

UNE HISTOIRE D'HYPOPHYSE

Evolution des représentations et des concepts au cours du temps

H. JEDIDI (1), Z. JEDIDI (2), A. BECKERS (3)

RÉSUMÉ : De par le rôle essentiel qu'il occupe, l'axe hypothalamo-hypophysaire, véritable chef d'orchestre du système endocrinien, constitue, au niveau médical, un important pourvoyeur de désordres. Il est assez paradoxal de constater que, malgré l'importance de ce système, celui-ci a été presque complètement méconnu par les physiologistes des siècles passés. En nous basant sur les conceptions physiologiques des médecins philosophes de l'antiquité, puis du moyen-âge et de la renaissance, nous tenterons de comprendre pourquoi le rôle de l'hypophyse a été si longtemps méconnu.

MOTS-CLÉS : Histoire - Hypophyse - Endocrinologie

THE HISTORY OF THE PITUITARY GLAND: EVOLUTION OF MENTAL REPRESENTATION AND CONCEPTS OVER TIME

SUMMARY : The hypothalamo pituitary axis, as the true conductor of the endocrine orchestra, is frequently involved in a large variety of pathological conditions such as acromegaly, behavioral disorders, obesity or dwarfism. It is paradoxical to note that, in spite of its importance, this system has been almost ignored by the physiologists of the late centuries. From the physiological conceptions of the physicians and philosophers of antiquity to the theories of the medieval and of the Renaissance physiologists, we will try to understand why the role of pituitary remained so long unrecognized.

KEYWORDS : History - Pituitary - Endocrinology

INTRODUCTION

De par le rôle essentiel qu'il occupe, l'axe hypothalamo-hypophysaire, véritable chef d'orchestre du système endocrinien, constitue un important pourvoyeur de désordres, depuis les troubles comportementaux à l'acromégalie en passant par le nanisme et l'obésité. Il est toutefois assez paradoxal de constater que, malgré l'importance cruciale de ce système au niveau physiologique, ce dernier a été presque complètement ignoré par les physiologistes des siècles passés, alors que le rôle d'autres structures endocrines, telles que les gonades par exemple, avait été mis en évidence dès l'antiquité par Aristote (1).

Étymologiquement, le terme hypophyse provient du grec υποφύσις, hypofusis, «excroissance par-dessous», dérivé des éléments υπο, hypo, «en dessous» et φύσις, fusis «formation, processus». L'adjectif pituitaire dérive quant à lui du latin pituita, «mucus, humeur, gomme, pus, sanie» (2). Cette dernière origine étymologique, comme on le verra plus avant, n'est pas anodine dans la mesure où elle constitue le reflet des conceptions, relatives à la fonction de cette glande, qui ont persisté au sein du monde médical jusqu'à l'orée du XIX^{ème} siècle.

En nous basant sur les conceptions physiologiques des médecins philosophes de l'antiquité, puis du moyen-âge et de la renaissance, nous

tenterons de comprendre pourquoi le rôle de l'hypophyse a été si longtemps méconnu.

LA GRÈCE ANTIQUE

À la suite de Socrate, les philosophes de la Grèce antique sont probablement parmi les premiers à avoir tenté d'inscrire l'Homme, et par définition la médecine, dans le domaine du profane, posant ainsi véritablement les bases de la démarche scientifique. Toutefois, il est difficile pour le penseur de s'abstraire des conceptions et du mode de raisonnement propres à son époque, tant ces éléments ont contribué à sa façon de faire l'expérience de la réalité du monde qui l'entoure. C'est pourquoi, se basant sur la notion antique de monde ordonné, fini et clos sur lui-même, où chacun doit trouver place (cosmos), par opposition au désordre (chaos), les premiers philosophes médecins postulèrent l'existence d'une intelligence, partie prenante de l'âme, extérieure au corps humain ou du moins d'une nature différente de celui-ci (3, 4). Ce dualisme fondamental allait marquer de son empreinte la pensée médicale durant des siècles.

Hippocrate de Kos (460-377 av JC) est l'un des premiers à poser les bases d'une médecine «physique», se basant sur les conceptions de Démocrite, d'Empédocle ainsi que sur la métaphysique de Diogène, et sur la théorie des humeurs (fig. 1). Il localise l'intelligence dans le cerveau dans le sens où cet organe, recevant en premier le souffle inspiratoire (*pneuma*), en récupère la partie la plus subtile qui produit

(1) Assistant, Service de Neurologie, CHU de Liège.

(2) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service d'Endocrinologie, CHU de Liège.

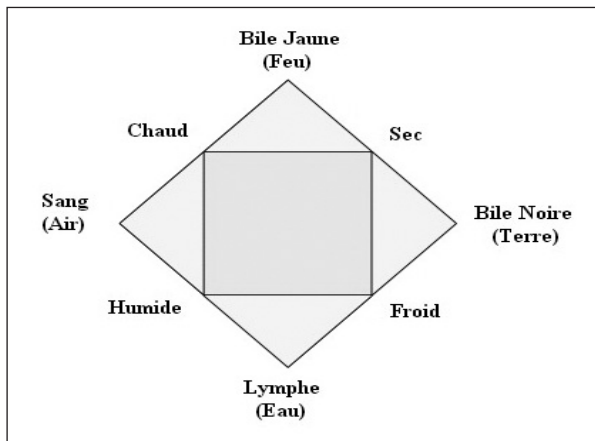


Figure 1. La théorie des humeurs, dérivée des conceptions physiques d'Empédocle, postule que le corps est constitué de quatre éléments : air, feu, eau et terre possédant quatre qualités : chaud, froid, sec ou humide, se combinant pour former quatre humeurs associées à quatre organes principaux. Du bon équilibre entre ces humeurs dépend la santé.

l'intelligence avant de la redistribuer au reste du corps (5). Le cerveau est donc, à partir de ce moment et pour les siècles à venir, considéré comme un organe unitaire qui ne possède pas de réelle spécialisation fonctionnelle régionale.

Pour Aristote (384-322 av JC), disciple de Platon, qui reprend une idée plus ancienne que partageaient également les médecins de l'Égypte antique, le centre de l'intelligence et des émotions est le cœur. Le cerveau et ses subdivisions, froids et humides, ne servent guère que d'organe de refroidissement (6, 7).

Claude Galien (130-201), le médecin de Pergame (fig. 2), poursuivant les travaux neuroanatomiques d'Hérophile (8), décrit de manière très précise l'anatomie de l'hypophyse au sein de la selle turcique ainsi que celle de son réseau vasculaire particulier qu'il désigne sous le terme de *rete mirabile*. Héritier de la pensée d'Hippocrate, intégrant également les idées de Platon et d'Aristote, il élabore une physiologie complexe où l'âme siège au sein de la substance cérébrale (9) et anime le corps à travers les nerfs via le *pneuma animal*. Pour Galien toutefois, l'hypophyse, en elle-même, n'est qu'un simple conduit servant à évacuer l'excès de mucosité (ou de pituite) cérébrale vers les fosses nasales. Elle n'assume donc aucun rôle propre. En revanche, le *rete mirabile*, pour Galien, assure la transformation des esprits vitaux charriés par les artères en esprits animaux capables de mouvoir le corps (10). Le modèle physiologique du médecin de Pergame influencera les conceptions médicales, dont celles de Descartes (11), jusqu'à l'orée du XIX^{ème} siècle (12).

Pour le médecin antique, le cerveau est donc un organe de nature lymphatique, pituitaire. Or, chez les Anciens, la lymphe est associée au dieu Saturne, qui fait les hommes «maigres et faibles». Il est, dès lors, assez aisé de comprendre que, dans ce contexte, il était délicat de concevoir un rôle autre que celui, passif, de réservoir de l'âme ou de l'intellect pour le cerveau et ses subdivisions anatomiques, dont l'hypophyse.

LE MOYEN-ÂGE

Le moyen-âge occidental, sous la tutelle de l'Église, verra surtout se développer la théorie dite cellulaire, localisant les facultés intellectuelles au sein de trois cavités ou cellules cérébrales. La première cellule, composée des deux ventricules latéraux, reçoit les sensations et prend en charge l'imagination et la représentation. La deuxième cellule, composée du troisième ventricule, est le siège de l'entendement, du jugement et de la réflexion. La troisième cellule, composée du quatrième ventricule, contient la mémoire et les souvenirs. Ce modèle sera revisité notamment par Albert le Grand et Thomas d'Aquin (1225-1274) (5, 13). Il n'y a donc toujours pas de réelle remise en question des acquis galéniques ou aristotéliens, lesquels bénéficient de la faveur de l'Église.

LA RENAISSANCE

À la Renaissance, de nombreux progrès sont réalisés en neuroanatomie, surtout à la suite des travaux d'André Vésale (1514-1564) (8) qui fut avant tout un morphologiste, se refusant

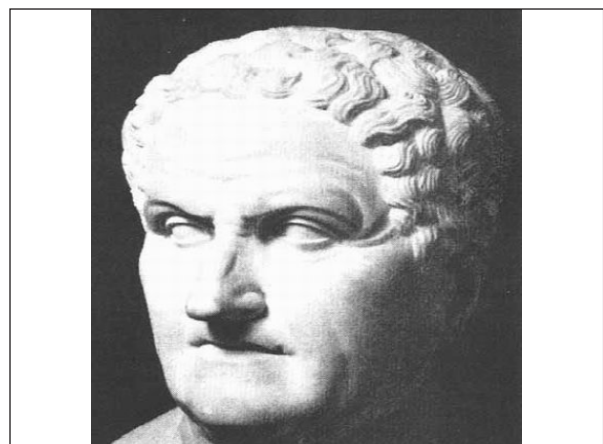


Figure 2. Claude Galien (130-201), le médecin de Pergame. Considéré comme l'un des pères de la pharmacie, il a eu une influence durable sur la médecine chrétienne juive et musulmane. Ses théories ont influencé la pensée médicale pendant plus d'un millénaire.

à entrer dans les querelles entre physiologistes et proposant peu de corrélations anatomo-fonctionnelles (5). Il décrit toutefois l'hypophyse et son anatomie de manière fort précise; c'est dans son traité *De humani corporis fabrica* (1543) que l'on trouve les plus vieilles représentations graphiques de l'hypophyse (fig. 3).

Au XVII^{ème} siècle, René Descartes (1596-1650), premier philosophe moderne, consacre le dualisme entre esprit (*res cogitans*) et matière (*res extensa*). Il ignore complètement l'hypophyse au profit de la glande pinéale où il localise l'âme (11, 14).

Malgré les progrès anatomiques et philosophiques effectués durant cette époque, le cerveau, en raison de l'héritage conceptuel dualiste gréco-romain, reste donc surtout le contenant de l'âme et il n'est, dès lors, toujours pas possible d'envisager un rôle différent pour ses subdivisions anatomiques, même si elles sont désormais mieux décrites au niveau macroscopique.

LES LUMIÈRES ET LE XIX^{ÈME} SIÈCLE

L'un des premiers à avoir souligné le rôle de l'hypophyse, dans le maintien des fonctions physiologiques fut certainement Emanuel Swedenborg (1688-1772), philosophe et scientifique suédois qui établit les premiers éléments de la somatotopie corticale et fournit une description clinique assez complète des symptômes découlant d'une atteinte des lobes frontaux (15). Il baptisera d'ailleurs l'hypophyse «arch-gland» en référence à son importance (fig. 4).

Il faut finalement attendre la fin du XIX^{ème} siècle pour que se précise l'importance de l'hypophyse en termes physiopathologiques. Ainsi, Pierre Marie (1853-1940), se basant sur l'observation de deux cas cliniques, décrit, pour la première fois en 1886, l'acromégalie comme une entité clinique à part entière (16), la distinguant d'autres désordres auparavant incriminés dans sa genèse tels que la maladie de Paget, le myxoédème, la goutte ou la syphilis (17, 18). Il introduit également pour la première fois ce terme dans la littérature et distingue l'acromégalie du gigantisme comme deux pathologies distinctes. Pierre Marie, s'il n'avance pas d'étiologie à l'acromégalie, soulignera l'association de la maladie avec l'hypertrophie de la glande pituitaire (17).

Notons toutefois que quelques auteurs, tels Verga en 1864 et Henrot en 1877, avaient déjà rapporté des observations suggérant un lien entre acromégalie/gigantisme et hypertrophie

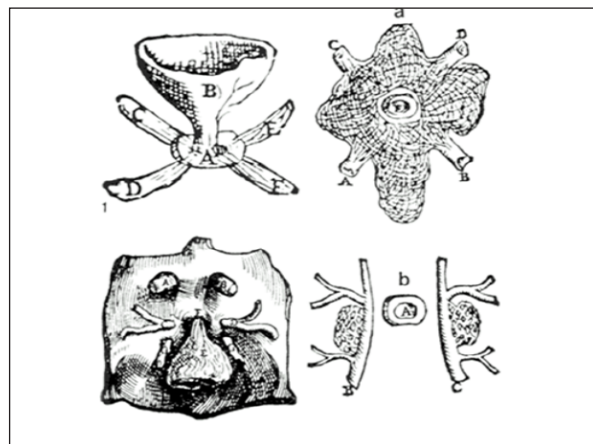


Figure 3. Anatomie de l'hypophyse, de l'infundibulum hypothalamique, du chiasma et de la selle turcique. Gravures extraites du septième livre de la première édition du *De humani corporis fabrica*, Vésale, 1543.

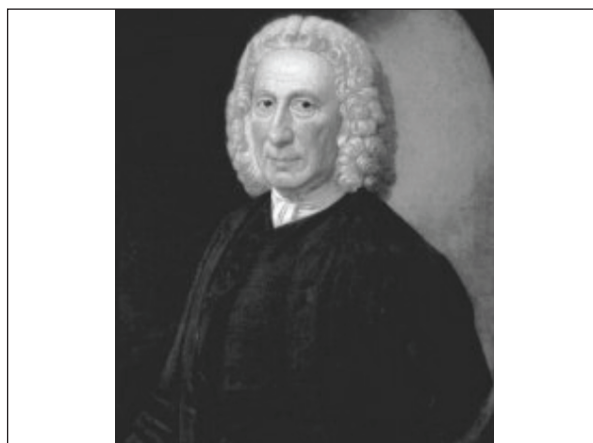


Figure 4. Emanuel Swedenborg (1688-1772), scientifique, théologie et philosophe suédois du XVIII^{ème} siècle.

de l'hypophyse. De même, contrairement à une opinion couramment répandue, Pierre Marie n'est pas le premier à fournir une description détaillée de l'acromégalie. Au total près d'une vingtaine d'auteurs précèdent Marie. Citons ainsi pour mémoire la description détaillée que donne, dès 1567, dans son *Medicorum Observationum* l'occultiste Johannes Wier; la description de Saucerotte en 1772; ou encore, celle du dermatologue français Jean Louis Marc Alibert qui décrit, en 1822, le «géant scrofuleux» (18).

En 1887, l'allemand Oscar Minkowski (1858-1931), se basant sur une série de cas autopsiques est probablement le premier à établir une relation causale entre hypertrophie de l'hypophyse et acromégalie (17). L'italien Roberto Massalongo (1856-1919) en 1892 attribue ensuite l'acromégalie à un hyperfonctionnement de la

glande pituitaire en mettant en évidence au sein de cellules hypophysaires tumorales, des granulations cytoplasmiques (17).

Malgré ces avancées conceptuelles, le lien entre acromégalie et hyperfonction hypophysaire, ainsi que celui existant entre gigantisme et acromégalie demeureront controversés durant une longue période, avec des intervenants tels que Hutchinson, Strumpell, Souza-Leite, Fischer, Silvestrini ou Arnold (18).

LE XX^{ÈME} SIÈCLE

La compréhension du rôle de l'hypophyse ne pouvait pleinement se concevoir qu'au travers de l'introduction du concept de système endocrinien. Ainsi en 1902, les anglais William Bayliss (1860-1924) et Ernest Starling (1866-1927) découvrent que l'injection veineuse d'extraits de muqueuse intestinale peut stimuler la sécrétion pancréatique du chien. Ils postulent, sur base de ces travaux, l'existence d'un système par lequel une réponse physiologique peut être produite à distance, sans stimulation nerveuse directe (17), préfigurant ainsi l'existence du système endocrinien tel que nous le concevons actuellement. Le terme hormone (du grec ὁρμᾶεν, hormaien, «exciter») sera d'ailleurs proposé pour la première fois par Starling en 1905.

En 1909, à la suite de l'introduction de ces nouveaux concepts, le neurochirurgien Williams Harvey Cushing (1869-1939), partisan de la théorie de l'hyperactivité hypophysaire, sera le premier à postuler l'existence d'une «hormone de croissance» sécrétée par l'hypophyse, pouvant expliquer la survenue du gigantisme ou de l'acromégalie. Malgré ce postulat, il faudra toutefois attendre plus de trente ans avant que l'hormone de croissance soit finalement isolée par Li et Evans en 1944 (17). Néanmoins durant la première moitié du XX^{ème} siècle, à la suite des travaux Cushing, le rôle central de l'hypophyse au sein du système endocrinien sera de mieux en mieux compris.

Ces avancées conceptuelles, en définitive très récentes, permettront finalement, avec le développement de techniques de radiomarquage, de chirurgie et d'imagerie médicale, de lever le voile sur l'importance du rôle de l'hypophyse au sein du système endocrinien, ouvrant ainsi véritablement la voie à la neuro-endocrinologie moderne.

CONCLUSION

On voit donc bien ainsi se dessiner le cheminement progressif des conceptions du rôle

de l'hypophyse au cours du temps; elles sont assez étroitement liées à celles de la localisation de l'âme et de la conscience. Celles-ci, d'abord externes au corps, procédant de l'âme et du cosmos, chez les grecs, se localisent ensuite dans l'ensemble du corps au sein d'organes clefs, puis au sein des cavités cérébrales au moyen-âge, avant de se loger au sein de structures cérébrales de plus en plus réduites à la Renaissance, tout en restant toujours d'une nature (quasi) immatérielle. Ce n'est qu'au XIX^{ème} siècle, que les conceptions ont évolué pour céder leur rôle fonctionnel à l'organe lui-même et à ses subdivisions (3), ce qui permettra alors d'envisager une fonction définie pour chaque région ou sous-structure de la substance cérébrale.

De même, les raisons qui ont maintenu l'hypophyse dans l'obscurité durant plus de mille cinq cents ans peuvent, après ces quelques considérations historiques, nous apparaître plus clairement. Les limitations techniques et la méconnaissance des processus contrôlés par l'hypophyse ainsi que de l'existence d'un système régulateur endocrinien ont bien entendu été des éléments explicatifs. Toutefois il apparaît que le facteur déterminant fut surtout le fait que depuis Hippocrate et Galien, pour des raisons complexes tant culturelles que religieuses ou sociales, les physiologistes du passé n'ont pu que très tardivement se distancier de la pensée dualiste et des conceptions «humorales», poursuivant leur cheminement au sein de ce qui s'avérera finalement être un véritable cul-de-sac conceptuel. C'est, au final, la démarche anatomo-clinique qui, comme souvent, permettra de se détacher de ces dogmes du passé.

Aujourd'hui, bénéficiant d'une multitude de savoirs, parfois chèrement acquis, bien établis par l'expérience et l'observation, ainsi que de moyens techniques d'un raffinement inconcevable pour l'homme des siècles passés, ces théories physiologiques quelque peu archaïques pourraient nous sembler bien naïves et bien pénible cette lente progression du savoir. Force nous est pourtant de constater que, si ces dernières années ont connu la réalisation d'importants progrès, tant sur le plan scientifique que médical, nous ne pouvons, pas plus que les physiologistes des siècles passés, nous abstraire du contexte qui conditionne nos représentations et les modèles au travers desquels nous faisons l'expérience du monde qui nous entoure. Le risque de tels errements existe donc tout autant de nos jours. C'est le rôle du clinicien et du chercheur d'y être attentif.

BIBLIOGRAPHIE

1. JLindholm J, Husted Nielsen E.— Pituitary-gonadal axis : historical notes. *Pituitary*, 2009, **12**, 226-235.
2. Garnier M, Delamare J, Delamare J, Delamare F.— Dictionnaire des termes techniques de médecine, 21^e édition, deuxième tirage, 1986, Paris, Maloine.
3. Bennett MR.— Development of the concept of mind. *Aust N Z J Psychiatry*, 2007, **41**, 943-956.
4. von Staden H.— The discovery of the body: human dissection and its cultural contexts in ancient Greece. *Yale J Biol Med*, 1992, **65**, 223-241.
5. De Smet Y.— La neuropsychologie précorticale, Ed. Ciaco, Bruxelles, 1986.
6. Dunn PM.— Aristotle (384-322 BC): philosopher and scientist of ancient Greece. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, 2006, **91**, F75-77.
7. Blits KC.— Aristotle : form, function, and comparative anatomy. *Anat Rec*, 1999, **257**, 58-63.
8. Moon K, Filis AK, Cohen AR.— The birth and evolution of neuroscience through cadaveric dissection, *Neurosurgery*, 2010, **67**, 799-809.
9. Rocca J.— Galen and the ventricular system. *J Hist Neurosci*, 1997, **6**, 227-239.
10. Toni R.— Ancient views on the hypothalamic-pituitary-thyroid axis : an historical and epistemological perspective. *Pituitary*, 2000, **3**, 83-95.
11. Jedidi AB.— Les fondements de la biologie cartésienne, Ed. La pensée universelle, Paris, 1991.
12. Dunn PM.— Galen (AD 129-200) of Pergamun : anatomist and experimental physiologist. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, 2003, **88**, F441-443.
13. Mandressi R.— The brain and its representations in early modern Europe. *Med Sci*, 2011, **27**, 89-93.
14. López-Muñoz F, Molina JD, Rubio G, Alamo C.— An historical view of the pineal gland and mental disorders. *J Clin Neurosci*, 2011, **18**, 1028-1037.
15. Tubbs RS, Riech S, Verma K, et al.— Emanuel Swedenborg (1688-1772) : pioneer of neuroanatomy. *Childs Nerv Syst*, 2011, **27**, 1353-1355.
16. Kaplan SA.— The pituitary gland : a brief history. *Pituitary*, 2007, **10**, 323-325.
17. Mammis A, Eloy JA, Liu JK.— Early descriptions of acromegaly and gigantism and their historical evolution as clinical entities. *Neurosurg Focus*, 2010, **29**, E1
18. de Herder WW.— Acromegaly and gigantism in the medical literature. Case descriptions in the era before and the early years after the initial publication of Pierre Marie (1886). *Pituitary*, 2009, **12**, 236-244.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. A. Beckers, Service d'Endocrinologie, CHU de Liège, Belgique.
Email : albert.beckers@chu.ulg.ac.be