprotéides retirées des parathyroïdes -travaux (1909) de S. P. Beebe¹⁶⁹⁰- c'est l'hormone parathyroïdienne -travaux (1925) de J. B. Collip avec Eli-Lilly (son partenaire pour l'insuline) et de A. Hanson (travaux de 1924) avec Parke Davis (voir Li, 2008)- qui finira par s'imposer sous le nom de parathormone (ou parfois, parathyrine)¹⁶⁹¹, du moins dans les pays anglo-saxons.

En France la parathormone sera commercialisée sous le nom de Parathyrone (avec une activité /cm³ deux fois moindre) par les Laboratoires Byla (Rivoire, 1937, p.31).

Bien qu'elle relève d'une opothérapie substitutive¹⁶⁹², la médication parathyroïdienne semble d'une efficacité variable -que l'on pourrait, aussi, imputer à la défectuosité des extraits pauvres en hormones (Léopold-Lévi, p.157) dans le traitement des « *tétanies parathyréoprives* », au contraire de certaines greffes.

Par contre, cette médication a toute sa place dans le traitement des insuffisances glandulaires où l'hormone peut exciter le « reliquat » glandulaire et en particulier dans la « *tétanie incomplète* » consécutive à une « *opération du goitre [... où] l'hormonothérapie parathyroïdienne [... a] le plus de chance de réussite* » (Léopold-Lévi, 1933, p.137).

Au vu des fonctions/effets attribuées aux parathyroïdes, de nombreux expérimentateurs mettent en œuvre cette médication dans des affections diverses d'origine nerveuse ou autres comme les insuffisances calciques (nanisme), les ulcères gastro-intestinaux¹⁶⁹³ ou des maladies plus spécifiques comme la maladie de Basedow (en jouant sur « *l'antagonisme* »

¹⁶⁸⁹ Badreau (1937) précise que son Laboratoire n'utilise que les parathyroïdes externes de bœuf (les internes, sont peu accessibles), en partie importées « *frigorifiées* », dont le contrôle doit être rigoureux car, le prix de ces glandes étant particulièrement élevé, les fraudes sont fréquentes. Cette notation pointe, à nouveau, les dysfonctionnements du marché des glandes opothérapeutiques.

¹⁶⁹⁰ Les travaux de G. Vassale en 1905 et de Silas Palmer Beebe (1876 - ?) en 1909 comme ceux d'A. M. Hanson et J. B. Collip sont cités in HJORT (1925). Voir aussi Dolev 1987. Sur les relations de Collip avec l'industrie, voir Li (2003). Adolph M. Hanson (1888-1959, BC1963) obtiendra finalement un brevet d'antériorité.

¹⁶⁹¹ A cette époque, il peut y avoir confusion entre le nom attribué au produit par son inventeur et les noms de marque commerciaux.

¹⁶⁹² Mais il existe des pathologies liées à l'hyperparathyroïdie que l'on peut corriger par un traitement chirurgical (Léopold-Lévi, p.148).

¹⁶⁹³ Travaux non référencés de Camus et coll. Léopold-Lévi (p.144) précise que ces auteurs utilisent soit la parathyroïdine (extrait) Byla, soit des solutions dosées d'hormones : Parathormone « Lilly » ou la Parathyrone Byla. Ces indications de provenance sont assez exceptionnelles dans cet ouvrage.

thyroïde-parathyroïdes) ou encore dans des cas très particuliers comme « *l'intoxication saturnine, pour mobiliser le plomb en dépôt dans les os* » (id, p.145).

On peut aussi associer les sels de calcium à l'extrait parathyroïdien¹⁶⁹⁴ dans le traitement de la tétanie et sans doute dans le rachitisme¹⁶⁹⁵ mais les relations entre la vitamine D et l'hormone parathyroïdienne mal connues à l'époque sont complexes d'autant que l'on sait seulement aujourd'hui que la régulation calcique fait aussi intervenir une hormone thyroïdienne : la thyrocalcitonine.

III-4-2 Médication testiculaire : à la recherche de l'hormone

Bien que la sécrétion interne du testicule soit démontrée par ses « *effets [...] sur les divers tissus de l'organisme [...] les résultats favorables de la médication orchidienne ne sont pas souvent décisifs* » même dans des cas relevant bien d'un « syndrome testiculaire »¹⁶⁹⁶ - et ce pour diverses raisons (rôle des différents tissus du testicule, dégradation des produits qui en sont retirés) qui sont discutées par les expérimentateurs et sur lesquelles nous ne nous étendrons pas.

-(a)- A la recherche des hormones testiculaires

De fait, c'est, sans doute, avec le sentiment que ce n'est qu'avec l'isolement de l'hormone testiculaire qu'une thérapie glandulaire efficace pourra être envisagée, que de nombreux chercheurs se sont lancés dans cette quête dont les points les plus marquants seraient (voir Hazard, 1995, Léopold-Lévi, 1933) :

-les premières préparations (1930) d'hormone testiculaire cristallisée active par les italiennes B. Frattini et M. Maino¹⁶⁹⁷ : 250 mg à partir de 300 kg de testicules !

¹⁶⁹⁴ Pour les associations proposées par Badaeu, voir annexe citée.

¹⁶⁹⁵ Le traitement fait appel à des « médicaments irradiés » comme l'huile de foie de morue ou l'ergostérine.

¹⁶⁹⁶ Ainsi selon les travaux de Achille /Alexandre Souques (1860-1944, BC1963) sur l'infantilisme, les traitements hypophysaires et surtout thyroïdiens sont beaucoup plus actifs que l'orchidien, voir « L'infantilisme et la sécrétion interne du testicule » *Presse Médicale*, 1912, 26 Juin. Du point de vue thérapeutique, si certains résultats peuvent résulter d'un effet psychique, différentes substances du testicule comme les « **lipoides – véritables hormones** » agissent spécifiquement alors les « *produits phosphorés, nucléoprotéides, lécithines [... agissent] souvent à titre de médicament* ». (Léopold-Lévi p.164). Cela confirme l'idée, déjà vue pour les parathyroïdes, que la glande renferme d'autres substances que les hormones qui agissent selon un mode différent.

¹⁶⁹⁷ En fait, les deux auteures, ont, comme d'ailleurs Butenandt dans ses premiers travaux, isolé l'androstérone chimiquement très proche de la testostérone. Voir Frattini (1932) cité in CLAUBERG, C. : Ovarium, Hypophyse, Placenta und Schwangerschaft in ihrer innersekretorischen Beziehung zur Frauenheilkunde. in : *Die Bedeutung der inneren Sekretion für die Frauenheilkunde*. Springer Berlin Heidelberg, 1936. p. 109-579. Ces deux chercheuses, particulièrement méconnues, ont aussi cristallisé l'hormone folliculaire (Frattini, 1930). On

- la présence de cette hormone dans le sang et l'urine de l'homme jeune (C. Funk¹⁶⁹⁸ et autres)
- les tentatives de divers « *chercheurs* » pour mettre au point des tests spécifiques de mesure de l'activité « hormonale » d'extraits testiculaires mais, de fait, seul le test ancien d'A. Pézard sur la crête de coq se révélera utilisable¹⁶⁹⁹, les effets gonadiques se produisant aussi avec la folliculine.
- les essais d'isolement d'autres hormones testiculaires de plusieurs auteurs - dont Laqueur- qui, finalement n'ont rien donné.

De fait, ce sont les travaux de L. Ruzicka et de Butenandt (1935) qui permettront la découverte et l'identification de la véritable hormone : la testostérone, de son action sur la prostate¹⁷⁰⁰ et de ses relations avec l'hypophyse mais, du fait, de la très faible concentration glandulaire du produit, les implications thérapeutiques de ces découvertes seront des plus limitées.

-(b)- La médication testiculaire dans les années 1930 et son évolution

Si les résultats de cette opothérapie ne paraissent guère convaincants –ce qui ne saurait surprendre compte tenu de la mauvaise qualité de la majorité des très nombreux extraits commerciaux¹⁷⁰¹ - cela n'a pas dissuadé –bien au contraire – les chercheurs de vouloir en retirer des produits supposés plus actifs. Ainsi sont apparus et proposés aux médecins des

sait que Butenandt devra collecter 20.000 l d'urine humaine pour finalement recueillir 0,15 g de substance active (voir Oudshoorn, 1994). Sur ces travaux et la polémique avec Butenandt, voir Houssay, B. A. et al « The Hormones », *Annual Review of Biochemistry*, 1935, Vol. 4, pp.279-310.

¹⁶⁹⁸ Sur Casimir Funk (1884-1967), par ailleurs « inventeur » du terme « vitamine », voir BC1963 et notule BIUM.

¹⁶⁹⁹ Ce terme de chercheur employé, ici, par Léopold-Lévi apparaît comme relativement nouveau dans ce genre d'ouvrages. Sur ces travaux d'A. Pézard, voir : GAYON, Jean, De la croissance relative à l'allométrie (1918-1936)/From relative growth to allometry (1918-1936). *Revue d'histoire des sciences*, 2000, vol. 53, no 3, p. 475-498. Sur l'homme, voir : Gley, E., « Paul-Louis-Albert Pézard (1875-1927) », Chateauroux : impr. centrale, 1927, aussi Camo, René, «Un pionnier de l'endocrinologie : Albert Pézard,», communication du 6 mars 1970, *Mémoires [de l'Académie Stanislas]* 1969-1970, résumé p. 233-234 [lien : <http://www.academie-stanislas.org/Table-Memoires.htm#s>]. (25/10/13).

¹⁷⁰⁰ En réalité, la « première » testostérone a été obtenue par Károly Gyula **David** et autres (Freeman, 2001) dont E. Laqueur (Organon) mais seul ce dernier est passé à la postérité. La prostate a aussi une activité hormonale propre (travaux de J B Collip), voir l'item prostate in « Léopold-Lévi, 1933 » ANNEXE C. On remarquera avec Oudshoorn (1994) que les études sur les hormones testiculaires étaient jusqu'à 2/3 ans en retard sur celles des hormones féminines, pourtant menées dans la quasi-totalité des cas par des chercheurs mâles.

¹⁷⁰¹ Sur vingt-six préparations commerciales testées, « *seize ne contenaient pas trace d'hormone mâle* » alors qu'on estime qu'il faut 0,30 g à 0,50 g de tissu testiculaire pour masculiniser un coq et 0,15% p/p pour le cobaye (Léopold-Lévi, p.170).

« extraits spéciaux » plus ou moins définis¹⁷⁰² alors que d'autres auteurs comme Cavazzi, ou Voronoff se retournent vers des méthodes naguère délaissées comme les greffes.

Paradoxalement, ce sont des hormones d'origine placentaire comme le Prolan A¹⁷⁰³ qui vont redorer le blason de la médication « testiculaire » : en effet, celles-ci permettraient de traiter l'ectopie testiculaire et, peut-être, l'hypertrophie prostatique. Par contre l'insuffisance sécrétoire pourrait répondre à des traitements de gonadostimuline A d'origine hypophysaire, ce qui met à bas certaines conceptions « conventionnelles » de l'activité hormonale¹⁷⁰⁴. Néanmoins, des extraits hormonaux mâles retirés de l'urine selon la méthode de C. Funk (ou autres) et administrés à des patients atteints de troubles de la libido, de l'érection ou autres voire dans un cas d'homosexualité, donnent des résultats favorables¹⁷⁰⁵ (Léopold-Lévi) alors que, parallèlement, Laqueur et Organon mettront sur le marché des « hormones testiculaires » et des produits apparentés¹⁷⁰⁶ en les présentant comme des médicaments de l'hypertrophie prostatique pour éviter le discrédit jeté, alors, par les cliniciens, sur les « charlatans » de la « rejuvénation ».

De fait, comme l'explique Badreau (1937), l'hormonothérapie ne pourra s'imposer en thérapeutique que si on dispose que d'une source facile d'accès et peu coûteuse, ce que l'on peut espérer si les travaux de L. Ruzicka¹⁷⁰⁷ (hémi-synthèse à partir du cholestérol) aboutissent, ce qui demandera encore plusieurs années.

III-4-3 La médication ovarienne et son évolution dans les années 1930

-(a)- Ovaires, hormones et cycle ovarien : un état des lieux

¹⁷⁰² Dans son texte, Léopold-Lévi commente l'usage de ces extraits mais sans guère en expliciter, le plus souvent, le mode de préparation. Ces points sont traités sous « Léopold-Lévi, 1933 », item « opothérapie testiculaire » en annexe C.

¹⁷⁰³ « Au moment de leur découverte, on individualisait: le prolan A (folliculostimulant) et le prolan B (lutéinisant). À l'heure actuelle, on admet l'unicité de la sécrétion placentaire » (EU) : hormone gonadotrophine chorionique humaine (HCG ; *human chorionic gonadotrophin*). De fait, dès le début, ces substances auront un rôle diagnostique : ainsi, le dosage **du prolan** dans l'urine des mâles permet de déceler des tumeurs cancéreuses du testicule, voir Evans & al (1933) ce qui porte un nouveau coup au concept du « sexe » des hormones.

¹⁷⁰⁴ Sur ce point voir les travaux de N. Oudshoorn.

¹⁷⁰⁵ Léopold-Lévi précise le nombre de patients traités et les doses reçues en « *unité coq* » (travaux de Pézard).

¹⁷⁰⁶ Sur ce point, voir Oudshoorn, 1994.

¹⁷⁰⁷ Léopold Ruzicka (1887-1976), suisse [revendiqué comme croate sur Wikipedia] reçut un prix Nobel avec Butenandt en 1939 mais pas pour ses travaux sur les hormones ! Voir le site Nobelprize.org.

Au début des années 1930, on distingue dans la sécrétion ovarienne « *deux hormones à fonctions distinctes voire antagonistes : la folliculine [œstrone] et la lutéine (hormone du corps jaune, [progestérone])* »¹⁷⁰⁸ (Léopold-Lévi, 1933, p.185) qui seraient sous la dépendance d'hormones antéhypophysaires¹⁷⁰⁹ : « *Prolan A et Prolan B* » (travaux de Brindeau & Hinglais, 1934) dont l'origine est, néanmoins, controversée¹⁷¹⁰.

Mais les travaux d'Earl T. Engle (1896-1957)¹⁷¹¹ - démontrant aussi bien l'influence des hormones hypophysaires sur la sécrétion ovarienne que l'inverse - ont mis en exergue un rétrocontrôle¹⁷¹², dévoilant ainsi la complexité d'un système qui pourrait être fragile puisque, par ailleurs, on a pu montrer la parenté entre les mécanismes de la cancérogénèse et de l'ostéogénèse¹⁷¹³ (Rivoire, op cité, p.132).

Pour ce qui concerne la **folliculine**, de nombreux auteurs comme Allen & Doisy (1924), Courrier (1924)¹⁷¹⁴ ont contribué à la reconnaissance de cette hormone ovarienne qui « *exerce*

¹⁷⁰⁸ En réalité, la folliculine n'est que le métabolite de la véritable hormone, l'œstradiol (Hazard, p.66). A noter aussi que, selon Rivoire (1937, p.132), non seulement on a trouvé de la **folliculine** (œstrone) dans les organes végétaux mais que G. F. Marrian et Butenandt ont pu montrer la parenté de l'hormone avec le cholestérol, ce qui amène Rivoire à écrire que « *ces recherches ruinent le dogme presque mystique de la spécificité des hormones [...] dernier refuge du principe vital* ». Dès 1898, L. Prenant montre l'activité endocrine du corps jaune mais Butenandt ne réalisera la première synthèse de la **lutéine** (progestérone) à partir d'un stérol du soja (sigmastérol) qu'en 1934 puis de cholestérol, l'année d'après (Rivoire, 1937; Hazard, 1995, p 68). Sur Guy Frederic Marrian (1904-1981) et Louis César Auguste Prenant (1861-1927), voir WIBS. Dans l'ouvrage de Duval et le Merck Index, le terme « lutéine » a un autre sens.

¹⁷⁰⁹ Les **gonadostimulines hypophysaires** correspondantes ont été isolées à une pureté de 95 % par Fevold, Hisaw et autres (1932, 1934) mais non pu être cristallisées et on ignore, alors, leur structure; ces produits ne sont pas disponibles commercialement bien que la gonadostimuline A se trouve dans le sérum de jument gravide ou dans l'urine de femmes castrées (Rivoire, 1937, p 132). Sur les travaux d'Harry Leonard Fevold (1902 - ?) et de Hisaw, voir », Guyenot, E. « la dualité des prolans urinaires », *Experientia*, 1945, 1 (1°, p 1-6 en ligne : <http://www.springerlink.com/content/p5k8322q6x136413/> (23/07/14). Sur Frederic Lee Hisaw, voir **Greep R.O.**, "Frederick Lee Hisaw (1891-1972)". *Endocrinology* 1973 vol. 93 no. 2, 273-276, lien http://endo.endojournals.org/content/93/2/273.full.pdf+html?ijkey=b73385bce924b61c12010eb5dfea49ffe30a9b9d&keytype=tf_ipsecsha (id).

¹⁷¹⁰ Si l'on admet que le prolans A agit sur la maturation du follicule et que le B a une action lutéinisante, des auteurs comme Collip et Aron (travaux cités mais non référencés in Masson, 1938) pensent que ces prolans sont sécrétés par le placenta alors que pour Zondek (voir supra), ils le sont par l'hypophyse. En outre, pour Collip, 1930 et 1933), qui cite Aron, les prolans équivalent aux gonadostimulines hypophysaires. Pour une appréhension des connaissances sur les hormones sexuelles (surtout de Jument) à cette époque, on pourra se référer à Masson (1938). Sur l'histoire de l'hormone chorionique voir Jones 2007. Sur Hermann Hinglais (1900- ap 1960) et Max Raymond Emile Aron (1892-1974), voir WIBS.

¹⁷¹¹ Sur Earl T. Engle (1896-1957), voir : « EARL T. ENGLE, 1896-1957 », *J Clin Endocrin & Metabol.* 1958, Vol. 18, No. 6 670-672.

¹⁷¹² En cas de grossesse, cette rétroaction concerne aussi le placenta, devenu une sorte de glande à sécrétion interne dont les productions hormonales s'ajoutent à celle du corps jaune, ces hormones peuvent être décelées dans l'urine de la femme et permette le diagnostic de grossesse par un test bien décrit par Badreau (1937).

¹⁷¹³ L'œstrone et la progestérone sont d'ailleurs considérées comme pouvant être carcinogène (MI1989).

¹⁷¹⁴ Après la découverte de la folliculine en 1923 par Edgar Allen (1892-1943) et Edward Doisy (1893-1986), Robert Courrier (1895-1986) l'isolera en 1924. Sur R Courrier voir le site du Collège de France ; sur E. Allen, voir le site « ncbi », aussi WBIS ; sur E. Doisy, voir le site « Nobelprize.org ».

une action anabolique spécifique sur le tractus génital femelle et sur la glande mammaire » alors que Brouha et Simonnet¹⁷¹⁵ ont montré qu'elle est la seule hormone dans ce cas tout en pointant, ce qui est un élément essentiel du point de vue conceptuel, qu'elle existait aussi dans le placenta. Par la suite, d'autres auteurs montreront qu'elle pouvait être sécrétée par « *tout élément épithélial de l'ovaire* » et être présente dans les urines des femmes enceintes et des femelles pleines¹⁷¹⁶ (Léopold-Lévi, p.187).

Ces découvertes, outre leur impact sur la médication ovarienne, permettent de mieux comprendre le cycle de la reproduction et les phénomènes subséquents comme la lactation¹⁷¹⁷.

-(b)- La médication ovarienne des années 1930

De fait, « *quelque soit le produit utilisé* » (Léopold-Lévi, p.189) - poudre d'ovaires desséchés (animaux ou humains)¹⁷¹⁸, extraits des divers tissus ovariens (corps jaune, tissu interstitiel, tissu folliculaire)¹⁷¹⁹ ou encore les substances hormonales extraites¹⁷²⁰ des dits tissus - les indications thérapeutiques se rapportent aux troubles liés à l'insuffisance ou à la débilité ovarienne¹⁷²¹ ou à leurs conséquences¹⁷²² sur lesquelles nous ne étendrons pas ou encore au

¹⁷¹⁵ Sur l'action de la folliculine, voir Brouha (1927).

¹⁷¹⁶ Sur les hormones sexuelles féminines à l'époque, voir Courier, 1931. Sur la présence de folliculine dans les urines, les travaux d'André Girard (Laboratoires Roussel) et la fabrication industrielle de cette hormone, voir Monod 1990, Hazard 1995.

¹⁷¹⁷ Voir item reproduction et lactation sous « Léopold-Lévi, 1933 ax » en annexe citée. On doit noter que si dans sa description du cycle féminin, Badreau (1937) mentionne les travaux (1924-28) de H. Knauss [Krauss (sic)] et K.Ogino, (sans les référencer), ces auteurs sont curieusement absents des textes examinés et de la plupart des « histoires de la médecine », ce qui n'est sans doute pas un hasard. Sur **Kyusaku Ogino** (1882-1975) et **Hermann Knaus** (1892-1970), voir p ex Wikipedia.

¹⁷¹⁸ Vache, génisse, brebis voire ovaires sains de jeunes **femmes hystérectomisées**. Sur ce point, voir Oudshoorn, 1994. Selon, Léopold-Lévi (p.209), un auteur comme Maranon semble préférer les « *produits ovariens empiriques [extraits totaux]* » aux hormones ovariennes récemment isolées. Pour la fabrication de l'**ovarine**, on n'utilise que des ovaires de vache frais (ou quelquefois de truie) provenant « *des abattoirs de Paris et de la banlieue* » ou importés frigorifiés car la production locale est insuffisante et les organes des abattoirs de province sont souvent stabilisés par ajout de produits chimiques ou de sel, pratique interdite par le Codex (Badreau, op cité, p.52).

¹⁷¹⁹ Comme on l'a vu dans le cas de la médication orchitique.

¹⁷²⁰ Comme la folliculine dont Léopold-Lévi ne distingue pas, sauf exception, les applications de celle de l'opothérapie ovarienne et la lutéine – « *progestine* » (progestérone) qui, elle, est traitée à part. Dans certains cas, Léopold-Lévi (p.187 & 199) recommande une opothérapie séquentielle : folliculine (d'extraction) pendant la période de la ponte ovulaire puis, selon les auteurs, corps jaune de grossesse ou de menstruation. Au point de vue pharmaceutique, si le « *liquide folliculaire desséché physiologiquement reste actif 22 ans* », selon Choay, il est concurrencé par l'hormone cristallisée tirée de l'urine de jument pleine.

¹⁷²¹ A noter qu'à ce sujet, Léopold-Lévi cite les noms de Jayle et Dalché sans donner les références des travaux pris en compte mais nous savons que certains de ceux-ci datent d'une bonne trentaine d'années (voir Jayle, 1898 et Dalché, 1900), mais il reconnaît que cette opothérapie peut échouer « *sauf rares exceptions, [Comme la réapparition des règles après ingestion de « corps jaune de vache enceinte »....] l'aménorrhée, par castration*

traitement de la stérilité, du syndrome d'instabilité ovarienne, des troubles mammaires (opothérapie antagoniste) voire le gigantisme masculin.

Pour ce qui concerne **le corps jaune** (Léopold-Lévi, p 204), la situation est d'autant plus complexe qu'il semble bien que l'extrait stimule ou arrête la menstruation, ce qui peut s'expliquer par la variation de sa composition hormonale au cours de son évolution¹⁷²³. Ainsi, l'extrait a pu être utilisé pour stériliser les animaux ou, a contrario, pour combattre la stérilité. (Léopold-Lévi, p.197).

Dans cette pratique de l'opothérapie, le praticien peut également recourir des associations médicamenteuses, à des traitements à base d'autres glandes comme la thyroïde, seules ou associées (thérapie polyglandulaire/polythérapie) ou encore à des greffes¹⁷²⁴.

-(c)- La montée en puissance de l'hormonothérapie « ovarienne »

L'irruption des pharmaciens industriels (facilitée par l'accès à de nouvelles sources de matières premières) et les évolutions conceptuelles concernant les fonctions ovariennes (rôle des hormones hypophysaires, alliées, sans doute ici, aux conceptions personnelles), modifient considérablement le regard qu'un auteur comme Rivoire porte sur le traitement des affections génitales, dont il établit une nouvelle nosologie fondée, entre autres, sur la non adéquation de

ovarienne n'a jamais été guérie par l'opothérapie ovarienne » encore qu'il faille s'entendre, dans ces cas, sur le sens du terme guérir ...

¹⁷²² Comme les « *conséquences psychiques d'une ménopause chirurgicale* » qui ont fait l'objet des travaux (1893) de « E. Régis [qui] fut le premier à employer les injections de suc ovarien » dans cette indication, voire dans d'anciennes indications qui persistent comme son usage en tant qu'agent dynamogénique du système nerveux, pour lutter contre la sénilité (Léopold-Lévi (op cité, p 183). De fait les travaux de E. Régis sont encore cités de nos jours, voir : McCrea, Frances B. "The Politics of Menopause: The "Discovery" of a Deficiency Disease" *Social Problems*, 1983, vol 31(1). E. Régis s'est aussi exprimé sur la pratique de l'ovariotomie voir « a case of insanity consecutive to ovarosalpingectomy », *American Journal of Insanity* 1894, 50:345-353. Sur Emmanuel Régis (1855 -1918), voir FEAL, F., « *PITRES ALBERT (1848-1928) ET REGIS EMMANUEL (1855-1918), LES DEUX FONDATEURS DE L'ECOLE NEUROPSYCHIATRIQUE DE BORDEAUX* ». Thèse médecine. Bordeaux. 1997.

¹⁷²³ Cette double action, désormais attribuée à une variation des teneurs en hormones, avait été observée dès 1917 en examinant l'influence du corps jaune sur les contractions utérines, ce qui, pour les auteurs, s'expliquait par la présence deux principes antagonistes, voir Itagaki (1917). L'hormone principale du corps jaune est la lutéine (qui prépare l'utérus à la nidation) mais il contient également une teneur variable de folliculine.

¹⁷²⁴ Léopold-Lévi est surtout réticent à la prescription de formulations polyglandulaires pré-dosées proposées par les pharmaciens comme Badreau ; ces points, ainsi que la greffe, sont développés en annexe Léopold-Lévi, 1933 (citée). Pour les formulations à base d'ovarine proposées par Badreau, voir annexe citée, item « Badreau, 1937 ».

la sécrétion folliculinique qui distingue hypo- et hyper-folliculisme, comme cela a été fait, par exemple, pour la thyroïde dont le rôle de « référentiel » est ainsi, à nouveau, souligné¹⁷²⁵.

-l'hypofolliculisme : on peut traiter ses syndromes ovariens soit par administration de folliculine¹⁷²⁶ soit par une médication excito-ovarienne qui stimule la production d'hormones comme les **extraits hypophysaires sélectionnés**, ce qui nécessite le recours à des productions d'origine étrangère : Gynantrin® (G D. Searle) et Prephysin® (Chappell¹⁷²⁷) ou l'**hormone gonadotrope extraite** du sérum de jument gravide d'une excellente qualité proposée par Roussel¹⁷²⁸ ou d'urines de femmes castrées ou ménopausées (Gamone® de Squibb'Sons)¹⁷²⁹ ou encore par des extraits thyroïdiens ou des méthodes physiques « générales » ou locales.

-l'hyperfolliculisme : dans ces dysfonctionnements, on peut prescrire soit des prolans extraits de l'urine de femmes enceintes : Antelobine® Byla, Prolan Bayer ou Antuitrin S® Parke Davis¹⁷³⁰ et dans les hémorragies, la lutéine qui les arrête immédiatement mais est un médicament très coûteux et qui n'est pas à la portée de toutes les bourses même si avec l'arrivée sur le marché du Proluton®, hormone synthétique, de Schering-Kahlbaum¹⁷³¹, on peut espérer rendre ce traitement plus abordable.

¹⁷²⁵ Rivoire commente ensuite les « syndromes » lutéiniques que nous ne reprenons pas ici, car ils sortent trop du champ de notre étude.

¹⁷²⁶ Secrétée par le follicule de Graff, la folliculine n'est pas spécifiquement ovarienne : on en trouve aussi dans le noyau de palmier à huile [« palm-kerned oil » (MI1968)]. On trouvera in Badreau (1937) la description d'un procédé d'obtention de folliculine à partir d'urine de jument gravide que l'on peut résumer ainsi : 1 000 l d'urine sont concentrés sous vide au 1/5 (environ) puis hydrolysés à l'acide sulfurique ; par filtration sous vide, on obtient une masse de 7 à 20 kg que l'on épuise par du toluène chaud qui est ensuite filtré, concentré sous vide, lavé puis évaporé. La masse résiduelle est hydrolysée par une solution alcoolique alcaline et, après acidification, reprise dans l'éther qui dissout la folliculine et divers « goudrons ». Une série d'alcalinisations avec une soude de plus en plus diluée et d'acidifications permet d'obtenir une solution éthérée de folliculine qui, après évaporation, donne un résidu huileux dont la distillation sous « vide profond » permet de recueillir les cristaux de folliculine « *sublimés sur les parois de la cornue* ». néanmoins, le rendement est très faible : il faut 100 l d'urine pour obtenir un 1 g. d'hormone !

¹⁷²⁷ Sur G D Searle, voir p ex Wikipedia. La firme Chappel Bros. Inc, est installée à Rockford dans l'Illinois, voir <http://www.genetics.org/cgi/reprint/23/6/585.pdf> (2710/13)

¹⁷²⁸ Sur Gaston Roussel (1877-1947) et la firme qu'il a fondée, voir le site de la SHP.

¹⁷²⁹ Pour une étude comparée de ces hormones voir : EVANS, John S & al., «THE COMPARATIVE ASSAY OF GONADOTROPIC SUBSTANCES ON RATS, MICE AND CHICKS » *Endocrinology*, 1940, Vol. 26, No. 6, pp 1005-1011. Sur Squibb, voir note supra.

¹⁷³⁰ L'Antélobine Byla est cité in : Jensen, H, « Bericht über die Fortschritte der analytischen Chemie; Hormone », *Fresenius J Anal. Chem*, 1942, vol 123, n°1-2, pp 71-7. alors que l'Antuitrin S l'est in EVANS, Llewellyn Thomas, "The effect of antuitrin S on the male lizard, *anolis carolinensis*, *The Anatomical Record*", 1935, Vol 62, n° 3, pp 213-221. Sur Schering, voir Gaudillière (2004).

¹⁷³¹ Voir Gaudillière (2004) et note supra.

Par contre, pour ce qui concerne la **lutéine**, la meilleure connaissance des propriétés physiologiques de l'hormone¹⁷³², n'a pas entraîné d'applications thérapeutiques nouvelles, d'autant que la lutéine est inactive par voie orale et que sa production semble aléatoire bien que la situation puisse évoluer avec l'apparition d'un nouveau procédé¹⁷³³.

-(d)- Autres médicaments « sexualisés »

Les interférences des ovaires avec des organes féminins comme la mamelle et le placenta amènent les praticiens comme Léopold-Lévi à utiliser extraits et hormones de ces organes en thérapeutique alors que d'autres auteurs, se basant sur l'antagonisme (relatif) des extraits et hormones sexuels¹⁷³⁴, proposent une « *opothérapie hétérosexuelle croisée* » qui comme l'opothérapie mammaire est traité en annexe.

III-4-4 Opothérapie placentaire

-(a)- Les hormones placentaires

Considéré à la fois comme organe d'échange entre le sang de la mère et celui du fœtus et comme organe de réserve de nombreuses substances, le placenta est aussi « *un organe sécrétoire qui fournit des substances utiles au développement du fœtus et à la vie de ses cellules et, d'autre part, à la gestation, au développement des glandes mammaires et à la nutrition interne de la mère* » (Léopold-Lévi, 1933, p 225).

A l'époque, on estime que le placenta sécrète (et non stocke) deux voire trois hormones : une folliculine (« Godshammer » (sic), 1929) « *analogue à celle qui est contenue dans les follicules d'ovaire* » ; une gonado-stimuline (Max Aron, Collip) dont l'action est identique à celle d'origine l'ante-hypophysaire mais chimiquement différente ; enfin, une hormone

¹⁷³² Dont « *les propriétés chimiques ne sont pas définies* » (Badreau).

¹⁷³³ Badreau fait référence à un procédé qu'auraient publié Melle D. Van Stolk et H. Penau dans le *CRSB de mars 1935* mais que nous n'avons pas retrouvé. Par contre, ces auteurs sont également cités pour d'autres travaux comme ceux sur le carotène et la vitamine A (CRAS, 1931, vol 192, lien http://fr.wikisource.org/wiki/Page:Comptes_rendus_hebdomadaires_des_s%C3%A9ances_de_l%E2%80%99Acad%C3%A9mie_des_sciences_tome_192_1931.djvu/1829 (30/08/13). Pour une biographie de Henry Péneau (1884-1970), qui a travaillé avec BYLA et ROUSSEL [SHP] voir, Vigneron MM., *Ann Pharm Fr.* 1973 Dec;31(12):786-90.

¹⁷³⁴ Sur ce point, voir Oudshoorn, 1994.

œstrogène, « l'emmenine » (Collip) dont l'existence sera, à tort, controversée, Max Aron l'assimilant à une gonadostimuline hypophysaire¹⁷³⁵.

Enfin, et c'est important du point de vue conceptuel, on a « démontré *expérimentalement*, [...] l'action du placenta sur la glande mammaire en injectant à des lapines vierges, du suc placentaire (et embryonnaire) [...] ce qui favorise la prolifération de la glande mammaire tout en inhibant la sécrétion lactée »¹⁷³⁶ (Léopold-Lévi, p.227).

-(b)- L'évolution de l'opothérapie placentaire

Au début des années 1930, la plupart des indications thérapeutiques relèvent d'une opothérapie conventionnelle (travaux non référencés de Bouchacourt¹⁷³⁷, cités in Léopold-Lévi, 1933, p.228 ; Sartory 1923) mais par la suite certains auteurs tenteront de mettre en œuvre des extraits plus spécifiques comme les « extraits lipoïdes » (travaux de Mme Constance Parhon) dans les aménorrhées¹⁷³⁸ voire des produits hormonaux. Ainsi J. B. Collip (et col.) testeront diverses fractions placentaires - dont « l'hormone emmenine¹⁷³⁹ » – dans ces mêmes troubles avec des résultats plus ou moins satisfaisants, selon le cas, mais clairement explicités dans leurs publications (Campbell, 1930, 1931, 1933).

¹⁷³⁵ Pour un point de vue contemporain de celui de Léopold-Lévi, sur les hormones sexuelles et placentaires voir Masson, 1938 (en ligne). De fait, cette « emmenine » sera bien commercialisée, voir note infra. On sait aujourd'hui que le placenta sécrète de nombreuses hormones y compris une hormone « anti-insuline ».

¹⁷³⁶ On notera ici, l'importance prise par la physiologie expérimentale dans les recherches que rapportent Léopold-Lévi dans son ouvrage mais ce phénomène est général, même si nous n'en rendons pas compte dans le cadre de ce travail.

¹⁷³⁷ Utilisation comme : aphrodisiaque, contre la stérilité, « l'épilepsie et l'apoplexie, adjuvant dans l'accouchement » (p 228). Sur Léon Bouchacourt (1865-1949), voir BIUM.

¹⁷³⁸ Sur ce dernier point, sont cités les noms de Mme Constance Parhon (injections d'extraits lipoïdes : 2 cas favorables sur six) et de Iscovesco (améliorations sur plus de cent malades), voir : PARHON, C. J. [Pr.] and PARHON CONSTANCE [Mme], [Roumanie], "A PSEUDOHERMAPHRITIC COCK », *Endocrinology*, 1922, Vol. 6, No. 3, pp 383-386. Les travaux d'auteurs femmes sont suffisamment rares pour être notés ici mais si Constantin Iion. Parhon (1874-1969), scientifique et homme d'état, a ses biographes (voir, p ex Wikipedia), Constance semble ignorée...

¹⁷³⁹ Ce produit, parfois considéré comme l'hydrate de folliculine (DC), est la première hormone féminine d'utilisation clinique administrée par voie orale, fabriquée par la compagnie pharmaceutique Ayerst, McKenna et Harrison de Montréal, en collaboration avec l'équipe de chercheurs de J. B. Collip du département de biochimie de l'Université McGill à Montréal (voir L'encyclopédie canadienne § œstrogène (Oestrogènes conjugués). Lien: <http://www.thecanadianencyclopedia.com/index.cfm?PgNm=TCE&Params=F1ARTF0002658> (28/10/13). On retrouve ici, encore une fois, le schéma décrit lors de la découverte de l'insuline (Bliss 1988). Dans ce même article, on peut lire que ce laboratoire, devenu entretemps, Wyeth-Ayerst (entré dans le giron de American Home Products, AHP), commercialise depuis 1941, un composé ostrogénique, tiré de l'urine de jument gravide, la Prémarine, mondialement utilisé dans la prévention et le contrôle de l'ostéoporose, ce qui n'empêche pas ce produit d'être classé comme cancérogène connu, depuis 1985 (MI1989). Pour l'historique de AHP, voir <http://www.123helpme.com/preview.asp?id=52267> (28/10/13).

III-4-5 Les opothérapies mineures

Au début des années 1930, subsistent encore de nombreuses opothérapies que l'on peut considérer comme mineures qui sont/seront évoquées en annexe. On en trouvera la liste ci-après :

Opothérapie	Léopold-Lévi	Badreau
Articulaire	Cas particulier du Spécyton ®	
Cardiaque	Oui	Oui
Cutanée/Peau	Oui	Oui
Embryonnaire	Oui	
Excreta	Oui	
Gastrique & Intestinale	Oui	Oui
Ganglionnaire	Oui	Oui
Hématique/sang	Oui	Oui
Hématique non conventionnelle	Oui	
Hépatique conventionnelle	Oui	Oui
Hépatique non conventionnelle : méthode de Whipple, puis de Castle	Voir : CASASSUS, Philippe, Anémies pernicieuses..., anémies de Biermer et vitamine B12: B twelve orale or not ?. <i>Médecine</i> , 2006, vol. 2, no 3, p. 106-108 (en ligne).	
Mammaire	Oui	Non
Médullaire	Oui	
Musculaire/viande	Oui	Oui
Nerveuse et apparentée / Cerveau et moelle épinière	Oui	Oui
Oculaire locale	Oui	
Os		Oui
Pancréatique conventionnelle	Oui	Oui
Pancréatique non insulinique	Oui	Oui
Pinéale/ Epiphyse	Oui	Oui
Prostatique	Oui	Oui
Pulmonaire	Oui	Oui
Rénale	Oui	Oui
Salivaire & amygdalienne	Oui	Oui
Splénique (rate)	Oui	Oui
Thymique/Thimusique	Oui	Oui
Divers	Oui	

IV La montée en puissance des pharmaciens entre les deux-guerres

On a vu, dans ce qui précède, comment le concept d'hormone, né du travail des physiologistes anglo-saxons, s'est imposé dans le paysage des sciences médicales avec l'appui des firmes pharmaceutiques qui ont pu et su fournir des substances suffisamment purifiées pour en permettre sans trop de déconvenues l'usage thérapeutique, surtout là où, pour reprendre un anglicisme à la mode, il n'y avait d'autres alternatives, comme dans le cas de l'insuline.

Mais il ne faut oublier que cette image largement positive ne recouvre qu'une petite partie du paysage médico-pharmaceutique, du moins en France où, dans un marché largement débridé, l'offre de médicaments à l'origine peu contrôlée et à l'efficacité douteuse a été et reste pléthorique, ce qui est d'autant plus préjudiciable qu'un enseignement de la thérapeutique¹⁷⁴⁰, très réduit à cette époque, laisse, trop souvent, le médecin exposé aux publicités des laboratoires pharmaceutiques pour leurs spécialités¹⁷⁴¹ et que les vrais professionnels de santé sont concurrencés par de nombreux affairistes, comme le dénonce Rist¹⁷⁴² (cité in Bonah, 2005) dès **1924** : « *Le charlatanisme est une puissance formidable. Il n'y a pas plus rémunérateur que l'exploitation de la crédulité humaine* », affairistes qui non contents de séduire le public, en profiteraient pour influencer l'opinion, par ce qui n'étaient pas encore « les médias » : « *La publicité pharmaceutique étant celle qui paye le mieux, elle est recherchée non seulement par notre presse professionnelle mais par toutes les presses et plus*

¹⁷⁴⁰ Dont on enseigne la méthodologie : « « *thérapeutique pathogénique, chaque fois qu'il sera possible, fonctionnelle quand la cause de la maladie échappe à nos moyens d'action [... et il faut] vous abstenir de la thérapeutique purement symptomatique qui est la plus mauvaise qui soit* » (P. Blum en 1935) ou encore, Landouzy, à propos des médicaments : « *Médicament clinique en ses informations, pathogénique en ses indications, opportuniste en ses décisions* »(cité in Bonah, p.56). S'il s'agit bien de Louis Landouzy (1845-1917), ce propos est bien antérieur à celui de P. Blum (1878-1933).

¹⁷⁴¹ Mais est-ce beaucoup mieux de nos jours où, si l'industrie pharmaceutique ne fait plus de « réclame » dans les journaux grand public, elle n'en maîtrise pas moins, très souvent, l'information médicale (grâce au contrôle plus ou moins avoué de la quasi-totalité des journaux professionnels) voire la formation - avec la complicité - passive (?) - des « pouvoirs publics », comme le montre encore très récemment « *l'affaire du Médiateur* ». Pour qualifier le rôle de la spécialité dans la prescription, au mitan du siècle, Flahaut (2003) va jusqu'à parler du « *totalitarisme de la spécialité* ».

¹⁷⁴² Vraisemblablement Édouard Rist (1871-1954, BC1963). Ce charlatanisme est aussi pointé in Oushoorn (1994).

spécialement la presse politique [... ainsi] l'industrie du médicament charlatanesque est maitresse de l'opinion. Elle a, pour elle, les protecteurs les plus puissants»¹⁷⁴³.

Face à ces accusations, les pharmaciens industriels ripostent en présentant leur productions sous un aspect scientifique plus avenant, à travers des formulaires, des mémentos¹⁷⁴⁴ ou des monographies¹⁷⁴⁵ comme nous l'avons vu avec Byla (1905) et Badreau (1937). Dans les années 1920, on peut signaler les opus de Cerbelaud (1920) qui est un cas à part, de Penau & Byla (1921), d'A. Richard (1923) et dans les années 1930 celui de Fournier Frères (1936) qui vont nous servir à préciser le rôle du pharmacien en tant qu'acteur dans le domaine de la santé.

Notons tout d'abord, que si le concept d'hormone s'est imposé rapidement, il ne se concrétisera pharmaceutiquement¹⁷⁴⁶ parlant qu'avec l'insuline car la sécrétine de Bayliss et Straling n'a pas eu, à l'époque, d'application thérapeutique et l'adrénaline, apparue au même moment, n'est pas identifiée comme telle et seule la thyroxine sera présente dans les premières années de la décennie 1920-1930.

Mais, par la suite, malgré la succession de découvertes, notamment dans les pays anglo-saxons, « *l'hormonothérapie* » (Léopold-Lévi) peinera à s'imposer tant à cause de la faible disponibilité des produits et de leurs coûts que des réticences des médecins¹⁷⁴⁷ qui voudront continuer à valoriser leur savoir-faire et n'auront guère envie de changer leurs habitudes de

¹⁷⁴³ Voir aussi Tixier (1990).

¹⁷⁴⁴ Où sont listés les préparations pharmaceutiques de toute forme galénique que ceux-ci peuvent fournir à leur clientèle, généralement accompagnées de leurs indications thérapeutiques et parfois de leurs prix publics ou pour l'officine, ce qui permet de mesurer l'évolution de l'offre commerciale à travers des publications comme celle des Ets Byla (1905) examinée en partie B1

¹⁷⁴⁵ Comme le « Dictionnaire médico-pharmaceutique » édité par La Pharmacie Principale Pipault ; impr moderne St Etienne (c 1930) où on lit à l'article cancer : « *maladie terrible qui tue, en France, 30 000 personnes par an [...] Tout le monde doit savoir qu'actuellement, il existe un traitement simple qui permet vraisemblablement d'empêcher le développement du cancer en rendant le terrain « refractaire » à sa formation : le Professeur Pierre Delbet a montré que le chlorure de magnésium et [...ses] sels halogènes semblaient éraliser la prophylaxie du cancer. Ces sels [...] sont, maintenant, préparés et répandus dans le public* ». Sur P. Pipault, voir : Lefebvre Thierry, Paul Pipault, pharmacien et radiesthésiste in: *Revue d'histoire de la pharmacie*, 2005 [93e année], n°. 347, 2005. pp. 425-426. Sur le médecin et chirurgien Pierre Delbet (1861-1957), voir Wikipedia, sur ses travaux voir le lien personnel : <http://www.chlorure-de-magnesium.fr/2012/08/14/les-grandes-figures-historiques-du-chlorure-de-magnesium-pierre-delbet-auguste-neveu-m-l-robinet-et-martin-du-theil> (28/07/14).

¹⁷⁴⁶ Du moins en France, car à l'étranger, un auteur comme H. Harrower (1922), à la tête du Laboratoire éponyme a bien su intégrer ce concept hormonal dans les théories qui justifiaient ses productions pharmaceutiques. Voir, aussi le catalogue formulaire de la firme G. W. Canrick Co (1926).

¹⁷⁴⁷ De nombreux médecins ont aussi publié des formulaires de médicaments tels V. Gardette (1909, 1912) mais, outre qu'ils sont souvent réédités annuellement, les médicaments opothérapiques y sont moins repérables voire pas du tout comme dans le cas du « Guide Rosenwald » pour lequel nous n'avons pu mener à bout un recollement pertinent.

prescription comme en témoigne l'ouvrage de Léopold-Lévi (1933)¹⁷⁴⁸ où il apparaît clairement que les items consacrés à l'hormonothérapie naissance se glissent, parfois non sans mal, dans la trame d'une ophothérapie conventionnelle.

IV-1 Le pharmacien gardien du temple ?

Rédigé par le pharmacien expert-chimiste, R. Cerbelaud¹⁷⁴⁹, cet imposant ouvrage décrit et éventuellement commente la quasi-totalité des milliers de produits (très majoritairement non ophothérapeutiques) à usage thérapeutique ou hygiénique alors disponibles dont quelques dizaines seulement sont fabriqués dans son propre laboratoire.

De fait, c'est une réglementation fort laxiste qui inquiète notre expert, car si, désormais, en ophothérapie, renard, bouc, vipère et cerf des anciennes pharmacopées ont cédé la place, le foie de veau ou de porc, les testicules de taureau¹⁷⁵⁰ tout comme « *les ovaires de brebis reviennent à la mode* » en devenant, dans certains cas, *encore plus sacrés [... car] les pharmaciens modernes ne peuvent plus préparer les extraits organiques injectables sans une autorisation du gouvernement¹⁷⁵¹* » mais, déplore Cerbelaud, cette réglementation ne concerne qu'un petit nombre de spécialités alors qu'il faudrait l'étendre à « *toutes les spécialités pharmaceutiques et hygiéniques* » ce qui, non seulement permettrait d'éviter de nombreux « *accidents ou empoisonnements mortels par des produits hygiéniques¹⁷⁵² [...] et par des sirops trop riches en belladone ou en alcaloïdes ne portant aucune indication de ces toxiques* » mais aussi

¹⁷⁴⁸ On observe un phénomène semblable avec l'opus de Badreau (1937) - plaidoyer pro-domo - où, sans surprise, les produits maisons d'ophothérapie conventionnelle sont systématiquement présentés comme supérieur aux produits d'hormonothérapie.

¹⁷⁴⁹ Sur R. Cerbelaud et son formulaire, voir Annexe Biographique.

¹⁷⁵⁰ Comme le fait remarquer Cerbelaud (1920), l'invention de l'ophothérapie est paradoxale car « *les observations physiologiques et les progrès de la chimie organique nous reportent [au moins] deux siècles en arrière [...] avec ses préparations de la poudre de foie de renard, des ovaires de brebis, des testicules de bouc, de têtes de vipères ou de corne de cerf* » sans compter que le remplacement des testicules de bouc par ceux de bœuf est « *nettement plus avantageux quant à l'odeur* » (id). Sur Cerbelaud et son Formulaire, voir notre Annexe Biographique.

¹⁷⁵¹ « *Après avis du Comité Consultatif d'Hygiène Publique de France et de l'Académie de Médecine* » loi du 25 avril 1895 (publiée in Cerbelaud, 1920). De fait le législateur ne semble guère faire confiance à ces autorités médicales puisqu'un décret du 8 mai 1907, obligera le préparateur-fabricant à indiquer (en substance) l'origine, les quantités (ramenées au cm³) et à porter sur chaque document relatif à la spécialité, à la suite de la mention de l'autorisation, et à peine de révocation, la réserve « *cette mention ne garantit pas l'efficacité du produit* », ce qui, pour nous, donne une bonne indication des vertus thérapeutiques de la pharmacopée de ces années d'entre-deux-guerres... Cette mention de « non-garanti de l'efficacité » peut se rapprocher de celle de « SGDG » qui affecte les produits brevetés dont les médicaments sont exclus.

¹⁷⁵² Ou encore « *les nombreux inconvénients de produits de soins de beauté à base de mercure, plomb ou d'arsenic [toxiques]* » (auteur).

«empêcherait l'exploitation du public et la tromperie sur la marchandise¹⁷⁵³, car beaucoup de produits lancés à grand renfort de publicité ne renferment aucun médicament » et cette précaution ne porterait aucunement atteinte aux intérêts des exportateurs français¹⁷⁵⁴, bien au contraire !

De fait, si Cerbelaud traite des « liquides organiques »¹⁷⁵⁵ assimilés à des extraits hydro-glycérinés d'organes et des sérums et vaccins (voir ANNEXE C) comme une entité à part, la liste des « extraits » qu'il en donne ne diffère pas sensiblement de ce que nous avons vu précédemment, ce qui n'est guère étonnant, compte-tenu de la date de parution de cette compilation dont l'intérêt réside surtout dans son caractère d'inventaire critique des compositions des remèdes alors confidentielles.

IV-2 Opothérapie et thérapeutique : une place à consolider

A l'inverse de Cerbelaud, pour qui les remèdes opothérapeutiques sont avant tout des remèdes, le pharmacien A. Richard (1923, p .)¹⁷⁵⁶ fait des premiers son cheval de bataille, en écrivant en écho à un « discours médical » sans doute contrasté de l'époque : «*La thérapeutique par les extraits d'organes est une des parties les **plus riches** de la médecine moderne. [...] C'est aussi une des plus touffues, [...] des plus **contradictaires**. Les résultats abondent mais les opinions diffèrent considérablement. Pour les uns, l'opothérapie et/ou l'organothérapie¹⁷⁵⁷ constituent la médecine **de l'avenir**, celle qui soigne, par les produits **naturels**, les **déviation**s de la nature, qui n'a presque aucune contre - indications. [... alors que], pour les autres, c'est un*

¹⁷⁵³ Comme de vendre des solutions à 1 ou 2 % de morphine pour guérir les morphinomanes (cité par Cerbelaud).

¹⁷⁵⁴ En évitant ainsi de jeter le discrédit non seulement « *sur une profession, mais sur toutes les autres industries françaises, surtout dans les pays étrangers, où l'on conclut trop souvent du particulier au général* » (id).

¹⁷⁵⁵ Bien qu'il déconseille généralement les injections de ce type à cause des risques infectieux et de ceux liés à l'introduction d'éléments animaux d'espèce différente qui y sont attachés et recommande l'administration par voie stomacales des produits opothérapeutiques, Cerbelaud (1920, p 1251 ignore quasiment les poudres opothérapeutiques qui sont « perdues » dans le corps du texte, comme l'ocréine, poudre de corps jaune qui apparaît sous l'item « pilules & granulés ».

¹⁷⁵⁶ Le « *memento* », de A. Richard est, de fait, un plaidoyer **pro domo**, puisque l'auteur est la tête d'un laboratoire d'organothérapie éponyme : « *Laboratoire d'Organothérapie A. Richard* », sis au 79 Av. d'Orléans à Paris (l'usine est en Vendée) mais, au moins, s'il y a conflit d'intérêt, l'auteur annonce la couleur et son témoignage, nous paraît indispensable dans le cadre de notre étude. Sur ce type d'ouvrage – « house-organ » – assez fréquent comme on peut le constater dans ce travail, voir, Chauveau (1999).

¹⁷⁵⁷ **Opo - ou Organo - thérapie ?** : outre les controverses médicales, cette dispute sémantique refait surface: l'auteur insiste pour qu'on emploie le terme *organo* - et non *opo* - car en grec, ce dernier terme désigne, comme le précise les auteurs anciens, le suc qui coule du tronc de certains arbres ou parties de plante (suc laiteux du figuier, jus d'oignon, suc de pavot. Ainsi, si le syntagme opothérapie thyroïdienne est correct, c'est un abus de langage de parler d'opothérapie cardiaque ou cérébrale (Richard, p. 2).

fouillis inextricable d'hypothèses sans fondement [...] ».

Ainsi, quasiment vingt ans après la découverte des hormones, la controverse sur l'opothérapie se poursuivrait, mais les défenseurs du paradigme de la « nature médicatrice » n'ont pas désarmé et ne le feront pas de sitôt¹⁷⁵⁸.

Le développement des maladies endocriniennes : un phénomène de civilisation ?

Si de nos jours le développement de certaines maladies comme le cancer ou l'asthme est attribué aux effets de notre civilisation « post industrielle », cette problématique n'est pas nouvelle; ainsi au début des années 20, Richard (1923, p.4) observe que : « *les maladies endocriniennes deviennent de plus en plus nombreuses, sans doute parce qu'on sait mieux les reconnaître, mais aussi, certainement, parce que la **vie moderne** entraîne de fréquentes lésions des glandes vasculaires sanguines par le bacille de Koch ou le tréponème, en même temps que les **excitations répétées ou violentes** du sympathique par la **jouissance** ou les **chagrins surmènent** le fonctionnement du système sympathico-endocrinien* ».

-(a)- Les obstacles « matériels » à la diffusion de l'opothérapie

Si le « regard médical » sur l'opothérapie peut être contrasté, divers obstacles peuvent conduire le praticien à s'en affranchir ; comme pharmacien, Richard (1923, p.2) en identifie, à juste titre, deux : la multiplicité de l'offre et le coût du traitement.

- face à une **offre qu'on sait pléthorique** et à une forte sollicitation commerciale, le médecin ne possédant guère d'autres critères de sélection que sa propre expérience, est certes assez souvent livré à lui-même, mais il lui est loisible de se faire une opinion en suivant les conseils de Richard qui écrit : « *les bonnes spécialités [...] sont celles dont les préparateurs sollicitent d'eux-mêmes la critique du médecin en donnant spontanément tous les détails possibles sur leur mode de fabrication, en fournissant des documents **contrôlables**, en sollicitant la visite du praticien à leurs **usines de fabrication** et à leurs laboratoires de titrage* ». Mais si ces recommandations sont judicieuses, elles paraissent difficiles à mettre en œuvre par les praticiens dont ce n'est ni la formation ni, sans doute, la vocation.

¹⁷⁵⁸ De fait, nous n'avons pas trouvé de documents condamnant l'opothérapie comme telle, par contre il apparaît clairement qu'un grand nombre de résultats sont discutables mais, surtout, une nouvelle problématique sous-tend ce débat : un ou des principe (s) actif(s) isolé(s) d'une glande ou d'un tissu est/sont-il(s) équivalent(s) à « l'extrait total » de la glande ou de l'organe. On sait aussi que plusieurs auteurs ont stigmatisé la mauvaise qualité des extraits.

- **le coût du traitement** : de l'aveu de l'auteur, qui sait de quoi il retourne, les spécialités opothérapeutiques coûtent **cher**¹⁷⁵⁹ et le traitement est d'autant plus coûteux qu'il doit être prolongé « *puisque, souvent, l'organothérapie doit remédier sans discontinuer à une insuffisance endocrinienne définitive* » et cet obstacle pécuniaire à la diffusion de l'opothérapie est d'autant plus important que tous les médecins n'ont pas une clientèle de « *nouveaux riches*¹⁷⁶⁰ » (Richard, p.2).

Au-delà de ces problèmes « économiques », se confirme ici **l'évolution** déjà engagée du concept d'organothérapie : nous ne sommes plus dans le temps des améliorations ou des guérisons en quelque jours ou semaines des débuts, mais bien dans celui d'une thérapie « substitutive » de fonctions naturelles défaillantes qui implique, le plus souvent, un traitement à vie (comme on l'a vu avec la médication ovarienne ou thyroïdienne), dont, effectivement, dans le contexte de l'époque, seule une minorité pouvaient bénéficier mais cette situation va devoir évoluer.

-(b)- Une problématique nouvelle ? : le triangle de santé

Pour le médicament opothérapeutique, devenu un produit industriel pratiquement comme les autres, la conquête du marché suppose l'abaissement du prix de revient et son corollaire, la mise en place « *d'une organisation industrielle parfaitement calculée, savamment taylorisée et contrôlée*¹⁷⁶¹ » (Richard, op cité) ce qui met en exergue un second changement de paradigme : **le pharmacien fabricant** ne doit plus être un artisan - voire un artiste - œuvrant dans l'arrière-cour de son officine - mais un véritable **industriel du médicament** comme d'autres le sont, p. ex., pour l'automobile.

Mais, une telle « industrialisation » - qui tend à nier l'individualité du patient¹⁷⁶²- n'est concevable que soumise à l'obligation de qualité (et non, alors, d'efficacité ...) particulièrement prégnante dans le domaine pharmaceutique, et ce d'autant plus que la

¹⁷⁵⁹ Ce point est fréquemment souligné par les auteurs : à titre indicatif, dans le *Bulletin général de thérapeutique*, 1908, t 155, on trouve des publicités pour la Musculosine Byla au prix de 8 F le flacon de 600 cm³ et de 4 F celui de 250 cm³ pour le vin Ecalle « KOLA-COCA », ou l'huile vierge de foie de morue Vigier, soit respectivement 26 et 13 €, mais les produits opothérapeutiques cités ne paraissent pas significativement plus cher que le vin Ecalle.

¹⁷⁶⁰ Cette allusion est bien sûr en lien avec le contexte de l'après-guerre.

¹⁷⁶¹ Cette référence n'est, bien sûr, pas innocente et montre l'impact des idées de Taylor dans les domaines les plus inattendus. Sur Frederick Winslow Taylor (1856-1915), voir Wikipedia. Sur le taylorisme entre les deux guerres, voir p ex Robert Linhart (en ligne) http://www.temps.travail.gouv.fr/publications/Revue_Travail-et-Emploi/pdf/18_2219.pdf (28/07/14).

¹⁷⁶² C'est aussi une des préoccupations de Léopold-Lévi (1933).

fabrication de médicament organique - comme celle de tout « biomédicament » – doit intégrer, on l’a dit, les contraintes particulières liées au caractère « éphémère » de la matière première ¹⁷⁶³: ces produits doivent être préparés « aussitôt après la mort centrale nerveuse de l’animal, dans ces minutes pendant lesquelles les organes sont encore vivants, ainsi les éléments les plus fugitifs se trouvent fixés et saisis en plein élan de vie [...] » (Richard, id) et ce n’est que dans ces conditions que le médicament sera efficace et que subséquemment le traitement ophthéropathique donnera de grandes satisfactions comme l’illustre de façon éclatante le cas du **myxoedème** où « l’opothérapie thyroïdienne réalise des transformations extraordinaires au physique et au moral », ce qui ne peut que contribuer à la bonne **réputation** du médecin... lui attirera de nouveaux patients et l’incitera à persister dans l’organothérapie ou à y revenir.

Ainsi, dans cette configuration décrite par Richard, se met en place une sorte de « triangle de santé » entre le médecin prescripteur, le pharmacien fournisseur et le patient demandeur de soins efficaces, configuration qui persistera jusqu’à l’immixtion, dans les années 1940/50, d’un nouvel intervenant : le régulateur étatique¹⁷⁶⁴.

-(c)- Vers un nouveau concept : la polypharmacie

Devenu objet industriel, le médicament doit pouvoir, néanmoins, continuer à « remédier » à des situations diverses liées, entre autres, à la sensibilité de chaque patient, ce qui, par contre-coup, amène le pharmacien à s’intéresser non seulement à la pharmacologie mais aussi à la dispensation du médicament (voir Lafont, 2007) avec la mise en place de recommandations thérapeutiques comme :

- le test de la sensibilité du sujet en débutant le traitement par des doses faibles (p ex de 10 à 15 cg pour une dose recommandée de 20 cg)¹⁷⁶⁵,
- l’augmentation progressive de la dose administrée pour obtenir le résultat cherché « sans provoquer de signe d’intolérance »,
- le recours préférentiel à une dose pluri (poly) glandulaire, en tenant compte des adjuvants utiles et des « correctifs »,

¹⁷⁶³ Ce point sera développé par la suite.

¹⁷⁶⁴ Sur ce sujet, voir, p. ex., les travaux d’O. Faure.

¹⁷⁶⁵ Ces doses indicatives sont celles mentionnées par Richard (1923), pourtant aussi fabricant, qui dit les avoir réduites par rapport à celles préconisées par les médecins « car les dépenses seraient trop élevées pour le malade ». Chez l’enfant, prescrire des doses équivalentes au quart ou la moitié, selon l’âge, de celle recommandée pour un adulte (au-dessus de 15 ans).

- le respect, en gynécologie, du repos mensuel pour éviter «*l'accoutumance*» (voir encadré) en utilisant la méthode du calendrier¹⁷⁶⁶.

Le patient est, en outre, incité à rapporter les éventuelles anomalies observées à son thérapeute¹⁷⁶⁷, à poursuivre le traitement totalement et longtemps et à en attendre patiemment le résultat.

Accoutumance et durée du traitement : un paradoxe ?

Si Richard (1923, p.32) insiste sur le risque d'accoutumance qui a longtemps occupé une place importante dans la pensée médicale française¹⁷⁶⁸, à l'inverse, il insiste sur la durée de traitement - sans distinguer, d'ailleurs, maladies aiguës et chroniques : ici la perspective est renversée tant par rapport aux premiers succès revendiqués par Brown-Séguard qu'à ceux, que nous avons examinés, des années 1895-1905 qui enregistraient surtout des guérisons ou des améliorations « express ».

Cette évolution amène aussi des pharmaciens comme Richard (1923) – et, par la suite, Badreau (1937)¹⁷⁶⁹ à renouer avec l'ancien concept de «poly-thérapie»¹⁷⁷⁰ – ou **polypharmacie** - en développant l'argumentaire suivant : la sécrétion interne ne se réduit pas à une simple hormone comme celles déjà identifiées et la glande endocrine n'a pas qu'une action univoque, elle interfère avec les autres ; cette action ne peut être « mimée » par l'extrait que si celui-ci est « **total** » et surtout s'il est combiné à d'autres : de fait, on retrouve, ici le paradigme de l'ancienne pharmacopée et des potions « magiques » encore abondamment commercialisées dans les années 1920¹⁷⁷¹ semblant indiquer par là que le génie du pharmacien, c'est le mélange ...

¹⁷⁶⁶ Sur une période de 7 à 8 semaines, on augmente la dose jusqu'à atteindre la dose active - sans effet « collatéral » - on suspend l'administration une semaine et on reprend ensuite.

¹⁷⁶⁷ C'est de la pharmacovigilance avant l'heure !

¹⁷⁶⁸ On sait que pour pallier ce risque, des médicaments parfois indispensables comme la morphine seront interdits d'administration aux patients notamment cancéreux - même en fin de vie - jusqu'à (très) récemment, alors que l'école anglo-saxonne n'hésitait pas à les mettre en œuvre depuis longtemps.

¹⁷⁶⁹ Dans son ouvrage, Badreau réserve une place à part à l'opothérapie pluri-glandulaire qui – bien que fortement discutée – «*prend chaque jour une importance de plus en plus grande*» comme en témoigne la liste des productions du Laboratoire d'Organotechnie, voir annexe citée.

¹⁷⁷⁰ En fait, il s'agit plus de réactualisation de l'ancien concept de polypharmacie, traitement par plusieurs médicaments (Gilbert-Littré, 1978), aussi défendu par Harrower (1922) contre l'avis de la plupart des notoriétés de l'époque. Ce concept réapparaît de nos jours, en particulier en cancérologie, mais sous une forme différente. Voir aussi, Lafont (2007) ; Valette (1979).

IV-3 Les problématiques de la galénique

-(a)- Les modes d'administration et la supériorité de l'ingestion

Si l'on se fie au recensement effectué par Cerbelaud (1920), « *les liquides organiques* » semblaient dominer le marché des années 1910 alors que tant pour celui-ci que pour Richard (1923, p.35), la voie royale du traitement organothérapeutique reste l'ingestion « *procédé de choix [... dont] les résultats cliniques démontrent l'efficacité* », d'autant que l'on considère, alors, que les « *extraits totaux* » ne sont pas attaqués par les sucs digestifs¹⁷⁷².

L'intérêt des autres voies est, dès lors, réduit : l'injection intramusculaire (réservée aux cas d'urgence ou spécifiques) doit être préférée à la voie hypodermique ; l'administration par le « *fondement* »¹⁷⁷³ n'a plus guère la cote et la « *greffe sous-cutanée* » qui a joué un rôle historique certain¹⁷⁷⁴, ne devrait plus être employée au début des années 20 alors qu'elle va resurgir dans les années 1930¹⁷⁷⁵.

-(b)- Poudres et extraits organothérapeutiques

Si l'ingestion s'impose comme mode préférentiel d'administration, elle implique, dans la grande majorité des cas, le choix de la **poudre** d'organe comme « *matière première* » pharmaceutique pour la mise en forme galénique, ce qui soulève plusieurs problèmes que nous avons déjà évoqués mais qui demeurent (Richard 1923, p.37) : outre l'ambiguïté du terme « *extrait total*¹⁷⁷⁶ », se pose la question de savoir si un tel extrait est **un extrait efficace**. On a vu qu'au début de l'opothérapie certains expérimentateurs ont systématiquement préparé et examiné des extraits ou des poudres obtenus via différents solvants (voir supra) pour en étudier l'efficacité, mais il semble bien que certains « *pharmaciens industriels* » qui, à leur

¹⁷⁷¹ Et, on l'a dit, objets de publicité « outrancières » dans les journaux et revues de l'époque, voir : Bonnemain Bruno, La publicité pharmaceutique et parapharmaceutique des Annales vertes en 1927 in: *Revue d'histoire de la pharmacie*, 2007, [94e année], n0. 355. pp. 307-328.

¹⁷⁷² Ce qui est erroné car, p ex, l'**indispensable insuline**, découverte peu avant la publication de Richard ne l'est malheureusement pas.

¹⁷⁷³ Spécificité française, qui s'accompagne d'un lavement à l'huile d'olive mais de dernier n'est plus employé en clientèle « *à cause des impedimenta* ».

¹⁷⁷⁴ Voir en particulier le cas de la thyroïde en partie A.

¹⁷⁷⁵ Mais d'autres auteurs comme Moinson (1928) lui prédirent un bel avenir. De fait des médecins-chirurgiens comme S. Zervos, vers 1910 puis, bien sûr, S. Voronoff, vers 1920-30 s'illustreront dans la greffe de testicules alors que V. Pettinari (1901-1967) le fera dans celle d'ovaires. Sur ce point, voir Kuss (1992). Sur Louis Moinson (1876- ?), voir annexe biographique; sur Skevos Zervos (1875-1966) et Vittorio Pettinari (1901 - 1967) voir le site « ncbi ».

¹⁷⁷⁶ Ce soi-disant extrait total n'est pas un extrait car ce mot « *désigne une préparation contenant les matières solubles d'un solide traité par un solvant* » mais « *une poudre d'organe [...] représentant la glande fraîche moins son eau* » (Carnot, cité par Richard).

suite, ont commercialisé de tels extraits d'organes, n'ont pas été toujours été aussi scrupuleux : ainsi bien des « inventeurs »/initiateurs ont dû expérimenter avec des « *extraits glycélinés injectables*¹⁷⁷⁷ » car, souvent, les « poudres » mises au marché, à l'exception de celles de glande thyroïde, ne donnaient guère de résultat, faute, sans doute, de contenir les principes actifs de la glande (voir supra).

De fait, comme l'écrit Richard, ce n'est qu'avec les travaux d'E. Choay (1911)¹⁷⁷⁸ mettant en évidence l'influence du mode de préparation de l'extrait d'organe sur son efficacité thérapeutique que l'on pourra obtenir des poudres d'organe efficaces mais ces méthodes – certes plus complexes et coûteuses qu'une simple dessiccation en étuve - ne seront pas toujours suivies ... d'autant que les mesures d'activité biologique mettront du temps à s'imposer (voir supra).

Une autre contrainte de la voie orale est naturellement que l'**extrait ne soit pas dégradé par les sucs digestifs**. Assez paradoxalement, l'**insensibilité** de l'extrait d'organe au travail des sucs digestif est affirmée par de grands Maîtres comme E. Sergent (1921) et surtout E. A. Schaefer/Schäfer (1916, 1921)¹⁷⁷⁹ et ne semble du coup, guère discutable. De plus, fait remarquer Richard (id, p.40), les hormones stricto sensu et les substances analogues (chalcones, harmozones, ou autres) présentes dans les poudres d'organes sont déversées dans le milieu intérieur et y résistent ; or, prétend Richard, ce milieu possède une « *puissance chimique très supérieure à celle des sucs digestifs* » et donc les hormones et autres y résistent¹⁷⁸⁰.

¹⁷⁷⁷ On se souvient que Brown-Séguard et d'Arsonval n'ont diffusé, que des extraits glycélinés (administrés par injection, il est vrai) et ce n'est, sans doute pas sans raisons.

¹⁷⁷⁸ De fait les premiers travaux sont, parfois, bien antérieurs et ont été publiés sous l'égide de MM Gilbert et Carnot in *CR Société de Biologie* (4/12/1898), sous son seul propre nom à « *La Société de Thérapeutique* » (24/06/1908) et à la *Société de Pharmacie* (01/07/1908) (cités par Richard). C'est également aux descendants d'Eugène Choay que l'on devra, entre autres, l'insuline française et l'utilisation de la congélation dans la récolte et le transport d'organes pour l'opothérapie. On trouvera une brève biographie d'Eugène (1861-1942) et d'André Choay (1891-1964) en annexe biographique, voir aussi le site de la SHP.

¹⁷⁷⁹ Sur les deux des publications de Schaefer (1916 & 1921), voir notule « Schaefer, 1916 & 1921 » en annexe C. Voir aussi les travaux de Borell. Sur Emile Sergent (1867-1943), voir l'annexe biographique.

¹⁷⁸⁰ On sait aujourd'hui que ce « raisonnement » propre à Richard, est particulièrement spécieux d'une part, parce que comme l'a montré Starling et par définition, les hormones passent dans la circulation sanguine sans avoir à affronter « un milieu intérieur » et d'autre part, parce que justement certaines hormones administrées par voie orale sont dégradées par les sucs digestifs ou autres, ce qui les rend totalement inefficaces, le « prototype » étant l'insuline. Certaines enzymes digestives, quant à elles, préexistent sous forme de proenzymes, activés en enzymes par l'acide chlorhydrique du suc digestif, ce qu'on savait à l'époque où Richard écrit. Richard dénie aussi le caractère albuminoïdes des sécrétions : « *Ces sécrétions internes ne sont nullement comparables à des substances albuminoïdes [...] qui doivent être clivées pour être amenées à l'état d'acide aminés, briques et moellons avec lequel l'organisme constituent son propre édifice* » mais en ignore évidemment la nature chimique qui est, on le sait maintenant, très variable.

-(c)- Le rôle du médecin dans le choix des médicaments à administrer

Comme l'écrit Richard (id, p.41), on voit bien que « *l'organothérapie utilise des **produits médicamenteux** très complexes dont la composition chimique est le plus souvent mal déterminée ou même **totalelement inconnue** [...] et s'industrialise rapidement; le nombre de marques s'accroît et [toutes] n'ont certainement pas la même valeur du point de vue de la constance et de l'activité thérapeutique¹⁷⁸¹ ».*

En l'absence de références réglementaires, il appartiendrait donc au médecin - comme le souligne J. Castaigne¹⁷⁸², de choisir la préparation la meilleure et la plus efficace et même de pouvoir faire des contrôles sur ces produits : ainsi, le médecin doit non seulement prescrire les meilleurs produits mais est encore invité sinon à jouer les « contrôleurs – qualité » mais du moins à visiter les laboratoires de fabrication, comme d'ailleurs l'y invite de nombreuses publicités de firmes qui n'auraient rien à cacher mais nous ignorons si ces conseils ont été suivis¹⁷⁸³ ...

Les années 1930 : Le médicament entre industrie et clinique

Dans ces années qui suivent la découverte et la mise au point de la médication insulinique, on entre dans une période de l'innovation thérapeutique qui sera, aussi, l'âge d'or de la **médication biologique**, à base de vitamines et d'hormones : c'est ce qu'exprime P. Blum (1935) : « *les produits de la chimiothérapie¹⁷⁸⁴ sont définitivement liés à ceux de la **biologie**, c'est désormais vers elle que la thérapeutique moderne doit tourner ses regards : la thérapeutique pathogénique sera, dans l'avenir, une thérapeutique biologique* » (cité in Bonah, 2005, p.42).

Cette explosion de la thérapeutique « industrielle », met à mal un autre paradigme médical - exposé avec force au moins depuis le début du XIXème- celui de la spécificité et de l'individualité du patient : « *chaque malade est un cas particulier, la médecine est un art, comment peut-il exister un traitement pour une maladie ? [... ce qui implique] qu'on se trouve loin de la spécialité pharmaceutique commerciale* » même si on peut considérer qu'avec 11000 spécialités recensées (1938) -contre seulement 3000 dans ces quarante

¹⁷⁸¹ Ce même type de réflexions se retrouvent dans les articles du périodique édité par la firme E. Merck : « *E. Merck. Darmstadt. Annales* » ; sur l'histoire de cette firme, plus que tricentenaire, voir : EBNER, Fritz. *Von der Merckschen Engel-Apotheke zum pharmazeutisch-chemischen Großbetrieb: 1668-1968*. Merck, 1968.

¹⁷⁸² Cité par Richard. Sans doute Joseph Castaigne (1871- 1951), auteur de nombreux traités et manuels « très appréciés des étudiants » voir : <http://www.whonamedit.com/doctor.cfm/507.html> (13/08/13); aussi BIUM

¹⁷⁸³ Sur les liens entre recherche publique, firme pharmaceutique et le corps médical, on pourra consulter Dejust (1937).

¹⁷⁸⁴ Au sens de l'époque.

dernières années- un traitement « personnalisé » reste possible¹⁷⁸⁵.

¹⁷⁸⁵ Cette individualité du patient peut apparaître aux travers de cas plus ou moins tragique, comme les accidents thérapeutiques ou des effets aduerses qui deviendront de plus en plus un critère de choix pour la réglementation pharmaceutique, alors qu'à l'inverse les pratiques médicales feront de plus en plus appel - à la fin du XXème - à des protocoles normatifs standards ou traitements de références qui nient incontestablement l'individualité du patient, ce qui pourrait expliquer le succès des thérapeutiques parallèles ou exotiques. Toutefois, la mise au jour des déficiences génétiques individuelles, et les possibilités du génie génétique relance l'idée d'une thérapeutique « à la carte ».

V Conclusion

Comme le montre les écrits de médecins de la période 1920-1930, non seulement l'opothérapie occupe une place importante dans la thérapeutique mais les praticiens essayent de tirer partie des propriétés de chaque glande endocrine pour les rendre profitables aux malades et, de fait, l'insuffisance des connaissances et la difficulté à appréhender le caractère polyfonctionnel de glandes comme l'hypophyse ou dans une moindre mesure, les surrénales et les ovaires, laissent le champ libre à une médecine, qui pour l'heure, reste essentiellement empirique, d'autant, qu'en France surtout, la notion d'hormone peine à s'imposer face à celle de sécrétion interne défendue par E. Gley et ce n'est, sans doute pas un hasard, si des thérapeutiques révolutionnaires comme l'insuline ou, à un degré moindre, la Cortine® émergent en Amérique du Nord notamment grâce aux liens entre la recherche académique et les praticiens de l'industrie pharmaceutique.

Dans ce contexte, la mise au jour de multiples liens interglandulaires donne des ailes à l'opothérapie polyglandulaire, ce dont les pharmaciens profitent pour multiplier les formulations pré-dosées sans qu'il soit possible d'en mesurer l'impact réel.

Partie C2 : La mise à disposition des produits
thérapeutiques (1900-1990)

Dans la littérature examinée au cours de ce travail, peu de place est accordée par les auteurs - et singulièrement les médecins - à l'approvisionnement en glandes, sources primordiales tant pour l'opothérapie que pour les hormones naturelles. Si, néanmoins, dès l'origine, plusieurs d'entre eux, se sont interrogés sur l'influence de la qualité des approvisionnements sur la qualité des produits pharmaceutiques¹⁷⁸⁶, ils n'ont pas poussé la curiosité jusqu'à franchir la porte des abattoirs, les pharmaciens - à l'exception notable d'un Choay¹⁷⁸⁷ - se contentant, le plus souvent, d'y envoyer leur commis-préleveur et il faudra attendre l'explosion des besoins en organes liés à l'isolement des hormones (sexuelles le plus souvent) pour qu'au moins à l'étranger, les chercheurs se préoccupent de collecter rationnellement les organes désirés¹⁷⁸⁸, la France ne prenant conscience du problème que du fait de l'arrêt des importations - et des prélèvements allemands - pendant la seconde guerre mondiale.

De fait, pour la plupart de nos auteurs, la problématique semble se résumer à prélever « une glande saine dans un corps sain » - sous l'autorité d'un vétérinaire (voir infra) - à la traiter selon les prescriptions - le plus souvent a minima - du Codex.

Aussi devons-nous nous tourner vers d'autres sources - comme les traités sur les circuits d'abattage et quelques documents spécifiques - pour étudier la pratique de la collecte des organes -et de leur devenir après mise en œuvre - et leur évolution, dans cette la première « petite » moitié du XXème siècle.

¹⁷⁸⁶ Voir en particulier les travaux de Suiffet (1900) sur la thyroïde du mouton (partie B).

¹⁷⁸⁷ Voir bibliographie.

¹⁷⁸⁸ Sur ce sujet, voir Oudshoorn (1994), Clarke (1987).

I- De l'abattoir à l' « atelier » du pharmacien

I-1 La collecte des glandes pour l'opothérapie : une activité artisanale bien établie

I-1-1 Les lieux : Abattoir et équarrissage dans les années 1900-1920

Certes, aux premiers temps de l'opothérapie, la question de l'approvisionnement en glandes ne se pose guère et Brown-Séguard comme ses concurrents et émules (Goizet ou Jacquet) élevaient leurs cobayes dans leur propre laboratoire, mais avec le succès de la méthode, il faudra rapidement trouver autre chose et se tourner vers les abattoirs où ces glandes étaient disponibles et, à l'exception de celles destinées à l'alimentation, peu collectées, ce qui amènera les « émissaires » des laboratoires pharmaceutiques à s'immiscer dans une chaîne « fermée » qui n'était pas prévue pour cela et dont les maillons n'étaient apparemment pas décidés à s'ouvrir à de nouvelles pratiques. Aussi ce sont surtout des auteurs de projets qui vont s'inviter, sans guère de succès, dans le débat.

I-1-1-A Une Utopie : « *L'abattoir moderne* »

Comme l'indique Moreau (1906)¹⁷⁸⁹, malgré les travaux de Pasteur et la montée en puissance du mouvement hygiéniste, les abattoirs français, au contraire des abattoirs allemands¹⁷⁹⁰, restent organisés selon des structures obsolètes et tournent le dos au progrès en « reproduisant » d'une construction à l'autre des modèles périmés. Ainsi, le nouvel abattoir de Vaugirard à Paris reproduit les erreurs monumentales de celui de La Villette (1856)¹⁷⁹¹ qui, en réalité, n'est « *qu'un assemblage de tueries particulières* » et ignore l'usage du frigorifique - répandu en Allemagne - pourtant inventé par le français C. Tellier¹⁷⁹².

Même le dernier-né des abattoirs parisiens, pourtant seulement hippophagique (Vaugirard, rue

¹⁷⁸⁹ Cet ouvrage, du Dr Arthur-Achille François Moreau, paru en 1906, est cité in : YOUNG LEE, Paula, The Slaughterhouse and the City. *Food and History*, 2005, vol. 3, no 2, p. 7-25, publication qui contient plusieurs autres articles sur le sujet.

¹⁷⁹⁰ Cette référence n'est évidemment pas innocente dans le contexte de l'époque. Sur la situation des abattoirs allemands, voir Brantz (2005).

¹⁷⁹¹ Sur ce sujet, voir infra et bibliographie. Pour quelques illustrations à cette époque, voir : <http://www.paris1900.fr/paris-rive-droite/abattoirs-de-la-villette> (01/11/14).

Brancion)¹⁷⁹³ ou celui d'Ivry ne trouvent grâce aux yeux de l'auteur : seul l'abattoir d'Angers, pour lequel Moreau (1906) a présenté un projet, représente un progrès indéniable. Il faut donc se tourner vers l'Allemagne et d'autres pays européens pour trouver des installations rationnelles présentant des conditions sanitaires convenables qui permet à Moreau (1906) de proposer les règles de construction, d'organisation et de fonctionnement d'un « *Abattoir Moderne* » que nous évoquons ci-après.

-(a)- Les locaux et leurs aménagements

-La construction s'organise autour de la règle de base qu'est la suppression des tueries particulières - qui doit entrer en vigueur en 1905 - et prendre en compte non seulement l'habitude des bouchers français de présenter la viande fraîche préparée sur un étal, ce qui n'est pas le cas en Allemagne, mais aussi les règles spécifiques des «établissements classés»¹⁷⁹⁴.

-Disposition, aménagement, outillage : Moreau (1906, p.104) présente successivement les salles d'abattage, les annexes pour la charcuterie (p.142), pour l'hippophagie (p.160), les salles de resserre tiède (les plus répandues) ou froides (dont seulement quatre existent en France), avec leurs installations de production de froid, les salles pour la triperie ou la bouverie et les nombreuses annexes : marché aux bestiaux, séchoirs et dépôts de peaux, les fondoirs (suif, graisse, degres), les salles pour le recueil du sang et du sérum pour albumine¹⁷⁹⁵ etc... mais pour Moreau, de nombreux ateliers n'ont pas leur place dans un tel complexe comme les établissements pour la **préparation des sérums et vaccins**, les dispensaires pour **cure de sang** et les **bains de boues** zoothermiques ou animales.

En revanche, on doit y trouver des vestiaires, lavabos, bains-douches (p.206) pour le personnel, et des bureaux pour les services généraux (p.268), administratifs et sanitaires.

Enfin, conséquence des travaux de A. **Calmette (1901)**, il faut prévoir règles et matériels pour **l'assainissement** (p.230) ou **l'épuration biologique** (p.293)¹⁷⁹⁶.

¹⁷⁹² Sur l'invention du frigorifique, voir Tellier (1910) ; sur Charles Tellier (1828-1913) voir Wikipedia, EU.

¹⁷⁹³ Ouvert en 1904, voir <http://pietondeparis.canalblog.com/archives/2008/02/17/7986685.html> 01/(10/12).

¹⁷⁹⁴ Sur ce sujet, voir les travaux d'André Guillerme.

¹⁷⁹⁵ Ce produit appelé aussi sérumalbumine est utilisé dans l'industrie pour la clarification des liquides par coagulation, cité in *Le cuir*, 1909.

¹⁷⁹⁶ C'est à Albert Calmette (1863-1933) que l'on doit la première station d'épuration biologique des eaux usée ; sur sa vie et son œuvre, voir le site de l'Institut Pasteur : <http://www.pasteur.fr/infosci/archives/cal0.html> (01/10/12).

-(b)- Règles d'administration et d'inspection

L'étude d'un tel complexe ne saurait être complète sans l'évocation des problématiques fiscales ou liées aux conditions de travail (ouverture le dimanche ou emploi des enfants), des inspections sanitaires¹⁷⁹⁷ et de questions diverses comme les laboratoires de Recherche (Moreau, p.388), les assurances ou encore la stérilisation des déchets.

De telles règles sont mises en œuvre aux abattoirs de Dijon, ce qui montre que décidément, en matière d'abattoirs, les lumières ne viennent pas de la Capitale ...

Malheureusement, un tel projet ne semble guère avoir eu l'oreille des autorités, et vingt ans après, la situation n'aura guère évolué comme on le verra.

I-1-1-B Vers un traitement rationnel des glandes et tissus (sous-produits d'abattoir) ?

Un quart de siècle après, comme le constate le préfacier¹⁷⁹⁸ de l'ouvrage de René Planchon (1931), prisonnière de ses habitudes et réfractaire aux nouveautés techniques, la France ne récupère pas assez de ses déchets d'abattoir, car dans le milieu industriel : *«la nouveauté rebute soit qu'elle semble le léser, soit qu'elle l'effraye»*¹⁷⁹⁹. Ainsi, dans les abattoirs des années 1920-30, la non-récupération des déchets entraîne des pertes économiques considérables comme l'illustre *«la déplorable exploitation du bétail aux abattoirs de La Villette»* et, bien sûr, *«la faute en incombe aux administrations responsables qui ne font aucun effort pour seconder le progrès»*¹⁸⁰⁰. Ces conditions peu favorables amènent Planchon à faire, à travers son livre, *«la vulgarisation des procédés nouveaux»* qui, toutefois, doivent s'appliquer à l'industrie et non à l'alimentation¹⁸⁰¹, c'est ce que nous verrons par la suite.

1-1-1-C Un aperçu sur l'industrie de l'équarrissage

Dans le cadre de notre travail, nous avons souhaité examiner le devenir des glandes prélevées par les Laboratoires après les traitements physiques et chimiques qu'elles y subissent pour en

¹⁷⁹⁷ Faites par des vétérinaires dont le salaire varie selon l'âge et les charges de famille de 4 000 à 6 000 f (13 000 à 19 000 Eu) et qui bénéficient d'une retraite conséquente.

¹⁷⁹⁸ Un sénateur de l'Allier. Il semble que le sénat s'intéresse à la problématique des déchets d'abattoir comme on peut le voir sur son site : <http://www.senat.fr/rap/196-131/196-131.html> (projet de loi de 1996).

¹⁷⁹⁹ Cette plainte est, on l'a vu, l'antienne des auteurs qui ont publié au sujet des abattoirs (voir supra) et aussi sur d'autres sujets. Plus de 80 ans après, les experts ne peuvent que déplorer le défaut d'innovation à tous les étages de Société française...

¹⁸⁰⁰ Autre antienne toujours actuelle.

¹⁸⁰¹ Les pourfendeurs de la « Malbouffé » ne renieraient pas cette idée.

extraire les sucs utilisés en opothérapie ; malheureusement les sources que nous avons étudiées ne donnent aucune indication sur ce sujet et seuls des renseignements oraux récents nous ont indiqué que ces glandes étaient introduites dans le circuit de collecte des déchets d'abattoirs, c'est-à-dire l'équarrissage, sujet que nous allons évoquer pour cette période 1910-1920.

Ainsi, un auteur comme H. Martel¹⁸⁰² (1912) insiste sur la nécessité de moderniser cette chaîne de collecte bien particulière à l'image de ce qui se fait à l'étranger (en particulier en Allemagne) et de « *retirer du cadavre autre chose que le cuir* », ce qui implique de :

- valoriser les déchets - et donc de s'inscrire dans une optique de ce que nous appellerions de nos jours le « développement durable »,
- moderniser l'ensemble de la chaîne, qui, comme c'était le cas pour les abattoirs, ne répond plus aux impératifs techniques, économiques et hygiéniques de l'époque¹⁸⁰³.

D'une façon générale, à l'exception des animaux morts de maladies contagieuses qui ne doivent pas entrer dans la filière, sont considérées comme **matières premières pour l'équarrissage** : les cadavres d'animaux dont on peut utiliser la peau, les organes malades refusés par le service vétérinaire, les viandes putréfiées ou impropres à la consommation¹⁸⁰⁴, le sang, les excréments, les détritrus provenant des abattoirs ou des industries annexes¹⁸⁰⁵.

Pour ce qui concerne les procédés, l'ancienne méthode de cuisson à l'air libre, avec son cortège de nuisances, devrait être remplacée par des **procédés modernes** comme l'extraction par des dissolvants chimiques ou par extraction à l'eau sous pression (procédé initié par Payen mais développé surtout à l'étranger) qui permettent d'obtenir en fin de process des farines animales¹⁸⁰⁶, des os, des graisses et de la gélatine. En outre, il existe des appareils uniques

¹⁸⁰² Cet ouvrage traite de tous les aspects de l'équarrissage, le traitement du sang, la construction des ateliers, le traitement des **eaux résiduaires**, « l'équarrissage moderne », la législation, l'hygiène, la police sanitaire, l'armée, les **maladies professionnelles** ou encore les législations étrangères. Sur [Pierre] Henri Martel (1879 - 1957), Vétérinaire, Dr en Sciences, Professeur au CNAM, membre de l'Académie de Médecine, voir Augereau (1932), WBIS.

¹⁸⁰³ De fait, il semble bien que ce retard ne concerne pas que le secteur de la viande.

¹⁸⁰⁴ Les viandes – non conformes - saisies à l'abattoir, doivent être stockées dans des boîtes inviolables pour éviter tout trafic. On pourrait sans doute faire le lien avec la **Loi du 1 août 1905 « SUR LA REPRESSION DES FRAUDES DANS LA VENTE DES MARCHANDISES ET DES FALSIFICATIONS DES DENREES ALIMENTAIRES ET DES PRODUITS AGRICOLES »**, voir le site Legifrance.

¹⁸⁰⁵ Ce qui peut concerner l'industrie opothérapique. Bien entendu, entrent dans la chaîne de l'équarrissage toutes sortes d'animaux comme les chiens dont les parties tendineuses sont appréciées par les fabricants de colle ou les chèvres et les porcs car ces derniers semblent particulièrement victimes d'asphyxie pendant le transport (mais il est possible de s'assurer contre ce risque).

¹⁸⁰⁶ Ainsi, en Suisse, des appareils adéquats permettent d'obtenir des farines animales à moins de 15 F/kg (48 €/kg) qui sont utilisées à l'engraissement des porcs. Sur Anselme Payen (1795-1871), voir EU.

polyvalents qui permettent d'opérer dans la même enceinte la cuisson, l'extraction et la dessiccation sans odeur¹⁸⁰⁷ mais on peut aussi recourir à une simple incinération, p ex dans un four ambulant.

Relève aussi de l'équarrissage les déchets de poisson qui sont une source de produits de **très grande valeur**, comme les huiles que se disputent mégissiers et corroyeurs, ou les huiles médicinales¹⁸⁰⁸ ou la lécithine voire le «*guano de poisson*», alors utilisé comme engrais (Martel, 1912 p.190).

Bien sûr, la chaîne de fabrication est orientée vers la **valorisation** des produits retirés de l'équarrissage : en ce qui concerne les **farines animales**, elles entrent, pour les 2/3, dans l'alimentation des porcs, volailles et poissons. Les opérations s'effectuent à «*110-115°C. pour s'assurer qu'aucun microbe pathogène [...] ne peut conserver sa virulence [...] alcaloïdes, ptomaines et toxines sont détruits*»¹⁸⁰⁹ et Martel (p.261) d'assurer que les professionnels ne font pas de différences dans les qualités gustatives des viandes porcines selon qu'ils sont nourris ou non avec ces farines animales.

L'équarrissage à l'Exposition Universelle de San Francisco

Parmi les exposants présents, on trouve la maison Artus (62 rue de Tiquetonne à Paris), qui opère aux Abattoirs de La Villette où elle récupère (et traite) peau, os et onglons et possède une usine à la Plaine St Denis où sont traités la laine et les peaux des abattoirs. Certes, les productions sont usuelles pour l'époque : colles et gélatines à partir de peau, os pour la tabletterie, onglons, boues et produits expédiés en Espagne et dans le Midi de la France pour l'épandage dans les vignes et les orangeries¹⁸¹⁰, huile de pied de bœuf et de mouton, mais ce qui est remarquable c'est que le traitement des eaux résiduaires de l'usine lui permet d'obtenir un engrais titrant 12 % d'azote (George, 1916)

¹⁸⁰⁷ De fait, on sait que les odeurs sont les principales nuisances ressenties dans cette industrie.

¹⁸⁰⁸ A l'huile de foie de morue, Martel, préfère l'huile de foie de raie moins odorante et plus riche en iode.

¹⁸⁰⁹ On sait que c'est justement à une modification des températures opératoires de traitement qu'a été attribué la présence d'agents pathogènes non conventionnels dans les farines incriminées dans l'épidémie de la «*vache folle*»...

¹⁸¹⁰ On trouvera quelques développements sur cette question sur le site de l'INRA : <http://www.inra.fr/dpenv/lesboues.htm> (01/03/12).

Par la suite, il ne semble pas que les conditions aient beaucoup changé, du moins jusqu'à la seconde guerre mondiale (Le Bail, 2007) et ce sera, surtout, la trop célèbre crise de la « vache folle » qui remettra complètement en cause cette filière¹⁸¹¹.

I-1-2 Collecte et conservation des organes dans les années 1920/1930

Bien que les Laboratoires pharmaceutiques aient invité les médecins à les visiter, nous n'avons pas trouvé de sources sur le sujet et, à vrai dire, depuis l'entrée en force de l'opothérapie industrielle dans les officines, peu de (futurs) médecins semblent s'être intéressés à l'amont du médicament opothérapique : c'est ce qui fait l'intérêt du travail de Pierre Perrée (1910- ?) qui y a consacré une partie de sa thèse de Doctorat (1927) à ce sujet.

I-1-2-A- Le contexte historique

Pour Perrée (1927), si l'opothérapie primitive ne semble guère faire de différence entre le « cru et le cuit », elle fait appel aux propriétés physiques et morales supposées des organes ingérés le plus rapidement possible après la collecte ; au début de l'ère séquardienne, on conserve l'idée d'un circuit court : ainsi, un certain Dr. Dupoux traite ses malades par des injections d'organes de lapin qu'il venait de tuer devant eux¹⁸¹² ; fort heureusement, si de nombreux médecins restent longtemps fidèles à la glande crue, ceux qui pratiquent des injections utilisent les produits filtrés et stérilisés proposés gracieusement par le Collège de France puis, moyennant finances, par des firmes patentées.

Néanmoins, se pose rapidement la question de savoir si le traitement aqueux de l'organe n'éliminait pas le principe actif ou, à l'inverse, si celui-ci n'était-il pas retenu sur le filtre¹⁸¹³ ? Aussi, vers 1897, E. Gley préconise le retour à l'organe cru... et certains auteurs sont amenés à proposer des méthodes originales : G. Schrader, p ex, prélève lui-même la glande thyroïde sur l'animal, la stérilise et l'introduit dans un flacon bouché à l'émeri, la coupe et enrobe les morceaux dans un excipient sucré. Une fois le flacon refermé, il n'en prélève les morceaux qu'au fur et à mesure des besoins du patient.

¹⁸¹¹ Voir Deslys, Jean-Philippe & Picot, André, *La vache folle : les risques pour l'homme*, Paris : Flammarion, 2001. Sur l'équarrissage des porcs au XXIème siècle, voir : MOURET, Sébastien et PORCHER, Jocelyne., Les systèmes industriels porcins: la mort comme travail ordinaire. *Natures Sciences Sociétés*, 2007, vol. 15, no 3, p. 245-252.

¹⁸¹² Il existe aussi une variante simplifiée qui consiste à acheter un lapin, le tuer, enrober la glande dans un excipient idoine pour la conserver puis manger le lapin (Perrée).

¹⁸¹³ Sur ce point, voir aussi supra.

Dans les années 1920, la situation ne semble guère s'être améliorée par rapport à ce qu'on a pu lire par ailleurs : les bêtes telles que les moutons transportés vivants depuis l'Algérie arrivent fatiguées victimes du mal de mer ; à Paris même, les bœufs acheminés à La Villette, sans doute par le train, repartent vers Montrouge¹⁸¹⁴ par les Boulevards extérieurs pour y être abattus dans des conditions qui sont sans doute loin des conditions mentionnées par Augereau¹⁸¹⁵.

La Villette, années 30

Cet ouvrage illustré permet au lecteur de se rendre compte de l'importance et de l'originalité de cette véritable ville animale dans la ville humaine où trépassent dans des conditions qui n'ont guère changé depuis 1867, 1 000 bœufs, porcs et veaux et 10.000 moutons, contre 5000 bœufs et 23 000 moutons en 1900¹⁸¹⁶ soit 3 à 4 millions de bêtes par an. On y tue toujours dans l'échaudoir dont chaque boucher agréé dispose et on y boit encore le verre de sang qui se répand partout. On y récupère les peaux par soufflage manuel ou à la pompe et les glandes – non comestibles – sont mises de côté pour les laboratoires sans que l'on sache si elles sont entreposées dans les entrepôts frigorifiques récemment inaugurés. Le travail y est dur mais relativement bien payé¹⁸¹⁷ et même les femmes peuvent y travailler. (Ponthieu, 1987)¹⁸¹⁸

I-1-2-B De l'animal à l'organe

-(a)- Choix et conditions des animaux à prélever

A l'exception des sérums et des sucs digestifs prélevés sur des animaux d'élevage vivants¹⁸¹⁹, les organes pour l'opothérapie sont prélevés sur des cadavres d'animaux domestiques qui devaient être sains et en bonne santé, car la stérilisation des organes entraînerait leur perte d'activité (Augereau, 1932 p.19).

En dehors du cheval qui doit être exclu car, jusqu'à une date récente, il était trop souvent en mauvaise santé, le choix des espèces répond à différents critères déjà explicités et sur lesquels

¹⁸¹⁴ Il s'agit probablement des abattoirs dit de Vaugirard.

¹⁸¹⁵ Autorité désignée pour le contrôle sanitaire des abattoirs, mais sans grands moyens, le vétérinaire a un rôle-clé dans la collecte des précieux organes : il est donc important de connaître le point de vue d'un postulant vétérinaire comme Augereau.

¹⁸¹⁶ <http://www.universcience.fr/fr/nous-connaître/contenu/c/1239023498626/histoire> (13/10/2012).

¹⁸¹⁷ Environ 4 fois le salaire d'un ouvrier de sucrerie.

¹⁸¹⁸ Né en 1944, Gérard Ponthieu est journaliste.

¹⁸¹⁹ Pour l'emploi de sucs digestifs, voir ce travail. Dans le cas des sérums les prélèvements relèvent d'une réglementation spécifique.

nous ne reviendrons pas. Pour ce qui est de **l'âge**, il faut préférer les animaux adultes¹⁸²⁰, sauf pour le pancréas, car les îlots de Langerhans du pancréas de jeunes veaux seraient plus riches en insuline que ceux de l'adulte.

Si théoriquement on ne devrait pas utiliser **d'animaux castrés** - qui sont pourtant les plus courants dans les abattoirs - la méthode de castration utilisée - qui laisse l'épididyme intact - ne porterait pas atteinte à la puissance sécrétoire des glandes (Augereau, 1932).

-(b)- Les conditions générales du prélèvement d'organes

Malgré les avertissements réitérés de certains intervenants, les auteurs comme Perrée (1927) ne peuvent que constater que la cueillette des organes se fait sans soins et que les conditions de leur conservation sont tout aussi déplorables : face à l'insuffisance de la production parisienne, on recourt aux abattoirs de province où les glandes prélevées peuvent rester en attente pendant une voire deux semaines.

Ces mauvaises conditions incitent un auteur comme Tilmant¹⁸²¹ (cité par Perrée) à écrire que « *les conditions sont tellement déplorables qu'il est impossible d'accorder une valeur réelle à la plupart des produits vendus dans le commerce*¹⁸²² », d'autant que les organes importés ne présenteraient guère de garantie.

Dans ces conditions, le préleveur ou le collecteur d'organes pour l'opothérapie apparaît comme un gêneur ou un compétiteur, souvent au mépris des règles d'hygiène, dans la chaîne de l'abattage : « *le collecteur opère sur des animaux choisis pendant que le tueur procède à l'habillage, ou aussitôt celui-ci terminé, sans attendre l'indispensable visite du vétérinaire* » (Augereau, p.30).

En pratique, les prélèvements d'organes pour l'opothérapie concernent :

-soit **des organes majoritairement à usage alimentaire** : le laboratoire opothérapique se fournit auprès du tripier et dans certains cas, les conditions sont si mauvaises qu'elles

¹⁸²⁰ C'est aussi le point de vue de Tixier (1934) qui estime qu'on ne doit retenir que des animaux en pleine activité physiologique, un mauvais choix pouvant conduire à des préparations opothérapiques de moindre efficacité.

¹⁸²¹ Il peut s'agir d'Alphonse Alexandre Narcisse Tilmant, auteur de quelques ouvrages médicaux

¹⁸²² Ce point est évoqué à plusieurs reprises dans ce travail.

empêchent l'utilisation de la glande : ainsi, le pancréas qui se trouve lié aux intestins (qui ont un usage alimentaire) ne peut pas être collecté assez tôt pour permettre son usage comme source d'insuline,

-soit **l'animal éviscéré** : auquel cas, n'importe qui peut prélever des ovaires de truies, des testicules cryptorchides de porc ou des ganglions.

-(c)- Prélèvement des glandes : les points particuliers

Selon Augereau (1932) qui ne partage pas l'opinion de son contemporain Planchon (1931), les glandes les plus utilisées sont dans l'ordre décroissant : les ovaires, les « thyroïdes », les surrénales et l'hypophyse, par contre les testicules ne semblent plus guère utilisés. Pour ces glandes ou d'autres, Augereau nous apporte les précisions suivantes¹⁸²³ :

-thyroïde : la difficulté est, comme on l'a dit, de séparer la thyroïde proprement dite des glandes annexes, les parathyroïdes : aussi, Augereau recommande-t-il de faire recueillir l'ensemble par le préleveur in situ, puis de faire la dissection au laboratoire où on pourra opérer dans de meilleures conditions, encore que cette séparation ne soit pas toujours possible anatomiquement, en particulier chez le mouton. Ainsi, l'extrait thyroïdien préparé à partir de glande de mouton est-il, en réalité, un extrait mixte, thyroïde et parathyroïdes¹⁸²⁴.

-surrénales : ce cas se révèle symptomatique de la compétition évoquée ci-dessus. En effet à l'abattoir de Bordeaux où exerce l'auteur, ces glandes (ex mouton) sont collectées presque en cachette du boucher car les prélèvements pourraient nuire à la présentation des rognons appréciés par les gastronomes.

-épiphyse : essentiellement prélevée chez le mouton où elle est le plus accessible.

-hypophyse : on recherche surtout celle de bœuf mais sa collecte se heurte à des difficultés méthodologiques en fonction des pratiques locales de découpe de la carcasse.

La méthode parisienne appliquée à La Villette consiste à couper la bête en deux de la tête à l'arrière-train, en ce cas l'hypophyse reste avec la selle turcique qui est confiée avec la tête à la collectrice d'organes. La masse encéphalique est alors plus présentable et cela permet d'augmenter la rémunération du garçon d'abattoir...

Au contraire, dans des villes comme Bordeaux, la tête est coupée sur le cadavre et livrée entière au tripiier ; ainsi les têtes de bœuf et de mouton ne sont ouvertes que 12 à 15 h après

¹⁸²³ On trouvera d'autres renseignements dans le tableau « Tixier, 1934 », en ANNEXE C.

¹⁸²⁴ Dans les débuts de l'opothérapie, ce point a sans doute échappé à des auteurs comme Suiffet (1900) qui, au contraire, ont pu recommander la thyroïde de mouton (Suiffet, 1900) mais par la suite, les fabricants ont pris conscience du problème, ainsi, dans Gardette (1912), on peut lire : « THYRÉNINE GRÉMY : COMPOSITION : A base des principes actifs totaux isolés de la glande thyroïde et exempts de para-thyroïde », voir aussi Tixier (1934) qui mentionne le recours au cheval ou aux importations de glandes congelées.

l'abattage, ce qui rend la cervelle plus présentable pour la vente mais alors l'hypophyse pourrait devenir impropre à un usage opothérapique, ce qui est d'autant plus regrettable que l'on sait désormais, grâce aux travaux de « *M. [A.] Choay* » (Augereau) que les propriétés de l'extrait diverge essentiellement suivant le lobe considéré. Certes l'hypophyse peut être disséquée pour en séparer les lobes antérieur et postérieur, mais ce n'est pas possible chez le cheval et difficile chez le mouton et tant l'organe que « l'extrait total » sont souvent contaminés par des esquilles osseuses qui se traduisent par la présence « d'un résidu fixe » après l'épreuve de calcination, ce qui rend le produit non conforme aux spécifications du Codex.

-**les ovaires** sont aussi très demandés, et, s'ils ne sont pas destinés à la préparation « d'extrait total », il semble possible d'utiliser des ovaires kystiques (Augereau, p.23).

-**le pancréas**, indispensable à la préparation de l'insuline, s'utilise à l'étranger, mais guère en France, où il s'écoule trop de temps entre la mise à mort de l'animal en tuerie et le prélèvement : celui-ci serait possible si l'on employait « *les méthodes américaines* » avec d'importantes tueries, évitant ainsi le recours à de coûteuses importations (voir supra).

Enfin, bien qu'absente des abattoirs, **l'huile de foie de morue** est toujours un produit de 1er ordre en opothérapie. (Augereau, 1932).

Glandes et tissus en opothérapie : Identification, prélèvement,

Si nombre d'auteurs ont dénoncé la fraude sur les organes collectés, peu a été écrit sur l'identification des glandes : c'est au pharmacien - Georges Tixier (1934)¹⁸²⁵ - que nous devons un ouvrage, magnifiquement illustré, présentant les différentes « *Organes d'animaux employés dans l'industrie biologique* » sous leurs différents aspects : embryologie, choix des animaux, morphologie, histologie¹⁸²⁶, ramassage, fraudes et préparations pharmaceutiques disponibles, suivi d'une abondante bibliographie internationale¹⁸²⁷.

¹⁸²⁵ Dans un inventaire des laboratoires pharmaceutiques existants en 1939, on trouve la mention: « *Laboratoires Georges Tixier, Dr. en pharmacie, à Pantin, opothérapie, biologie, chimie biologique, centrifugeuse, pas de bête, Théodore Spengler du Polytechnikum de Zürich* » que cet auteur pourrait avoir fondé. ; voir lien : <http://www.vjf.cnrs.fr/histrecmed/documents-archives/recherche-medicale/recherche-medicale-archives-cnrs.html> (13/10/2012, document introuvable sur le site Histecmed en aout 2014).

¹⁸²⁶ La mise en exergue des aspects industriel et biologique de l'opothérapie est pour le moins, peu fréquente, mais, de fait, ces aspects sont peu développés dans cet opus. Les items morphologie et histologie sont assez longuement traités par Tixier et remarquablement illustrés par Marc Rondeau du Noyer, auteur de nombreux ouvrages médico-pharmaceutiques.

¹⁸²⁷ Ce qui est assez exceptionnel dans ce type d'ouvrage. Par contre, s'il donne quelques indications sur la physiologie des glandes, Tixier se contente de lister les produits glandulaires disponibles (ou tirés de Carnot 1911) sans leurs indications médicamenteuses.

Le noyau dur de l'ouvrage est constitué par l'étude organe par organe de ceux d'entre eux qui sont utilisés « *dans l'industrie biologique* » : ainsi chaque organe est examiné séparément selon un schéma prédéterminé, devant permettre l'identification pratique de l'organe, en particulier grâce à de remarquables illustrations ; malheureusement cet aspect de l'ouvrage ne peut guère être traité dans le cadre de ce travail, mais ces données résumées¹⁸²⁸ en annexe permettent de compléter le panorama de l'organothérapie dans ces années 1930.

Le prélèvement d'organe vu par un pharmacien

Dès 1920, Cerbelaud (p.1247) insiste sur la nécessité de recueillir et de disséquer l'organe dans des conditions d'asepsie : ainsi, avant tout prélèvement, doit-on stériliser le matériel nécessaire : « *un bocal à l'émeri ou un flacon verre portant un couvercle à large bord* » muni d'un disque adapté, un flacon d'eau chloroformée à 0,5 % et de l'eau en quantité suffisante, une boîte métallique (nickel) contenant des ciseaux, un bistouri, une sonde cannelée et un jeu de pinces.

-(d)- Des propositions de réglementation avortées

Devant cette situation, il importerait, donc de mettre en place une réglementation pour les produits opothérapeutiques administrés par voie orale, comme cela a été fait pour les sérums (voir supra) ; c'est ainsi qu'un **projet** voit le jour en 1925 mais n'aboutira pas car il léserait trop d'intérêts commerciaux (Perrée, 1927, p.21).

Ce projet prévoyait que les prélèvements d'organes soient faits, dans des locaux adaptés, sous surveillance vétérinaire voire par des vétérinaires, au sein de l'abattoir par du personnel agréé du laboratoire sur des animaux sélectionnés en période d'activité¹⁸²⁹ et que les organes prélevés soient conservés en glacière -du type proposé par Moncour ou Carrel¹⁸³⁰- comme le préconisait E. Gley.

Partageant ce même constat quelques années après, Planchon (1931, p.46) estime que les

¹⁸²⁸ Voir « Tixier, 1934 » en ANNEXE C.

¹⁸²⁹ Perrée semble partisan de retenir « *les préceptes chinois* » pour définir les conditions d'âge et d'époque.

¹⁸³⁰ On trouve mention des « *PRODUITS OPOTHERAPIQUES MONCOUR (Sphérulines Moncour) Sphérulines pour médication opothérapeutique* ».in Gardette (1912). Sur le chirurgien et biologiste français Alexis Carrel (1873-1944), établi aux Etats-Unis, Prix Nobel 1912, voir le site «Nobelprize ».

prélèvements d'organes (glandes et tissus) présentant un intérêt pour l'opothérapie¹⁸³¹ doivent s'effectuer dans des conditions stériles avec des instruments stérilisés, par un personnel spécialisés sur des animaux adultes en bonne santé et que les organes prélevés doivent être envoyés rapidement au Laboratoire où ils sont transformés en poudre, en extraits totaux ou, plus rarement, partiels.

Une retombée inattendue de l'opothérapie ? (Finez, p.5)

Selon l'auteur, c'est en travaillant à la préparation d'un bouillon de grenouille pour soigner sa femme que Galvani¹⁸³² aurait été amené à formuler sa théorie sur l'électricité (Finez, 1943, p.5)

De l'abattoir à la poudre : le point de vue d'un médecin des années 1930¹⁸³³

La principale source d'approvisionnement en organe est les abattoirs de La Villette avec 220-230 000 bêtes à cornes (hors veaux) et un million de moutons abattus par an : chaque boucher en gros dispose d'un échaudoir et les collecteurs spécialisés passent de l'un à l'autre pour ramasser les organes dont le plus précieux est peut-être l'hypophyse qui nécessite une coupe sagittale du crâne. Les organes récoltés sont ensuite apportés dans un local spécial où ils sont « triés, épluchés et parés » puis « dispatchés » en automobile dans les Laboratoires 3 à 4 h après l'abattage où « une équipe d'ouvrières procède immédiatement à un nettoyage plus soigneux », puis à un lavage au sérum physiologique – pour éliminer le sang – et enfin à une véritable dissection pour obtenir l'organe « noble » seul. Une fois réduit en pulpe, les organes sont étalés sur des plateaux stérilisés enduit de beurre de cacao (isolant) puis desséchés dans le vide dans des armoires ou des cloches adéquates ; l'opération dure 4 à 5 h, période pendant

¹⁸³¹ Le 1er chapitre de l'ouvrage de Planchon est consacré aux déchets des **triperies** et au sort à réserver aux têtes et aux pieds de bétail non consommés. Faisant références aux publications d'E. Choay, (1911) M. Laemmer (1925), G. Laroche (1925), R. Planchon distingue les tissus (cœur, cerveau, moelle épinière ou osseuse, os, placenta, poumon, tissu lymphatique) des **glandes endocrines, endo-exo-crines** (foie, glandes génitales, pancréas, rein), **exocrines** (salivaires, intestin, mammaire, prostate) et les **produits sanguins** que nous connaissons bien.

¹⁸³² Sur la grenouille et l'opothérapie, voir : DELAUNAY, Paul, Les origines de l'opothérapie, la grenouille: M. Bouvet, in La Pharmacie française, 1929. *Bulletin de la Société d'histoire de la pharmacie*, 1929, vol. 17, no 62, p. 222-222. Sur Luigi, Galvani (1737-1798), voir BC1963, aussi EU.

¹⁸³³ D'après Lang, Robert (Ed.), « *Les grandes thérapeutiques* », [...] cité in Fournier frères (1936).

laquelle le produit ne peut se dégrader par oxydation puisqu'il est dans le vide. Les sortes de gâteaux obtenus sont grossièrement concassées et mis en attente « *dans des récipients métalliques spéciaux, hermétiquement clos* ». Le lendemain, on réduira les blocs en poudre à l'aide de pulvérisateurs à tamis plus ou moins fin ou à marteau, puis la poudre sera conservée dans « *des bocaux en verre à bouchon creux, contenant du chlorure de calcium, si [...] la mise en cachets n'est pas immédiate* ».

La qualité de la poudre est assurée par :

-le contrôle vétérinaire de l'animal à l'abattoir – « *particulièrement sévère à La Villette* » et de la glande dépouillée¹⁸³⁴,

-le processus de préparation de la poudre conçu pour éviter toute oxydation.

La confection de cachets ou de comprimés ne présentent guère de difficultés si ce n'est celle « *de la régularité des poids* » car les dosages des poudres opothérapiques (cachet ou comprimé) varient du centième de mg au g selon les cas ! Par contre, la préparation de solutions injectables est beaucoup plus délicate : chaque cas est particulier et chaque laboratoire a son savoir-faire, ensuite le produit doit être contrôlé suivant les règles en vigueur.

Finalement, on doit considérer qu'un « *laboratoire rationnellement organisé est en mesure de fournir au médecin des produits auxquels (sic) il peut avoir toute confiance* » lui permettant de suivre la marche ascendante de l'opothérapie « *qui est probablement très loin d'avoir dit encore son dernier mot* »¹⁸³⁵.

I-2- Obtention de la poudre et d'extraits d'organe

Malgré la persistance des anciens « extraits », c'est la forme poudre qui s'impose désormais, ce qui justifie d'évoquer ici les problèmes de la dessiccation des organes.

I-2-1 Préparation et conservation des poudres d'organes (années 1920/1930)

Certes, au plan réglementaire, la préparation des organes avant traitement répond à des règles précises mais qui ne correspondent guère à une pratique industrielle : p ex, les organes doivent être divisés et pulpés après avoir été essuyé avec du papier de soie avant d'être

¹⁸³⁴ Le vétérinaire est attaché à l'établissement (auteur).

¹⁸³⁵ On notera que ce texte (à la datation imprécise mais postérieure à la découverte de l'insuline), bien que présentant un tableau assez optimiste de la situation dans les abattoirs, confirme, globalement, l'absence d'évolution des pratiques dans ce domaine.

desséchés. Par contre, les poudres ou extraits obtenus doivent répondre à la définition du Codex¹⁸³⁶ ne doivent pas être altérés, en particulier par des conservateurs chimiques (Planchon, 1931). Ce sont ces premières opérations que nous allons voir maintenant.

La fabrication industrielle de poudre d'organes et des formes galéniques subséquentes comporte plusieurs étapes (pulpage, broyage) puis le conditionnement pour la poudre vendue en l'état et une mise en forme galénique qui est sensiblement équivalente aux méthodes conventionnelles utilisées pour les autres médicaments (voir DHP¹⁸³⁷).

- **Le pulpage** consiste à réduire en pulpe l'organe sélectionné : « *les organes sont pulpés finement par des pulpeuses mécaniques perfectionnées [... qui ne doivent pas] faire subir de traumatismes brutaux [...pour que] la poudre [finale] observée au microscope garde quelque chose de la structure de l'organe histologique* » (Richard, 1923, p.46) ce qui semble vouloir dire qu'un certain niveau de structure microscopique doit être respecté au cours de ce pulpage qui doit également se faire sans contamination microbienne ce qui suppose que tout le matériel au contact soit stérilisé.

- **La dessiccation** constitue la pierre d'achoppement du mode opératoire car il faut limiter l'exposition du produit à la chaleur d'où l'intérêt de la dessiccation par évaporation de l'eau sous pression réduite (1 mm Hg) à une température légèrement supérieure à 0°C, car, en dessous, la congélation ferait éclater les membranes cellulaires¹⁸³⁸ mais il y a de nombreuses autres méthodes comme allons le voir.

I-2-1-A Les procédés de dessiccation

-(a)- Dessiccation en étuve

Simple à mettre en œuvre, cette méthode n'est, pourtant, guère recommandable, car le chauffage par ventilation est irrégulier et le produit peut être **contaminé** sous l'action d'un air non filtré. Toutefois, le procédé pourrait être amélioré en adaptant la technique, mise au point par Planchon (1931) pour le séchage des saucissons, qui consiste à réchauffer à la température de la dessiccation de l'air filtré préalablement refroidi à - 20 à - 30 °C, mais il serait

¹⁸³⁶ 1ère mention en 1908 (SHP, communication personnelle). Sur le Codex et éditions successives, voir Bonnemain, 2001.

¹⁸³⁷ Pour des développements historiques plus conséquents, voir Frogerais (2013, 2014), Pariente, 1996.

¹⁸³⁸ D'où l'intérêt de la cryo-dessiccation et du « quick-freezing » pour la congélation des organes (voir infra).

vraisemblablement trop coûteux pour sa mise en œuvre dans la préparation de la poudre d'organes !

Aussi, peut-on utiliser un autre procédé **breveté** dans le quel : «*on fait circuler l'air sur le produit à sécher, en quantité déterminée, puis sur un réfrigérant à très basse température - où il perd son humidité - et ensuite sur un réchauffeur élevant sa température à celle normale de dessiccation* » où il absorbe une certaine quantité d'humidité. Cependant, en pratique, les pertes de matière engendrées par ce(s) système(s) de ventilation entraînent une augmentation des frais généraux contraire à une bonne rationalisation industrielle.

C'est pourquoi la dessiccation sous pression réduite utilisant une « étuve sous vide » telle que celle proposée par le constructeur spécialisé E. Passburg¹⁸³⁹ qui permet d'obtenir un séchage rapide et parfait, à basse température est préférable : sommairement, cet appareil se compose d'une grande armoire, pouvant résister au vide dans laquelle sont disposés des plateaux de chauffe ou des serpentins alimentés en eau chaude ou en vapeur ; le produit à sécher est disposé sur des coupelles placées sur les plateaux. On peut opérer sous des vides résiduels de 50 - 60 mm Hg et à des températures de 15 à 35 ° C, mais ce matériel ne convient pas à tous les produits¹⁸⁴⁰.

-(b)- Dessiccation et «concentration » dans le vide : le problème de la congélation

D'une façon générale, en mettant en œuvre un appareillage conçu par des constructeurs spécialisés, ce procédé donne un bon degré de satisfaction dans tous les domaines (Planchon, 1931, p 51).

Schématiquement, les organes à dessécher¹⁸⁴¹ sont étalés en couche mince - dans des coupelles en cuivre étamé posées sur des plateaux, eux-mêmes placés dans une cloche reliée à une pompe à vide performante (p ex de type Carré¹⁸⁴², lubrifiée à l'huile végétale), l'humidité étant absorbée grâce à l'action de l'acide sulfurique, ce qui permet d'obtenir un «vide » de 15 mm à quelques cm de Hg. ; en fonctionnement, l'appareil se couvre de givre ce qui contribue

¹⁸³⁹ Plusieurs brevets américains du début du siècle attribués à Emil Klaus Heinrich Passburg sont signalés sur le Web. Sur cet inventeur, né à St-Pétersbourg en 1853, voir WIBS

¹⁸⁴⁰ Personnellement, nous avons utilisé ce type de matériel dans une unité « Pilote » de chimie fine dans les années 1970 - 80.

¹⁸⁴¹ Certains organes doivent être «*dégraissés* », en ce cas, on peut le faire en traitant la poudre placée dans une cartouche par un solvant dont le recyclage se fait à l'aide d'un système dérivé du Soxhlet (DC) de laboratoire et pour obtenir une température adéquate, on opère sous vide partiel. En fin d'opération, les impuretés sont soutirées dans la «*chaudière*».

¹⁸⁴² Il est vraisemblable que Planchon fasse référence à la pompe pneumatique « *d'une action sûre et donnant un vide plus poussé* » mise au point par Ferdinand Carré (1824-1900) dans les années 1860 (WIBS). Sur F. Carré, et

à maintenir une température assez basse.

Pratiquement, la performance de l'appareillage est d'autant meilleure que l'on opère sous un vide plus poussé, ce que l'on peut obtenir en réduisant la distance entre le produit à dessécher et l'acide déshydratant : on peut, ainsi, positionner dans la cloche une série de plateaux alternés, les uns (en cuivre) contenant le produit et les autres (en plomb) l'acide et augmenter l'isolation thermique entre les plateaux en les faisant reposer sur des plaquettes de liège ; de cette manière, on accroît la vitesse d'évaporation de l'eau de constitution, ce qui permet de traiter, en 12 h, de 5 à 25 kg de matières fraîches.

Dans ce type d'appareil, en opérant sous 0° C, la congélation résultante provoque une dissociation, due à l'augmentation de volume, de la couche de pulpe d'organes, ce qui augmente la surface d'évaporation. Dans ces conditions, *« en fin d'opération, on obtient un gâteau spongieux et friable, facile à réduire en poudre »*, poudre peu ou pas colorée, de meilleure qualité organoleptique - couleur et odeur - que celle obtenue par étuvage. De plus il apparaît que cette technique est supérieure au plan de l'hygiène. (Planchon, 1931).

Mais pour certains auteurs cette congélation « secondaire » n'est pas admissible et cette dessiccation par évaporation de l'eau sous pression réduite (1 mm Hg) doit se faire une température légèrement supérieure à 0° C. C'est ce que pratique Richard (1923) dans son *« Laboratoire Modèle d'Organothérapie [... qui] offre des garanties de fraîcheur »*, d'autant que celui-ci est situé à proximité immédiate de l'Abattoir de Pouzaugues¹⁸⁴³ (Vendée), ce qui évite les risques associés à l'autolyse. Le laboratoire est équipé de machines perfectionnées comme les pompes pneumatiques Carré, construites spécialement et d'une remarquable précision, des cylindres et récipients pour recevoir l'acide sulfurique¹⁸⁴⁴, des dessiccateurs contenant la poudre à dessécher, et tout ce matériel est rigoureusement aseptique, ce qui permet d'éviter les contaminations microbiennes.

son frère Edmond Carré (1833-1894), voir Wikipedia. ; aussi : <http://www.encyclopedie.picardie.fr/Carre-Ferdinand-Edmond.html> (29/09/14).

¹⁸⁴³ Ce bourg compte alors quelques 300 habitant, c'est aujourd'hui le siège de Fleury-Michon (Wikipedia).

¹⁸⁴⁴ Cet acide absorbe la vapeur d'eau comme dans les dessiccateurs des laboratoires de chimie des années 1960 – 1980. Le procédé complet peut se résumer ainsi : les vapeurs d'eau émises par la pulpe d'organes sont captées par l'acide et le dégagement de ces vapeurs refroidit la masse « organique » vers 0° C, ce qui met la pulpe à l'abri de toute autolyse ou de tout éclatement cellulaire. Pour ce faire, les pulpes (voir supra) sont pesées et étalées en couche mince au fond des vases dessiccateurs, préalablement lavées, à l'eau bouillante, puis à l'eau chloroformée et rincée à l'eau distillées bouillie. Après fermeture à l'aide d'un disque de verre, les vases sont reliés par des conducteurs appropriés avec les réservoirs contenant l'acide, ces derniers étant reliés à la pompe pneumatique. A la mise en route, l'évaporation commence sous un vide de 30 mm Hg et se poursuit sous 1 mm Hg.

En opérant ainsi, on obtient ainsi « un gâteau spongieux friable qui se pulvérise facilement et donne [après broyage] une poudre peu colorée et d'odeur nulle », poudre bien différente, à coup sûr, de celle proposée par les concurrents de Richard...

De fait, dès les début de l'opothérapie « industrielle », les difficultés de conservation des poudres avaient été reliées aux conditions de dessiccation de l'organe : ainsi, depuis les travaux de E. Choay qui, dès 1908¹⁸⁴⁵, proposait d'opérer à basse température (0 à 5°C et pression < 1 mm Hg), différents procédés avaient vu le jour, comme celui que préconisent A. Sartory et P. Pellissier consistant à dessécher la pulpe glandulaire placée sur des plateaux tournants dans un « couloir » en présence d'un courant d'air froid¹⁸⁴⁶ (vers 5° C) ; ce procédé rapide évite l'oxydation (d'autant qu'on peut opérer sous azote), la dégradation thermique, le traumatisme cellulaire et permet l'asepsie¹⁸⁴⁷.

Mais ces procédés ne peuvent convenir aux pharmaciens d'officine : aussi des auteurs comme Lematte, Moncour ou Chevrotin¹⁸⁴⁸ proposent-ils de recourir à des méthodes de dessiccation en présence de sels anhydres comme le phosphate de chaux qui, combinées avec l'achat de petits animaux, permet au dit pharmacien de préparer ses propres produits sans avoir à se mettre sous la coupe des industriels.

-(c)- La dessiccation « dans le froid » au « *Laboratoire de l'Organothérapie* »

Le quasi abandon des différentes formes « d'extraits » autres que glycerinés et des produits peptonisés, à cause, entre autres, de leur peu d'efficacité, conduit les pharmaciens à focaliser leurs efforts sur l'obtention de la « pulpe privée de son eau de composition », c'est-à-dire à la dessiccation qui s'opère, désormais, à froid et pour laquelle (Badreau, 1937, p 6) utilise le

¹⁸⁴⁵ Communications à la Société de Thérapeutique et à celle de Pharmacie, voir aussi Choay (1911).

¹⁸⁴⁶ Voir Sartory, 1921, aussi, Sartory and Pellissier (1924a, 1924b). Auguste Sartory (1881 – 1950), Pharmacien et Dr en Science, a publié de nombreux ouvrages, plus particulièrement, en mycologie et co-écrit avec Moinson, « *l'Opothérapie en clinique* », voir Sartory (1923). Pour une biographie, voir le site de la SHP. Sur Aimable Joseph Paul Pellissier (1872- ap. 1921), voir WBIS, Sur le laboratoire qu'il a fondé, voir <http://www.shp-asso.org/index.php?PAGE=pellissier> (03/11/2012).

¹⁸⁴⁷ On peut aussi signaler l'existence des produits secs des laboratoires Lumière fondés par Auguste Lumière (1862-1954), voir Blondeau (1994).

¹⁸⁴⁸ Comme nombre de ses confrères, E. Chevretin, commence à fabriquer, vers 1910, dans son officine, divers remèdes, dont la « *Lipocérébrine Chevretin, extraits éthérés de cervelles de moutons Chevretin* » puis s'associe avec Louis Lematte pour fonder le « Laboratoire de Biothérapie Chevretin-Lematte » (Blondeau, 1998), firme qui éditera plusieurs opuscules dont certains en espagnol ; voir aussi Lematte (1923). La firme fit aussi construire un « *cryoscope* » qui peut être utilisé lors de l'analyse des peptones, voir le lien : http://www.biusante.parisdescartes.fr/histmed/image?medpharma_p31249x1910x1701x0342 (05/08/14). Sur l'histoire de la firme, voir Blondeau, op. cité ; aussi Wikipedia (\$ Lematte & Boinot).

plus récent et le « meilleur » (sic) procédé mis au point par l'éminent Professeur Guignard¹⁸⁴⁹ qui consiste à dessécher la pulpe de glande (étalée sur des plaques de verre) en 3 ou 4 h dans une enceinte ventilée où l'air humide est déshydraté sur des plaques refroidies par une circulation de liquide frigorifique, ce qui permet d'abaisser la température de dessiccation à – 16 ° C.¹⁸⁵⁰ On obtient ainsi des « pellicules [de glande] qui ont la même couleur que la glande [entière]¹⁸⁵¹ » et que l'on pourra pulvériser dans un broyeur à galets clos et donc « à l'abri de toute poussières atmosphérique¹⁸⁵² » faisant ainsi des produits « FITO [du Laboratoire d'Organotechnie] » les meilleurs de leur catégorie¹⁸⁵³.

-(d)- Les appareils de dessiccation instantanée

Cette technique qui consiste à obtenir de la poudre d'organe - de longue conservation - à partir d'une solution aqueuse est mise en œuvre dans des appareillages de firmes allemandes ou autrichienne comme Medical Krauss à Munich, « l'Institut Sérothérapique » ou SA Fattinger & Cie¹⁸⁵⁴ à Vienne. Le meilleur, l'appareil de dessiccation instantanée (1/40 s à 25 - 40 ° C, pour la fibrine de cheval) Krauss permet de traiter des solutions à 95 % d'eau avec un débit de 10 à 25 l/h (voir infra) mais le prix élevé de ces appareillages fait que malgré ses avantages, cette technique reste peu répandue,

I-2-1-B les problèmes de la conservation des poudres et de certaines formes galéniques

Les insuffisances des prescriptions du Codex, la multiplicité des acteurs et, sans doute, le manque de sérieux de certains d'entre eux, font que, même dans les années 1930, le problème

¹⁸⁴⁹ Léon Guignard (1852-1928). « Doyen de la Faculté de Pharmacie, membre de l'Académie des Sciences » (Badreau). ; voir sa biographie sur le site de la SHP.

¹⁸⁵⁰ En fait, ce procédé est très proche de celui mis au point par Choay. Sur les techniques de dessiccation par le froid, voir « Piot, 1987 », en ANNEXE C.

¹⁸⁵¹ Les caractères organoleptiques sont toujours primordiaux en pharmacie.

¹⁸⁵² Il s'agit bien de protéger le produit, non le personnel. Sur ce type de broyeur, voir le catalogue E. Adnet : http://cnum.cnam.fr/CGI/sresrech.cgi?M9835_1/0524 (01/09/12).

¹⁸⁵³ Car, poursuit Badreau, ils :

- « se dessèchent par osmose », ce qui évite l'éclatement des cellules glandulaires comme dans les autres procédés,

- « sont préparés avec des glandes choisies provenant pour la plus grande partie d'un abattoir [... voisin] » ;

- « sont des extraits totaux » et sauf très rares exceptions signalées, ne sont pas traités « par l'éther qui, avec les lipoides, entraînent une partie des principes actifs »

- « se différencient facilement, chacun d'eux conservant la couleur de la glande [... d'origine] ». Enfin Badreau rejette les objections faites à propos d'une possible oxydation des principes actifs des glandes, par le courant d'air, car les essais comparatifs qui ont été effectués – sur un même lot – montrent qu'il en est rien.

¹⁸⁵⁴ Medical Krauss a, sans doute, un lien avec la firme fondée, en 1866, par Georg Ritter von Krauss (1826-1906), connu comme constructeur de locomotives et industriel (WBIS) qui fusionna en 1931 avec un autre constructeur pour donner naissance à la firme Krauss-Maffei (voir Wikipedia) que nous avons connu comme fournisseurs de matériel pour l'industrie chimique et qui existe toujours. Fattinger SA est certainement en lien avec la firme « Fattinger-Werke für chem. und pharmazeutische Präparate » à Berlin.

demeure : ainsi, à la suite du pharmacien Choay¹⁸⁵⁵, Badreau 1937, p 12) affirme que ses poudres se conservent à condition de respecter des prescriptions adéquates (comme la conservation dans des flacons bouchés « à la chaux » et de ne pas les avoir contaminées, par exemple, en les manipulant sans précaution « après avoir servi du fromage¹⁸⁵⁶ ». Par la suite, ces poudres peuvent être utilisées telles quelles ou mise en forme galénique : tablettes, comprimés, pilules, cachets (qui se conservent mal et dont seuls les plus courants sont tenus en « léger stock », les autres étant préparés à la demande¹⁸⁵⁷) ou encore la conditionner dans des enveloppes insolubles pour en obtenir la libération dans l'intestin¹⁸⁵⁸ (Planchon).

Dans cette même optique d'éviter l'altération¹⁸⁵⁹ des poudres opothérapiques préparées par simple dessiccation, utilisées dans les débuts, de nombreuses méthodes ont été proposées comme la préparation des poudres délipoïdées à l'aide de solvants, méthode qui devrait devenir assez rapidement officielle mais reste controversée car l'élimination des lipoïdes modifieraient l'activité de l'extrait¹⁸⁶⁰. Aussi, pour pallier cet inconvénient, la firme Byla propose une technique très originale : le médicament est présenté sous forme d'un cachet contenant un anneau de poudre délipoïdée et d'un petit comprimé des lipoïdes recueillis lors du traitement par les solvants (Perrée, 1927).

Mais pour certains auteurs comme Moncour, fidèle aux idées de E. Gley, les produits frais restent les meilleurs d'autant qu'il est possible de les administrer sous forme de préparations totales - contenant à la fois les hormones et les lipoïdes – enrobées dans des capsules de gluten (selon le procédé proposé dès 1836 par J. B. Raquin¹⁸⁶¹) qui résistent au suc gastrique mais ce dernier point est contesté depuis peu (Perrée, 1927).

¹⁸⁵⁵ « Malgré l'opinion, pour ne pas dire la superstition, qui sévit dans certains milieux médicaux, les poudres d'organes convenablement préparées et protégées des agents d'altérations, conservent leurs activités pendant des mois et des années » in *J Pharm Chim*, (1933, n° du 16/08), cité par Badreau, op. cité.

¹⁸⁵⁶ Ce commentaire laisse entendre, qu'à cette époque, les pharmaciens d'officine préparaient in situ des formes galéniques à partir de poudre d'organes achetée en flacons bien fermés et ne se contentaient pas de vendre des spécialités préparées à l'avance..

¹⁸⁵⁷ Badreau note d'autres contraintes liées à une production industrielle : ainsi, alors que dragées et comprimés dragéifiés se conservent facilement, la fabrication, en routine, ne concerne que les produits les plus courants, les autres n'étant préparés que pour une commande de 2 kg au minimum

¹⁸⁵⁸ Aujourd'hui, on parle d'enveloppes gastro- résistantes.

¹⁸⁵⁹ Ces poudres pouvaient présenter une odeur désagréable, susceptible de rebuter le patient.

¹⁸⁶⁰ Ainsi, dans la méthode du Codex, ce dégraissage prend place entre un premier passage au tamis et un second séchage à l'air libre (suivi d'un nouveau tamisage) mais pour Laroche (1925), ce dégraissage, s'il permet d'éliminer les graisses indésirables et certains lipoïdes toxiques (comme dans le cas de la thyroïde), enlève tout aussi bien des lipoïdes actifs comme c'est le cas avec le foie ou la moelle osseuse...

¹⁸⁶¹ On notera que si le concept d'hormone est bien reconnu, le rôle spécifique de cette dernière ne paraît guère pris en compte. Bien qu'il soit très souvent cité, nous n'avons pas de renseignement sur le pharmacien inventeur J. B. Raquin.

I-2-2 Les préparations au laboratoire et les autres extraits opothérapiques

-(a)- La préparation au « laboratoire » des extraits d'organes

A en croire Cerbelaud (1920), de nombreux extraits continuent être fabriqués de façon artisanale dans les conditions ci-après :

-le matériel comprend : « feuilles de papier de soie ou compresses de gaze aseptiques », pinces hémostatiques spécifiques et ciseaux (dans une boîte en nickel)¹⁸⁶², bocal contenant 2000g de glycérine neutre et 1000g d'eau, également stérilisée, « placé sur le plateau d'une balance » ;

- **l'opérateur** : doit se mettre « bras nus » et se laver les mains (sans oublier les ongles) successivement avec du savon, une solution de permanganate de potassium à 1%, une solution aqueuse de « bisulfite de soude » (hydrogénosulfite de sodium), un mélange alcool-éther (bouillant), et finalement à l'eau stérilisée ;

-la macération d'organes : après ouverture des boîtes et flacons, à l'abri des poussières, l'opérateur saisit les organes avec la pince, les essuie avec le papier ou la gaze, les coupe en tranches très minces avec les ciseaux flambés, et les introduit au fur et à mesure dans le bocal d'eau glycinée jusqu'à l'équilibre de la balance, préalablement tarée, de manière à ce qu'on ait 1000g d'organes pour 3000g de solution (2/3 de glycérine, 1/3 d'eau) et on laisse macérer 24 h en agitant de temps en temps.

Au-delà de la lettre de ce *modus operandi*, il est important d'observer que - préconisée par Cerbelaud (1920) - il ne diffère guère -mis à part, sans doute, les conditions d'asepsie- de celui que Brown-Séguard employait pour préparer son liquide testiculaire de cobaye....

Pour la dessiccation des organes destinés à la fabrication de formes galéniques solides, Cerbelaud se contente de renvoyer le lecteur au « *Codex de 1912* » ou à « *L'Officine de Dorvault*¹⁸⁶³ ».

-(b)- Les autres extraits

Dans ces années 1920-30, on utiliserait encore des extraits mis en œuvre dès le début de

¹⁸⁶² Le tout est stérilisé.

¹⁸⁶³ Sur cette « Bible » qu'est « l'Officine », voir Cotereau Yves, L' « Officine de Dorvault », *Revue d'histoire de la pharmacie*, 1980, [68e année], n°. 245, pp. 95-108. lien : http://www.persee.fr/web/revues/home/prescript/article/pharm_0035-2349_1980_num_68_245_2552 (14/08/13).

l'opothérapie comme

- **extraits aqueux** : simples à obtenir, ces extraits sont, pourtant peu utilisés car ils se conservent mal et n'ont pas les qualités des poudres ; on les obtient selon un procédé artisanal : l'organe est mis à macérer 24 h dans de l'eau chloroformée en remuant de temps en temps, puis on verse sur un tamis, on presse et on recueille le liquide. Le «*magma* » restant est à nouveau traité pendant 12 h puis on réunit les filtrats et on évapore le liquide à l'abri de l'air et de la poussière à 40 ° C : on obtient ainsi un «*extrait ferme*»¹⁸⁶⁴.

- **extraits glycélinés** : le principe est le même mais, le plus souvent, l'extrait est destiné à l'injection, le liquide doit, alors, être stérilisé par pression de gaz carbonique¹⁸⁶⁵ car l'addition d'antiseptique, peu recommandée, est, d'ailleurs, «*interdite par la loi* », et la stérilisation à haute température, proscrite car elle entraîne des dégradations des principes actifs (Planchon, p 56)¹⁸⁶⁶

I-2-3 Le cas d'un tissu à usage général : le traitement du sang d'abattoir

Certes la collecte et le traitement des organes pour l'opothérapie ne concerne qu'une petite partie de l'ouvrage de Planchon mais, elle nous permet d'évoquer divers appareillages préconisés pour la préparation de poudres opothérapiques et de prendre en compte des problématiques économiques dont certaines (rentabilité, récupération des déchets) sont au cœur du développement sociétal actuel. C'est cela qui nous amène à nous intéresser à un produit, le sang généralement perdu dans les abattoirs (sauf celui de porc)¹⁸⁶⁷ alors qu'il présente une grande valeur pour l'alimentation des animaux, la fabrication des engrais voire même, selon un procédé en développement, pour la fabrication de **matières plastiques**¹⁸⁶⁸ (Planchon, p.192).

¹⁸⁶⁴ Voir supra.

¹⁸⁶⁵ On peut observer que les techniques d'obtention des extraits n'ont guère varié depuis les débuts de l'opothérapie, tout comme le procédé de stérilisation qui reste celui préconisé par d'Arsonval (voir supra).

¹⁸⁶⁶ Ces divers types d'extraits, ainsi que les formules polyglandulaires des fabricants sont encore mentionnés par Finez (1943).

¹⁸⁶⁷ Qui sert, bien sûr, à faire du boudin dont la consommation est sans doute importante à l'époque.

¹⁸⁶⁸ **Matières plastiques à base de sang** (p 264) : par des procédés que Planchon ne décrit pas, on peut obtenir, à partir de la poudre de sang, des «*corollaires* » - en quelque sorte des succédanés - de matières plastiques comme le corozo (Ivoire végétal de palmier, DC) ou la Galalithe® (Caséine durcie à l'aide formol, lancée en 1897 (DC) matière qui pourrait servir à fabriquer des objets divers, comme p. ex., des appareils médicaux, des boutons, des appareils de téléphone ou de TSF car la qualité de résistance de ce nouveau matériau de récupération égale celle de l'Ebonite® (Caoutchouc durci, DC) ou de la Bakélite® (obtenue par condensation de formol et de phénol, DC), ce qui lui assure «*un bel avenir* » comme le montre son développement dans les pays précurseurs pour sa mise en forme et ses applications comme l'Allemagne, la Tchécoslovaquie (pays souvent cité par l'auteur) ou le Danemark et qui serait sans doute rentable, selon les calculs de Planchon (voir aussi infra). Enfin, l'albumine du sang pourrait servir à fabriquer des colles.

Comme pour les organes destinés à l'organothérapie, la dessiccation du sang destiné à la fabrication d'engrais peut se faire par **dessiccation à la chaleur**, selon différents procédés : en masse (ébullition en chaudière), par contact à l'air libre (le sang, additionné de sulfate d'ammonium puis d'acide chlorhydrique est traité par un procédé physique), en masse sous vide (la préparation à traiter est desséchée dans un sécheur rotatif), par contact dans le vide¹⁸⁶⁹ (tambour immergé, simple ou double ou évaporateur à ruissellement combiné à un **séchoir** rotatif sous vide¹⁸⁷⁰, en masse sous vide relatif (sécheur à double enveloppe renfermant un bras rotatif). On peut aussi préparer du « **sang cristallisé** » qui peut être séché dans un four tunnel ou à compartiments.

Dans une optique différente mais peut-être plus intéressante, on pourrait extraire la « *matière utile du sang* » selon le procédé « *basé sur la rotation* » - décrit dans le brevet Krauss (BF 539926, cité par l'auteur) et d'autres publications¹⁸⁷¹ qui peut se résumer ainsi : « *on fait passer le sang sur un disque animé d'une très grande vitesse de façon à le centrifuger sans l'émulsionner, en un brouillard impalpable qu'on sèche dans un courant d'air chaud. Ce procédé - que nous appellerions, sans doute improprement selon les dictionnaires : atomisation - donne, au final, une poudre dont la régénération donne un produit plus ou moins conforme au produit d'origine*¹⁸⁷².

L'élimination des déchets organiques divers

Déjà en ces années 1930 se pose la question de l'élimination des déchets d'abattoirs peu ou pas valorisables : en effet, seuls les déchets inoffensifs et « *absolument inutilisables pour l'alimentation* » devraient - pour des raisons de santé publique - sortir de l'abattoir.

Mais en France, en l'absence de législation, ce principe n'est pas observé et seules des réglementations locales laissées « *à la bonne volonté des municipalités* » en régissent le devenir.

Ainsi des problèmes importants comme, la récupération des déchets de « *voirie [au sens de dépotoir] et les fumiers d'étable* » sont négligés par les concepteurs d'abattoirs « *auxquels la pratique technique fait défaut et forcément, ils subissent l'influence morale des usagers dont les intérêts particuliers sont toujours à l'encontre de toute amélioration conceptuelle*

¹⁸⁶⁹ Proposé par un constructeur Allemand (auteur)

¹⁸⁷⁰ Matériel encore utilisé dans l'industrie chimique des années 1970 - 80 et certainement au-delà.

¹⁸⁷¹ « Les Matières Plastiques à base de sang » in « *Revue générale des Matières Plastiques* », 1926, n° de mai dans la « *Revue du Lait* » ((cité par Planchon).

¹⁸⁷² Comme c'est, p. ex., le cas pour le lait ou les premiers cafés en poudre.

nouvelle ».

Mais, pour Planchon, cette problématique doit naturellement s'inscrire dans un cadre général, celui de la modernisation et de rationalisation du système de collecte des viandes et de leurs déchets et sous - produits pour lesquels des propositions récentes ont été faites par des auteurs comme H. Martel de l'Académie de Médecine ou A. Moreau¹⁸⁷³

De fait, la récupération et la valorisation des déchets sont au centre des préoccupations de l'auteur et ce bien avant que ce sujet fasse la une de nos journaux. En pragmatique, il propose diverses solutions que nous pouvons lister ci-dessous :

Les viandes saisies impropres à la consommation en l'état, pourrait être stérilisées et recyclées comme c'est le cas à l'étranger,

- **les déchets organiques** devraient, à défaut d'autres solutions,, être incinérées sur place pour éviter les fraudes (mais ce n'est pas le cas) ou subir une dénaturation thermique qui permettraient de les utiliser pour produire des engrais ou de la nourriture (sous forme de farine nutritive pour animaux (voir Martel, ci-dessus).

- **les fumiers, matières stercoraires et autres immondices** (Planchon, p 361) qui souvent sont rejetés à l'égout et provoque leur engorgement comme à La Villette, devrait être mélangés avec du charbon et incinérées voire même, si ce n'était si coûteux, transformés en tourteaux pour l'alimentation des porcs.

-**les eaux résiduaires** sont normalement collectées à l'égout et épurées par traitement chimique et/ou épandage naturel, opération que Planchon (p 290) considère comme anti-économique et anti-hygiénique car contraire aux règles de salubrité; c'est pourquoi il préconise une épuration biologique – « bio – intensive » qu'il examine longuement. (Planchon, 290)

Sans surprise, Planchon, p 432), après d'autres, conclut que si le traitement et la valorisation des sous - produits d'abattoirs progressent aux Etats - Unis et en Allemagne, la France stagne sur ce plan- là, ce qui peut avoir de graves conséquences, car dans le champ du progrès technique, qui n'avance pas, recule !

¹⁸⁷³ Nous avons examiné des ouvrages de ces auteurs (voir supra et notre bibliographie), mais il est possible que Planchon fasse références à des publications plus récentes comme Martel,(1928), réédition de l'ouvrage de 1912

I-2-4 Les préparations organiques injectables

-(a)- La problématique des voies d'administration

On a vu que dans les débuts de l'opothérapie, la voie orale s'est imposée au détriment des injections séquardiennes, essentiellement pour des raisons pratiques alors que, le plus souvent, cette voie est (beaucoup) moins efficace que les voies hypodermique ou parentérales. Dans la réalité, certains produits ou extraits ne sont actifs que sous forme injectable¹⁸⁷⁴ (extraits hypophysaires ou insuline) ce qui rebutent certains patients pusillanimes, auquel cas on peut diluer l'extrait avec du sérum physiologique ou additionner à l'extrait glycéroiné 1% de chlorhydrate de cocaïne¹⁸⁷⁵.

En principe, selon des auteurs comme Lematte et Gley (cité par Laroche, 1925), ces injections – qui « *péchent [...] plutôt par insuffisance que par excès d'activité* » (Laroche, 1925, p 28) - ne provoquent pratiquement jamais de réaction anaphylactique ou d'accident sérique, ce qui n'empêche pas un auteur comme Cerbelaud (1920, p 1251) d'en déconseiller formellement l'usage (sauf le liquide testiculaire) au vu des risques qu'elles comportent comme celui d'entraîner des « modifications globulaires »

-(b)- La préparation d'ampoules de solutions injectables vers 1920

Cette préparation peut se faire soit à partir d'une macération d'organes frais soit à partir d'une poudre d'organe et comporte deux phases bien différentes: filtration et remplissage :

-filtration : après une première filtration (non stérilisante) du liquide sur double papier filtre blanc ou sur papier et coton, on procède à une filtration stérilisante permettant d'obtenir des liquides : « *d'une limpidité parfaite, [...] stérilisé] à froid sans apporter aucune modification dans leur composition. Les meilleurs appareils filtrants sont les bougies de porcelaines dégorées à 1200° C, imaginées par Chamberland¹⁸⁷⁶ ou encore mieux les bougies de porcelaine d'amiante de Garros¹⁸⁷⁷* » (Cerbelaud, 1920) à condition qu'elles ne présentent pas de fissures et qui doivent, donc, être contrôlées¹⁸⁷⁸ par l'utilisateur avant usage.

¹⁸⁷⁴ Le plus souvent ce sont des extraits glycéroinés mais « certaines maisons » ont éliminé la glycérine pour diminuer la douleur provoquée par l'injection.

¹⁸⁷⁵ Pour E. Sergent (1927), la voie sous-cutanée semble condamnée, sauf cas particulier comme l'insuline, à cause des effets nocifs associés aux albuminoïdes contenus dans les extraits, effets qui amènent à proscrire la voie intraveineuse ; par contre, dans la mesure où les extraits sont associés au Laudanum, la voie rectale semble possible mais pour une durée limitée.

¹⁸⁷⁶ On notera ici que ce type de bougie était déjà employé dans des premiers travaux de d'Arsonval.

¹⁸⁷⁷ Cette bougie est préparée à partir d'amiante pulvérisée déferrisée selon un procédé très voisin de celui de la porcelaine dégorée du filtre bougie Chamberland (déjà utilisé par d'Arsonval). Voir § « Amiante » in Villion, A-Mathieu « *Dictionnaire de chimie industrielle [...]* », Paris : B. Tignol, 1898-1902 (en ligne). Pour une représentation, voir le catalogue Adnet (1910) :

-remplissage des ampoules : il peut se faire soit **sous vide** avec des appareils adéquats de trois types¹⁸⁷⁹ ou **sous pression** à l'aide d'un appareil insufflateur¹⁸⁸⁰.

Avant délivrance d'un liquide organique, on doit vérifier la stérilité des liquides obtenus en maintenant les ampoules scellées, dans une étuve à + 35° C pendant 2 à 3 jours, on vérifie qu'elles restent limpides¹⁸⁸¹ et dans ces conditions, la solution « *se conservera indéfiniment* » (Cerbelaud, 1920, p 1251).

-(c)- Des ampoules opothérapiques dans les années 1930

Devant les difficultés à préparer de nombreux extraits injectables d'organes selon le procédé du Codex de 1908 à cause des difficultés suscitées par l'emploi de la glycérine et la présence d'albuminoïdes¹⁸⁸², chaque préparateur pharmacien a donc inventé sa propre formule qu'il garde secrète.

Par contre, Badreau (1937) veut jouer la transparence et décrit UNE technique « *inspirée des méthodes américaines* » : les glandes broyées, pulpées, sont mises à macérer dans de l'alcool acidulé de manière à insolubiliser les albuminoïdes qui sont éliminés par filtration. Après évaporation de l'alcool sous vide, on reprend le résidu noble par de l'eau salée et froide de manière à précipiter les lipides, puis on filtre la liqueur « à limpidité parfaite » et enfin, après dilution et mise au pH, on « tyndallise » le liquide qui est ensuite conditionné¹⁸⁸³. Mais, son

http://cnum.cnam.fr/CGI/fpage.cgi?M9835_1/536/100/902/0/0 (07/12). Sur la fabrication de ce filtre, voir : http://cdigital.dgb.uanl.mx/la/1030020926/1030020926_05.pdf (07/12), ou la publication princeps de Garros, F., *CR Acad Sci*, 1891, t 113, p 864, en ligne sur le site de la BNF. Sur Félix Garros, voir Garros, Félix « *Notice sur les titres, fonctions, créations, travaux scientifiques de M. Félix Garros, docteur es-sciences, créateur de l'industrie de la porcelaine d'amiante, lauréat de l'Académie des sciences* », Paris : Gauthier-Villars, 1904.

¹⁸⁷⁸ Le procédé consiste à faire passer un courant d'air sous pression dans la bougie immergée : on ne doit pas observer de bulle (Cerbelaud).

¹⁸⁷⁹ Appareil du Pr Lutz, voir, p 855-6, fig 23-4, lien

<http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k5834339w/f854.image.r=appareil+%22Pr+Lutz%22.langFR>. Appareil de la Cie Adnet, voir p 852-4, fig 21, lien

<http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k5834339w/f853.image.r=appareil+%22Pr+Lutz%22.langFR>. Appareil de Leune, p 1249, lien

<http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k5834339w/f1248.image.r=appareil+%22Pr+Lutz%22.langFR>

¹⁸⁸⁰ Pour la description de l'opération, voir : id. p. 1248, lien

<http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k5834339w/f1249.image.r=appareil+%22Pr+Lutz%22.langFR> et pour le montage, voir : id. p 859, fig 25, lien

<http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k5834339w/f858.image.r=appareil+%22Pr+Lutz%22.langFR> (07/12).

¹⁸⁸¹ On vérifie ainsi l'absence de ptomaïnes ou de leucomaïnes toxiques.

¹⁸⁸² Susceptibles de produire un choc allergique.

¹⁸⁸³ La tyndallisation consiste à stériliser le liquide par des chauffes de 1 à 2 h à 70 ° C pendant plusieurs jours. Même si l'auteur ne le dit pas, on voit bien que le liquide ne contient pas, a priori, la totalité des principes de la glande.

Laboratoire, implanté en 1929, se révèle trop petit pour y produire, aussi, des « injectables » et ce ne sera possible que quand le « *laboratoire d'ampoules* » - « au top niveau » - installé dans une extension de l'établissement aura reçu l'autorisation de l'Administration¹⁸⁸⁴.

-(d)- Caractères et analyses (« *essais* ») des poudres d'organes

Chimiquement complexes comme le montre, entre autres, la variabilité des solubilités dans les solvants les plus courants, ces produits échappent aux critères d'analyse conventionnels même s'ils présentent tous une activité diastasique¹⁸⁸⁵ qui, pour certains d'entre eux – « *pancréas, foie, muqueuse gastrique, moelle osseuse* » - est particulièrement remarquable. (Badreau, 1937, p 8). Les « essais » de conformité sont classés en quatre catégories, à savoir :

-les « essais » physiques : le Codex impose des teneurs maximales en eau et en cendres.

-les « essais » chimiques : on doit rechercher un certain nombre de substances comme le bore, le fluor, le formol, les chlorures qui peuvent être ajoutées pour stabiliser les glandes ou d'autres comme le saccharose, le lactose, l'amidon, qui peuvent être ajoutés frauduleusement ou encore les lipides dont la présence signe – sauf exception - des produits impurs.

-Essais biologiques : destinés à mesurer l'activité réelle de la poudre ou de la préparation : ils sont spécifiques à chaque glande.

-Examen bactériologique : comme l'ont montré les travaux du pharmacien « *Paul Lajoinie*¹⁸⁸⁶ », les produits opothérapiques bien préparés et conservés ne contiennent pas de microbes pathogènes qui, par contre, peuvent être présents dans des cachets altérés.

I-3 La matière opothérapique dans la société

I-3-1 Valeur thérapeutique des organes et extraits d'organes : une controverse récurrente

Dans la lignée des travaux fondateurs de Bayliss et Starling, l'école anglo-saxonne semble avoir admis l'équivalence (ou du moins la quasi-équivalence) des pouvoirs thérapeutiques des organes et des principes qui en sont extraits ; en revanche, l'école française emmenée par E. Gley est beaucoup plus réticente : « *on ne doit pas croire que chaque extrait glandulaire [endocrinien] contienne nécessairement la sécrétion interne de la glande [...]. Rien ne*

¹⁸⁸⁴ Ce qui ne saurait tarder « *malgré les lenteurs proverbiales [... de Celle-ci]* » (auteur).

¹⁸⁸⁵ Qui permettent de déterminer les principales incompatibilités physiques et chimiques de ces préparations.

¹⁸⁸⁶ Directeur de la succursale de Brive de l'Organotechnie (cité par Badreau). Sur sa publication « *Contribution à l'étude bactériologique des produits opothérapiques* » voir « Lajoinie, 1933 » en ANNEXE C.

prouve que les substances présentes dans l'extrait sont normalement et régulièrement excrétées dans le sang veineux de la glande » (Gley cité in Perrée, 1927)¹⁸⁸⁷. De même, Carrion considère que si la base de l'organothérapie est une spécificité d'organe (anatomique et fonctionnelle), l'ensemble des produits de la sécrétion interne ne peut se réduire à un très petit nombre de produits chimiques.

Sans surprise, le pharmacien industriel A. Richard (1923, p.49) partage le même avis, sous réserve de respecter les bonnes conditions opératoires pour la dessiccation, le broyage et le conditionnement, « *l'extrait sec total* » obtenu « *représente bien l'organe lui-même, simplement déshydraté pour permettre sa conservation [...]. Tous les produits nobles et actifs -connus ou inconnus chimiquement- de l'organisme vivant, y compris les lipoides spécifiques*¹⁸⁸⁸ *se retrouvent dans cet extrait total, tout prêt à faire bénéficier l'organisme malade de leur action* » et ces produits sont facilement utilisables par le praticien¹⁸⁸⁹ qui se doit d'« *utiliser un produit sans odeur car l'odeur éloigne invisiblement le malade de la médication opothérapique*¹⁸⁹⁰ ».

Mais cette supériorité de l'extrait total sur l'organe n'est pas générale : en effet, si les extraits aqueux d'organes ont été abandonnés à cause de leur mauvaise qualité, on peut préparer des « *extraits partiels* » en traitant les glandes par différents solvants et certains des extraits obtenus peuvent « *être intéressants à cause de leurs propriétés spéciales* » comme l'ont montré les travaux d'Henry Iscovesco¹⁸⁹¹ sur la thyroïde, l'ovaire ou le corps jaune ; cela amène Laroche (1925) à l'idée que des procédés d'extraction de plus en plus sophistiqués permettront, dans l'avenir, de mettre à la disposition du praticien des « principes » de plus en plus purs, en fait des hormones, rendant possible la pratique « *d' une opothérapie bien plus scientifique, plus précise et plus active*¹⁸⁹² » comme l'illustrera le cas de l'insuline.

¹⁸⁸⁷ Ce type d'argumentation se retrouve chez les défenseurs de l'ingestion de glande fraîche, éventuellement enrobée dans une enveloppe protectrice (Moncour, supra).

¹⁸⁸⁸ A l'exception des produits pour injection intra-veineuse qui doivent être délipoidés, comme l'extrait post-hypophysaire, voir aussi supra.

¹⁸⁸⁹ Soit tels quels soit, le plus souvent sous les formes pharmaceutiques conventionnelles. Laroche (1925), signale l'apparition de « *l'enrobage* » du produit dans une enveloppe insoluble dans le suc gastrique qui permet « *la mise en liberté* » du produit dans l'intestin.

¹⁸⁹⁰ On voit bien ici qu'A. Richard n'oublie pas qu'il est non seulement un pharmacien mais aussi un industriel qui n'hésite pas à donner dans l'auto-glorification.

¹⁸⁹¹ Sur les travaux d'Henry Iscovesco, voir p ex Hazard, p.62 : ce gynécologue a montré les effets des lipoides de l'ovaire sur l'utérus (1912) et a utilisé cet effet ainsi que ceux des extraits de corps jaune en thérapeutique (1914). Voir aussi : « *L'année biologique* », 1912, p.245 et 305 en ligne.

¹⁸⁹² Ce sera l'hormonothérapie mais à l'époque, on ne connaît guère que l'adrénaline, la thyroxine et la dernière venue : l'insuline dont parle Laroche.

Mais, par la suite, c'est bien la théorie hormonale qui s'imposera dans la quasi-totalité des cas avec l'avènement d'hormones de synthèse non naturelles, plus efficaces et le quasi-abandon, dans les années 1980, des extraits animaux dus aux « nouveaux » risques qu'ils pouvaient présenter.

I-3-2 La conservation des organes de la récolte à la transformation

-(a)- Additifs et congélation : une controverse.

Si par le passé, on a utilisé pour cette conservation des produits chimiques tels que l'acide chlorhydrique, l'eau chlorée; le formol, il s'est avéré que ces produits avaient des effets sur l'activité, aussi, en **1929**, un consensus s'est établi pour proscrire l'emploi des antiseptiques¹⁸⁹³ pour la conservation des organes pour lesquels il faut éviter l'autolyse qui, s'y elle attendrit la «viande », dégrade les propriétés des glandes, comme l'avaient montré depuis longtemps, les travaux de E. Choay (1908), lui permettant ainsi de démontrer l'intérêt des poudres d'organes frais¹⁸⁹⁴.

Mais comme l'indique Augereau (1932, p.59), au moins certains principes actifs glandulaires doivent être «fixés» dès l'abattoir par l'usage du froid et de la congélation, même s'il s'avère que les extraits de glandes congelées sont moins actifs que ceux des glandes fraîches (notamment pour les glandes importées). Néanmoins, d'une façon générale, l'approche pragmatique des grands laboratoires américains donne des produits de meilleure qualité que ce que permet le système français, où, p ex., seuls les ovaires et les thyroïdes¹⁸⁹⁵ sont collectés systématiquement, ce qui obligent les laboratoires à s'approvisionner, par avion dans des pays comme la Hollande ou la Tchécoslovaquie voire l'Amérique ou Madagascar (Tixier,1934, Badreau, 1937).

Des difficultés d'approvisionnement persistantes

¹⁸⁹³ Dès **1898**, Brunet recommande de préférer l'asepsie à l'antisepsie, sans que pour autant le mode d'action des extraits soit précisé : on considère qu'ils agissent autant par leurs ferments propres que par les produits plus ou moins définis qu'ils contiennent.

¹⁸⁹⁴ Voir ANNEXE C.

¹⁸⁹⁵ Organes pour lesquels, on l'a vu, il n'y a pas de concurrence alimentaire.

Apôtre du circuit court abattoir-laboratoire, A. Badreau (1937)¹⁸⁹⁶ - dont le « *Laboratoire de l'Organotechnie*¹⁸⁹⁷ » est situé à 800 m de La Villette, estime, lui aussi, que la production française est insuffisante et pour certaines glandes très prisées et de production réduite – « *ovaires, hypophysés, surrénales, parathyroïdes* » - on doit recourir à des importations « *de glandes frigorifiées* » (congelées après l'abattage à – 13 ° C) et transportées en bateaux et wagons frigorifiées¹⁸⁹⁸. Dans ces conditions, comme l'ont montré les travaux de O. Bailly¹⁸⁹⁹, ces glandes ne subissent pas d'altérations et se conservent plusieurs mois tout en permettant « *l'obtention des produits opothérapiques* » équivalents à ceux tirés de glandes fraîches.

Mais le recours aux produits congelés restent controversé et la position du pharmacien Tixier diverge notablement : tout en reconnaissant l'importance de la question d'autant que « *la vogue de l'opothérapie animale a, d'une part, favorisé la création de nombreuses industries de ramassage, dont certaines sont soumises malheureusement à des contrôles illusoires, et d'autre part, obligé beaucoup d'industries biologiques, à employer des organes frigorifiés, voire même conservés par des agents chimiques* » (Tixier 1934, p.20). Il estime que les organes frais, prélevés dans des conditions pertinentes sont l'idéal car « *ils représentent, de très près la glande vivante avec toutes ses propriétés physiologiques* » et ses composants (ferments, hormones) et qu'ils n'ont pas, encore, été contaminés par le développement des microbes et moisissures.

Aussi, comme on l'a vu, les fabricants ont-ils imaginé d'augmenter la durée de conservation des organes en y ajoutant des produits chimiques que Tixier passe ici en revue :

- Pour une courte durée, on peut ajouter aux organes quelques cm³ de **chloroforme**, les vapeurs de celui-ci ayant la propriété d'arrêter les processus de dégradation (fermentation, autolyse) ou de prolifération microbienne.

¹⁸⁹⁶ Sur cet auteur voir ANNEXE-Biographique

¹⁸⁹⁷ En fait : 34 rue Trevet à Aubervilliers. « *Le laboratoire pharmaceutique installé en plein centre-ville a été obligé de quitter les lieux en 1953, après une longue campagne de protestations. Par la suite, le site a abrité une fonderie de plomb fabricant de petits articles de pêche. L'ensemble se compose d'un bâtiment regroupant bureaux et logements, d'un atelier de fabrication et d'un entrepôt. Tous les édifices sont construits en briques ; ils sont organisés autour d'une cour carrée. Les seuls plans trouvés datent de 1929, mais la présence de ce laboratoire remonte à 1918* ». Atlas du patrimoine de Seine Saint Denis en ligne [liens :

http://www.atlas-patrimoine93.fr/pg-html/bases_doc/inventaire/fiche.php?idfic=001inv060

http://www.atlas-patrimoine93.fr/pg-html/bases_doc/inventaire/fichesuivie.php?idfic=001inv060]

¹⁸⁹⁸ On sait que c'est Ch. Tellier (1828-1913) qui lança ce type de transport vers 1880 [lien :

http://www.inra.fr/la_sciences_et_vous/apprendre_experimenter/attention_microorganismes/un_peu_d_histoire]

Voir aussi : Gac, André : « Regards [...] transport frigorifique », *Rev gal du froid*, 2002, 91, 1029, pp 29-3.

¹⁸⁹⁹ Octave Bailly (1886-1968) [Acad. Pharm]. Pour ces travaux, voir *J Pharm Chim*, 1936.

- Recommandé par la conférence de Genève¹⁹⁰⁰ pour la conservation de l'hypophyse¹⁹⁰¹, **l'acétone** a les mêmes avantages que le chloroforme, mais « *communiqué aux poudres une odeur difficile à enlever complètement* »¹⁹⁰².

Par contre le **chlorure de sodium** – « *[qui] ne trouve d'adeptes que chez certains ramasseurs* » - est à proscrire car il augmente – à bon compte – le poids des organes et rend les poudres par trop hygroscopiques¹⁹⁰³ ; d'autres « *excellents antiseptiques* » comme le fluorure de sodium, l'acide borique, les borates, le formol, sont à proscrire¹⁹⁰⁴ et doivent être recherchés en cas de doute.

Bien que de plus en plus employés par les industriels à cause de leur moindre coût et de leur plus grande disponibilité, les « *organes frigorifiés [...] tolérés par le Codex [...] ne sont pas sans présenter de nombreux et gros inconvénients* » aux yeux de Tixier :

-« *le consommateur* » ne peut vérifier ni les conditions d'abattage ni le respect de la chaîne du froid¹⁹⁰⁵,

- « *l'action thérapeutique est vraisemblablement notablement inférieure à celle des produits frais*¹⁹⁰⁶ » et certains organes comme le pancréas doivent être traités à chaud.

- enfin, « *l'action du froid compris entre 0 ° et – 10° C n'est pas un obstacle à la prolifération de certaines moisissures et mêmes de certains microbes* » et les analyses bactériologiques comparées ont montré une valeur plus élevée pour les glandes frigorifiées¹⁹⁰⁷.

Les conditions pour le moins précaires des collectes d'organe facilitent les **possibilités de fraude** que ce soit par ajout de fragments d'organes moins coûteux – et que seul un examen histologique permet de déceler – ou de produits comme le sang, l'eau salée, la glace ou le sel qui augmente le poids des organes collectés à bon compte mais, nonobstant les préventions de

¹⁹⁰⁰ En fait il s'agit d'une série de conférences placées sous l'autorité de la Société des Nations, voir SIZARET, P., « Evolution des activités de la standardisation biologique internationale depuis la fondation de l'Organisation d'Hygiène de la Société des Nations » *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 1988, vol. 66, pp 297-302, lien : (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2491125/pdf/bullwho00068-0016.pdf>) (06/09/14); aussi GAUTIER, R., « L'Organisation d'Hygiène et la standardisation biologique », *Bulletin trimestriel de l'Organisation d'Hygiène, Société des Nations*, 1935, vol. 4: p 505-564.

¹⁹⁰¹ Voir KROG, August, "THE PITUITARY (POSTERIOR LOBE) PRINCIPLE IN CIRCULATING BLOOD" *J Pharmacol Exp Ther*, 1926, n° 29, p. 177-189.

¹⁹⁰² On notera, à nouveau, la prégnance des caractères organoleptiques pour ces produits. Par contre, nous ne nous expliquons pas pourquoi l'odeur de l'acétone serait plus gênante que celle du chloroforme.

¹⁹⁰³ La commission du Codex se contente d'indiquer une méthode de dosage.

¹⁹⁰⁴ Tixier n'en précise pas la raison mais il s'agit sans doute d'éviter les fraudes.

¹⁹⁰⁵ Des « affaires » récentes ont montré qu'au moins dans l'alimentaire, ces craintes demeuraient fondées.

¹⁹⁰⁶ « *Témoin les différences d'activité bien connues des extraits injectables de lobe postérieur de l'hypophyse* », mais Tixier ne donne aucune référence précise malgré une importante bibliographie générale.

¹⁹⁰⁷ Ici non plus, l'auteur ne donne aucune référence.

l'auteur la préparation d'extrait et d'hormones à partir d'organes congelés finira par s'imposer dans les années 1940.

-(b)- La stabilisation des glandes endocriniennes : un coup pour rien ?

En l'absence de conservation systématique de ces glandes en chambre froide - ce qui permettrait d'éviter leur trop rapide dégradation – la question de savoir comment opérer pour éviter l'altération des glandes reste fort controversée comme on vient de le voir.

Après s'être insurgé contre le fait que depuis 40 ans, les techniques de conservation des glandes pour l'opothérapie n'aient pas progressé, G. Pellerin (1931) propose sa propre solution que nous allons examiner.

Même si, ce problème ne devrait pas exister il est notoire que les glandes sont prélevées quand on peut et leur traitement avoir lieu plusieurs heures voire jours après la récolte... car le prélèvement est soumis *de facto* «*au jeu de l'offre et de la demande* » et la matière première est (très) souvent **physiologiquement morte**.

La méthode proposée par Pellerin (1931)¹⁹⁰⁸ découle de «*l'étude biochimique des milieux organiques complexes - sanguins [...] – fai[an]t ressortir que les phénomènes internes dont ils sont le siège sont sous la dépendance d'un facteur important qui est la règle des équilibres [ou] la réaction ionique du sang ; c'est une réaction légèrement alcaline qui, par sa fixité relative, conditionne la fixité relative de toutes les fonctions de l'organisme* ».

Pour Pellerin, l'expérience montre que le pH du suc glandulaire se situe dans la fourchette de celui du sang et s'acidifie avec le temps; la méthode de « stabilisation ionique » consiste à « imbiber » la dite glande à une température d'environ 40 ° C, conservée sous vide, elle est soumise à l'action de vapeurs «réductrices » qui arrêtent «*toute activité diastasique* » puis la glande est refroidie brusquement à cœur : dans ces conditions, comme le montrent les tableaux publiés par l'auteur¹⁹⁰⁹, la glande conserve son activité et est **stabilisée sans être stérilisée** et pourra servir à la préparation «*d'extraits stabilisés* ».

Ainsi, grâce à cette nouvelle technique : «*les praticiens seront [...] assurés de trouver dans ces extraits stabilisés le totum physiologique intégral actif de la glande vivante* » (Pellerin, 1931). Mais, sans doute au grand dam de Pellerin, cette technique semble en être restée au

¹⁹⁰⁸ Présentée devant l'Académie de Médecine en juillet 1930, cette technique est signalée dans «*L'union pharmaceutique* » 1930, Vol. 71, n° 10).

stade de la déclaration d'intention.

I-3-2 Législation et opothérapie

Alors que de nombreux auteurs se sont plaints de ce que l'Administration entravait l'innovation, Augereau (p.79) ne manque pas de faire remarquer **l'indigence** de la réglementation concernant les produits opothérapiques (exception faite pour ceux administrés aux patients sous forme d'injections)¹⁹¹⁰. De fait, les produits administrés par d'autres voies n'étaient soumis à aucune autre réglementation que celle concernant la pharmacie jusqu'à la parution de la loi du 1er août **1905**¹⁹¹¹ sur la répression des fraudes qui s'appliquent aux « *substances médicamenteuses* »¹⁹¹² et peut sembler laxiste dans la mesure où les critères à remplir apparaissent peu contraignants :

- composition normale,
- qualités substantielles suffisantes,
- principes utiles suffisants.

Même si, par ailleurs, les médicaments dits nouveaux doivent- auraient dû - être autorisés par l'Académie de Médecine¹⁹¹³, tout se passe comme si le monopole des pharmaciens servait de garantie d'innocuité des médicaments distribués par ceux- là dans les officines.

En réalité, la chaîne du médicament opothérapique¹⁹¹⁴ est tout de même encadrée par des législations indirectes, comme celle qui a trait au fonctionnement des abattoirs de Paris, soumis à une ordonnance du **3/10/1911**, dont après d'autres, Augereau - demande la révision en lien avec la mise en application du projet préparé par le Conseil d'Hygiène¹⁹¹⁵ ou encore, pour la plus part des **usines de fabrication de produits opothérapiques**, celle dite « *des établissements classés* » - classement établi par le Conseil Consultatif des Arts & Manufactures¹⁹¹⁶ - au titre des installations comportant des appareils de réfrigération à

¹⁹⁰⁹ Mais non repris dans notre travail

¹⁹¹⁰ Soumis à la loi du 25 avril **1895** concernant les « *substances organiques injectables* » comme les sérums thérapeutiques et les produits analogues et en tant que « *préparations physiologiques* » à celle du 25/04/1908 (voir, p ex Cerbelaud). Voir aussi, l'item « Astruc, 1935 » en annexe citée sur la législation en vigueur après bloi du 20 juin 1934.

¹⁹¹¹ **Loi du 1er août 1905 sur les fraudes et falsifications en matière de produits ou de services**
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000006071118&dateTexte=20100627>
(13/10/2012).

¹⁹¹² Cf. ancien « article 3 » de la loi précitée

¹⁹¹³ Voir, p. ex. Chauveau (1999).

¹⁹¹⁴ On peut noter qu'en 1928 est créé le « le syndicat français des fabricants de produits opothérapiques » (Sigvar, 1982).

¹⁹¹⁵ Projet approuvé tout récemment (26/091930) indique Augereau.

¹⁹¹⁶ Sur ce point, voir les travaux de A. Guillerme.

anhydride sulfureux et sans doute, selon nous, des chaudières à vapeur¹⁹¹⁷, mais cela est loin de constituer un ensemble cohérent qui ne viendra qu'avec le régime de Vichy (loi du 11/09/1941)¹⁹¹⁸

I-3-3 Contraintes et enjeux économiques

-(a)- Les conséquences de méthodes de prélèvement discutables

De fait, ce que décrit Augereau (1932), après d'autres, relève plus du « système D » que d'une quelconque méthodologie : les organes qui ne sont pas mis de côté pour le tripié «*sont le bénéfice du tueur*» qui les cèdent au ramasseur, lequel, dans les grands abattoirs, les «*délègue*» à des femmes¹⁹¹⁹ et cette chaîne de sous-traitance fait qu'avant la première guerre, ces organes pouvaient être stockés plusieurs jours avant de trouver preneur.

En réalité, ces prélèvements d'organes sont «*une source importante de revenu pour les commerçants s'en assurant le monopole*»¹⁹²⁰ - ce qui serait un moindre mal, mais encore «*l'ablation des glandes [se fait] sans aucun souci de l'asepsie ou de la plus élémentaire propreté, couteaux souillés d'excréments des animaux sacrifiés, [glandes] collectées en récipients de rebus, [puis] centralisées chez l'intermédiaire [où elles sont] conservées dans la glace mais pas toujours [... puis sont livrées] à l'usine de traitement dans de vulgaires poubelles*»¹⁹²¹ et, comme, pour couronner le tout : «*des erreurs fréquentes [apparaissent] au niveau du prélèvement, [des] glandes parathyroïdes sont conservées dans l'alcool où les principes actifs diffusent ! les organes arrivent aux usines abondamment souillés*» (Chamagne, 1926, cité par Augereau)¹⁹²² et ce à tel point qu'un Institut Argentin cherche à dénigrer les produits français¹⁹²³.

Et cette situation est d'autant plus préjudiciable qu'au moment où Augereau (1932) écrit,

¹⁹¹⁷ Cf. ce qui concerne l'usine Byla, in Marchand (2003).

¹⁹¹⁸ Cf, entre autres, Bonnemain H. et B (2002).

¹⁹¹⁹ Ce qui, dans ce monde, sans doute exclusivement masculin, ne paraît pas un signe de considération.

¹⁹²⁰ Le monopole des commissionnaires, tant à l'achat qu'à la vente, permet à ceux-ci de pratiquer des prix abusifs lors de la vente aux pharmaciens (Perrée, 1927).

¹⁹²¹ Cette dernière notation peut surprendre mais nous avons pu constater nous-même, un stockage de matière animale à extraire dans de tels récipients, il y a une vingtaine d'années. Et même de nos jours, des contaminations de la viande par certaines bactéries propres aux matières fécales apparaissent plus ou moins régulièrement (cf. Le Monde, 03/2008).

¹⁹²² Sur ce point, voir aussi Buisson (2010).

¹⁹²³ Cette observation peut se comprendre si l'on se souvient que la France exportait, au moins jusqu'à la Première Guerre de nombreux médicaments, en particulier en Amérique du Sud.

l'opo- ou organo - thérapie s'est hissée au premier rang des modes de médication et y occupe la première place en valeur commerciale¹⁹²⁴ alors même que, faute de pouvoir s'approvisionner auprès de abattoirs français¹⁹²⁵, les laboratoires pharmaceutiques recourent assez massivement aux importations d'organes congelés forts coûteuses pour les finances nationales¹⁹²⁶.

Toutefois, ce phénomène n'est pas propre à la France et même la production américaine ne serait pas sans reproche selon un rapport international¹⁹²⁷. Pourtant, aux Etats-Unis, le travail dans les abattoirs se fait à la chaîne et tous les animaux de la même espèce passent aux mêmes endroits pour les mêmes opérations d'habillage et le prélèvement des glandes y est fait par des ouvriers spécialisés. Par contre, en France, toutes les opérations d'habillage se font au même endroit, l'Echadoir, sauf pour le porc, et même s'il existe une Halle d'abattage, cela ne résout pas le problème car tous les animaux abattus aux mêmes endroits n'appartiennent pas aux mêmes propriétaires.

Cette inorganisation¹⁹²⁸ se traduit aussi au plan économique : enchères et tractations faussent le marché pour les organes où, comme pour **les ovaires**, la demande dépasse l'offre et certains bouchers peuvent traiter directement avec des fabricants qui font collecter les organes par leur propre personnel mais à des prix supérieurs à celui proposé par le ramasseur.

Quelques données économiques

On aura bien compris que, faute d'une organisation rationnelle, les laboratoires français doivent recourir à l'importation pour s'approvisionner en glandes.

Ainsi, en **1931**, l'ensemble des Maisons françaises auront mis en œuvre 800 T d'organes (congelés) importés contre seulement 200 T d'organes d'origine métropolitaine.

Quelques chiffres

La consommation d'hypophyses, d'ovaires et de thyroïdes est de 2 à 10 T/an selon les organes et une seule de ces Maisons aura consommé 2 618 kg d'organes par mois, essentiellement des foies, des rates et des rognons (Augereau, 1932, p.77).

-(b)- De l'organe à la poudre : des rendements faibles

¹⁹²⁴ C'est Augereau qui l'affirme.

¹⁹²⁵ Où sous-produits et organes sont trop souvent abandonnés sans profit pour personne.

¹⁹²⁶ Sur la situation économique de la France à cette période, on pourra consulter Sauvy (1984).

¹⁹²⁷ Intitulé « *Endocrin International Survey* » mais dont nous n'avons pas trouvé trace.

¹⁹²⁸ Voir supra.

Si le ramasseur d'organes est rémunéré selon le poids brut des glandes collectées, l'organe doit être épluché avant mise en œuvre et c'est le poids de la glande « utile » qui doit être retenu pour le calcul du rendement de « l'extraction » et les différences sont assez considérables (A. Choay cité in Augereau)

Tableau 29: Glandes, poids brut et poids net (Augereau, 1932)

Animal	Glande	Poids brut	Glandes épluchées (en g)
Bœuf	Pancréas	385	240
Bœuf	Surrénales	41	16
Vache	Ovaires	26	11

Quant au **rendement d'extraction** défini comme le rapport du poids de la glande desséchée/ poids net de la glande, il se situe entre 15 et 30 % mais seulement aux environs de 22 % pour l'hypophyse.

-(c)- Des améliorations indispensables

Dans l'ensemble, ces pratiques sont nuisibles et il conviendrait de rationaliser la collecte en appliquant les préconisations d'Augereau (p.55), que l'on peut résumer ainsi :

- d'une façon générale, le rôle des industriels dans l'organisation de la collecte des organes pour l'opothérapie doit être important et reconnu et des **mesures d'hygiène (plus) strictes** doivent être appliquées,
- pour éviter les contaminations microbiennes, faire établir un certificat médical approprié pour les ouvriers,
- mettre en place une « chaîne du froid » dans la collecte avec, p ex, le transport des organes dans des glacières fermées,
- pour la collecte du sang, prélèvement sur l'animal suspendu et non placé à terre, comme cela avait été proposé au *Conseil d'Hygiène de la Ville de Paris* qui n'a pas donné suite ...

Le constat est le même pour Tixier (1934) qui estime que le ramassage des organes devrait se faire dans des conditions d'hygiène strictement définies (asepsie, instruments stérilisés, chaîne du froid) et respectées ce qui n'est guère le cas¹⁹²⁹, et conduit les « fabricants de produits opothérapiques » à devoir s'installer à leurs propres frais et avec leurs propres personnels

dans l'enceinte d'un abattoir comme La Villette. Mais même dans ces conditions, il ne semble pas que l'on puisse obtenir des organes non contaminés en surface (Lajoinie, 1933). Aussi Augereau suggère-t-il à la « *Commission du Codex* » de se pencher sur la question.

I-4 Les aspects « matières » pour l'opothérapie de la seconde guerre mondiale aux années 1950

Après nous être intéressés aux aspects « matières » pour l'opothérapie depuis les années 1900 jusqu'au début de la seconde guerre mondiale, nous devons limiter nos développements et ne donnerons que quelques indications sur les évolutions observées jusqu'à la fin des années cinquante.

L'activité des abattoirs parisiens (La Villette et Vaugirard,) en 1939 en nombre de têtes abattus :

Gros bétail : 304 336, Veaux : 259 447, Moutons et Chèvres : 946 119, Porcs : 412 053, **Chevaux : 911** ce qui correspond à **172 643 173 kg** de viande de boucherie et de porc livrées à la consommation et à **1 958 805 kg** de viande et d'abats saisis¹⁹³⁰.

Dans ces conditions, on aurait pu récolter pour l'opothérapie (en kg) : testicules : **25 000**, ovaires 6 000, hypophyse : 1500, thymus : 150 000, thyroïdes : 10 000, rate : 150 000, pancréas : 100 000, surrénales : 20 000, mais Finez (1943) n'indique pas ce que cela représente par rapport aux besoins du marché ou aux importations.

A en croire un auteur comme Finez (1943), les nécessités de la guerre ont entraîné, avec l'introduction de la réfrigération, une nette amélioration de la collecte des organes pour l'opothérapie dans les abattoirs, du moins pour les organes qui n'ont pas d'usage alimentaire comme les glandes sexuelles, la thyroïde et les parathyroïdes¹⁹³¹, l'hypophyse, l'épiphyse, la prostate, le pancréas, le placenta, la moelle osseuse, la moelle épinière, les ganglions lymphatiques, les surrénales qui sont prélevés après éviscération, puis transférés par

¹⁹²⁹ L'Autorité administrative (la Préfecture de Police) peinant à définir ses règles et a fortiori à les faire appliquer.

¹⁹³⁰ Par les services compétents car non conforme pour un usage alimentaire, soit environ 13 %.

¹⁹³¹ Sur ces dernières glandes, voir Barrière (1945).

conteneurs isothermes avant d'être épluchés et dégraissés dans un local de ramassage par un personnel spécialisé opérant avec du matériel stérile¹⁹³², puis entreposés dans des chambres froides et expédiés pour y être traités dans le Laboratoire pharmaceutique qui les mettra en œuvre.

Mais, dans ces années de guerre où l'industrie pharmaceutique¹⁹³³ doit, aussi, faire face à une augmentation de la demande de médicaments opothérapiques, cette vision paraît bien optimiste comme le montre le constat des pharmaciens industriels André & Maurice Choay (1943)¹⁹³⁴ qui « parlent » d'expérience sur ces « *premiers temps de [...la] préparation* » de ces médicaments en abordant les points suivants :

-La récolte à l'abattoir : si les conditions du prélèvement des glandes à La Villette (avec ses échaudoirs et son personnel peu ou pas formé) ne semblent guère s'être améliorées, les aménagements du pavillon de « *La Boucherie Centrale des Hôpitaux* »¹⁹³⁵ à Vaugirard et Brancion méritent une mention spéciale pour leur adaptation à un travail industriel et son personnel professionnel. Reste que les bovins (quasiment seuls animaux utilisés) –sont toujours abattus à la masse, leurs centres nerveux détruits en introduisant le « *jonc* » dans le trou de la fracture, saignés, dépouillés et ouverts du pubis à la tête, puis les organes nobles comme le pancréas (250 g vont donner 250 Unités insuline)¹⁹³⁶ et autres (à l'exception de l'hypophyse) sont collectés selon la nouvelle réglementation en vigueur¹⁹³⁷. Par contre la récolte de l'hypophyse¹⁹³⁸ suppose une autre technique : la tête de la bête doit être ouverte selon le plan sagittal de manière à ne pas endommager la selle turcique (voir supra).

¹⁹³² Sur ce point, voir les observations de Lajoinie en annexe C.

¹⁹³³ Voir, p ex, Bonnemain, B., 2002.

¹⁹³⁴ Voir aussi, Choay, M. (1942). Sur André Choay (1891-1964), fils d'Eugène et père d'Henri, voir <http://www.shp-asso.org/index.php?PAGE=choay> (18/10/2012). Maurice Choay est sans doute le frère d'André.

¹⁹³⁵ Sur ce point, voir le lien :

https://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&cad=rja&uact=8&ved=0CCUQFjAB&url=http%3A%2F%2Fblogs.aphp.fr%2Fwp-content%2Fblogs.dir%2F113%2Ffiles%2F2013%2F04%2F26_boucherie-centrale.pdf&ei=isXnU_OQC6Ss0QWO74GIDQ&usq=AFQjCNFXVZc77ErtMuWIXd0xkna2dBGHkg

¹⁹³⁶ L'insuline comme l'ocytocine hypophysaire sont les deux médicaments reconnus indispensables parmi tous les médicaments opothérapiques à la fabrication desquels sont réservés les abats d'abattoirs ; voir LORMAND, Ch. Le ravitaillement en médicaments, *La Nature* [...] n° du 15/01/1942 pp 71-80. Sur Charles Lormand (1884-1960), voir WIBS. A propos du diabète, on pourra noter que certains préparent toujours une opothérapie pluriglandulaire pour soigner le diabète ! voir « Laboratoire L.P.O. » (1941) en annexe cité

¹⁹³⁷ Décret d'Octobre 1941 (Auteur). Ces réglementations sont en mettre en rapport avec le renforcement du contrôle du médicament mis en place par le régime de Vichy comme l'instauration d'un visa pharmaceutique en 1941. Voir Bonnemain, Chauveau (op. cit.).

¹⁹³⁸ Environ 2,40 g dont 0,40 pour le lobe postérieur soit 0,08 g de poudre (100 unités ocytociques).

Nos auteurs insistent également sur le respect des nouvelles prescriptions édictées concernant la « cueillette » des organes et leur transport jusqu'aux laboratoires dont les principales sont l'introduction de la congélation¹⁹³⁹ des glandes sur place et elle du contrôle vétérinaire¹⁹⁴⁰.

Pour résumer, il apparaît que l'industrie opothérapique ne pourra se développer sans «une mise à niveau » des pratiques opératoires dans les abattoirs avec comme points principaux :

- stabilisation des glandes à sécrétion interne par le froid, sauf exception,
- rationalisation des centres d'abattage
- contrôles rigoureux à tous les niveaux.

Mais ces prescriptions peinent à être appliquées et vingt ans après, Jésupret (1967) ne manquera de faire remarquer que la France doit continuer à importer la moitié de ses besoins sous forme de glandes congelées, faute d'avoir pu ou voulu mettre en place un système de collecte annexé à la chaîne d'abattage.

¹⁹³⁹ La congélation est prévue à -15 °C. mais faute de moyens techniques, on tolère - 5 °C.(Finez,1943). Sur la congélation des organes et les techniques afférentes, voir l'item « Piot, 1987 » en annexe citée. ; aussi Bernard (1951). Sur l'histoire du froid, voir Thévenot (1978).

¹⁹⁴⁰ Arrêté préfectoral d'Août 1942 (auteur). De fait, ces prescriptions résumées en annexe C, sous l'item « Choay, 1943 » sont les conséquences de la loi sur les « *extrait opothérapique* » du 8 octobre 1940 et de l'arrêté du 25 octobre 1941 qui consacre aussi ce dernier syntagme. (Finez, 1943).

II- Les pharmaciens et leurs produits

Comme on l'a vu, depuis l'époque héroïque de Brown-Séguard, les pharmaciens se sont emparés de la nouvelle thérapeutique glandulaire pour proposer toutes sortes de spécialités gla sous différentes formes galéniques, en accordant, le plus souvent, les revendications thérapeutiques sur les dernières publications médicales (ou autres) dont le nombre «explose»¹⁹⁴¹ et en enjolivant les effets thérapeutiques, parfois au-delà de toute mesure¹⁹⁴².

Comme a pu le voir dans ce qui précède, pratiquement toutes les glandes et un certain nombre de tissus ou d'organes ont donné lieu à une exploitation pharmaceutique soit sous forme de produit monoglandulaire soit, par la suite, d'association, polyglandulaire, ce qui multiplie le nombre de combinaison comme on peut s'en rendre compte avec les ouvrages de Badreau (1937) ou de Fournier Frères (1936). Rapides quand il s'agit d'incorporer à leurs catalogues de nouveaux produits¹⁹⁴³ ou de nouvelles revendications thérapeutiques, les pharmaciens, pas plus d'ailleurs que les médecins, ne semblent guère préoccupés de faire le ménage et, de fait, les listes de produits n'évoluent guère. Quarante après, la liste des glandes récupérables pour l'opothérapie publiée par Jesupret (1967) ne diffère guère de celle figurant in Cerbelaud (1920). Mais si les extraits glandulaires ont la vie dure, il y a quand même quelques nouveautés (parfois éphémères) comme nous le verrons.

Certes les ouvrages que nous venons de citer ne constitue qu'une faible partie de la littérature consacrée à la pharmacie opothérapique, mais comme l'illustre le cas du taxol, peu de pharmaciens distinguent clairement les médicaments opothérapiques des autres, c'est pour cela qu'il n'est guère possible, entre autres, d'estimer la part de cette médication dans la production plus qu'abondante de l'époque ni même la part d'une médication comme la thyroïdothérapie dans l'ensemble. Aussi, malgré leurs évidentes limites, devons-nous nous limiter à ces fastidieux inventaires.

¹⁹⁴¹ Ainsi, en 1932, un auteur russe a-t-il recensé 2091 ouvrages dont 294 pour la seule année **1926** (cité par Augereau) et il n'est que de consulter les ouvrages de Laroche ou de Léopold-Lévi pour mesurer le nombre d'auteurs de travaux cités mais pratiquement jamais référencés.

¹⁹⁴² Sur ce sujet, voir le cas du Laboratoire L. P. O. en ANNEXE C.

¹⁹⁴³ Sur ce sujet voir le cas de l'Angioxyl du Laboratoires des Proxtyases en annexe citée.

Les difficultés du recensement des produits opothérapeutiques : le cas du taxol¹⁹⁴⁴

Cet « encart » du « Laboratoire de Biochimie Appliquée à Paris (17) »¹⁹⁴⁵ invoque deux citations de médecins sans doute influents, mais dont rien n'est dit, qui condamnent l'usage du purgatif et du laxatif dans la constipation dont le mécanisme est expliqué par l'auteur anonyme en insistant sur le lien avec l'absence d'eau, des dysfonctionnements glandulaires du foie et des annexes du tube digestif et de l'auto-intoxication due aux sécrétions des germes pathogènes de l'intestin.

Le dit « taxol » est composé d'extrait total de glandes de l'intestin d'extrait biliaire, d'agar agar (qui apporte l'humidité) et de ferments lactiques (antagonistes, cf. ci-dessus) et remédie, par ses ingrédients judicieusement sélectionnés, à ces dysfonctionnements : c'est donc « *un rééducateur physiologique de l'intestin [...] dont l'emploi ne crée pas d'accoutumance* ».

Ce qu'il faut remarquer ici, c'est que si la « logique » de ce médicament correspond bien aux principes de l'opothérapie – ou plutôt à celui d'une polypharmacie opothérapeutique, rien dans la dénomination ne le rappelle et il faut donc dépouiller la notice pour le savoir, ce qui explique la difficulté à repérer les produits opothérapeutiques dans les listes de médicaments que l'on peut trouver dans les répertoires de médicaments.

II-1- les années 1920-1940

II-1-1 Opothérapie glandulaire

La liste commentée d'extraits glandulaires et tissulaires (ainsi que quelques produits spécifiques comme ceux tirés de la thyroïde) publiée par Cerbelaud (1920) montre que si la plupart des glandes à sécrétions internes donne lieu à une production opothérapeutique, celle-ci est essentiellement conditionnée sous forme de liquide à injecter (sauf la thyroïde qui est déconseillée) la forme orale, se limitant à l'ovaire et à la thyroïde¹⁹⁴⁶.

¹⁹⁴⁴ Ce terme sert à désigner actuellement un anti-cancéreux tiré de l'if

¹⁹⁴⁵ L'encart est, de fait, une feuille volante trouvée dans l'exemplaire que nous consultons de l'opus de Cerbelaud. Ce Laboratoire est sans doute une filiale du Laboratoire H. Carrion, inscrite comme membre bienfaiteur de la SHP, en 1933, voir le lien :

http://www.persee.fr/web/revues/home/prescript/article/pharm_0035-2349_1931_num_19_76_11587 (03/12).

¹⁹⁴⁶ Voir item « Cerbelaud, 1929 en ANNEXE C.

Pour ce type de « liquide », Cerbelaud considère que tous les modes de préparation sont identiques à celui décrit ci-dessus, alors que pour les granulés X ou l'élixir Y la préparation est décrite, d'où les procès que lui font les fabricants mécontents de voir dévoiler la composition de leurs « remèdes secrets ».

A l'inverse, un pharmacien industriel comme Richard (1923) favorise les spécialités « orales » pour pratiquement toutes les glandes endocrines (et quelques produits comme la bile ou le sérum) qui sont plus facile à administrer mais surtout, propose toute une série de médicaments associant divers glandes (« orthocrines »)¹⁹⁴⁷ - prenant ainsi, en compte les liens interglandulaires mis au jour par les expérimentateurs – que le médecin doit, toutefois, mettre en œuvre avec prudence (Laroche, 1925), d'autant que ce type de formulation pré-établie est contesté (voir supra).

Dans les années 1930, les pharmaciens industriels comme Badreau (1937) ou des firmes industrielles comme Fournier frères (1936) continuent d'intégrer dans leurs productions les nouvelles données de l'endocrinologie comme les fonctions des lobes hypophysaires, l'isolement de l'insuline (ou d'autres principes pancréatiques moins connue) et des hormones sexuelles, la découverte de nouvelles méthodes thérapeutiques comme celle de (Whipple (Fournier frères), tout en continuant à proposer les produits anciens (pepsines, peptones, sang et dérivés) ou des formulations polyglandulaires (« Orthocrines » (Richard) ; « Endocrisines » chez Fournier frères)¹⁹⁴⁸.

II-1-2 Les médicaments « non glandulaires »

Dans le même temps que l'organothérapie, se développent des médications apparentées comme les médications microbiennes (sérum, vaccins) ou mettant en œuvre des diastases (enzymes) le plus souvent d'origine animale que l'on peut qualifier de médicaments biologiques.

II-1-2-A Les thérapeutiques d'origine microbienne

Ces techniques thérapeutiques visent à « *conférer à l'organisme humain une immunité contre un microbe pathogène déterminé* » (Cerbelaud, 1920, p.1264) et concernent :

-La vaccinothérapie : pratiquée à titre préventif ou en cas d'épidémie, en complément d'une sérothérapie, la vaccinothérapie¹⁹⁴⁹ qui -au contraire de la sérothérapie- est une thérapeutique active, permet d'obtenir une immunité durable. A la suite des travaux de Sir Almroth Wright,

¹⁹⁴⁷ Voir tableaux « Richard, 1923, ax » en annexe citée.

¹⁹⁴⁸ Sur tous ces produits, voir les tableaux item Badreau (1937 ax) et Fournier frères (1936, ax)

¹⁹⁴⁹ Sur l'histoire de ces médications, voir les travaux d'A. M. Moulin (1996), Bazin (2008). Sur l'Institut Pasteur, voir Morange (1991).

en particulier sur les opsonines¹⁹⁵⁰, cette méthode peut être étendue à des traitements curatifs à base de produits tels que les « *Stock-vaccins* » (microbes isolés disponibles en laboratoire) ou les « *Vaccins-autogènes* » (microbes prélevés sur la lésion du patient à traiter)¹⁹⁵¹.

-Sérothérapie et sérums : « *préparés avec le plus grand soin par l'Institut Pasteur* », ces sérums, chauffés pour éviter les réactions anaphylactiques¹⁹⁵², sont rigoureusement titrés¹⁹⁵³, identiques dans leurs effets et conservent leurs propriétés pendant un an.

Outre ces sérums liquides présentés en flacons, l'Institut commercialise des tubes de sérums desséchés, qui se conservent indéfiniment et sont à diluer avec de l'eau distillée ou même simplement bouillie avant emploi¹⁹⁵⁴.

-La toxinothérapie vise à immuniser l'organisme au moyen de toxines microbiennes provenant soit de l'organisme animal soit de milieux de cultures appropriés.

Comme pour les vaccins, l'injection d'une toxine plus ou moins atténuée à un animal sain provoque l'apparition dans le sérum d'antitoxines qui peuvent avoir un rôle préventif et/ou curatif. L'animal injecté acquiert une immunité active comme dans le cas de la vaccinothérapie mais si son sérum devient également préventif et/ou curatif, les propriétés antitoxiques qu'il confère en cas d'injection à un second organisme sont passives et de courte durée mais cette technique qui concerne surtout la lèpre¹⁹⁵⁵ et la tuberculose¹⁹⁵⁶, reste, à cause des propriétés extrêmement toxiques de certaines toxines¹⁹⁵⁷, très délicate à mettre en œuvre.

¹⁹⁵⁰ Facteur sérique augmentant l'action des phagocytes chez l'animal immunisé : sur ce sujet voir Gohau, G., « le soi et le non soi », *Aster*, 1990, n° 10, INRP, Lyon (en ligne), aussi Gautier, R., « *les opsonines et la thérapeutique opsonisante par les vaccins de Wright* » Paris, J. B. Ballière (1913). Sur Wright, microbiologiste anglais d'origine irlandaise (1861-1947), voir BC1963.

¹⁹⁵¹ Cette dernière technique était encore utilisée dans les années 1950 et encore de nos jours en médecine vétérinaire (http://www.agrireseau.qc.ca/porc/documents/CLAUDIA_GAGNE_08.pdf) (13/08/14). Les vaccins, alors, disponibles sont listés sous « Cerbelaud, 1920 » en annexe C.

¹⁹⁵² Des précautions sont néanmoins à prendre chez le sujet âgé ou réinjecté. Selon l'auteur, les accidents sont nettement plus fréquents en Allemagne : c'est la « maladie des sérums ».

¹⁹⁵³ Sur ces techniques, voir p. ex. Ramon, G., « sur une technique de titrage in vitro [...] » *CRSB*, 1920 XXX.

¹⁹⁵⁴ Les nombreux sérums alors disponibles sont listés sous « Cerbelaud, 1920 » en annexe citée.

¹⁹⁵⁵ **Lépre:** de Beurmann (en Birmanie et Paris) prétend avoir retiré de cultures du bacille de Hansen, une toxine, la « Léproline de Rost » tandis que Deycke aurait isolé une autre toxine, la Nastine, de celle d'un bacille voisin mais ce dernier traitement est discuté. Voir Rost, E. R. : « ON THE PATHOLOGY AND TREATMENT OF LEPROSY », *BMJ*. 1905 February 11; 1(2302): 294–296. Sur la Nastine, voir Brinckerhoff, Walter B. et al. « *Studies Upon Leprosy* » Government Printing Office; Washington, DC; 1909. Sur Georg Deycke (1865-1938), voir WBIS.

¹⁹⁵⁶ **Tuberculose :** si l'échec retentissant de la tuberculine de Koch (inefficace ou pire favorisant l'infection), a conduit à l'abandon de la tuberculinothérapie, cette méthode semble connaître un certain renouveau car elles pourraient constituer un « *traitement adjuvant complémentaire [...à] la cure d'air et de lumière, au régime alimentaire [...et à] l'antisepsie des bronches et du sang* » qui constitue le lot du tuberculeux durant son traitement de « *plusieurs mois à un an [...car] on ne guérit de la tuberculose en un mois ou deux comme l'indiquent des réclames mensongères* » mais, en réalité, « *les tuberculines constituent de merveilleux réactifs pour dépister* » les tuberculoses naissantes ou peu apparentes (Cerbelaud), comme c'est encore le cas de nos jours. Sur Robert Koch (1843-1910), Prix Nobel 1905, voir BC1963 ; aussi GAUDILLIÈRE, Jean-Paul,

La place de l'opothérapie dans l'arsenal thérapeutique au tournant des années 1920

A la lecture du monumental ouvrage de Cerbelaud, on peut mesurer la place somme toute modeste qu'occupe l'opothérapie et les médicaments d'origine animale dans la foulitude des produit médicamenteux utilisés en thérapeutique à la fin des années 1910. L'auteur met clairement le doigt sur les lacunes de la fabrication et de la réglementation afférentes.

Comme nous l'avons déjà souligné, l'endocrinologie est encore une science balbutiante et on ne peut être surpris du manque de « cohérence » des produits proposés dans ce cadre car il en est de même pour la plupart des autres produits proposés aux praticiens pour qui la médecine reste un art qui sans doute, permet de faire feu de tout bois

II-1-2-B Produits « animaux » divers

Parmi les produits d'origine animale utilisés en thérapeutique à l'époque, on peut signaler :

-les sérums (non microbiens) naturels et purs d'origine humaine (auto-injection du sang veineux)¹⁹⁵⁸ ou animale comme le sérum de veine rénale de chèvre (traitement de l'urémie ou l'éclampsie consécutifs aux néphrites) proposé par un certain « Tessier »¹⁹⁵⁹ ou celui de veine pancréatique (traitement la glycosurie du diabète)¹⁹⁶⁰ proposé par Paul Carnot et Baufle¹⁹⁶¹ en accord avec « les critères de Gley » sur les sécrétions internes (voir partie A)

-les sérums provenant d'animaux éthyroïdés ou en cytopoïèse comme l'Hémostyl (obtenu par saignée de lapins puis de chevaux), lancé, en 1911 par G. Roussel¹⁹⁶²,

-les peptones (et dérivés) résultant de la digestion de viande (de bœuf et/ou surtout de cheval, moins cher) ou de gélatine par des « diastases » comme la pepsine ou le suc pancréatique¹⁹⁶³,

Christoph Gradmann, Krankheit im Labor. Robert Koch und die medizinische Bakteriologie, *Annales. Histoire, Sciences sociales*. Editions Armand Colin, 2007. p. 469-471.

¹⁹⁵⁷ Quelques centièmes de mg de toxine tétanique suffisent à tuer un homme (Cerbelaud). La toxicité de la toxique botulique est la plus élevée connue : la dose létale chez l'homme est de 0,1 µg par voie orale, de 0,1ng par voie parentérale in Debord, T., « les armes biologiques », *Topique*, 2002, n° 8, p 93, L'esprit du temps, Le Bouscat (en ligne).

¹⁹⁵⁸ Voir Ravaut, P., « Essai sur l'autohématothérapie dans les dermatoses », *Ann. de Derm. Syph.*, 1913.

¹⁹⁵⁹ Qui se réclame de l'Institut Pasteur de Lyon (Cerbelaud). Il s'agit sans doute de Joseph Teissier (1851-1926, BIUS), Pr. de médecine à Lyon (voir supra).

¹⁹⁶⁰ On sait que l'insuline est effectivement libérée dans la veine pancréatique, ce qui est un des critères posés par E. Gley pour caractériser la sécrétion interne (voir supra).

¹⁹⁶¹ Il peut s'agir de Paul Baufle (1855-1946), auteur de plusieurs ouvrages de médecine.

¹⁹⁶² Qui fréquente, à l'époque, le laboratoire de Paul Carnot à l'hôpital Broussais où l'on travaille sur l'hématopoïèse (voir Carnot, P. et Deflandre, Cl. 1906) et co-fondera, en 1920, «L'Institut de Sérothérapie hémopoïétique (ISH)» (encore en activité en 1992) à l'origine de la « saga » Roussel (Voir Blondeau, 1992). Sur Gaston Roussel (1877-1947), voir le site de la SHP.

¹⁹⁶³ Ces peptones sont définis par Cerbelaud (op cité, p.612) comme « les dérivés ultimes de la digestion des albuminoïdes par la pepsine ou le suc pancréatique ».

sont commercialisées par des firmes ou sous des noms de marque¹⁹⁶⁴ plus ou moins connues comme Corneli(s), Byla, Carnigène, Chapoteaut ou Catillon¹⁹⁶⁵ et « *sont utilisées avec succès pour l'alimentation des malades [...et] se prennent aussi bien par voie orale que par voie rectale* ». Ces peptones peuvent également être transformées en dérivés bromés, iodés, ferriques, ferro-manganiques, manganiques, hydrargyriques dont le mode de préparation (comme celui des peptones) et les applications thérapeutiques sont également évoqués par Cerbelaud (1920).

-Les bouillons lactiques et produits dérivés du lait : à la suite des travaux de Duclaux (à l'Institut Pasteur) sur l'importance de la « *digestion bactérienne* », le Dr Henry Tissier a « *vulgarisé en France l'emploi des bouillons lactiques dans la plupart des affections intestinales [... qui ont] une très grande vogue depuis quelques mois* » (Cerbelaud, p.65). Ces bouillons¹⁹⁶⁶, associant en leur sein des bacilles lactiques « *en symbiose avec le bacillus bifidus*¹⁹⁶⁷ », sont administrés au patient, pour réduire la prolifération du bacille pathogène (tuberculose, typhus, tétanos) et par là, les symptômes de la maladie. Cette bactériothérapie¹⁹⁶⁸ n'a pas répondu aux attentes de ses promoteurs (Cerbelaud, op cité, p.65) mais perdurera en thérapeutique vétérinaire au moins jusque dans les années 1970¹⁹⁶⁹.

-Vins médicamenteux : sur la trentaine recensée, seuls quelques-uns contiennent des produits d'origine animale, le vin d'hémoglobine Deschiens, vin de peptones Chapoteaut, Vin de viande phosphatée (Vial)¹⁹⁷⁰.

¹⁹⁶⁴ Le fabricant « princeps » peut aussi vendre des produits qu'il a rachetés à un confrère, on peut se référer p. ex., aux tableaux des firmes présentes aux Expositions Universelles (voir supra).

¹⁹⁶⁵ La Peptone Cornelis est cité in : Braun, Antoine : « *Précis des marques: loi uniforme Benelux, droit belge, droit international ...* », éditions Larcier, 2004. La peptone Carnigène Donnée comme équivalent à la Peptone Corneli, voir http://books.google.fr/books?id=A8FXAAAAMAAJ&q=carnig%C3%A8ne&dq=carnig%C3%A8ne&hl=fr&sa=X&ei=Gaj4T6SrE8nJ0QWW_bSABw&ved=0CDkQ6AEwAQ (01/07/12). La peptone Chapoteaut est mentionnée : in « *Gazette hebdomadaire de médecine et de chirurgie*» 1889, série 2, tome 26, p 202. Cette dernière est également connue depuis 1880, voir : Catillon, A., « *Des Peptones au point de vue thérapeutique* », Paris : O. Doin, 1880. On peut donc supposer que la concurrence était vive sur ce « créneau ».

¹⁹⁶⁶ Dont il existe « *de nombreuses marques* », qui ont à peu près toutes les mêmes formules, la référence étant « *le bouillon lactique Fournier* » (Cerbelaud, p.67), du nom du Laboratoire fondé en coll. par Eugène Fournier (droguiste) et existant encore aujourd'hui. (Voir Blondeau, 1994 et Wikipedia). Sur les préparations, mode d'emploi et précautions d'usage de ces produits ainsi que ceux des laits fermentés, voir Cerbelaud (1920).

¹⁹⁶⁷ Bacille isolé par H. Tissier (1866-1926) à l'Institut Pasteur. Un lyophilisat de ce bacille est encore commercialisé de nos jours, comme traitement d'appoint dans les diarrhées, voir <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct032084.pdf>

¹⁹⁶⁸ Sur cette thérapie à la fin des années 20, début des années 30, voir les publications de Fournier, A., « *Microbes [...] et ferments lactiques. Aperçu sur la bactériothérapie lactique* » *Le lait*, 1930, vol 10, pp 878-887 et 1137-45 (en ligne) ou Delbove (1932)

¹⁹⁶⁹ Voir : GROS, M et THIEULIN, G., « *Flore de remplacement et bactériothérapie lactique en médecine vétérinaire* », le Lait, 1970, vol. 50, pp 141-153 (en ligne).

¹⁹⁷⁰ Sur les Laboratoires Deschiens et Edmond Deschiens, (1880-1957), voir le site de la SHP. Sur la « *Maison Vial*, voir Vial, J. « *Notice sur le vin de Vial au quina : suc de viande et lacto-phosphate de chaux* », Macon,

Enfin, des produits anciens comme les extraits biliaires, les pepsines et pancréatines restent commercialisés (Pron, 1920 ; Cerbelaud, op cité, p 650 ; Badreau 1937).

Ainsi à côté d'une opothérapie glandulaire (mono et polyglandulaire¹⁹⁷¹) qui reste très présente et innove (insuline et autres hormone)¹⁹⁷², apparaît une opothérapie « non conventionnelle » à base de sérums, de dérivés de viande (peptones) - mais dont les innovations n'ont guère perduré (hémocrinothérapie, bouillons lactiques) - qui permet de traiter, sans doute à moindre coût (lait), des affections moins spécifiques mais plus répandues que celles relevant de l'opothérapie glandulaire ou de « soutenir » les convalescents dans leur lutte contre la maladie à défaut de traitements réellement efficaces.

II-2- Des années 1940 aux années 1990

L'héparine : une opothérapie rescapée au XXIème siècle

On rappellera ici que le poumon mais surtout la muqueuse intestinale de bœuf et de porc servent à préparer un anticoagulant apprécié : la famille des héparines¹⁹⁷³ qui a donné lieu à de nombreux travaux dont une brève chronologie serait

-Découverte de l'Héparine en 1922 par Jay McLean dans les laboratoires Howell.

-Premiers Essais Cliniques en 1937.

-En 1978 Jean Choay¹⁹⁷⁴ commence ses études sur l'héparine, en cherchant avec son équipe un dérivé complètement synthétique.

-En 1983 Synthèse d'un premier Pentasaccharide.

Mais ce produit de synthèse n'a pas connu les développements industriels attendus par ses promoteurs (note personnelle) et c'est le produit d'extraction, souvent dépolymérisé qui continue à être utilisé comme antithrombotique (voir Buisson, 2010, Sahakian, 2013).

Protai frères, 1885. Pour une indication sur la pharmacie J. Vial voir :

http://www.persee.fr/web/revues/home/prescript/article/pharm_0035-2349_1977_num_65_233_1759 (01/03/12)

¹⁹⁷¹ Voir « Laboratoire L.P.O. » en annexe citée.

¹⁹⁷² Sur les nouveaux médicaments des années 1930, voir : « Lian, 1931, ax » en annexe citée.

¹⁹⁷³ Voir : « **Héparine: Découverte et synthèse** », fichier <http://campus2.univ-lille2.fr/claroline/backends/download.php?url=LOZPTkRBUEFSSU5VWF9BUklYVEEucHB0&cidReset=true&cidReq=DDMED> (15/10/2012). Voir aussi, Duclos (1984). Sur la sécurité sanitaire, voir, entre autres, Pasca, Elena, Dossier scientifique, 2010, http://sciences.o2switch.net/IMG/pdf/Dossier_Scientifique_J_Poirier.pdf.

¹⁹⁷⁴ Sur J. McLean, voir l'article anonyme: "JAY McLEAN (1890-1957) DISCOVERER OF HEPARIN", *JAMA*. 1967; 201 (10):770. Sur J. Choay, voir Guyotjeannin, M. C., « Jean Choay (1923-1993) », *Ann. Pharm. Fr.*, 1993, 51(3), 167-9.

II-2-1 Les décennies 1940-1950

Au début des années 1940, plusieurs auteurs se sont intéressés à l'opothérapie en tant que pratique thérapeutique, ce qui nous permet de préciser un certain nombre de points : ainsi, dans leur traité sur « *les médicaments biologiques* », A. Astruc et J. Ginoux¹⁹⁷⁵ (1942) insistent sur la parenté entre les médicaments à base d'hormones, de vitamines ou d'enzymes qui sont, en effet, **des biocatalyseurs** « *indispensables à l'accomplissement des réactions chimiques qui sont le fondement de la vie* »¹⁹⁷⁶, « principes » que l'on peut rapprocher des toxines bactériennes des sérums et vaccins. Reste que si, depuis 1937, il existe des comprimés d'hormones, de nombreux praticiens préfèrent rester fidèles à l'opothérapie qui est à l'hormonothérapie ce que la tisane est à l'alcaloïde et ce même si la glande ne contient qu'une quantité réduite de substances actives par rapport à celles qui circulent dans le sang (Astruc, 1942). Néanmoins, si l'inventaire que dressent nos auteurs de la médication opothérapique ne diffère guère de celui des décennies précédentes, on doit noter la montée en puissance de la « vitaminothérapie » et de celle des hormones (pourtant ignorées du Codex de 1937), en particulier de celles retirées des lobes hypophysaires comme le souligne, aussi, l'ouvrage de Guillaume (1942), et ce malgré le coût très élevé des hypophyses¹⁹⁷⁷.

Fort de son implication personnelle (et familiale) dans le champ de l'opothérapie, comme le montre ses éminents travaux sur le pancréas¹⁹⁷⁸ et l'insuline (1926) ou ses propositions, plus modestes, pour une collecte rationnelle des organes¹⁹⁷⁹, André Choay (1942) pointe, lui, une faiblesse congénitale de la « médication endocrinienne » à savoir les teneurs dérisoires en

¹⁹⁷⁵ Albert Astruc (1875-1956) est Dr. en Pharmacie.

¹⁹⁷⁶ Citation (non référencée) attribuée à Polonovski par les auteurs Il s'agit, sans doute, de Michel Polonovski (1889-1954) qui isola la centropnéine - « Hormone stimulant la respiration » (*Lar. méd.* 1970) [cité sur le site CNRTL] - du pancréas (BC1963, p 765). Sur ce point voir : Vanlerenberghe, J., Robelet, A., Action de la vagotonine et de la centropnéine sur le bronchospasme histaminique chez le cobaye, *C. R. Soc. Biol.* 1953; **147**(1): 310-311.

¹⁹⁷⁷ Voir les tableaux « Guillaume, 1942 ax » en ANNEXE C. Concernant l'hypophyse, en 1938, les prix de vente aux laboratoires variaient de 3200 F/kg (1800 €) pour le lobe postérieur à 5200 F/kg (2980 €) pour l'antérieur, alors que l'hypophyse entière se négociait à 4000 F/kg (2290 €) (Guillaume, 1942).

¹⁹⁷⁸ L'insuline, retirée du pancréas de bœuf, de cheval ou de porc, occupe toujours le devant de la scène bien que selon des auteurs comme Goris & Liot (1939), celle de poisson soit 20 à 30 fois plus active mais le procédé d'isolement n'est pas industrialisable, aussi, dans ces années 1940, la récolte des pancréas est-elle strictement encadrée (Journal Officiel du 2/11/1940) : la glande collectée dans des conditions définies (Directive parue en 1941), est strictement réservée aux établissements agréés (loi du 14/01/34) qui achètent la production sur la base de 18 F/kg (7 €) de pancréas épluchés et congelés à -15 ° C (Guillaume 1942). Voir aussi Goris, Albert & Liot, André, *Pharmacie galénique*, Coulommiers, Paris, impr. Brodard et Taupin ; Paris, Masson, 1939. (24 janvier.) 2 vol, XVI-1.920 p.

¹⁹⁷⁹ Voir « Choay, 1943 », en annexe citée.

véritable principes actifs des glandes utilisées¹⁹⁸⁰. Ainsi, lorsqu'un médecin prescrit 30 cachets à 5 cg de poudre de parathyroïdes, cela représente l'abattage de 100 chevaux, et celle de propionate de testostérone d'origine extractive¹⁹⁸¹ à un seul patient prostatique nécessite, pour un seul mois, la collecte de plusieurs tonnes de testicules !

On voit bien, ici, que ce qui était éventuellement concevable à une époque où non seulement les chevaux réformés n'étaient pas rares mais où seuls de rares et riches patients sollicitaient un tel traitement ne l'est absolument plus si le cheval est rarissime et les « clients » nombreux, informés et pouvant bénéficier, parfois, d'une prise en charge financière de leurs frais médicaux et en plus en tant de guerre !

Sans préjuger des conclusions de notre propre travail, on voit bien que la vraie faiblesse thérapeutique de l'opothérapie face à l'hormonothérapie résulte des quantités infimes de principes même très actifs qu'elle permet d'administrer aux patients (Choay, 1942).

Par la suite, pendant une vingtaine d'années voire plus, l'opothérapie semble être sortie du champ de vision des auteurs pour être considérée comme une thérapeutique comme une autre : ainsi dans les années 1950, Serran (1952) présente les hormones (titre de son livre) dans leurs liens avec les maladies (couple : diabète-insuline ou relation hormones-cancer) ou dans leurs fonctions de « régulateurs » ou de « régisseurs » des fonctions physiologiques normales (vie sexuelle) ou pathologiques comme le « Stress »¹⁹⁸² ou les « *Maladies de civilisation* » (hypertension artérielle et ulcères gastro-intestinaux) avant d'aborder les perspectives nouvelles offertes par l'hormonothérapie –traitement par des hormones pures¹⁹⁸³ - qui se différencie nettement de l'opothérapie à base d'extraits glandulaires bruts qui n'est guère étudiée.

De son côté, Bossuat (1986) insiste sur le rôle des biologistes et biochimistes qui se consacrent, dans les années 1940-1950, à l'étude des hormones, aidés en cela par

¹⁹⁸⁰ Voir le tableau « Choay, 1942 » en annexe citée. Choay fait bien remarquer que malgré la diffusion, depuis le début du XXème siècle, de centaines de milliers de publicité par les fabricants, les renseignements sur les teneurs en principes actifs ne sont jamais rassemblés dans une publication accessible; c'est tout l'intérêt de celle qu'il présente ici, car Choay a pris la peine de vérifier que les données de la littérature étaient corroborées par ses observations personnelles.

¹⁹⁸¹ On notera que Choay parle de produit d'origine extractive et non de « produit naturel ».

¹⁹⁸² Les travaux de Hans Selye (1907–1982) - inventeur du concept « *Syndrome général d'adaptation* » - ont montré comment les hormones corticosurrénales sont mises en circulation lors d'agressions violentes de l'organisme. Sur ce point voir BC1963.

¹⁹⁸³ Que l'on peut administrer directement par implantation sous-cutanée de « Pellets », petits comprimés destinés à être implantés sous la peau, après une petite incision, afin de permettre une résorption très lente du principe actif et notamment d'hormone.

l'introduction et la mise au point de techniques analytiques performantes et plus adaptées à la nature de ces produits comme l'électrophorèse et la chromatographie. Toutefois, les formules chimiques complètes n'étant pas toujours établies et la synthèse pas forcément accessible en l'état de l'art, les extraits glandulaires ou tissulaires sont toujours utilisés même pour des productions industrielles mais avec des matériaux sources qui ne sont pas forcément ceux à l'origine de la sécrétion hormonale comme, p ex, les hormones hypophysaires extraites de l'urine ou du sérum d'animaux gravides ou de l'héparine, extraite des poumons de bovins ou d'ovins.

Opothérapie et industrie pharmaceutique

Sur les plans industriel et économique, « l'opothérapie » n'a qu'une présence anecdotique : ainsi, dans son étude sur « *l'industrie des produits pharmaceutiques en région parisienne* », Laurent (1958)¹⁹⁸⁴ limite les productions pharmaceutiques « d'avant-garde » à celles de sulfamides et de bio-médicaments comme les antibiotiques¹⁹⁸⁵ alors que l'opothérapie n'est mentionnée que pour ses besoins « considérables » en poumons (sic) et surtout en glandes nécessitant le recours aux importations de l'hémisphère sud alors que ceux concernant la sérothérapie semblent satisfaits par la production nationale en particulier celle de l'Institut Pasteur à Garches¹⁹⁸⁶. De même, Mentzer (1959) signale, entre autres produits obtenus industriellement par fermentation : les hormones stéroïdes¹⁹⁸⁷, les vitamines, les acides aminés ou des hormones de croissance végétales (gibberellines, MI1989), indiquant par là que nombre de médicaments directement tirés de glandes ou de tissus animaux sont désormais obtenus par d'autres voies.

II-2-2 Les décennies 1960-1980

Dans les années 1960, un certain nombre de pharmaciens, inquiets du manque d'intérêt pour l'opothérapie, vont lancer ou relancer certaines spécialités en les présentant comme des

¹⁹⁸⁴ Cet article, attribué à Laurent, n'est pas signé. Voir aussi sa thèse : LAURENT, Jean, *La pharmacie en France: étude de géographie économique*, Bar-le-Duc: [sn], 1960.

¹⁹⁸⁵ En 1957, on enregistrait 1580 Laboratoires (823 dans l'ancienne Seine) dont 109 Laboratoires (dont 36 pour l'ex Seine) revendiquaient une « activité » biologique.

¹⁹⁸⁶ Soit 30 à 35 000 litres de sérums par an pour 500 chevaux (auteur). L'autre « grand » du vaccin, est, on le sait, l'Institut Mérieux à Lyon (Voir Blondeau, 1992) aujourd'hui aussi intégré à Sanofi-Aventis). Sur Charles Mérieux (1907-2001), voir p ex le lien : <http://www.liberation.fr/societe/0101361106-charles-merieux-le-roi-des-vaccins-s-est-eteint> (18/09/14).

¹⁹⁸⁷ Pour des réactions de déshydrogénation ou d'hydroxylation.

médications naturelles : ainsi, pour le traitement d'affections comme l'ostéoporose, l'ostéomalacie ou l'arthrose qui touchent l'appareil ostéo-articulaire (os, cartilages, moelle osseuse), des Laboratoires comme Robapharm¹⁹⁸⁸ déposent des demandes d'autorisations pour deux médicaments « ophothérapeutiques » : l'**Ossopan®**, « *extraits total d'os* », en 1957-1964 (comprimés ou granulés, dosés à 600 mg) et en **1962**, un médicament injectable - le **Rumalon®** - à base d'extraits de cartilage et de moelle osseuse dont les études cliniques¹⁹⁸⁹ montrent que l'on peut considérer l'ophothérapie comme « *une méthode active et fiable pour élargir l'arsenal thérapeutique* » (Piot, 1987).

Dans le même ordre d'idée, on peut noter, le lancement, en 1969, par les Laboratoires Laroche-Navaron¹⁹⁹⁰ d'un « bio-médicament » contre l'asthénie, le Surelen®, à base d'extrait total de glandes cortico-surrénales et de vitamines « naturelles » dans la bonne tradition de la polypharmacie française (Bonnevalle, 1990)¹⁹⁹¹ ou encore, à une date non précisée, par les Laboratoires Dexo d'un autre anti-asthénique (qui disparaîtra assez vite semble-t-il) l'Hématon® (Dexo, 1991)¹⁹⁹² mais, bien entendu, ces quelques tentatives n'empêcheront pas le déclin inexorable de l'organothérapie, du moins en médecine allopathique.

Le naturel et l'artificiel en ophothérapie

Initiateurs de techniques novatrices pour la préparation d'extraits glandulaires, les

¹⁹⁸⁸ Aujourd'hui Laboratoires Pierre Fabre (Pierre Fabre médicament), voir: <http://www.pierre-fabre.com/fr/histoire-0>

¹⁹⁸⁹ L'Ossapan : pour 600 mg de matière active, on a : 321 mg d'hydroxy-apatite (équivalent à 129 mg de calcium et 60 mg de phosphore), 18 mg de sels minéraux divers, 135 mg de collagène, 75 mg de de protéines, des oligo-éléments. Le Rumalon contient trois séries de fractions actives, classées en fonction de leur poids moléculaire /masse molaire respectif : **Poids moléculaire [PM] élevé**: fractions complexes à base de **mucopolysaccharides** - glucoside(s) obtenu(s) par hydrolyse de la mucine - dont l'acide mucoïtine-sulfurique (analogue de l'acide chondroïtine-sulfurique, cf DC) ; **[PM] moyen** : mucopolysaccharides, acides aminés et dérivés d'acides nucléiques ; **[PM] non précisé** : fractions mucopolysaccharidiques sans peptides. On notera que dans les deux cas, les études cliniques justificatives sont postérieures à celles du dépôt des demandes d'autorisations pour les médicaments.

¹⁹⁹⁰ Les laboratoires Laroche-Navaron (rachetés en 1980 par l'américain Syntex) s'étaient lancés, dès 1947, dans la fabrication de la Cortine®, exempte d'adrénaline, extraite des glandes surrénales que la patronne allait récupérer à La Villette (voir Blondeau, 1992, p 124).

¹⁹⁹¹ Ce médicament – qui sera encore vendu dans les années 2000 - est conditionné en deux ampoules : A (Extrait cortico - surrénal total : 0,024 mg, Cyanocobalamine (Vit B12) : 100 µg, Pyridoxine, chlorhydrate (Vit B6) : 50 mg) et B (Complexe amide nicotinique / acide ascorbique : 0,250 mg, aspartate de potassium : 0,300 mg, Adénosine - 1 phosphate : 5 mg) à mélanger extemporanément mais, comme dans les cas précédents, les justifications cliniques ne seront publiées qu'en 1990 par Bonnevalle qui répond sans doute à une « commande ».

¹⁹⁹² L'asthénie est définie, ici, comme une « *rupture d'équilibre dans le fonctionnement du métabolisme cellulaire [...] en réponse aux multiples agressions dont l'organisme est l'objet* ». Dans 10 ml, d'Hématon, on trouve (en g) : peptones pancréatiques : 0,150, desoxy-ribonucléate de manganèse : 0,014, desoxy-ribonucléate de cuivre : 0,002, extrait de foie (sec) : 0,030, extrait de rate (sec) : 0,030, glycine : 0,100, glycine phosphate de sodium : 0,030, citrate de sodium : 0,200, divers acides aminés et vitamines. Il s'agit ici, on l'aura compris de justifier la prescription du produit comme traitement symptomatique, en l'asthénie en l'absence d'activité démontrée.

Laboratoires Choay se sont fait une réputation d'excellence dans ce domaine, mais ils subissent, néanmoins, le contre-coup de l'explosion des hormones synthétiques, dont, dans le domaine des corticoïdes, des laboratoires comme Roussel-Uclaf, également innovateurs hors-pairs, se sont faits les chantres. Alors comment résister ? tout simplement en ressortant le vieux paradigme aristotélien du naturel et de l'artificiel ...

Ainsi, dans les dysfonctionnements thyroïdiens, face à la concurrence des hormones synthétiques¹⁹⁹³, Choay promeut-il sa spécialité ThyroboLine®¹⁹⁹⁴ en arguant qu'elle possède la « *souplesse d'emploi des produits naturels [... alliées] à la rigueur d'activité des produits synthétiques* » ce qui permet, aussi, son emploi dans le traitement des obésités où elle montre une « *tolérance parfaite [... alors que] les autres activateurs du métabolisme ne sont pas dénués d'effets secondaires*¹⁹⁹⁵ » (cité in Martin, 1984, p.82).

II-2-3 les années 1980-90 : inventaires avant décès

Curieusement, alors que l'opothérapie semblait avoir disparu des intitulés des thèses de pharmacie, phagocytée par l'hormonothérapie triomphante – même si de nombreux médecins parlent d'opothérapie pour les traitements hormonaux qui n'ont plus grand-chose à voir avec les principes « retirés des glandes endocrines », le considérable travail de recensement de Pinkas (1976)¹⁹⁹⁶, un des plus complets, inaugure une série de travaux -Bossuat (1986)¹⁹⁹⁷, Dahan et Dahan-Voisin (1987), Martin (1984), Piot (1987), Wauthier (1984)- consacrés à la persistance de l'opothérapie ou plutôt de l'organothérapie (médicaments animaux) dans la pharmacopée de cette fin de siècle. Malheureusement, ceux-ci sont essentiellement des travaux de compilation livresque qui n'apportent guère d'informations sur la part réelle de cette organothérapie dans la pratique médico-pharmaceutique de cette période. Néanmoins, un des derniers que nous ayons consultés (Alleau, 1998), initié au moment de la crise de l'ESB (Encéphalite bovine spongiforme), montre bien que les produits animaux, bovins en l'occurrence, se « cachaient » dans une multitude de médicaments, non pas en tant que substance active mais comme ingrédients, ce que beaucoup devaient ignorer.

¹⁹⁹³ On peut noter aussi la remarque de Grillet-Wauthier (1984) : « *les hormones chimiquement définies, obtenus par synthèse remplacent très souvent les préparations opothérapeutiques [...mais] il arrive que les extraits d'organe donnent [...de meilleurs] résultats* ».

¹⁹⁹⁴ Voir Choay (Laboratoires), *ThyroboLine*, Paris : Laboratoires Choay, [ca 1960], 3 p.

¹⁹⁹⁵ Ce point est également souligné, mais dans un autre contexte par Piot (1984) qui écrit : « *formes galéniques élaborées n'entraînent plus de [réactions] d'intolérance ou d'allergies comme [c'était le cas] au début du XXème siècle* ».

¹⁹⁹⁶ Voir « Pinkas, 1976 ax » en annexe citée.

¹⁹⁹⁷ Bossuat traite, également, dans sa thèse de l'historique et des techniques de l'opothérapie, dans la ligne de ce que nous avons écrit ici.

Enfin, ces travaux d'inventaire et nos recherches personnelles permettent de mettre en évidence la persistance de l'organothérapie dans l'homéopathie conventionnelle ou « dynamisée » - Lernout (1987), Tétou (1986), Versini (1987), voire vétérinaire (de Waily, 1985).

Opothérapie et biotechnologies

Si les extraits glandulaires ou tissulaires ne font guère plus recette, les hormones restent des substances médicamenteuses indispensables, et là où la chimie conventionnelle se révèle impuissante, les biotechnologies ou le **génie génétique** peuvent prendre le relais. Un exemple concret est fourni par la somatostatine - facteur inhibant le « relargage » de l'hormone de croissance (qui, de fait, s'est révélé inhibiteur d'autres hormones) - normalement sécrétée par l'hypothalamus, et qui est utilisée pour le traitement des hémorragies des ulcères stomacaux. Cette « antihormone », polypeptide « simple » de 14 ou 28 acides aminés, selon la forme, déjà obtenue par synthèse chimique (MI1989), est produite, depuis 1977, par des bactéries modifiées selon un procédé mis au point par la firme californienne Genentech : on peut ainsi obtenir 10 000 molécules d'hormones par cellule bactérienne, ce qui fait que 100 g de colibacilles dans un fermenteur de 8 l pouvaient produire 5 mg de somatostatine, alors que pour obtenir la même quantité, il aurait fallu rassembler et traiter **100 tonnes** de cervelles de mouton¹⁹⁹⁸. L'insuline peut être aussi préparée par un procédé analogue et par la même firme en 1978 (Bossuat, voir aussi MI1989). Enfin, on doit rappeler ici le cas de l'**hormone de croissance humaine**, (HGH), « *simple polypeptide de 159 acides aminés* » (MI1989), qui n'était pas tolérée chez 30 % des sujets injectés, pourcentage que diverses améliorations techniques avait ramené à 5 %, mais qui s'est révélée souvent contaminée par des « virus lents » (1983-86) avec les conséquences dramatiques que l'on sait¹⁹⁹⁹, alors que, dès **1979**, le dérivé « N-méthylé », - qui se révéla avoir les mêmes propriétés thérapeutiques- était produit selon la technique ci-dessus (ADN recombinant) par Genentech (Bossuat, 1986, p 90)²⁰⁰⁰.

¹⁹⁹⁸ SASSON, Albert, *Les biotechnologies: défis et promesses*. 1985., cité in Bossuat, 1986

¹⁹⁹⁹ Sur cette HGH contaminée, voir, entre autres, Delbrel, Francine et al. *Le dossier noir de l'hormone de croissance*, Monaco ; [Paris] : Éd. du Rocher, 2002. C'est à cette période aussi que se situe « l'affaire du sang contaminé », voir Greilsamer, Laurent, *Le procès du sang contaminé*, Paris : "Le Monde" éd., 1992, cité in Chast (2002).

²⁰⁰⁰ On trouvera une liste non exhaustive de « médicaments produits par biotechnologie in Chast (2002).

III- Conclusion

Dès les débuts, l'opothérapie industrielle se heurte aux problèmes d'approvisionnement en glandes et à celui de leur conservation avant et même après leur transformation en médicaments. Si des progrès techniques vont permettre de résoudre plus ou moins ces derniers, l'approvisionnement restera problématique par suite de l'opposition de la plupart des professionnels de l'abattage, obligeant les fabrications à recourir aux importations de glandes congelées.

Dans les années 1920/1930, la prise en compte du rôle de messenger ou de régulateur du corps humain que jouent les sécrétions internes/hormones et qui fait que, comme l'a écrit Léopold-Lévi (cité par Augereau), « *pas un tissu, pas un organe, pas une cellule qui n'en subisse l'activité normale ou troublée* » (même si certaines fonctions ne s'opèrent que dans la glande *in vivo*²⁰⁰¹), font que le champ de l'opothérapie apparaît alors immensément ouvert²⁰⁰² d'autant que « l'équivalence » postulée entre sécrétions internes et hormones ne fait pas l'unanimité. Ainsi un médecin comme P. Sainton²⁰⁰³, tout en reconnaissant le rôle précieux des hormones récemment synthétisées comme la thyroxine et la folliculine, insiste sur le fait qu'elles **ne pourraient remplacer les extraits organiques**, ne serait-ce que parce que ces hormones définies ne sauraient représenter la totalité de l'extrait glandulaire²⁰⁰⁴ et d'ajouter que l'opothérapie n'est pas prête de céder sa place aux traitements par les hormones synthétiques.

A l'inverse, les difficultés d'approvisionnements, de préparation puis de conservation d'une poudre d'organe simplement « privée d'eau » et qui se présente comme un objet mal identifié vont amener les acteurs à s'orienter, de plus en plus, vers des produits de synthèse plus ou

²⁰⁰¹ Ainsi l'extrait rénal ne permet pas la synthèse de l'acide hippurique comme le rein vivant (Augereau).

²⁰⁰² Déjà, en **1898**, Gilbert et Carnot affirmaient: que « *toute action glandulaire s'effectuant en dehors de la vie et transmissible aux extraits appartient de droit ou appartiendra à l'opothérapie* » (cité par l'Augereau). Sans exclusive d'autres modes d'action, l'opothérapie a une action **homo-stimulatrice** des plus importantes qui se manifeste « *en excitant les sécrétions des glandes correspondantes, en apportant aux organes des matériaux tout fait dont ils tireront meilleur parti* » (Augereau), ce que explique, p. ex., le rôle « favorable » des extraits hépatiques ou hypophysaires dans le traitement des hémoptysies. Sur ce point, voir supra..

²⁰⁰³ Sur Paul Sainton (1868-1958), voir BC1963, BIUM.

²⁰⁰⁴ Ainsi, à côté de la thyroxine retirée de la thyroïde, on a vu qu'on avait isolé d'autres dérivés iodés dont le rôle n'est, alors, pas établi.

moins équivalents et parfois plus performants qui ne sont pas soumis à tel aléas.

Ainsi, les pharmaciens, après avoir proposé aux médecins et à leurs patients toutes un éventail de glandes et autres produits animaux, sous de nombreuses formes, vont pour certains persévérer dans cette voie pour, avec le concours de physiologistes et de biochimistes proposer des « extraits » de plus en plus purifiés ou modifiés en arguant de leurs caractères naturels alors que d'autres (ou les mêmes) vont délaisser le naturel pour une chimiothérapie plus efficace.

Conclusion

Inscrite dans la tradition de la médication animale, l'opothérapie – technique thérapeutique par les suc de glandes endocrines - initiée par Brown-Séguard en 1889 ainsi que son « extension » l'organothérapie (thérapeutique par les organes) avec qui elle se confond pour les auteurs anglo-saxons sont généralement oubliées des historiens de la médecine et de la pharmacie, du moins en France au profit de l'endocrinologie dont elle est une application et de l'hormonothérapie (thérapeutique par les hormones) qui finira par la remplacer. Thérapeutique à base de produits animaux comme la sérothérapie (dont la naissance est contemporaine) et la vaccinothérapie qui suscitera, à l'inverse, l'intérêt des historiens, elle occupe pourtant une place non négligeable dans les médications plus rationnelles mises en place à la fin du XIX^{ème} siècle dans le contexte d'une science triomphante faisant suite à la révolution industrielle et aux bouleversements socio-économiques que ceux-ci induisent.

C'est l'histoire de cette médication que nous avons voulu écrire en utilisant comme sources principales et sans doute peu exploitées en France (en dehors des publications séquardiennes), les ouvrages de médecins et de pharmaciens publiés sur le sujet qu'ils abordent de façon exhaustive ainsi que les très nombreuses thèses de médecine consacrées à un aspect particulier de cette médication qui sont, le plus souvent, destinés à rendre compte des résultats d'essais cliniques, effectués à l'hôpital, parfois à l'insu du patient, essais qui, avec la mise en place de critères objectifs (mesure de paramètres biologiques, photographies) sont généralement considérés comme concluants même si le traitement ne dure qu'un temps limité et que les malades ne soient pas ou rarement suivis à la sortie de l'hôpital.

Si l'idée de l'action du suc testiculaire a germé dans l'esprit fertile de Brown-Séguard, désormais plus connu pour ses travaux sur la moelle épinière et son syndrome éponyme que pour le lancement de l'opothérapie, cette idée découle des travaux antérieurs de C. Bernard et des physiologistes ou médecins (et Brown-Séguard lui-même dans le cas des surrénales) qui ont étudié les conséquences de l'ablation des glandes, en ont observé les effets et on a donc pu légitimement penser que l'administration de la glande au patient pouvait rétablir le fonctionnement normal de « l'économie » pour reprendre le terme de l'époque. La démarche de Brown-Séguard est similaire : en listant les conséquences de la castration, il en rapproche certains symptômes de ceux du vieillissement, attribué à une perte du pouvoir dynamogéniant de la sécrétion testiculaire que l'administration du suc homologue d'un animal doit compenser. Un autre concept important que mettent en exergue Brown-Séguard et d'Arsonval est celui de l'action à distance par une voie non nerveuse de la sécrétion interne qui préfigure la notion d'hormone « inventée » par Starling et Bayliss une dizaine d'années plus tard.

Néanmoins, au plan thérapeutique, la véritable innovation est, par un hasard de l'histoire, la médication thyroïdienne, lancée en 1890, dans une Angleterre pourtant rétive aux théories séquardiennes, car elle permet de traiter, par voie orale, donc sans la présence du médecin et pour le plus grand bonheur du pharmacien, des affections rares mais très invalidantes – assez souvent endémiques – comme le myxoedème et le crétinisme – dont l'origine thyroïdienne et le lien avec l'absence d'iode dans l'alimentation – a fini par être plus ou moins établi comme nous l'avons raconté dans ce travail.

Les succès inespérés que nous décrivons de cette médication bien spécifique - qui s'oppose au caractère assez universel mais guère surprenant dans le contexte de l'époque du suc testiculaire - justifie l'intérêt des expérimentateurs pour cette thérapie glandulaire où va être mise en œuvre toute sorte de glandes²⁰⁰⁵, de tissus et d'organes, dans les affections les plus diverses. Néanmoins, on doit bien reconnaître que, sauf dans le cas des affections liées à une insuffisance de la fonction thyroïdienne ou ovarienne, les résultats ne sont guère au rendez vous, en grande partie parce que soit les véritables fonctions endocrines sont ignorées soit comme dans le cas des glandes complexes (surrénales et plus tard l'hypophyse), les expérimentateurs ne prêtent guère d'attention à l'origine précise de l'extrait administré soit la voie d'administration est inappropriée (pancréas).

Mais ces recherches permettent l'émergence de nouveaux concepts que nous devons souligner. Ainsi, les critiques attribuant à la « suggestion » les effets observés amènent les expérimentateurs à s'engager dans une démarche de preuves « objectives » rendues possibles par l'évolution technique ou par des essais comparatifs (témoins non traités, essais sur animaux). De même les échecs thérapeutiques amènent à s'interroger sur la qualité et la constance des extraits fournis par les pharmaciens (partenaires obligés mais souvent considérés comme peu fiables) et à se demander si le pouvoir de la glande se transmet à l'extrait ce qui, en cas de non transmission, ébranlerait les fondements même de la méthode dont pourtant, à en croire les auteurs, l'avenir s'annonce radieux. Par contre, la mise au jour de la notion d'hormone n'impacte guère les conceptions sur l'opothérapie car elle s'inscrit dans une logique de recherche de principes actifs comme l'illustre le cas de la thyroïde mais l'emploi de celui-ci ou de ceux-ci au lieu de l'extrait voire de la glande entière donne lieu à controverses alors que pour Carnot la supériorité du principe actif isolé que l'on pourrait obtenir par synthèse sur l'extrait signerait l'arrêt de mort de l'opothérapie, ce qui ne sera le

cas que 50 ans plus tard, de part la supériorité de l'hormonothérapie basée sur des produits bien définis par rapport à l'opothérapie basée sur des sucs mal identifiés.

Bien sûr, l'évolution des connaissances et leur internationalisation impacte la théorie et la pratique de l'opothérapie : ainsi, après avoir classé les glandes selon le pouvoir anti-toxique ou vivifiant de la glande, on en vient à distinguer diverses opothérapies (directe, indirecte ou symptomatique) suivant la nature de la relation entre l'extrait de la glande et son effet direct, indirect ou empirique, ce qui amène aussi à s'interroger sur les relations interglandulaires dont certains vont se servir pour proposer une polypharmacie qui sera, néanmoins, fortement contestée.

Si la période autour de la Première guerre mondiale est la plus active pour l'opothérapie, la période suivante (1920-1940) voit l'émergence de l'hormonothérapie à côté de l'opothérapie défendue par des protagonistes convaincus tant médecins que pharmaciens et marque toutefois une rupture conceptuelle forte. En effet, au schéma conventionnel de l'opothérapie « une glande : une sécrétion, un effet » succède un schéma plus complexe : « une glande, plusieurs hormones, plusieurs effets » mais surtout, si, selon Bariéty et Coury, le concept séquardien de sécrétion interne induit l'idée non plus d'une fonction nutritive mais d'une fonction régulation (BC 1963, p 740), ce mécanisme est explicité pour la régulation hormonale avec l'introduction d'un rétro-contrôle d'une glande (généralement l'hypophyse) sur l'autre. A la même époque, on doit noter l'apparition d'une autre rupture qui aura certainement beaucoup plus de conséquences sociétales que thérapeutiques, c'est la mise à mal du concept d'hormones mâles et femelles que nous avons, également, évoqué dans ce travail.

Cette histoire de l'opothérapie est aussi marquée par une certaine concurrence entre médecins et pharmaciens, les premiers se méfiant des seconds au point de longtemps préférer (contrairement aux praticiens anglo-saxons) l'administration de glande fraîche ou de produits injectables (mieux ou moins mal contrôlés) aux comprimés, cachets et autres formes galéniques des seconds d'autant que ses formulations ne garantissaient ni l'efficacité ni la pérennité du « remède ». Mais par la suite, la puissance industrielle et, dans une moindre mesure « publicitaire » des pharmaciens aidés par les physiologistes et les biochimistes qui

²⁰⁰⁵ Quelles soient « vasculo-sanguines » comme la rate ou « endocrines proprement dites » comme la thyroïde ou les surrénales, selon la distinction proposée par Bariéty et Coury (1963, p.740).

œuvrent dans les laboratoires académiques ou non, finira par imposer le médicament opothérapique puis surtout « hormonal ».

Enfin, nous devons souligner quelques points qui apparaissent à l'occasion de ce travail, comme les problématiques de coût du traitement rarement abordé par les historiens de la pharmacie et les entraves apportées au développement de l'opothérapie en France par l'inorganisation persistante pendant plus d'un demi-siècle de la collecte des organes obligeant à recourir à de coûteuses importations alors qu'à l'inverse une réglementation plus que laxiste laissait la porte ouverte aux affirmations thérapeutiques les plus infondées.

L'étude d'une technique thérapeutique comme l'opothérapie *per se* permet, en regard d'autres types d'histoire de la médecine, une approche transversale du domaine exploré qui montre l'importance des relations entre les professionnels de la santé, celle du transfert de savoirs et de savoir-faire et tantôt l'interdépendance entre des savoirs dispersés et parfois la primauté de l'un sur l'autre. Cette approche montre aussi la grande diversité des intervenants à une époque où les savoirs étaient hésitants et les communications relativement difficiles mais elle montre aussi, hélas sans surprise, et même si ce point n'a été abordé que partiellement, le basculement du champ de l'invention de l'Europe Occidentale à l'Amérique triomphante.

Avec ce travail, nous mettons au jour la place de l'opothérapie et de l'organothérapie dans le paysage de l'histoire de la médecine et des sciences médicales jusqu'à présent le plus souvent occulté et/ou dispersé dans des publications diverses. Cette technique thérapeutique, née de l'intuition d'un Brown-Séguard et portée par ses succès lors de la lutte contre le myxœdème et le crétinisme s'est développée jusqu'à la Première guerre mondiale, bien qu'elle soit tributaire de l'évolution des connaissances en endocrinologie, puis perdurera, ce qui est généralement oublié, jusqu'à la fin des années 1980.

Index

- ABEL, John J, 437
ABELOUS, Jacques Emile, 436
ABRAHAM, Guy E., 505
ADDISON, Thomas, 14, 15, 91, 123, 167, 172, 282, 346, 347, 366, 434, 435, 438-443, 445, 485, 506, 508, 509, 519
ADNET, E, 565, 571, 572
ADRIAN, Louis Alphonse, 74
ALAKA, Latif, 430
ALBERT Le Grand, 34, 35
ALBESPEYRES, 61
ALBUCASIS, 34
ALDRICH, Thomas Bell, 487, 507, 514, 517
ALLEAU, Véronique, 597
ALLEN, 113, 487, 525
AMINOFF, Michael Jeffrey, 44, 45, 51, 95
ANCEL, Paul [Albert], 93, 449, 452, 453
ANDERSON, Evelyn M, 513
ANSELMINO, Karl Julius, 513
ARETEE de Cappadoce, 419
ARISTOTE, 88, 103
ARMAINGAUD, Antoine, 214
ARNOZAN, Louis Xavier Charles, 65, 234, 402
ARON, Max Raymond, 513, 519, 525, 529
ARSONVAL, Jacques Arsène d', 9, 18, 49, 56, 72, 97, 99, 101, 102, 124, 127, 137, 145, 152, 153, 158-160, 162-167, 171, 172-174, 182, 190, 193, 195, 199, 225, 257, 264, 358, 367, 378, 381, 403, 404, 426, 429, 432, 439, 453, 456, 541, 568, 571, 603
ASCHHEIM Selmar, 112, 113, 486
ASTRUC, Albert Prosper Jules, 41, 72, 492, 593
ASTRUC, Louis, 80, 579
AUDIN-ROUVIERE, Joseph Marie, 291
AUGE, Henri, 280
AUGEREAU, Louis, 19, 551, 554, 555, 556, 557, 575, 579, 580, 581, 582, 583, 586, 599
AVICENNE, 34
BABÈS, Victor, 397, 400, 401, 405
BACHOFFNER, Pierre, 463
BACKER, Félix de (Dr), 302, 303
BADREAU, André, 322, 478, 489, 497, 498, 501-503, 507, 508, 510-512, 514-516, 521, 524-529, 531, 533, 534, 539, 564-566, 572, 573, 575, 576, 586, 588, 592
BAYER, 273, 293, 317, 358, 359, 361, 459, 528
BAILLARGER, Jules Gabriel, 213
BAILLY, Octave, 576
BALL, Benjamin, 375
BALLET, Gilbert, 483
BANGE, 85
BANTING, Sir Frederick Grant, 421, 487, 493, 497
BARGER, Georges, 503, 505
BARIÉTY, Maurice, 23, 49, 55, 88, 124, 605
BAROT, C, 18, 449, 451-454
BARRESWILL, Charles Louis, 421
BARRIENI, 293
BARRIER, Jean, 32, 34-42
BARRIÈRE, Gabriel, 583
BASEDOW, Karl Adolph von, 13, 91, 211, 214, 216, 218, 235, 240-242, 329-331, 336, 345, 346, 348, 366, 391, 396, 442, 460, 482, 486, 489, 502, 505, 521
BATES, 442, 514
BAUFLE, Paul, 590
BAUMANN, Eugen, 272, 275, 277, 314, 315, 318, 335, 341-343, 348, 350, 356, 359, 361, 459
BAUMÉ, Antoine, 33, 163, 165
BAYLE, J C, 303
BAYLISS, William Maddock, 85, 89, 90, 92, 100, 255, 316, 368, 421, 464-466, 468, 480, 487, 533, 573, 603
BAZIN, Hervé, 24, 279, 321, 398, 588
BEARD, John, 374
BEAUCHAMP, Chantal, 24
BÉCLÈRE, Antoine Louis Gustave, 57, 216, 240, 329, 343, 440
BEEBE, Silmas Palmer, 521

BEHRING, Emil Adolph von, 124, 245
 BENI-BARDE, 48
 BENZON, 273
 BÉRARD, Eugène Léon, 222
 BERGMAN, P G, 432
 BERJOT, Frédéric, 20, 66, 71
 BERLIOZ, Antoine, 321
 BERNARD, Claude, 23, 26, 32, 41, 42, 44, 45, 49, 50, 55-57, 78, 84, 86, 87, 89, 91, 95, 123, 126, 157, 160, 316, 332, 367, 414, 415, 420, 421, 454, 480, 490, 603
 BERNHEIM, Hippolyte, 104
 BERTHE, Edouard, 417, 418
 BERTHÉ, Paul, 64
 BERTHELOT, Marcelin, 52, 66
 BERTHOLD, Arnold Adolph, 89, 104, 371
 BERTRAND, Gabriel, 444, 507
 BEST, Charles Herbert, 421, 487, 491, 493
 BESTION de CAMBOULAS, Louis Alexandre Philippe, 372, 373, 376-379, 382, 384, 385, 386, 392, 393
 BEURMANN, 589
 BICHAT, François Xavier, 56, 203
 BICHET, D G., 517
 BIEDL, Artur ou Arthur, 107
 BINET, Léon René, 45, 46, 47, 51, 52, 53
 BIRCHER, Heinrich, 220, 265, 357
 BLANCHARD, Louis, 502, 505
 BLISS, Michael, 490, 493, 530
 BLONDEAU, Alexandre Henri, 23, 293, 397, 419, 445, 486, 564, 590, 591, 595, 596
 BLONDEL, Raoul Emile, 461
 BLUM, 82, 444, 532, 542
 BOHN, Georges, 481
 BON, Pierre, 283
 BONAHE, Christian, 55, 61, 62, 65, 72, 78, 80, 81, 93, 98, 138, 532, 542
 BONGRAND, Jules, 359, 360, 371, 385, 392, 398, 401, 406, 408, 410, 417, 421, 426, 443, 448, 456, 460
 BONNEMAIN, Bruno, 23, 43, 68, 281, 540, 561, 580, 584
 BONNEVALLE, Catherine, 596
 BORDAS, Frédéric, 72
 BORDET, Jules Jan baptiste Vincent), 457
 BORDEU, Théophile de, 89, 368
 BORELL, Merriley Elaine, 83, 90, 91, 95-100, 102-109, 111, 135, 140, 144, 436, 469, 541
 BORIES, Theodore, 313, 329, 331, 337, 338, 339, 340
 BOSSUAT, Didier, 594, 597, 598
 BOUCHACOURT, Léon, 530
 BOUCHARD, Charles, 32, 253, 254, 336, 485
 BOUCHARDAT, Apollinaire, 41, 420
 BOUFFÉ, [Marius] Floris, 183, 184, 185, 354, 448, 453
 BOUIN, Pol, 93, 449, 452, 453
 BOULLENGER, François, 340, 341
 BOUQUE, Edouard François, 345
 BOURDELAIS, Patrice, 76
 BOURNEVILLE, Désiré Magloire, 210, 212, 340
 BOUSSEL, Patrice, 23
 BOUTY, 274, 279, 293, 382, 389, 448
 BOUVET, Maurice, 23, 72, 559
 BOUYE, Paul, 279
 BRA, Charles Marie Joseph, 84, 161, 162, 164, 188, 200, 204, 206, 208, 212, 213, 217, 220, 222, 224-227, 229-237, 239, 240, 242, 244-246, 345, 365, 368, 397, 429
 BRAINERD, H C, 133, 141, 142, 151
 BRAMWELL, Sir Byrom, 200, 236
 BRANTZ, Dorothee, 548
 BREGEON, Henri, 368, 465, 466, 467
 BRES-GEBELIN, Madeleine, 370
 BRIAND, Félix-Pierre, 124, 397-402, 405
 BRIGHT, Richard, 433
 BRINDEAU, Auguste, 525
 BROCA, Paul, 48
 BROOKS, Chandler McC, 480
 BROUHA, Lucien Antoine Maurice, 516, 526
 BROWN-SEQUARD, Charles Edouard, 4, 5, 7, 8, 9, 18, 26, 27, 31, 32, 34, 41, 43, 44-53, 56, 65, 68, 83-85, 87, 90-104, 106, 108-110, 116, 121, 123, 127-142, 144-148, 150, 151, 153, 154, 156-163, 166-169, 171-175, 177-179, 181, 184, 186, 187, 189,

190, 193, 195, 199, 200, 205, 216,
 223, 237, 239, 242, 244, 246, 251,
 254, 259, 261, 268, 279, 291, 295,
 305, 336, 345, 359, 367, 370, 371,
 373, 378, 381, 394, 401, 402, 404,
 407, 417, 421, 424, 425, 429, 430,
 432, 433, 435-439, 447-449, 452-
 456, 463, 469, 470, 471, 490, 539,
 541, 548, 567, 586, 603, 606, 622
 BRUCE, Lewis C, 338
 BRUNET, Félix, 32-41, 43, 365, 366,
 470, 471, 575
 BRUNNER, Conrad von, 420
 BRUNS, Paul von, 199, 235, 337
 BRUSAU, Louis Jean, 413
 BUCHNER, Eduard, 92
 BUISSON, Fanny, 580, 592
 BUQUIN, René, 239, 240
 BUTENANDT, Adolf Frederick Johann,
 112-114, 486, 487, 522-525
 BYLA, 11, 18, 25, 113, 246, 279, 280,
 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287,
 288, 290, 291, 293, 294, 302, 318,
 464, 494, 513, 521, 528, 533, 537,
 566, 580, 591
 BYNUM, William, F, 23, 55, 83, 88, 89,
 90, 91, 93, 208, 212, 477
 CADET, Rémi, 84, 85, 464, 480
 CALMETTE, Albert, 549
 CAMPBELL, A. D., 491, 530
 CAMUS, 293, 510, 521
 CANGUILHEM, Georges, 87
 CANNON, Walter B, 87
 CANTANI, Arnaldo, 187
 CANU, Etienne, 383
 CANY, Georges, 357
 CAPGRAND, Adrien, 75
 CARDAN, Girolamo Cardano dit, 35
 CARMICHAEL, E. B., 44, 45, 46, 333
 CARNOT, Lazare Adolphe Paul, 81,
 246, 251, 252, 255, 256, 262, 270-
 272, 276, 277, 296, 299, 300, 301,
 303-308, 311, 312, 327, 359, 367,
 379, 384, 394, 402, 405- 412, 414-
 419, 422, 423, 426, 430, 431, 434,
 440, 444, 445, 447, 448, 455-459,
 461, 463-465, 468, 492, 540, 541,
 557, 590, 599, 604
 CARNRICK /G. W. CARNRICK, 481
 CAROL, Anne, 46, 109
 CARR, Francis Howard, 494
 CARRÉ, 163, 562, 563
 CARREL, Alexis, 265, 558
 CARRION 280, 286, 293, 302, 396,
 458, 466, 574, 587
 CASTAGNOL, Antoine Louis, 313,
 319-321, 330, 333, 334, 343
 CASTAIGNE, Joseph, 542
 CASTLE, William Bosworth, 531
 CATILLON, 64, 277, 293, 323, 591
 CAVAZZI, Francesco, 478, 524
 CELESTIN, Louis Cyril, 95
 CERBELAUD, Jules Philippe dit René,
 36, 177, 484, 533, 534, 535, 540,
 558, 567, 571, 572, 579, 586, 587,
 588, 589, 590, 591, 592
 CERENVILLE, Edouard Charles
 Bernard de, 206, 246, 251, 257, 260,
 261, 375, 405, 406, 407, 408, 416,
 422, 423, 441, 448, 455, 459, 460
 CHABANIER, Henry, Eugène, Louis,
 494
 CHAHINIAN, Yeruant Vahram, 386
 CHAIX, 165, 227, 233, 279, 293, 320,
 372, 379, 458
 CHAMAGNE, Georges, 271, 580
 CHAMBERLAND, 128, 403, 427, 571
 CHANTEMESSE, André, 319
 CHAPOTEAUT, 591
 CHARCOT, Jean Martin, 46, 48, 56,
 133, 134, 209, 211, 216
 CHARPENTIER, Pierre Marie Augustin
 453
 CHARRIN, Albert, 387
 CHASSAING, 67, 69
 CHASSEVANT, 64
 CHAST, François, 47, 55, 56, 61, 80,
 86, 88, 92, 98, 137, 166, 187, 200,
 209, 351, 355, 356, 403, 407, 435,
 496, 598
 CHASTAING, Paul Louis, 67
 CHATIN, Gaspard ADOLPHE, 214,
 219, 220, 242
 CHAUVEAU, Sophie, 3, 23, 24, 55, 56,
 58, 73, 77, 80, 102, 115, 246, 289,
 322, 323, 334, 535, 579, 584
 CHÉRON, Jules, 174, 177, 185, 186,
 187, 188, 189, 192, 193, 448, 470
 CHESSEL, Marie Emmanuelle, 289
 CHEVALIER, Michel, 66, 67

CHEVRETIN, 293, 564
CHOAY, 25, 56, 271, 277, 284, 423,
465, 490, 491, 492, 493, 494, 495,
497, 498, 499, 514, 518, 526, 541,
547, 557, 559, 564, 565, 566, 575,
582, 584, 585, 592, 593, 594, 597
CHOPINET, Charles, 215, 234
CHROBACH, 378, 386
CLARKE, Adele E., 110, 111, 547
CLAUDE FEISTHAUER, Claudine, 289
CLEMENT, Paul, 175
COINDET, Jean François, 219, 220
COLLIN, Rémy, 87, 511
COLLIP, James Bertram, 487, 488,
494, 511, 512, 513, 519, 521, 523,
525, 529, 530
COMAR, 288
COMBE, Adolphe, 253, 329, 365-367,
406, 471
COMTE, Auguste, 246
COMTE, Louis, 319
CONCETTI, Luigi, 426
COOPER, Sir Astley Paston, 204
CORNER, George W, 103, 111, 512,
513
CORVISART des MARETS, Baron
Jean Nicolas, 40, 56, 463
COURRIER, Robert, 112, 525, 526
COURTOIS, Bernard, 219
COURY, Charles, 23, 49, 55, 88, 124,
605
CRINON, Calixte, 68
CRITCHMAROFF, Nicolas, 18, 316,
317, 330, 331, 337, 341, 342, 344,
348
CROCQ, Jean & Fils, 174
CROWE, Samuel James, 458
CROZIER, Yvan, 104
CRUCHET, René, 460-462
CULLEN, William, 420
CULLERRE, Stanislas-de-Kostka,
Alexandre Julien François-de-Paule,
193
CURAUDEAU, 72
CURLING, Thomas Blizard, 210
CUSHING, Harvey, 424, 458, 511
CUSSONS, Andrea J., 186
CUVIER, Baron Georges, 434
DAHAN, Jean-Claude, 597
DAHAN-VOISIN, Sylvie, 597
DALCHÉ, Paul, 378, 383, 394, 395,
396, 469, 526
DALE, Sir Henry Halliet, 296, 297,
516, 517
DALLOZ, J, 58, 77
DANIS, Camille, 349, 350
DARLAY, Joseph, 305
DARMON, Pierre, 36
DARTIGUES,, Louis, 478
DARWIN, Charles R, 47
DASTRE, Albert Jules Franck, 277,
286, 490
DAVID, Károly Guyla, 487, 523
DAVIES, 227, 239, 240, 302, 514
DEBRU, Claude, 456
DECHAMBRE, 128, 131, 138, 166, 167,
203, 226, 330, 337, 341, 432, 436
DEFLANDRE, Cl (Mlle), 590
DEFRESNE, Th, 67, 76
DEHON, M, 467
DEJUST, L. H., 542
DELBOVE, Pierre, 591
DELEZENNE, Camille, 494
DELHOUME, Léon, 101, 147, 163
DELILLE, Arthur, 459
DEMANGE, Julien, 372, 374, 385,
387, 388, 389, 390, 391
DEMOOR, 457
DENAËYER, A [Adolphe], 272, 324,
388
DENIGES, Georges, 192
DENIS, dit de Commercy, Prosper
Sylvian, 418
DEPOUX, 156
DERRIEN, Adolphe, 212, 220, 221,
223, 229-231
DESBOIS de ROCHEFORT, Louis, 40
DESCHIENS, Edmond, 591
DESGREZ, Alexandre, 494, 497
DEVILLE, 66
DEYCKE, Georg, 589
DICZFALUSY, Egon, 512
DIEULAFOY, Paul Georges, 56, 425,
429, 430
DILLEMANN, Georges, 73
DIOSCORIDE, Pedanius Anazabeus,
33
DIXON, 134, 252, 372, 455, 481, 486,
512
DOBSON, Mathew, 419

DODDS, Edward, Charles, 494
DOISY, Edward A, 112, 487, 494, 525
DOLEV, Eran, 521
DORVAULT, François, Laurent, Marie,
66, 68, 567
DOUSSET, Jean-Claude, 23
DREIFUSS, J. J., 50, 220
DU CHESNE dit QUERCETANUS,
Joseph, seigneur de la Violette, 36,
37
DUBLANC, Joseph Gérard Auguste,
73, 75
DUCLAUX, Emile Pierre, 591
DUCLOS, Jean-Pierre, 592
DUCRETET, Eugène, 164
DUFOUGERÉ, William Marie Barbe,
455
DUJARDIN-BEAUMETZ, Georges, 81
DUMAS, Jean-Baptiste, 308
DUMONTPALLIER/DUMONT-
PALLIER, Victor Alphonse Amédée,
136, 143, 151, 155
DUNBAR, Newell, 101, 136, 140, 141,
142, 143, 144, 145
DUNHILL, Thomas P., 212
DUPAIGNE, Jean Marie Victor, 245,
436, 437, 439, 440, 443
DUPOUX, 553
DUPUTEL, E (Pharmacien), 444
DUPUY, Eugène, 52
DUVAL, 63, 272, 314, 315, 318, 502,
525
DUYK, Maurice, 272
EDHEM, Ibrahim, 367
EDKINS, John Sydney, 464, 468
EHLERS, Edward Lauritz, 226, 229
EHRlich, Paul, 303, 398
ELOY, Charles, 182, 425
EMPTOZ, Gérard, 289
ENGEL, Rodolphe, 430, 436
ENGELBACH, William, 512
ENGLE, Earl T, 525
ENRIQUEZ, Daniel EDOUARD, 368
ETIENNE, Georges Charles Joseph,
371, 372
ETTMULLER, Michael, 37, 259
EUSTACHIO/EUSTACCHIO,
Bartholomeo, 434
EVANS, Herbert Mac Lean, 513, 524,
EWALD, Carl Anton, 199, 313
FABRE, 23, 596
FALLOPE, Gabriello FALLOPIO ou,
371
FARINI, A, 517
FATACCIOLI, Joseph, 38
FAURE, Olivier, 55, 56, 234, 464, 538
FELDZER, Emma (Mlle), 461
FELLNER, Otfried Otto, 108
FÉRÉ, Charles Sanson, 143
FERRÉ, 372, 497
FERROUL, Yves, 109
FEVOLD, Harry Leonard, 525
FEYDEAU, Georges, 135
FEYEL, Gilles, 58
FIDELLI, 378
FINEZ, Jean Edmond Victor, 559, 568,
583, 585
FLAHAUT, 296, 532
FLAIANI, Giuseppe, 211
FLINT, Austin, 63
FLORESCO, Nicolas, 277
FLOURENS, 227, 233, 279, 293, 320,
321, 322, 337, 342, 409
FODERE, Francois, Emmanuel, 209,
213
FOUCAULT, Michel,, 55
FOURNIER, 64, 280, 405, 533, 559,
586, 588, 591
FOWLER, Thomas, 358, 359
FOX, E. L ., 226, 266
FRAGU, Philippe, 83, 91, 208, 216,
513
FRANCOIS, Maurice, 79
FRANCOIS-FRANCK, Charles Emile,
328-330, 334, 335
FRANK, Johan Peter, 420
FRANKEL/FRANEKEL Sigmund, 314,
437
FRATTINI, B, 522
FRECH, M, 216
FREEMAN, Erica R, 523
FRÉMONT, Victor (Dr), 305
FRÈRE, 68, 280
FREY , Johann Friedrich HEINRICH
Konrad, 434
FROGERAIS, André, 561
FUMOUGE, 61, 62, 73, 288, 293, 466
FUNK, Casimir, 523, 524
FURTH, Otto, 505

GAIDE, Laurent Joseph, 212-215, 217, 220, 227, 232, 233, 234, 333, 349

GALANTE, Emile, 165

GALIANA, Thomas de, 38, 69

GALIEN, Claudius Galenus Nicon dit, 330, 419, 479

GALTIER-BOISSIÈRE, 445

GALVANI, Luigi, 559

GARDETTE, Victor, 25, 81, 293, 533, 556, 558

GARRIGOU, Félix, 66, 67

GARROS, Félix, 571, 572

GARY, François Adrien, 212-214, 220, 225, 232, 233

GAUDICHARD, Edmond Alfred Charles, 367

GAUDILLIERE, Jean-Paul, 55, 56, 83, 96, 109, 112, 318, 513, 528

GAUTHIER, Gabriel dit de CHAROLLES, 216, 335

GAUTIER, Armand, 259, 291, 317, 318, 374, 379, 400, 413

GAUTIER, M, 379, 415, 448

GAUTIER, R, 589

GAY-LUSSAC, Louis Joseph, 219, 274

GENTILHOMME, Ernest Jules Henri, 378

GEOFFROY, 40, 417

GEORGE, Fernand, 298, 552

GHOZLAND, Freddy, 58

GIBIER, Paul, 101, 102

GIBIER-RAMBAUD, Georges, 102

GILBERT, Augustin, Nicolas, 81, 91, 246, 251, 255, 262, 270, 272, 276, 277, 299, 301, 367, 387, 402, 405, 406, 411, 412, 414, 416-418, 426, 440, 448, 452, 465, 516, 539, 541, 599

GILSON, 313

GIRARD, 202, 262, 485, 526

GIROD, Paul, 34, 88

GLEYS, 46, 49, 50, 51, 87, 139, 162, 204, 206, 223, 225, 262, 265, 312, 313, 315, 316, 319, 333, 359, 416, 421, 480, 486, 490, 506, 523, 544, 553, 558, 566, 571, 573, 590

GOBLEY, Théodore Nicolas, 287

GODSHAMMER, 529

GOIZET, Louis Henri, 9, 101, 133, 134, 135, 137, 139, 140, 145-147, 157, 162, 166, 168, 169, 173, 179, 181, 548

GOLDSCHIEDER, Johannes Karl Eugen ALFRED, 313

GOLDZIEHER, Max, Alexander/Miksa, 508

GORIS, 72, 593

GOSSET, Pol, 388

GOTZE, H, 467

GRAAF, Régner/Reignier de, 371, 420

GRANDVAL, Alexandre, 66, 70

GRASSET, Hector, 92

GRAVES, Robert James, 91, 211, 214, 216, 222, 331

GRÉMY, 293

GRILLET-WAUTHIER, Ghislaine, 597

GRMEK, Mirko Drazen, 23, 55, 91

GUELPA, Guillaume, 503

GUERRINI, Guido, 458

GUIGNARD, Leon, 565

GUILLAUME, Albert, 492, 593

GUILLEMIN, Roger, 481

GUILLERME, André, 3, 65, 549, 579

GUISAN, Andre Emile Louis, 354, 355

GULL, Sir William Wiltey, 91, 209, 333

GUYOTJEANNIN, Charles, 65, 68, 163, 279, 291, 592

HAGEDORN, Hans Christian, 495

HAHNEMANN, Samuel, 35, 42

HALBAN, Josef/Joseph [von], 106

HALLER, Albin, 89, 288, 290, 291, 292

HALLION, Louis, 286, 368, 458, 466, 467, 482, 485, 492, 494, 506, 517

HALLOT, Gabriel, 435-439, 442, 443

HAMILTON, David, 144, 265

HAMMOND, William Alexander, 101, 133, 142, 367, 400

HANSEN, Bert, 101, 102, 589

HANSON, Adolphe M., 521

HARMS, W, 481

HARRINGTON, Charles Robert, 209, 503, 505

HARROWER, Henry Robert, 322, 396, 478, 481, 503, 533, 539

HARTMAN, Frank Aexander, 508, 509

HARVEY, Williams, 36, 424, 458, 511

HAZARD, Jean, 83, 89-91, 96, 97, 101, 102, 106, 112, 161, 202-204, 206-211, 216, 219, 319, 351, 371, 374, 377, 419, 420, 421, 423, 434,

435, 442, 443, 451, 455, 457, 458,
 464, 482, 485-488, 493, 503, 505,
 509, 510-514, 522, 525, 526, 574
 HECQUET, Philippe, 41
 HEDDEGHEM , Alfred van, 349, 350,
 351
 HEIDENHAIN, Rudolf Peter Heinrich,
 424
 HELVETIUS, 40
 HÉMET, Léon, 438, 441
 HÉNOCQUE, Albert William Léon,
 148, 155, 163
 HEPP, Maurice (Dr), 305
 HÉRICOURT, Jules, 283, 304
 HILLEMAND, Constant, 246, 251-253,
 256, 260, 266, 275, 277, 311, 313,
 314, 327, 359, 372, 375, 379, 407,
 408, 411, 412, 422, 423, 426, 436,
 437, 447, 448, 456, 459, 460
 HINGLAIS, 525
 HIPPOCRATE, Le Grand, 35, 419
 HIRSCHBERG, Rubens (Dr), 182
 HISAW, Frederick Lee, 525
 HOFFMANN, 273, 513
 HOGG, Thomas Paul, 67
 HOMANS, John, 458
 HOROVITZ, Avram, 505
 HORSLEY, Sir Victor, 91, 220, 265,
 313
 HOTTOT, Ernest, 67
 HOUSSAY, Bernado Alberto, 513,
 517, 523
 HOWELL, William Henry, 457, 458,
 592
 HOWITZ, Frantz Johannes August
 Carl, 204, 226, 266, 333, 367
 HUCHARD, Henri, 65
 HUGUET, Françoise, 494
 HUNT, Reid, 505
 HUNTER, John, 89
 HUOT, Marie, 135
 HUSTIN, Albert, 423
 HYVERT, Robert, 461
 ISCOVESCO, Henri, 530, 574
 ITAGAKI, M., 527
 ITARD, Jean Marc Gaspard, 91
 JACKSON, Charles Thomas, 47
 JACOBS, 384
 JACQUET, Léon, 9, 123, 124, 177-
 183, 190, 206, 207, 235, 388, 403,
 424-428, 433, 450, 548
 JAUSION, Hubert, 430
 JAYLE, Félix, 371, 380-386, 518, 526
 JESUPRET, Claude Albert, 586
 JEULAIN, Emile, 332, 341, 347, 348
 JEUNET, François, 331, 332
 JOANNIS, Alexandre, 273
 JOFFROY, 218
 JOLLY, William Adam Tasker, 107
 JONES, 46, 512, 525
 JONNENCO, J, 332
 JORDANIS, Henri Léopold, 448
 JOUBERT, Laurent, 36
 JOUIN, François, 260, 320, 336, 344-
 346
 JOURDAN, Maurice, 413, 414
 JUILLET (Dr), 130, 134
 JULIEN, Léon Charles Joseph, 365,
 372, 374, 375, 377, 380, 380-385,
 391-393
 JUSTIN BESANÇON, Louis Eugène
 Justin, 518
 JUVÉNAL, Decimus Junius Juvenalis,
 dit, 202
 KAMM, Oliver, 487, 514, 517
 KENDALL, Edward Calvin, 209, 487,
 503, 509
 KIMBALL Charles, 493
 KING, Thomas Wilkinson, 204
 KNAUER, Emil, 104, 106, 371
 KNAUS, Hermann, 526
 KNIBIEHLER Yvonne, 370
 KOBRAK, Christopher, 513
 KOCH, Robert, 76, 82, 100, 101, 124,
 140, 154, 155, 182, 244, 279, 280,
 536, 589
 KOCHER, Emil THEODOR, 91, 204,
 210, 329, 332, 337
 KOEHLER, Peter J., 47, 48
 KOSSEL, Albrecht, 286
 KRAUSS, Georg (Ritter) , von, 526,
 565, 569
 KROGH, Shack AUGUST Steenberg,
 495
 KRUIF, Paul de, 116
 KÜSS, René, 88, 377, 540
 LABOULAIS, A (Dr), 467
 LABRUDE, Pierre, 67

LAEMMER, Marcel, 559
 LAFONT, Olivier, 34, 60, 61, 73, 538, 539
 LAIGNEL-LAVASTINE, Maxime, 23, 410
 LAJOINIE, Paul, 573, 583, 584
 LALLEMAND, 51, 96, 131
 LALOUETTE, 203
 LAMBLING Eugène, 293
 LAMOUREUX, F, 413, 416, 417, 418, 420
 LANCEREAUX, Etienne, 137, 174, 351, 352, 421
 LANDOUZY, Louis, 32, 83, 95, 245, 246, 253, 347, 365, 532
 LANE, William Arbuthnot., 306
 LANE-CLAYPON, Janet Elizabeth, 306
 LANG, Robert, 559
 LANGER, P, 202
 LANGERHANS, Paul, 92, 421, 555
 LANGLOIS, Jean Paul, 436, 438, 439
 LAPLACE, Ernest, 142
 LAQUEUR, Ernst, 111-114, 116, 117, 523, 524
 LAROCHE, Guy, 397, 482, 484, 491, 492, 494, 496-498, 505, 511, 514, 516, 559, 566, 571, 574, 586, 588, 596
 LATOUR, Bruno, 57, 115, 128
 LAUMONIER, Jean, 281, 372
 LAUNOIS, Pierre Emile, 374
 LAURENT, Jean, 595
 LAUTH, 67, 70, 75
 LE BAIL, Patrick, 553
 LE BARZIC, Hyacinthe Ange Gabriel, 375, 382
 LE HIR, Alain, 72
 LE NAOUR, Jean-Yves, 385
 LEBRETON, Jules Armand, 365, 374, 380, 389, 391, 393
 LEFORT/ LE FORT, Léon Clément, 175
 LEGARDI-LAURA, 519
 LEHMANN, Karl Gotthelf, 63, 480
 LEMATTE, 293, 564, 571
 LÉMERY, Nicolas, 38, 39
 LÉONARD, Jacques, 23, 46, 55, 244, 375, 406
 LEOPOLD-LEVI/LEVI, Léopold, 304, 459, 477, 478, 482-492, 497, 499, 501-510, 515-527, 529, 530, 531, 533, 537, 586, 599
 LÉPINE, 123, 490, 512
 LÉPINOIS, Ernest, 314, 321
 LEPRINCE, Maurice Maximilien, 288, 289
 LEREBoullet, Pierre, 517
 LERNOUT, Henri Michel, 598
 LESTEL, Laurence, 3, 52, 67, 92, 288, 293, 444
 LEVEL, Henri Victor Edmond, 350, 351
 LEYDIG, Frantz von, 449
 LI, 487, 521
 LIAN, Camille, 592
 LIEBAULT, Jean, 35
 LIEBIG, Justus von, 67, 76
 LIÉGEOIS, Auguste Théodore, 459
 LIMOUSIN, Henri Marie Octave Pierre, 73
 LIMPEROPOULO, Aristote, 148, 176
 LIOT, André, 593
 LISSAC, Maurice, 245, 375, 377, 382-386
 LISSER, 268
 LITTRÉ, Emile, 61, 69, 91, 170, 173, 206, 230, 235, 263, 275, 280, 287, 306, 329, 400, 405, 420, 432, 452, 539
 LIVET, Guillaume, 167
 LOESER, Arnold, 513
 LOGAN, Mary, 226
 LONG, 259, 424-426, 428-433
 LOOMIS, Henry P., 133, 141, 143
 LORMAND, Charles Joseph, 584
 LOWITZ, Bernard Louis, 18, 223, 225-227, 229, 230, 234, 235, 237, 238, 240, 242, 315
 LÖWY, Llana, 103, 104, 109
 LUDWIG, Carl Friedrich Wilhelm, 424,
 LUMIÈRE, Auguste, 564
 LUNCZ, Jacques, 373, 471
 LUTON, Alfred, 174, 175, 186
 MABILLE, Léon, 358, 359
 MACKENZIE, Sir James, 226, 320, 367
 MACPHAIL, Samuel Rutherford, 238, 239
 MACQUAIRE, P, 293
 MAGENDIE, François, 44, 56
 MAGNUS, Rudolf, 457

MAGU, Valérie, 271, 492
MAIGNE, Charles-Marie-Antoine-Georges, 415
MAINO, M, 522
MAIRET, Jean Albert, 150, 155, 156
MAISONNAVE, Pierre, 450-453
MALAKIANO, Moysès (Maucès) G, 367, 368
MALASSEZ, Louis Charles, 123
MARANON Y POSADILLIO, Gregorio, 509, 526
MARCHAND, André, 3, 74, 108, 246, 302, 580
MARFAN, Antonin Bernard Jean, 466
MARIE, Pierre, 216, 333, 336 456, 457
MARINE, 208
MARKS, Harry M, 138, 354
MARRIAN, Gay Frédéric, 525
MARS, Antony, 135
MARSHALL, Francis Hugh Adam, 107,
MARSHALL, Barry J, 107, 463
MARTEI, Henri, 551, 552, 570
MARTIN, 304, 519, 597
MARTINET, 187, 189-194, 278, 301, 415
MASAY, Fernand, 456, 457
MASSALONGO, R, 401
MASSON, G, 512, 525
MATHIEU, Albert, 285
MATOVINOVIC, J, 220
MATTEI, Antoine, 447
MATTIOLI, Pietro Andrea, 35, 36
MAURANGE, Gabriel, 273, 388
MAUREL, E., 48
MAYER, André, 354
MAYO, Charles Horace, 211,
MEDICIS-SAJOUS, Charles
Euchariste/SAJOUS, Charles
Euchariste de Médicis, 273
MEDVEI, Victor Cornelius, 83, 88, 106
MELTZER, Samuel James, 458
MELVILLE, H, 338
MENDEL, Johan puis Gregor, 91
MENIER, 66, 67, 68
MENTZER, Charles, 595
MEREL, V, 263
MERING, Joseph von, 85, 87, 92, 123, 490
MÉSUÉ, Jean, 34
METCHNIKOFF/METCHNIKOV, Ilya (Elie), 244
MEYER, Edouard, 175, 176
MEYNET, G., 67
MIALHE, Louis, 63, 72
MICHEL, Jacques, 87, 291, 431, 432,
MICHEL, Marrie-Emmanuel-Thomas-Joseph, 427, 428, 431, 432
MIKULICZ-RADECKI, Jan (Johann von), 461
MINKOWSKI /MINKOWSKY, Oscar, 85, 86, 92, 123, 421, 490
MIRONOV, Mahjev Maksimovic, 316
MODLIN, Irvin, 464
MOEBIUS, Christian, 200
MOINSON, Louis, 540, 564
MOISSAN, Henri, 288
MONCOUR, 293, 558, 564, 566, 574
MONDEVILLE, Henri de, 34
MONOD, Henri, 485, 526
MONTESQUIEU, Charles de
SECONDAT, Baroon de la BREDE et de, 434
MONZIOLS, Robert, 451-455
MORANGE, Michel, 57, 588
MORDAGNE, Jean, 228, 230, 235, 238, 239
MOREAU, Arhur-Achille-François (Dr), 548, 549, 550, 570
MOREAU, René, 389, 391, 392
MORICET, Alphonse, 18, 203, 214, 216, 221, 222
MOSSÉ, 18, 133, 176, 228, 230, 246, 253, 254, 257-261, 263, 265, 267-274, 279, 291, 301, 303, 330, 371-373, 377-380, 382, 384-386, 391-393, 406, 407, 423, 426, 439-441, 459-461
MOSSO, Angelo, 440, 449, 470
MOTHES, François Barnabé Achille, 73, 75
MOULIN, Anne-Marie, 24, 88, 588
MOURAS, Jules, 18, 411, 413, 414, 417, 418
MOYNAC, Léon, 246
MUIRHEAD, A L, 509
MURCHISSON, Charles, 411
MURET, Maurice Jules Ewald, 378, 379, 382, 386, 391
MURLIN, John R, 493

MURRAY, George Redmayne, 96,
199, 204, 225, 231, 233, 268, 313,
333
NENCKI, Wilhem Marcelin, 407
NETTER, Albert, 109
NGUYEN, Sy-Hung, 216
NICOLAS, Pierre (Dr), 38, 40, 163,
251, 277
NICOT, Augustin, 64, 69, 70
NIETZSCHE, Friedrich, 53
NIQUET, Louis-Adon, 167
NOTHNAGEL, Carl Wilhelm Hermann,
421
NOTKINE, Dr [Russie], 313, 314
ODÉYÉ, Joseph, 217
OGINO, Kyusaku, 526
OLIVER, George, 90, 96, 97, 98, 436,
457, 458, 514
OLMSTED, James Montrose Duncan,,
45, 47, 48, 49, 51, 52, 53, 100, 101
ORAISON, Joseph Marc Gabriel Jules,
408-410
ORD, William Miller, 209, 210
ORFILA, Mathieu Joseph Bonaventure
/ORFILA I ROTGER , Mateu, 45
OSWALD, Adolf, 315, 501
OTT, Isaac, 458
OUDSHOORN, Nelly, 83, 93, 103,
106, 108-117, 371, 523, 524, 526,
529, 547
PARACELSE , Philippus Aureolus
Theophrastus BOMBAST von
HOHENHEIM dit, 35, 166, 209, 419
PARHON, Constance, 530
PARIENTE, Liliane, 73, 561
PARKINSON, James, 167, 170, 459
PARRY, Caleb Hillier, 203, 211
PASSBURG, Emil Klaus, Heinrich, 562
PASTEUR, Louis, 26, 55, 56, 57, 101,
124, 127, 128, 142, 144, 146, 244,
302, 548, 588
PATEIN, Gustave Constant, 298
PAUL, Charles Theodore Constantin,
124, 137, 146, 163, 166, 174, 179,
193, 366, 386, 400, 403, 405, 470,
518
PAVLOV (PAWLOW), Ivan Petrovitch,
285, 463-465
PAYEN, Anselme, 92, 551
PEAN, Jules Emile, 92
PELLERIN, G, 578
PELLISSIER, Aimable Joseph Paul,
564
PELOUZE, Théophile Jules, 92
PENAU, Henry Ludovic Jean Marie,
510, 511, 529, 533
PENDE, Nicolà, 84, 482, 483, 517
PERRÉE, Pierre, 553, 555, 558, 566,
574, 580
PERSOZ, Jean François, 92
PETIT, A (Pharmacien), 41, 128, 500
PETTINARI, Vittorio, 540
PETTIT, Auguste, 439
PEZARD, Albert, 523, 524
PFIFFNER, J J, 487
PHILIPP, 512
PICARD, Albert, 101
PICHEVIN, Roland, 383
PIERCE, John G., 487
PINKAS, Madelaine, 597
PIOCHE, J, 355, 356, 357
PIOT, Catherine, 565, 585, 596, 597
PIRSCHÉ, Emile, 449
PITRE, M (Dr), 206, 207, 224, 225,
229, 230, 231, 240, 242
PITRES, Albert Jean Marie Marcel,
462
PITT-RIVER, Rosalind, 505
PLANCHON, René, 550, 556, 558,
559, 561-563, 566, 568-570
PLINE l'Ancien, Caius Plinius
Secundus dit, 33
PLUMMER, Henri Stanley, 504
PODCZECK Fridrun, 75
POEHL, Alexander von, 133, 134, 144,
145, 150, 191, 200, 252, 259, 262,
263, 277, 293, 313, 372, 374, 389,
451, 452, 454
POINCARÉ, 199, 205, 260
POIRIER, Jacques, 56, 57, 96, 592
POLONOVSKI, Michel, 593
PONCET, Antonin, 221, 320, 331, 449
PONTHIEU, Gérard, 554
PORAK, René, 517, 519
PORTE, Joseph, 180-183, 403
PORTER, Roy, 55
POTOCKI, Louis Julien, 374
POTT, Sir Percival, 371
POULET, Jacques, 23
POZZI, Samuel, 383

PRAVAZ, Charles Gabriel, 166
 PRENANT, Louis César Auguste, 92, 374, 525
 PRICE, Dorothy, 102
 PRON, Lucien, 82, 592
 PURMAN, 142
 QUINCKE, Heinrich J., 387
 RABOURDIN, Henri Louis, 317, 318
 RAISONNIER, Victor Georges, 283
 RANVIER, Louis Antoine, 123
 RAQUIN, Jean Baptiste, 73, 466, 566
 RASMUSSEN, 246, 509, 513
 RATHERY, Edme Francis Marie, 494, 497, 499
 RAYER, François Olive, 45, 126
 RAYNAL, Cécile, 323
 RÉAUMUR, René-Antoine Ferchault de, 45
 RECKLINGHAUSEN, Friedrich von, 445
 RÉGIS, Jean Baptiste Joseph Emmanuel, 527
 REGNAULT, Henri Victor, 70
 REICHSTEIN, Tadeuz, 509
 REMOND, 421
 RENAUT, J (de Lyon), 330, 425, 427, 428, 431, 478, 488
 RENGADE, Jules dit Aristide ROGER, 96
 RENON, Louis, 459, 483
 REVERDIN, Auguste, 91, 204, 210, 222, 332
 RICHARD, 18, 96, 322, 421, 465, 478-485, 488, 499, 533, 535-542, 561, 563, 564, 574, 588
 RICHE, Jean-Baptiste Léopold Alfred, 18, 62-64, 67, 68
 Richet, Charles, Robert (dit père), 283, 304
 RICHET, Charles (dit le fils), 485
 RICHMOND, Lesley, 46, 273
 RIDDLE, Oscar, 512, 514
 RIDEL-SAILLARD, Georges, 209
 RISPAL, Joseph, 421
 RIST, Edouard, 510, 532
 RIVIERE, Arthur, 203, 207, 208, 487, 511
 RIVOIRE, Raymond, 495, 496, 506, 509, 511-514, 521, 525, 527, 528
 ROBERTSON, T Brailsford, 511
 ROBIN, 46, 126, 206, 225, 435, 438, 440, 441, 442,
 ROCCI, 97
 ROCHE, Jean, 505
 ROGER, Aristide, 96
 ROGER, Henri Georges Eugène, 258, 368, 411
 ROGOWITSCH, N, 458
 ROLE, André, 45-50, 52
 ROLLESTON, Humphrey D., 480, 481
 ROLLO, John, 420
 RONDEAU du NOYER, Marc, 557
 ROQUES, Bernard Maxime Casimir, 416, 417
 ROSENWALD, 25, 533
 ROST, E. R., 589
 ROTH, Wilhelm, 246, 252, 303, 315, 316, 332, 346
 ROTHSCHILD, Henri James de, 459
 ROUDEL, A, 280
 ROUGET, F. A. (Dr), 45, 46, 50, 52, 53, 100, 101
 ROUSSEAU (Henri de Montbazou, dit Abbé), 38
 ROUSSEL, 415, 419, 485, 486, 526, 528, 590, 597
 ROUSSY, Gustave, 510
 ROUX, Emile, 304
 ROWNTREE, Leonard G, 509
 RUFFAT, Michèle, 294
 RUZICKA, Léopold, 114, 523, 524
 SABRAZES, Jean Emile, 192
 SAHAKIAN, Anne-Charlotte, 592
 SAINTON, Paul, 599
 SANDSTRÖM, Ivan Victor, 319
 SANGER, Frederick, 492
 SANTENOISE, Daniel, 486
 SARTORY, Auguste, 506, 530, 564
 SAUVY, Alfred, 581
 SAVINIUS, 102
 SCHAEFER/SCHÄFER, Edward A. Sharpet, 90, 96-100, 104-107, 436, 457, 458, 469, 470, 480, 541
 SCHAEFER, Robert, Lawrence, 512
 SCHALLY, Andrew V., 481
 SCHIFF, Moritz, 50, 52, 210, 259, 265, 268, 329, 332, 367
 SCHILLER, Joseph (Dr), 52
 SCHOOLEY, James P., 514
 SCHRADER, G., 553

SCHROEDER-GUDEHUS, Brigitte, 65, 288
 SCHWANN, Theodor, 62, 285
 SCOTT, John C, 458
 SEGUIN, 48
 SELYE, Hans, 594
 SENATOR, Hermann, 392
 SEPTIER, 72
 SER, Antoine, 350
 SERGENT, Emile, 481, 484, 507, 508, 518, 541, 571
 SERRAN, Michel, 594
 SERRAND, René, 448
 SHAW, Alexander B. (Dr), 144
 SIMON, Robert, 182
 SIMONNET, Henri Edmond, 496, 511, 512, 516, 526
 SINDING, Christiane, 87, 96, 103-105, 108, 109, 318, 454, 465, 471, 481, 489, 491, 497
 SMITH, P E, 513
 SOBOTTA, Johannes, 374
 SOUQUES, Achille, Alexandre, 522
 SOURNIA, Jean-Charles, 89, 330, 368
 SOUTOUL, Auguste Albert, 147
 SPILLMANN, Louis François, 347, 371, 372, 373
 STARLING, Ernest Henry, 85, 87, 89, 90, 92, 93, 100, 109, 255, 306, 316, 368, 421, 454, 464, 465, 468, 471, 480, 481, 487, 518, 541, 573, 603
 STAROBINSKI, Jean, 387
 STEINACH, Eugène, 116
 STOLK, D van (Melle), 529
 SUC, J. M., 86, 87
 SUIFFET, Théodore, 18, 312, 314, 315, 317, 318, 320, 322-326, 547, 556
 SUZOR, Jean René, 133, 146, 151
 SWIETEN, Gérard van, 163
 SWINGLE, Wilburg Willis, 487, 508, 509
 TABOURIN, François, 68
 TAKAMINE, Jokichi, 435, 444, 487, 507
 TAKATI, T, 303, 397
 TAMBRONI, 378
 TATA, Jamshed R, 465
 TATON, René, 88, 91, 92, 93, 99, 163, 424
 TATTERSALL, Robert, 512
 TAYLOR, Frederick Winslow, 537
 TEISSIER, Louis Anne Marie Joseph, 18, 425, 428-434, 590
 TELLIER, Louis Abel Charles, 77, 548, 549, 576
 TEMKIN, Oswei, 355
 TESTUT, Jean Léon, 374
 TÉTAU, Max, 598
 THÉVENOT, 61, 75, 585
 THIBIERGE, Georges, 236, 237, 313, 342, 354
 THIERCELIN, Jules, 370, 373, 382, 385, 386, 390-392
 THIROLOIX, Jules Alexandre, 421
 THOUVENEL, Pierre, 40
 TIGERSTEDT, Robert Adoph Armand, 432, 433
 TILMANT, Alphonse Alexandre Narcisse, 555
 TISSIER, Henry, 591
 TISSOT (Simon André / Samuel Auguste, 96, 132
 TIXIER, Serge, 56-59, 77, 533,
 TIXIER, Georges, 555-558, 575-577, 582
 TRAUB, Max Carl, 273
 TRAVERSIER, Jacques, 398, 400, 402-405
 TRILLAT, Auguste, 292-294
 TROUSSEAU, Armand, 41, 45, 56, 61, 434
 TUBIANA, Maurice, 55, 83
 TUKE, Daniel H., 132
 TURGAN, Julien, 444
 TURQUET de MAYERNE, Théodore, 37, 38
 ULMER, Bruno, 58
 USPENSKY, 154
 VALETTE, Guillaume, 284, 539
 van HELMONT, Johan Baptiste, 37
 VARIOT, Gaston, 96, 101, 128, 133, 134, 136, 140, 155
 VASSALE, Guilio, 333, 510, 521
 VAYRE, Pierre, 49, 158, 160
 VÉE, Amédée Alexandre, 69
 VELDEN (R von den), 517
 VELPEAU, Alfred, 409
 VERDIER, Charles, 440

VERMEHREN, F, 228, 314, 315, 343, 350
 VERSINI, François, 598
 VESALE, Andreas VESAL, dit, 202, 371, 420, 463
 VIALA, Pierre Emile Maxime, 18, 244, 245, 311, 315, 320, 321, 323, 332, 334, 351, 352, 353, 360, 371, 405, 408, 426, 448, 461
 VICARIO, 348
 VICO, Dominique, 313-315, 320
 VIEL, Claude, 288
 VIGARELLO, Georges, 23, 39, 56, 57, 58, 132, 234, 369
 VIGIER, 293, 321, 382, 537
 VIGNARD, Edmond, 409
 VIGNEAUD, Vincent du, 517
 VILLENEUVE, Arnaud de, 42
 VILLENEUVE, Louis André Félix, 18, 133, 137, 138
 VINCENT, Swale, 457, 480
 VINCI, Leonardo da, 202, 463
 VITRUVÉ, Marcus Vitruvius Pollio, dit, 202
 VOEGTLIN, Carl, 514, 516
 VORONOFF/VORONOV, Serge, 485, 524, 540
 VULPIAN, Edme Félix Alfred, 46, 51, 52, 98, 216, 435
 WAILY, Philippe de, 598
 WALQUE, François de, 76, 77, 78, 79
 WARKANY, Joseph, 517
 WARREN, J[ohn] Robin, 463
 WASSERMANN, Auguste von, 303, 397
 WEIL, Prosper Emile, 457
 WELLCOME, 240, 273, 294-297, 320, 354, 357, 470
 WHARTON, Thomas, 203
 WHIPPLE, George, Hyot, 485, 531, 588
 WILLIS, Thomas W, 419
 WILSON, Jean D., 513
 WINTERSTEINER, Oskar P., 113, 487
 WIRSUNG, Johan Georg, 420
 WRIGHT (Sir Almoth), 491, 588, 589
 XANROFF, Léon Alfred Fourneau dit Léon, 135
 YALOW, Rosalyn, 481
 YORKE-DAVIES, Nathaniel Edward, 240
 YVON, Paul, 321, 323
 ZERVOS, Skevos, 540
 ZOLA, Emile, 382
 ZONDEK, Bernard/Bernhardt, 108, 112, 113, 486, 505, 511, 512, 525
 ZUELZER, Ludwig, 464

André MARCHAND

Opothérapie : émergence et développement d'une technique thérapeutique (France, 1889-1940)

Résumé

Lancée par une communication du célèbre professeur Brown-Séguard en 1889 sur les effets de l'auto injection d'un suc testiculaire, l'opothérapie – technique de soin par le suc de glandes – s'inscrit dans la ligne d'une longue tradition de médication animale. Les publications de médecins et de pharmaciens nous ont permis d'établir comment cette nouvelle thérapeutique s'inscrit dans le paysage d'une médecine qui se scientifie au tournant du XIXe-XXe siècles. L'opothérapie, dont le développement est tributaire de l'évolution des connaissances sur les glandes endocrines, se développera grâce aux succès thérapeutiques enregistrés dans les affections thyroïdiennes et gynécologiques et grâce à la mise à la disposition du public de spécialités issues d'une pharmacie qui s'industrialise et qui fournit une médication sous une forme qui permet de s'affranchir d'un geste médical. L'opothérapie, qui se démarque de l'hormonothérapie par l'usage d'objets thérapeutiques naturels mal identifiés qui ont suscité de nombreux débats sur leur composition et leur mode d'action, connaîtra son plus grand développement aux alentours de la Première guerre mondiale et persistera, malgré le développement de l'hormonothérapie s'appuyant sur des molécules de synthèse, jusque dans les années 1990.

Mots-clés : Brown-Séguard, opothérapie, technique thérapeutique, histoire de la médecine, glandes endocrines, XIXe siècle, XXe siècle

Résumé en anglais

Launched by a communication from the famous Professor Brown-Sequard in 1889 on the effects of self-injection of testicular juice, organotherapy – a technique of care using the juice of glands – falls within a long tradition of animal medication. Publications of doctors and pharmacists have allowed us to establish how the new treatment is part of the landscape of medicine that became more scientific at the turn of the nineteenth and twentieth centuries. Opothérapie/Organotherapy, whose development depends on the development of knowledge on the endocrine glands, develops through therapeutic successes in thyroid and gynecological diseases and by making pharmaceuticals produced by industrializing pharmacists which provided medication in a form that eliminates a medical procedure, available to the public. Organotherapy, which stands out from hormone therapy by the use of natural misidentified drugs that have generated a great number of debates on their composition and mode of action, will know its greatest development around the First World War and will persist despite the development of hormone therapy based on synthetic molecules until the 1990s.

Keywords: Brown-Sequard, organotherapy, therapeutic technique, history of medicine, endocrine glands, 19th century, 20th century