



Histoire du médicament

1 – Définition du médicament

Article L511 du Code de la Santé Publique (1967) : Toute substance présentée comme possédant des **propriétés curatives ou préventives** à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un **diagnostic médical** ou de **restaurer, corriger, ou modifier** toute fonction organique.

2 – De l'antiquité au moyen-âge

	Evènement	Remarques
Antiquité	- 2200 Plaquettes Sumériennes	Mésopotamie, Premières traces écrites, 250 espèces, médicaments empiriques (basés sur l'observation), origine animale/ minérale/ végétale.
	- 1550 : Papyrus d'Ebers	Plus ancien codex connu rédigé sous Amenhotep, basé sur l'observation, traite de médecine/ chirurgie/ dentisterie/ contraception/ cancer ... 700 substances répertoriées (<i>opium, saule, scille, chanvre, foie ...</i>). Découvert en 1862 à Louxor, acheté par Ebers .
	V° s avt JC Hippocrate de Cos (grec)	Père de la médecine / chirurgie/ diététique/ pharmacovigilance , classes thérapeutiques (<i>évacuants = vomitifs ...</i>), Pharmakitis (prémisse d'une démarche scientifique issu du <i>Corpus Hippocraticum</i>), Théorie des signatures et des contraires, "Primum non nocere". Enseignement diffusé par Platon, Aristoste.
	Ier siècle Galien* (grec)	Père de la pharmacie , étudie anatomie/ médecine/ chirurgie (<i>cerveau, cataracte</i>)/ pharmacie (<i>galénique</i>), 500 ouvrages répertoriant 473 végétaux , prône la nécessité de l' expérimentation préfigurant la naissance de la pharmacologie expérimentale .

Moyen-âge	X° siècle : Avicenne "Ibn-Sina" (arabe et byzantin)	Philosophe, écrivain, médecin et scientifique. Travaux visionnaires sur les maladies infectieuses/ circulation sanguine/ la cataracte/ le diabète/ ail et oignon vasodilatateurs, 250 ouvrages dont le Canon en 5 volumes traduit en latin par G. de Crémone .
	XII° siècle : Monastères (religiosité dans l'approche médicale)	Moyen âge marqué par : Jardins botaniques , relevés des remèdes, recensement des substances naturelles thérapeutiques, pharmacopée , sophistication de la galénique des plantes, production de plantes médicinales.
	XIV° siècle : Paracelse (suisse)	Père de la médecine expérimentale et de la toxicologie (<i>relation dose/effet</i>), "tout est poison, rien n'est sans poison, ce qui fait le poison c'est la dose", notion de " quintessence " (<i>principe actif</i>) rationalise la prescription , précurseur de la médecine du travail et psychosomatique , reprend la théorie des signatures , utilisation de sels de métaux, réfute les dogmes facultaires, mort ruiné.

1- Thériaque :

***Galien** décrit la Thériaque qui est une préparation complexe (*initialement contre les morsures de serpents et autre venins*) **inventée par Nicandros** de Colophon vers 275 avant JC. Elle est devenue, sous Mithridate, un **antidote contre tous les poisons** puis un **remède universel contre toutes les affections** (*panacée*).

Sa formule comportait toujours de la scille, de la poudre de vipère séchée, de l'opium en quantité non négligeable (*support probable de son action*). Mais sa composition a beaucoup **évolué** au cours du temps, il existe une multitude de formules avec parfois des dizaines d'ingrédients (*jusqu'à 75*), d'origine **végétale** surtout, mais aussi animale et minérale.

Au **XIXème** siècle, elle comportait encore près de 40 végétaux dont l'opium, de la gomme arabique, de la réglisse, du bitume de Judée et du sulfate de fer, du miel, du vin et de la térébentine. C'était une **pâte brune ou noire**, de consistance variable que l'ont pouvait ingérer, appliquer en pommade, diluer en potion ou encore en teinture dans de l'alcool.

Les plus célèbres Thériaques sont celles de **Vénise** (*réputation mondiale*), de **Strasbourg** (*céleste*), de **Poitiers** (*contre la Peste*). **Disparaît au 19ème**, mais donne son nom à une banque de données et un logiciel de prescription.

3 – De la renaissance à l'époque moderne

1- Développement de la chimie d'extraction :

Lavoisier, précurseur de la physique et de la chimie, mis au point la **distillation** et l'**extraction** des principes actifs, puis leur **purification**.

	Principes actifs	Plantes	Chimistes
1805	Morphine	Opium	Sertürner
1817	Emétine	Ipéca	Pelletier & Magendie
1818	Strychnine	Noix de St Ignace / Noix Vomique	Pelletier & Caventou
1820	Caféine	Café	Runge puis Pelletier & Caventou
1820	Quinine	Ecorce de Quinquina	Pelletier & Caventou
1829	Salicyline	Ecorce de Saule	Leroux
1832	Codéine	Opium	Robiquet
1833	Atropine	Belladone	Mein
1860	Cocaïne	Coca du Pérou	Niemann
1867	Digitoxine	Digitale	Navitelle
1875	Ergotinine	Ergot de Seigle	Tanret
1881	Scopolamine	Datura	
1884	Colchicine	Colchique	Houdé
1887	Ephédrine	Ephédra	Nagai
1888	Oubaïne	Strophantus	Arnaud

Quinine (*observation*) : utilisée par les **Incas** (*décoction pour la fièvre*), introduction en Europe en "poudre des Jésuites" par les Conquistadors, guérit Louis XIV d'une fièvre tenace en 1649, découverte de son efficacité contre la **malaria/paludisme** par G.Cleghorn. **Mélange racémique de quinine et quinidine** (*anti-arythmiques cardiaques*), évaluée par Magendie, indication dans l'accès au palustre, synthétisée pendant la 2ème GM.

Pelletier & Caventou, à partir de découvertes antérieures du Dr. Gomès sur le **cinchonin** du *Quiquina gris* (*neutre*), découvrent que c'est une **base salifiable** qu'ils appellent la **cinchonine**. Ils extraient ensuite la **quinine** du *Quinquina jaune* (*alcaline*). Lors de la lecture de leurs mémoires le 11 septembre 1820, ils affirment 2 idées : le **principe actif est isolé**, et les **sciences sont nécessaires**.

2- Premières synthèses :

- ✓ **1831** : Synthèse du **Chloroforme** par **Soubeiran**, permet les anesthésies et la progression de la chirurgie.
- ✓ **1832** : Von Liebig synthétise le Chloral.
- ✓ Extraction puis amélioration de l'**Aspirine** (*écorce de Saule*) : extraction de la Salicine (*1825 Fontana*) dénommée aussi Salicyline (*1829*) → Aldéhyde Salicylique → synthèse de l'Acide Salicylique (*à partir de la salicine*) → Acide Acétyl Salicylique (*Gerhardt*) → synthèse reprise en 1897 par **Hoffman** pour donner de l'Aspirine → Brevet déposé en 1899.

3- Naissance de la pharmacologie :

Apparition de la **pharmacologie expérimentale** dite "d'organes" (*cibles et mécanismes inconnus*), mais le **hasard** est encore présent (*pénicilline, anti-vitamine K, antipsychotiques, antidépresseurs*).

Ecole Française	<ul style="list-style-type: none"> - Fondée par Magendie qui démontre les effets de la strychnine, de la noix vomique, de la morphine. - Claude Bernard (<i>élève de Magendie</i>) démontre l'effet des curares et de la nicotine sur les systèmes nerveux et musculaires, écrit plusieurs ouvrages dont "Introduction à l'étude de la médecine expérimentale" et "leçons sur les effets des substances toxiques". - Loubatières découvre les sulfamides hypoglycémiants et Bovet les anti-histaminiques (<i>prix nobel</i>).
Ecole Allemande	<ul style="list-style-type: none"> - Buchheim crée le 1er institut de pharmacologie expérimentale (<i>Estonie</i>). - Son élève, Schmiedeberg décrit les effets muscariniques de l'acétylcholine et de l'atropine, et fonde l'institut de pharmacologie de Strasbourg où il forme Erlich et Loewi (<i>prix nobel</i>).
Ecole Anglo-saxonne	<ul style="list-style-type: none"> - Langley développe les récepteurs. - Dale précurseur de la pharmacologie du système nerveux (<i>prix nobel</i>).

Tout ceci nécessite une **évaluation rigoureuse** (*efficacité, sûreté*), d'où la création d'agence de régulation. La déclaration du roi en 1777 donnait le monopole de la dispensation des principes actifs aux apothicaires, jusqu'à l'apparition des agences modernes.

- ♣ **1820** : Académie de médecine, examen des composés sur la base de leur nouveauté et de leur efficacité.
- ♣ **1906** : Food Drug **Act**, précurseur de la FDA.
- ♣ **1938** : FDA = Food and Drug **Administration**.
- ♣ **1959** : **Visa modifié** (*décret*), précurseur de l'AMM, innocuité et intérêts thérapeut.
- ♣ **1967** : Visa remplacé par l'**AMM** (*Autorisation de Mise sur le Marché*).
- ♣ **1993** : Agence du médicament.
- ♣ **1995** : Création de l'**EMEA** (*actuelle EMA, Agence du Médicament Européenne*).
- ♣ **1998** : **AFSSAPS**.
- ♣ **2012** : **ANSM** remplace l'AFSSAPS pour évaluer le rapport bénéfice/risque.

Pharmacovigilance

4 – Histoire des principales classes de médicament

1- Anti-infectieux :

- ✓ XVI^e siècle : Variolisation (*origine humaine*) en Chine via inhalation de croûtes séchées réduites en poudre (*1 à 2% de mortalité*).
- ✓ **1796** : Edward **Jenner** pratique la première vaccination (*origine animale, cow-pox puis vaccine*) **antivariolique**.
- ✓ **1820** : Extraction de la Quinine traitant les arythmies cardiaques (*victoire de l'observation*). Aboutit à l'**homéopathie** (*Hahnemann*) via similitude.
- ✓ **1885** : Louis **Pasteur** met au point le **vaccin contre la rage**.
- ✓ **1928** : Alexander **Fleming** découvre "par hasard" la **pénicilline** (*inhibe la croissance des bactéries*) qui permettra le développement des β -Lactamines (*traitement des infections*).
- ✓ 1980 : Eradication totale de la variole selon l'OMS (*1955 en France, 1972 en Europe, 1977 dernier cas naturel*).

2- Antalgiques (*douleurs, opiacés, opioïdes, endorphines*) :

- ✓ Antiquité : Le suc de Pavot calme le douleur et fait dormir, évocation de l'opium et de l'écorce de Saule dans le papyrus d'Ebers.
- ✓ Hippocrate : Ecorce de Saule pour les rhumatismes, "*Toute plante manifeste extérieurement l'organe auquel elle correspond*" = **Théorie des signatures**.
- ✓ **1803** : **Serturmer** isole le Morphium (*contient morphine, codéïne, papavérine*), **Sydenham** utilise l'opium dans le traitement de la douleur.
- ✓ 1971 : Découverte du mécanisme d'action de l'écorce de Saule = inhibition de la synthèse des prostaglandines.
- ✓ **1974** : **Snyder** décrit les récepteurs de l'opium.
- ✓ **2000** : Mise en évidence de l'effet protecteur de l'écorce de Saule sur le cancer dont celui du colon.

3- Médicaments cardio-vasculaires :

- ✓ Antiquité : **Digitaline** (*Fox Glove*) = **poison** (*nom commercial de la Digitoxine*), bradycardisante et tonocardique (*remplacée par la Digoxine*).
- ✓ 1785 : Withering décrit l'effet de la Digitaline dans l'insuffisance cardiaque (*fréquence*) et sur le rein. Moyen de suicide des pharmaciens. Digoxine moins toxique, neutralisée par des anticorps (*antidote*).
- ✓ **1872** : **Navitelle** prépare une Digitaline cristallisée pure.
- ✓ 1958 : Découverte des premiers β -bloquants.
- ✓ 1967 : Découverte des inhibiteurs de l'enzyme de conversion qui inhibe la vasoconstriction, préconisé dans l'insuffisance cardiaque.

4- Psychotropes :

- ✓ 1883 **Phénothiazine** (*colorant*)
- ✓ 1947 **Prométhazine** (*sédatifs, effet stabilisant du SNC*)
- ✓ 1950 **Chlorpromazine** (*anti-psychotique, propriétés stabilisantes et sédatives*). Brevet cédé en 1953 (*Largactil®*).
- ✓ 1957 **Imipramine** (*premier anti-dépresseur IMAO*) → Benzodiazépines en 1958.

1951 : **Iproniazide** (*anti-tuberculeux, anti-dépresseur IMAO, énergisant*).

5- Thérapie ciblées :

Les thérapies ciblées sont utilisées dans le **cancer** (*voies de signalisation modifiées*). Utilisation de **molécules** de **forte affinité**, **sélective** et **puissante**, et de **néo-récepteur** lié à une recombinaison génétique spontanée dans les cellules LMC → **Imatinib** (*Glivec*®) qui bloque la voie de transduction (*tyrosine kinase*) du récepteur BCR-Abl et inhibe la phosphorylation activatrice du récepteur ?

Ces thérapies permettent d'obtenir des **remissions** (*atténuation ou disparition momentanée des symptômes d'une maladie*) de **très longue durée** avec **peu d'effets indésirables**.

6- Médicaments immunocompétents :

Médicaments **très spécifiques**, **très chers**, nécessitant des **tests de biologie moléculaire**. Ceci abouti à la création de **start up** (*jeune entreprise innovante*) et au rachat des brevets par de grandes entreprises.

7- Conclusion :

Aujourd'hui en France = **2800** substances, **48** boîtes de mdt/an/français, **600** euros/ an/français, **27 milliards** d'euros remboursés, **145 000** hospitalisations pour EI médicamenteux.

5 – Compléments

1- Substances et principes actifs :

- ✓ **Saule** : utilisée depuis l'Antiquité, calme les douleurs due à l'inflammation, traite les rhumatismes, précurseur de l'aspirine.
- ✓ **Scille** : précurseur des digitaliques tonocardiques.
- ✓ **Opiacés** : dérivés de l'opium, définissent opioïdes et endorphines, myosis.
- ✓ **Codéine** : anti-tussif, antalgique, myorelaxant (*comme la papavérine*), métabolisée par les cytochromes du foie, permet de libérer la morphine.
- ✓ **Atropine** : propriétés mydriatiques.

- ✓ **Digitoxine** : tonocardique commercialisé sous le nom de Digitaline (*Fox glove, poison entraînant une forte bradycardie et un renforcement de la contraction*).
- ✓ **Colchicine** : effets connus depuis l'antiquité.
- ✓ **Ergotinine** : premier dérivé de l'ergot de seigle, agents vasoconstricteurs responsables de nécrose des extrémités, interdit en France.
- ✓ **Antibiotiques dans l'Antiquité** : peau de fruits moisiss pour traiter le panari en Chine, moissures utilisés par les Arabes pour soigner les infections des chevaux.

2- Autres dates :

- ✓ **1871** : Lister traite les plaies d'une infirmière par application de *Penicillium glaucum*
- ✓ **1897** : Duchène traite avec succès des porcs atteints de typhoïde par *Penicillium glaucum*.
- ✓ **1916** : Extraction d'héparine (*mdt cardio-vasculaire*) à partir du foie d'un chien.
- ✓ **1918** : Bayer perd ses droits sur l'aspirine.
- ✓ **1920** : Découverte des Antivit-K.
- ✓ **1938** : Florey réussit à produire une forme stable de pénicilline et démontrent son effet antibiotique chez l'animal.
- ✓ **1943** : Florey injecte de la pénicilline à des blessées de guerre.
- ✓ **1945** : Florey obtient le Prix Nobel.