



Fuller Albright (1900-1969): le chercheur et le patient derrière le syndrome

Hernan Valdes-Socin, Daniela Betea
Service d'Endocrinologie. CHU de Liège

Dans les années soixante, pendant son tour de salle au *Massachusetts General Hospital*, le psychiatre Dr Paul McHugh, donne cours à ses étudiants. Il leur explique que même un patient apathique avec une maladie mentale avancée peut parfois donner une réponse cohérente. C'est une preuve de l'éveil de sa conscience, leur dit-il (1-3). Il interpelle alors un patient alité, et lui demande: «*Dr A, comment est la calcémie dans la pseudo pseudo-hypoparathyroïdie?*». À la grande surprise des étudiants, le patient marmonne les yeux fermés et d'une voix monocorde: «*la calcémie est dans les normes*» (1-3). Le patient est le célèbre Dr Fuller Albright (1900-1969), l'un des endocrinologues et chercheurs américains les plus éminents du XX^e siècle. Il est atteint d'une maladie de Parkinson très avancée et invalidante. Les premiers symptômes se sont déclarés dès sa quarantaine. Son histoire et la portée étonnante et actuelle de ses recherches sont pourtant exemplaires: nous les retraçons brièvement dans cette synthèse (1-4).

Les années de formation

Fuller Albright est né à Buffalo, New York, le 12 janvier 1900, au sein d'une famille bourgeoise. Son père, veuf d'un mariage précédent, s'est remarié avec la gouvernante de ses enfants, Susan Fuller. De cette union est né Fuller Albright et quatre autres enfants.

Le jeune Albright fait ses études primaires et secondaires dans la *Nichols School*, fondée par son père. À l'âge de 17 ans, il entre au *Harvard College*. Lorsque les États Unis participent à la Première Guerre Mondiale, il falsifie son âge et s'inscrit à l'armée. Cette année-là, la grippe espagnole ou grande pandémie d'influenza embrase la planète. Elle sévit notamment dans les casernes des

soldats. Albright en sera atteint, mais y survivra, pour accomplir son destin. Cette infection lui laissera cependant les séquelles d'un syndrome parkinsonien post-encéphalitique (ou maladie de Von Economo-Cruchet) dont il souffrira dès sa quarantaine (3).

Albright obtient son diplôme de médecine à Harvard en 1924. Il finalise son assistantat au *Massachusetts General Hospital*, puis fait une année de recherche avec le Dr Joseph C. Aub (1890-1973), qui l'initie à la recherche et aux études du métabolisme phosphocalcique (5-9). Il clôture cette expérience avec une présentation à la *Boylston Society*, intitulée: «*Physiologie et physiopathologie du Calcium*», avec Aub comme promoteur.

Tableau 1:

Quelques syndromes décrits par Fuller Albright et ses collaborateurs.

Avec AM Butler, AO Hampton et PH Smith. Syndrome characterized by osteitis fibrosa disseminata, areas of pigmentation and endocrine dysfunction, with precocious puberty in females. *N Engl J Med* 1937;216:727.

F Albright. *Metropathia hemorrhagica*. *J Maine Med Assoc* 1938;29:235-8.

Avec E Bloomberg et P Smith. Postmenopausal osteoporosis. *Trans Assoc Am Physicians* 1940;55:298-305.

Avec CH Burnett, PH Smith et W Parson. Pseudohypoparathyroidism — an example of Seabright's bantam syndrome. *Endocrinology* 1942;30:922.

Avec PH Smith et R Fraser. A syndrome characterized by primary ovarian insufficiency and decreased stature. Report of 11 cases with a digression on hormonal control of axillary and pubic hair. *Am J Med Sci* 1942;204:625; also in *Trans Assoc Am Physicians* 1942;57:219 [Ce sont des cas de patients avec le syndrome de Turner, déjà décrit en 1938]

Avec HE Klinefelter Jr. et ED Reifenstein Jr. Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without A-leydigism, and increased excretion of follicle-stimulating hormone. *J Clin Endocrinol* 1942;2:615.

Avec A Sutphin et DJ McCune. Five cases (three in sibilings) of idiopathic hypoparathyroidism associated with moniliasis. *J Clin Endocrinol* 1943;3:625.

Avec AP Forbes et PH Henneman. Pseudo-pseudohypoparathyroidism. *Trans Assoc Am Physicians* 1952;65:337-50.

Après une année comme résident au *Johns Hopkins Hospital* (1927), son intérêt pour la fonction parathyroïdienne l'amène à rencontrer l'anatomopathologue Jacob Erdheim, à Vienne (1928 et 1929). Erdheim, est un chercheur prolifique et un brillant pathologiste osseux. Le professeur Erdheim (1864-1937) a observé, dès 1906, le phénomène de la tétanie chez des animaux privés de leurs glandes parathyroïdes. «*Was ist die Ursache dafür?*» («Quelle est la cause de cela?»), a pour habitude de questionner le vieux professeur. Désormais, cette question tournera itérativement dans l'esprit de son disciple et jeune chercheur Albright.

La confirmation du rôle vital des parathyroïdes vient d'un patient opéré d'un goitre et décédé de tétanie. À son autopsie, Erdheim observe que les parathyroïdes étaient parties avec la thyroïdectomie. Le lien entre la tétanie et l'absence de parathyroïdes est alors formellement démontré (4).

Après son retour d'Europe, Albright fait la connaissance de Claire Birge, et se marie avec elle en 1933. C'est un mariage heureux. Ils auront deux fils: Birge, qui deviendra avocat à Boston, et Read Ellsworth, enseignant à la *Fenn School*, à Concord, Massachusetts (1-3).

Navigateur des mers inexplorées

Uncharted seas («les mers inexplorées») est un ouvrage écrit par Fuller Albright et publié de façon posthume en 1990 par le Dr Lynn Loriaux. Cet ouvrage était destiné à divulguer les grands principes de la recherche clinique et ses applications sur le métabolisme phosphocalcique. Albright commence son écriture vers 1930 (4).

À la même époque, Albright est accueilli par le chef de la Médecine interne du *Massachusetts General Hospital*, le Dr James Howard Means, pour mettre en place le test de grossesse de Ascheim-Zondek. Par la suite, Albright augmente le nombre de tests biologiques pour l'ensemble de l'hôpital. Cette unité de recherche clinique (la célèbre Ward 4), deviendra l'unité d'Endocrinologie du *Massachusetts General Hospital*.

Albright dispose de quelques lits d'hôpital où les patients sont étudiés et explorés dans le cadre de problèmes endocriniens et métaboliques. C'est là qu'il poursuit ses études physiopathologiques. Il y parcourt des voies encore inexplorées de l'endocrinologie. Il crée ainsi des colloques pour les lithiases rénales (1936) et un autre colloque pour les ovaires,

où tous les cas vus pendant la semaine, sont discutés et étudiés. Il y a aussi les colloques du samedi matin. À leur propos, Albright déclare: «*le samedi, je vois des patients que je m'adresse à moi-même*». Parmi ces patients, nombreux seront ceux qui amèneront des nouvelles connaissances et permettront à Albright et ses collaborateurs une production scientifique étonnante. Ces recherches s'étalent sur 118 articles scientifiques et un ouvrage de référence: «*The Parathyroid Glands and Metabolic Bone Disease*» (1948).

L'arbre et les branches de la connaissance

Au cours de ses années les plus productives, une série de collaborateurs américains et visiteurs étrangers ont travaillé avec Albright dans la Ward 4 du *General Massachusetts Hospital*. Parmi eux, on retrouve des médecins non moins célèbres aujourd'hui: Harry Klinefelter (avec qui il a travaillé en 1942), Edward Reifenstein (1940-1946) ou encore Frederic Bartter (1946-1952).

Des années plus tard, Reifenstein décrira la résistance aux hormones thyroïdiennes avec des preuves génétiques à l'appui. De son côté, Bartter (1914-1983) publie en 1957 un syndrome de sécrétion paranéoplasique inappropriée d'hormone anti diurétique, connu sous l'éponyme de syndrome de Schwartz-Bartter. Dix ans plus tard, Bartter décrit un autre syndrome, caractérisé par une alcalose hypokaliémique, des taux élevés de rénine et d'aldostérone dans le plasma sanguin, et une faible pression sanguine avec résistance vasculaire à l'angiotensine II.

Dans le jardin de la connaissance, le savoir de Fuller Albright se développe tel un chêne au tronc massif et aux racines solides (10-19). Il donnera vie à différentes et nombreuses branches dans l'endocrinologie, que nous décrivons brièvement (**Tableau 1**).

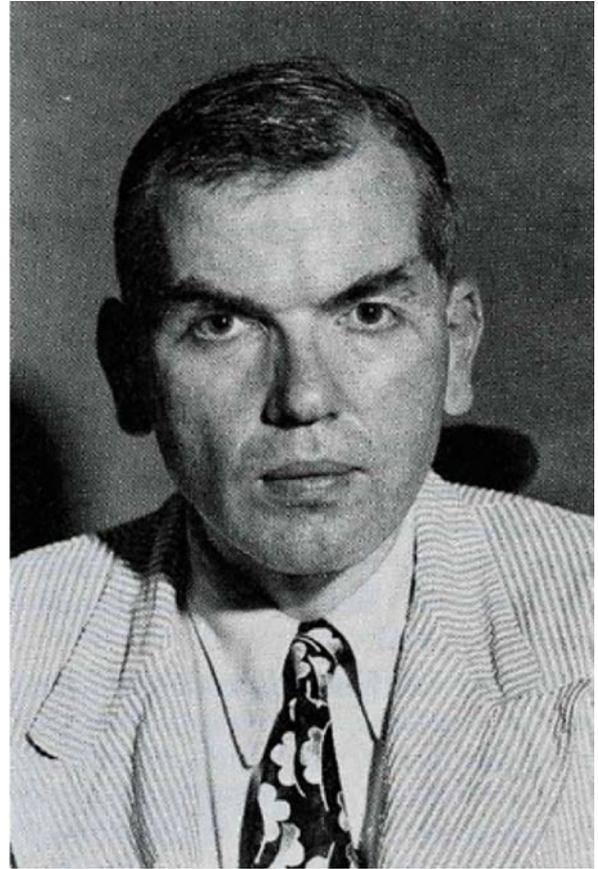
En 1928, il décrit une série de filles avec une puberté précoce, des kystes osseux et une pigmentation brune de la peau. Cette association d'atteintes sera connue comme le syndrome d'Albright. En 1937, il décrit la dysplasie fibreuse polyostotique: une version de cette maladie avec la composante



Fuller Albright, jeune.



Fuller Albright à l'âge mur.



endocrinienne déjà décrite en 1928 est connue avec l'éponyme de syndrome de McCune-Albright.

En 1938, il propose, l'un des premiers, des injections de progestérone pour traiter l'hyperplasie endométriale. Il en fait un article: «*Metropathia hemorrhagica*».

En 1940, après avoir traité quelques femmes ménopausées et ostéoporotiques avec des œstrogènes, il constate un effet positif sur la balance phosphocalcique de ces patientes. Ce travail donne lieu à la description d'une nouvelle entité qu'il appelle «*Menopausal osteoporosis*».

La même année, le syndrome de Lightwood-Albright décrit une forme néonatale d'acidose tubulaire rénale. Elle est caractérisée par une acidose tubulaire rénale distale qui se produit à la suite de la perte de bicarbonate et de l'incapacité d'excréter des ions hydrogène. S'il n'est pas traité, il peut

favoriser une néphrocalcinose et un retard de croissance chez les enfants atteints.

En 1942, Albright est interpellé par une série d'hommes avec hypogonadisme d'origine testiculaire. Leur hormone folliculostimulante est élevée dans les urines. Ils présentent une gynécomastie et des petits testicules. Il s'agit d'un nouveau syndrome, dont il confie généreusement la rédaction à son jeune assistant Harry Klinefelter. Ce sera donc le syndrome de Klinefelter, qui touche des hommes dont le caryotype est 46, XXY.

La même année, avec CH Burnett, PH Smith et W Parson, Albright rapporte une autre recherche. Il s'agit d'un groupe de patients présentant une petite taille, une hypocalcémie, des calcifications ectopiques, un retard mental, des os métacarpiens et métatarsiens courts, et une insensibilité aux effets de la parathormone. Cette constellation de signe sera décrite par Albright comme «Pseudo-hypoparathyroïdie».

En 1943, avec A Sutphin et DJ McCune, Albright décrit trois membres d'une famille avec hypoparathyroïdie idiopathique et moniliase. Des années plus tard, ces anomalies congénitales seront reconnues comme faisant partie des polyendocrinopathies auto-immunes.

En 1954, avec Susan Forbes, Albright décrit un syndrome associant une galactorrhée, une aménorrhée et des taux effondrés de FSH urinaire. Il faut rappeler que d'autres chercheurs comme Argons et Castillo [20], mais aussi Chiari [21] et Frommel [22] avaient mis le doigt avec antériorité sur le syndrome de galactorrhée-aménorrhée. Ce syndrome, comme on sait aujourd'hui, est associé aux tumeurs hypophysaires, notamment les prolactinomes.

Curieusement, et tenant compte de sa méticulosité pour la collecte de données médicales, Albright ne s'est jamais montré enthousiaste envers les méthodes statistiques. En effet, il préférerait se concentrer sur un petit nombre

Fuller Albright (circa 1955) au centre de la photo, entouré de ses collègues. Les signes de la maladie de Parkinson à un stade avancé sont bien visibles et se traduisent par sa posture voutée en avant, la tête baissée, les avant-bras fléchis et les doigts de la main en contraction.



Mais, cette fois-ci, la procédure a comme conséquence une hémorragie cérébrale, qui plonge Albright dans un mutisme akinétique.

Remerciements à Mme Gatzweiler et à G Spirlet, pour la relecture du manuscrit.

Références

1. Lloyd Axelrod. Bones, Stones and Hormones: The Contributions of Fuller Albright. *New England Journal of Medicine* 1970;283:964-70.
2. Henneman PH. Fuller Albright (1900-1969). *New England Journal of Medicine* 1970;282:280-1.
3. In honour of Fuller Albright: father of modern endocrinology. Supplement of the *Endocrinologist*. D. Lynn Loriaux (Ed), Felix Kolb (Ed). 2000
4. Albright F, Ellsworth R. Uncharted seas. Lynn Loriaux (ed). [Kalmia Press, 1990] 95p.
5. Albright F, Ellsworth R. Studies on the physiology of the parathyroid glands: I. calcium and phosphorus studies on a case of idiopathic hypoparathyroidism. *J Clin Invest* 1929;7:183-201.
6. Albright F, Bauer W, Cockrill JR, Ellsworth R. Studies on the physiology of the parathyroid glands: II. The relation of the serum calcium to the serum phosphorus at different levels of parathyroid activity. *J Clin Invest* 1931;9:659-77.
7. Albright F, Bauer W, Clafin D, Cockrill Jr. Studies in parathyroid physiology: III. The effect of phosphate ingestion in clinical hyperparathyroidism. *J Clin Invest* 1932;11:411-35.
8. Albright F, Bauer W, Aub JC. Studies of calcium and phosphorus metabolism: VIII. The influence of the thyroid gland and the parathyroid hormone upon the total acid-base metabolism. *J Clin Invest* 1931;10:187-219.
9. Albright F, Bauer W, Ropes M, Aub JC. Studies of calcium and phosphorus metabolism: IV. The effect of the parathyroid hormone. *J Clin Invest* 1929;7:139-81.
10. Albright F. Metropathia hemorrhagica. *J Maine Med Assoc* 1938;29:235-8.
11. Albright F, Bloomberg E, Smith P. Postmenopausal osteoporosis. *Trans Assoc Am Physicians* 1940;55:298-305.
12. Albright F, Butler AM, Hampton AO, Smith P. Syndrome characterized by osteitis fibrosa disseminata, areas of pigmentation and endocrine dysfunction, with precocious puberty in females: report of five cases. *N Engl J Med* 1937;216:727-46.
13. Albright F. Hypoparathyroidism as a cause of osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab* 1956;16:419-25.
14. Albright F, Forbes AP, Henneman PH. Pseudo-pseudohypoparathyroidism. *Trans Assoc Am Physicians* 1952;65:337-50.
15. Bartter FC, Sniffen RC, Simmons FA, Albright F, Howard RP. Effects of chorionic gonadotropin (APL) in male eunuchoidism with low follicle-stimulating hormone; aqueous solution versus oil and beeswax suspension. *J Clin Endocrinol Metab* 1952;12:1532-50.
16. Forbes AP, Henneman PH, Griswold GC, Albright F. Syndrome characterized by galactorrhea, amenorrhea and low urinary FSH: comparison with acromegaly and normal lactation. *J Clin Endocrinol Metab* 1954;14:265-71.
17. Albright F, Forbes AP, Henneman PH. Pseudo-pseudohypoparathyroidism. *Trans Assoc Am Physicians* 1952;65:337-50.
18. Albright F. A page out of the history of hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1948;8:637-57.
19. Albright F. Hypoparathyroidism as a cause of osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab* 1956;16:419-25.
20. J. Argon, E. B., Del Castillo: A syndrome characterized by estrogen insufficiency, galactorrhea and decreased urinary gonadotropin. *Journal of Clinical Endocrinology*, Baltimore 1953;13:79-87.
21. Chiari J, Braun K, Späth J: Klinik der Geburtshilfe und Gynäkologie. Erlangen, Enke, 1855.
22. Frommel R: Über puerperale Atrophie des Uterus. Zeitschrift für Geburtshilfe und Frauenkrankheiten, Stuttgart, 1882;7:305-13.
23. Irving S. Cooper. *The Vital Probe: my life as a neurosurgeon* (New York, 1981), 161-70.

de patients qu'il étudiait de façon exhaustive, plutôt que sur de grandes populations. «*Je suis sûr que (les statistiques) sont importantes, mais si vous devez les utiliser, je n'y crois pas*», a-t-il dit un jour à un de ses collègues (1).

Le patient et la maladie de Parkinson

En 1936, John Eager Howard, un collègue d'Albright, lui fait observer que sa main droite présente un tremblement de repos. Dès 1940, Albright perd la faculté d'écrire avec sa main. Ses résidents doivent le conduire travailler chaque matin à l'hôpital, car il en est incapable. En 1945, sa capacité de parler est fortement compromise et, en dehors de sa famille, peu nombreux sont ceux qui arrivent à le comprendre. En 1946, lors de la célébration du 25^e anniversaire de sa promotion au *Harvard College*, il se plait à commenter: «*Les dix dernières années, j'ai fait l'intéressante expérience d'observer sur moi-même le développement du syndrome de Parkinson. À vrai dire, cette affection n'est pas du tout dans mes centres d'intérêts, sinon je suis sûr que j'aurais réussi à la résoudre depuis longtemps. Cela interfère avec le mouvement... Cette condition a cependant ses compensations: on n'est pas forcé de faire des travaux intéressants dans la jungle de Burma, ni assister à des réunions ou à des comités ennuyeux, etc.*»

En 1952, Irving Cooper, un neurochirurgien de l'Université de New York, rapporte qu'il a pu contrôler les symptômes de la maladie de Parkinson en injectant de petites quantités d'alcool dans une partie du cerveau appelée le *globus pallidus*. En juin 1956, convaincu d'être un fardeau pour ceux qui l'aimaient, Albright prend la folle décision d'essayer cette chémothalamectomie (23). Nombreux collègues de Harvard et le Dr Cooper lui-même essayent de le décourager, sans succès, dans cette démarche. Lors de l'intervention, après que Cooper injecte son côté droit, Albright ressent moins de rigidité musculaire et un meilleur contrôle de ses mouvements. Il peut marcher confortablement et utiliser sa main gauche plus efficacement. Encouragé par ce succès, l'intervention se poursuit du côté gauche, qui est injecté à son tour.

Épilogue

Fuller Albright, le célèbre et intrépide explorateur de mers inconnues, ne s'est jamais remis de cette intervention. Albright passera les treize dernières années lui restant à vivre dans une chambre privée au Massachusetts General Hospital. Son parcours exceptionnel de chercheur et de médecin s'achève ainsi, triste et prématurément.

En tant que patient, Fuller Albright aura contribué courageusement, une dernière fois, à faire avancer les sciences médicales. Mais ses exploits et réalisations scientifiques lui survivent, dépassant largement ceux possibles au cours d'une vie ordinaire.