

Histoire du Médicament



Médicament = (d'après article L511 du code de la **santé publique** du 23 septembre 1967)

Toute **substance ou composition** présentant des propriétés **curatives ou préventives** à l'égard de maladies *humaines ou animales*, ainsi que tout produit pouvant être administré en vue d'établir un **diagnostic** médical ou de restaurer/corriger/modifier une **fonction organique**. ex. : produit de contraste iodé (radio, coronarographie), aspirine

Autres éléments de la prise en charge de la maladie : mesures hygiéno-diététiques (baisse de la conso tabac, alcool, sel, graisse saturée, sucres rapides), chirurgie, radiothérapie, ablations électriques/thermiques/laser, médecine physique, psychothérapie, stimulation électrique, champs magnétiques, acupuncture ...

Mais 95% des consultations aboutissent à la rédaction d'une ordonnance en France

I/ GRANDES ETAPES DE L'HISTOIRE DU MEDICAMENT :

A) De l'Antiquité au Moyen-âge :

M **empiriques (tel plante ⇒ tel résultat)**, fruits de l'observation, produits d'origine animale, minérale ou végétale
Contexte **magico-mystique** avec transmission surtout **orale** mais aussi écrites :

2200 av JC = **Plaquettes Sumériennes** (trouvées en Mésopotamie, préparation à base de 250 espèces).

1550 av JC = **Papyrus d'Ebers** : Découvert en 1862 à Louxor, acheté par Ebers qui le traduit (c'est pas lui qui l'a écrit)

○ Le plus **ancien codex** connu, rédigé sous Amenhotep (pê copie d'un document plus ancien).

○ 20m de long / 30 cm de large

○ Descriptions : maladie, chirurgie, dentisterie, contraception + 1ère référence au cancer

○ **700 substances** :

- Opium
- Foie ⇒ améliore vision nocturne grâce à vitamine A
- Saule (décoction de l'écorce pour les douleurs ⇒ précurseur Aspirine)
- Chanvre, Jusquiame, Feuilles de Ricin, Aloès (aloé vera pour les brûlures)
- Scille (précurseur des **digitaliques tonicardiaques**) ⇒ TTT de l'œdème des mbres inférieurs grâce à la proscillaridine (alcaloïde, DCI) ⇒ (Talusin®, finalement retiré du marché il y a 20 ans car trop toxique)



1) Hippocrate de Cos (460 - 377 av JC) :



- médecin **Grec**, théorie des **signatures** et théorie des **contraires**
- père de la médecine, chirurgie, diététique, pharmacovigilance : "**Primum non nocere**" (la première chose à faire, c'est de ne pas nuire)
- "**Pharmakitis**" ⇒ prémice démarche scientifique (dégagé du surnaturel et du religieux)
- Evoque **classes thérapeutiques** potentielles : évacuants, pour évacuer les mauvaises humeurs (laxatifs, émétisants, diurétiques, sternutatoires..) ⇒ Hellébore noire, purgatif difficile à maîtriser

Enseignement **diffusé** par Platon, Aristote, Théophraste.

Au déclin de la Grèce Antique, et d'Athènes, les centres médicaux se tournent vers Rome.

2) Claude Galien (129 - 201) :



- médecin **Grec**, qui a reçu la visite d'**Asclépios** en rêve. Il commence ses études à 17 ans.
- quitte Pergame ⇒ Corinthe, Smyrne, Alexandrie, 10 ans d'études
- revient à Pergame à 30 ans ⇒ médecin des gladiateurs, puis Rome = médecin de la cour

Etudes et Pratique : anatomie, médecine (principes Hippocrate), chirurgie (cerveau, cataracte) et **PHARMACIE** ⇒ père de la **pharmacie**, **forme galénique** = forme physique du médicament
Auteur de **500 ouvrages** répertoriant 473 végétaux à action thérapeutique
Prône **expérimentation**, préfigurant naissance de la pharmacologie expérimentale (15 siècles + tard).

➤ La Thériaque = décrite par Galien :

- **Préparation** complexe inventée par **Nicandros de Colophon** vers **275 av JC**, initialement contre les morsures de serpents et autres **venins**
- Sous Mithridate, **antidote contre tous les poisons** ⇒ **remède universel** contre ttes affections = **panacée**

Sa formule comprenait **toujours** : **scille**, poudre de **vipère séchée**, **opium** en quantité non négligeable (surement support de son effet).

Sa **composition a bcp évolué** au cours du temps : multitude de formules, **10aines d'ingrédients** (jusqu'à 75)
PA d'origine **végétale ++**, mais aussi minérale et animale.

Au **XIXe**, près de **40 végétaux** : opium en quantité non négligeable, gomme arabique, bitume de Judée, réglisse, sulfate de fer, miel, vin et térébenthine

⇒ **Pâte brune** / noire = **consistance variable** (possibilité de l'ingérer, diluer en potion, teinture dans l'alcool).

Les plus célèbres Thériاقات sont :

- **Venise** = de réputation mondiale
- **Strasbourg** = Thériaque **Céleste**
- **Poitiers** = TTT de la **peste**

Malgré sa **disparition à la fin du XIXe**, elle donne son nom à une grande banque de données sur les mdcs et au logiciel de prescription. : www.theriaque.org ; theriaque.fr

3) Avicenne (980 - 1037) : "Ibn Sina" :



- Médecin byzantin et arabe (né en Ouzbékistan, mort en Perse (actuel Iran))
 - Philosophe, écrivain, médecin, scientifique
- ⇒ travaux visionnaires **circulation sanguine**, **cataracte**, **diabète**, **transmission infections**, rôle **ail et oignon** dans **vasodilatation**, utilisation de l'**or** dans la **mélancolie**

250 ouvrages : "**Canon de la Médecine**" (Kitab Al Qanun fi Al-Tibb = livre des lois médicales).
5 volumes, traduits en latin par Gérard de Crémone au 12e siècle.

- 1) Description principes médecine, anatomie, philosophie et pathologie organes
- 2) Classification de médicaments (alphabétique + propriétés thérapeutiques)
- 3) Description des maladies
- 4) Description des Symptômes des maladies => sémiologie
- 5) Enumération de 760 médicaments composés

4) Rôle des monastères :

Moyen-âge = retour des **plantes médicinales** en Occident et **religiosité** dans l'approche médicale.

- Relevé systématique des remèdes ⇒ établissement de la **pharmacopée**
- **Jardins botaniques** ⇒ production de plantes médicinales ⇒ Sophistication de la galénique des plantes

Parallèlement, en Chine et en Inde (**Orient**), développement et recensement de substances à vertus thérapeutiques (livre de Susbruta, livre de Caraka etc..).

5) Paracelse (1493 Suisse - 1541 Autriche) :



- Médecin, chirurgien, **enseignant** à Bâle
- Rationalise la prescription ⇒ à chaque maladie sa thérapeutique
- Père de la médecine expérimentale, toxicologie
- Précurseur médecine du travail et psychosomatique
- **"Tout est poison, rien n'est sans poison, ce qui fait le poison c'est la dose"**

⇒ 1^{er} théoricien de la **relation dose-effet** + notion de « quintessence » (~ PA)

- Reprend théorie des **signatures** (noix ⇒ cerveau, colchique ⇒ goutte, saule ⇒ arthrose)
- Introduction des **sels de métaux** en thérapeutique (sel de mercure pour la syphilis).
- Remet en cause les dogmes gréco-romains, n'arrive pas à inverser le dogme facultaire ⇒ Meurt ruiné

B) De la Renaissance à l'Epoque Moderne : des plantes aux principes actifs :

Extraction des **principes actifs** à partir des substances naturelles (plantes médicinales) puis purification. Rendue possible grâce au développement de la physique et de la **chimie**.

Lavoisier (1743 - 1793) = distillation, extraction : purification et principe de conservation de masse

⇒ **proximité** scientifique des **industries chimiques** et **pharmaceutiques**.

1) Exemples d'extraction des principes actifs :

Date	PA	Sources	Découvreurs
1805	Morphine	Opium	Sertürner
1817	Emétine	Ipeca	Pelletier et Magendie
1818	Strychnine	Noix de St Ignace / Noix Vomique	Pelletier et Caventou
1820	Caféine	Café	Runge
1829	Salicyline	Ecorce de Saule	Leroux
1832	Codéine	Opium	Robiquet
1833	Atropine	Belladone	Mein
1860	Cocaïne	Coca du Pérou	Niemann
1867	Digitoxine	Digitale pourpre/laineuse	Nativelle
1875	Ergotinine	Ergot de Seigle (épidémie du feu de St Antoine = Mal des ardents)	Tanret
1881	Scopolamine	Datura	
1884	Colchicine	Colchique	Houdé
1887	Ephédrine	Ephédra	Nagai
1888	Oubaine	Strophantus	Arnaud

→ (à propos du café) 1821 par Pelletier et Caventou

→ 1820 Quinine de l'écorce de Quinquina par Pelletier et Caventou

💡 **RMQ** : Les découvertes persistent encore de nos jours : Cyclosporine (utile dans les greffes comme immunosuppresseur, découvert en 1986).

Mémoire lu par P&C à l'académie des sciences le 11 septembre **1820**

- A partir des découvertes antérieures
- Dr Gomés isole le cinchonin du **Quiquina gris** « Ni alcaline ni acide »,
 - ⇒ mais Pelletier et Caventou la repurifient, refont l'extraction
 - ⇒ ils obtiennent une base salifiable organique : la cinchonine
 - ⇒ Extraction de la matière alcaline du **Quinquina jaune** : la **quinine**

Tout le monde pense que c'est l'écorce entière qui est active et P&C vont se battre pour faire comprendre que c'est seulement la quinine. Quinine = **mélange racémique** de Quinine + Quinidine

2) Les 1eres synthèses :

1831 = synthèse du **chloroforme** par **Soubeiran**

1832 = synthèse du **chloral** par **Von Liebig**

Exemple de l'Aspirine : extraction, synthèse et amélioration :

- * 1825 = extraction de la **Salicine** par Fontana
- * 1829 = purification et cristallisation de la **Salicyline** : écorce de Saule (mal toléré, amer) par Leroux
- * **Aldéhyde Salicylique** : reine des près/spirée
- * 1839 - Synthèse de l'**Acide salicylique** à partir de la salicine (**Piria**)
- * 1853 - Synthèse de l'**Acide acétyl salicylique** - **Gerhardt**
- * 40 ans après, synthèse reprise par **Hoffman** (labo Bayer en 1897) pour donner l'**Aspirine** (« a » privatif)
- * Brevet déposé en **1899**

II/ NAISSANCE DE LA PHARMACOLOGIE :

⇒ **Compréhension de l'induction** des effets thérapeutiques

A) Les écoles de pharmacologie :

1) Ecole Française :

- Fondée par **Magendie** (1783 - 1855) => effets de la strychnine, noix vomique, morphine
- Elève = Claude **Bernard** (1813 - 1878) : travaux expérimentaux sur les curares, nicotine et sur les SN et musculaires.
Ouvrages: "*Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*", "*Leçons sur effets des substances toxiques et médicamenteuses*"
- Auguste **Loubațières** = sulfamides hypoglycémiants
- Daniel **Bovet** = curares + prix Nobel de 1944 sur les antihistaminiques

2) Ecole Allemande :

- Rudolf **Bucheim** : 1er **institut** de pharmacologie expérimentale en Estonie
- Elève **Schmiedeberg** ⇒ effets muscariniques de l'acétylcholine, atropine
 - ⇒ fonde l'institut de pharmacie de Strasbourg où sont formés **Ehrlich et Loewi** (prix Nobel 1908 et 1936).

3) Ecole Anglo-Saxonne : Fin du XIXè

- **Langley** = notion de récepteur (cible de l'alcaloïde qui va transmettre les effets)
- **Dale** = pharmacologie du système nerveux autonome ⇒ prix Nobel 1936

B) Naissance de la Pharmacologie Expérimentale :

Pharmacologie d'**organes** : **cibles** moléculaires ou cellulaires inconnues ⇒ on connaissait les effets des médicaments mais pas les mécanismes

* **Hasard** encore présent dans les découvertes :

- **Pénicilline**
- **Anti-vitamine K** = **anticoagulants**, découverts grâce à des vaches qui mangeait des trèfles avariés contenant la stryadine (mort aux rats)
- **Antipsychotiques** à partir de médicaments pour le rhume des foins
- **Antidépresseurs** à partir d'antipsychotiques

C) Nécessité d'une évaluation rigoureuse (efficacité, sécurité) :

Notion ancienne du besoin d'une **régulation** ⇒ création d'**agences** de régulation.

1777 = déclaration du roi = monopole de la dispensation des principes actifs aux apothicaires

1820 = création de l'Académie de Médecine

1906 = Pure Food and Drug Act ⇒ Food and Drug Administration (1938) - **FDA**

1959 = Visa modifié par décret, après retrait de l'antiseptique Stalinon® = précurseur de l'AMM 1967

= **AMM** (intérêt thérapeutique + innocuité dans les conditions normales d'utilisation)

1993 = Agence du Médicament ⇒ AFFSAPS (1998) ⇒ **ANSM** (2012)

1995 = EMEA, actuellement **EMA** = niveau supra national

⇒ Évaluation rigoureuse de l'efficacité des médicaments et du rapport bénéfice/risque

⇒ Création d'un système de **pharmacovigilance** = **surveiller la toxicité**



RMQ : Agence également au Japon. L'immense majorité des mdc est utilisée par les pays riches, c'est pourquoi aucun mdc n'est développé pour des pathologies affectant le tiers monde ⇒ ils ne peuvent pas payer

III/ HISTOIRE DES ANTI-INFECTIEUX :

A) Découverte de la Quinine :

1) Histoire de la Quinine :



○ Quinquina = arbre tropical utilisé par les **Incas** en décoction ⇒ soigner fièvres

○ Conquistadors et Jésuites la ramènent en Europe "Poudre des **Jésuites**"

⇒ commercialisation

○ 1649 = Louis XIV en guérit d'une fièvre tenace

○ 1735 = Joseph de Jussieu ou Linné, en Equateur, décrit l'arbre et le nomme Cinchona (car Comtesse Chinchon guérie grâce à la quinquina)

○ **Cleghorn**, chirurgien militaire au XVIIIe, découvre son efficacité dans la malaria (**paludisme**)

2) Extraction de la Quinine : 1820, Pelletier et Caventou :

Quinine	Quinidine
<ul style="list-style-type: none">○ Observation + extraction par P&C○ Evaluation par Magendie○ Indication utilisée dans l'accès palustre○ Synthèse à partir de la 2^{nde} Guerre Mondiale○ Dev des antipaludéens de synthèse à partir du bleu de méthylène par Erlich (Pamaquine®, Sontoquine®) puis Chloroquine○ Anti-arythmique cardiaque aussi	<ul style="list-style-type: none">○ Anti-arythmique cardiaque = observation de sa toxicité cardiaque

Victoire de l'**observation (du paludisme aux anti-arythmiques cardiaques)** : indiens observent, observés par les espagnols.

Hahnemann invente grâce à la quinine le principe de similitude et l'**HOMEOPATHIE** (10 millions prescriptions /an)

B) Variole, Variolisation, Vaccination :

Variole = Maladie extrêmement contagieuse ⇒ **millions de morts** (30 à 50% de mortalité).

Dès le XVI^e siècle, en Chine, on pratique la **variolisation** (inhalation de croûtes séchées en poudre).

⇒ **réduction de la mortalité** à 1 ou 2%



En 1796, une fermière est infectée par le virus **cow-pox**. Le médecin anglais Edward **Jenner** injecte par scarification le contenu d'une pustule de la fermière à un garçon. Plus tard, il lui inocule la variole, et le garçon ne la contracta pas.

⇒ **1ère vaccination**, d'origine **animale**



1955 = dernier cas en France (Bretagne)

1972 = dernier cas en Europe (Yougoslavie)

1977 = dernier cas naturel dans le monde (Somalie)

1980 = l'OMS la déclare **éradiquée**

Plus tard, on remplace le cow-pox par la **vaccine**, d'où le terme de « vaccination ».

💡 *Il reste qq litres conservés autrefois par les USA et l'URSS, pour la vaccination d'urgence en cas de bioterrorisme.*

1885 = Louis **Pasteur**, **vaccin** contre la **rage**

C) Découverte de la Pénicilline :

Grâce au hasard en 1928 : Alexandre **Fleming** oublie des **boîtes de Pétri** dans son laboratoire

⇒ culture de Staphylocoques disparue en contact avec la colonie de *Penicilium Notatum* (champignon qui sécrète la **pénicilline** inhibant fortement la croissance des bactéries)

1938 : Florey, Chain et Heatley produisent une **forme stable** et démontrent son effet antibiotique chez l'animal

1943 : Florey l'injecte à des **blessés** de guerre britanniques condamnés par infection

1945 : Prix **Nobel** pour Chain et Florey

⇒ à partir de la pénicilline, développement des **Beta-lactamines** et révolution du traitement des **infections**

- ↪ Pourtant, en Chine Antique : on utilisait la peau des fruits moisiss pour le Panaris (du le + svt au Staph doré)
- ↪ au MÂ, les arabes utilisaient moisissures pour traiter les infections des chevaux
- ↪ 1871 : Lister traite les plaies d'une infirmière avec l'application de *Penicillium Glaucum*
- ↪ 1897 : Duchène (école du service de santé militaire) traite porcs atteints de typhoïde par *Penicillium Glaucum*

IV/ MEDICAMENTS DE LA DOULEUR :

Suc de pavot = soigne la douleur et fait dormir

Tisanes de coquelicot = endormir les bébés (parfois définitif)

A) L'Opium :

- Intérêt signalé dans le **Papyrus d'Ebers**
- Utilisation dans le ttt de la **douleur** développée par **Sydenham**

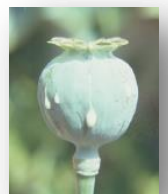
1803 : **Serturmer** isole morphium. En 1805-1806, publie ses travaux d'isolement de la morphine du latex de pavot.

Morphine, codéine, papavérine = myorelaxant, antitussif, antalgique

1974 = Snyder décrit les récepteurs (de type morphinique) ⇒ Nouvelles perspectives thérapeutiques

Opiacés: dérivés de l'opium, Opioïdes: agonistes/antagonistes, Endorphines: endogènes

💡 *Les opiacés induisent un myosis (petite pupille rétrécie) ⇒ utilité diagnostique aux urgences*



B) L'Aspirine :

Observation : l'écorce de Saule calme la fièvre et les douleurs.

Milieu XIXe : production de l'acide salicylique

1897 : **Hoffman** synthétise l'acide acétylsalicylique, moins agressive pour la muqueuse digestive.

1899 : Le laboratoire **Bayer** la commercialise comme Aspirine

1918 : Traité de Versailles, Bayer perd ses droits jusqu'en 1994 (dommages de guerre)

1971 : découverte de son mécanisme d'action (inhibition de la synthèse des prostaglandines)

⇒ utilisation comme **antiagrégant plaquettaire**

2000 : découverte de son effet protecteur sur certains cancers (dont celui du **colon**).

V/ LES MEDICAMENTS CARDIO-VASCULAIRES :

La Digitaline :

Digitale (= Fox-glove) = poison connu depuis la nuit des temps ⇒ propriétés **bradycardisantes** et **tonicardiaques** connues et utilisées depuis l'Antiquité, même famille que la scille.



1785 : William **Withering** découvre ses effets majeurs sur le **rein** et la **fréquence cardiaque**

1872 : **Nativelle** (laboratoire) prépare une **digitaline cristallisée pure**

30s : à Bordeaux = affaire Gabrielle Benzac "l'empoisonneuse à la Digitaline® (*Digitoxine*)", dénoncée par lettre anonyme et guillotinée.

Demi-vie = 8 jours, ce qui explique les intoxications de longue durée, méthode de suicide des pharmaciens.

Remplacée aujourd'hui par la Digoxine (=digitalique) en comprimé, index thérapeutique moins étroit ⇒ peu utilisée

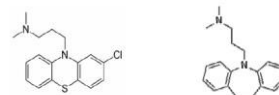
VI/ LES PSYCHOTROPES :

A) Une histoire formidable :

1883 = synthèse de la **PHENOTIAZINE (colorant)** par des chimistes de Heidelberg

⇒ molécules dérivées essayées sans succès dans diverses applications (paludisme..)

Dés 1933, suite à la découverte de l'histamine dans l'allergie, le laboratoire Rhône-Poulenc cherche à développer des anti-histaminiques.



1947 = les chimistes de RP synthétisent la **PROMETHAZINE** à partir de la phénothiazine

⇒ propriétés **sédatives** marquées.

- 1948 : le chirurgien Huguenard l'utilise dans un cocktail lytique pour endormir les opérés

- chirurgien Laborit soupçonne un effet stabilisant du SNC (hibernation artificielle ?, sédation sans narcose) il demande aux chimistes de travailler sur un composé aux propriétés stabilisantes plus marquées.

1950 = **Charpentier** synthétise la **CHLORPROMAZINE** (RP4560, RP = Rhône-Poulenc)

⇒ propriétés stabilisantes et sédatives confirmées chez le rat (Simone Courvoisier)

1951 : mise à disposition des médecins pour essayer ⇒ Delay et Deniker essaient chez 38 psychotiques = succès +++

1953 = Rhône- Poulenc vend la licence au labo Smith-Kline = **Largactil®**, 1er **ANTI-PSYCHOTIQUE** (toujours utilisé)

⇒ ttt de la schizophrénie (AMM de 1952 et tjrs dans le Vidal 2013)

1957 : chimistes du labo suisse Ciba remplacent un pont sulfure de la Chlorpromazine par une chaîne à 2 atomes de carbones

⇒ **IMIPRAMINE**, 1er **ANTI-DEPRESSEUR** (inhibition recapture noradrénaline et sérotonine par le cerveau) = chef de file des IMAO, toujours sur le marché (Laroxil®)

B) Autres Médicaments :

1951 = nouvel agent antituberculeux : **Iproniazide**

⇒ effets secondaire (euphorie, état maniaque "dancing in the hall") => confirmation chez les souris

⇒ essai auprès de patients déprimés, succès

⇒ Découverte d'une famille d'antidépresseurs dont le mécanisme sera élucidé plus tard (**IMAO**, inhibiteur de la mono-amine oxydase) = inhibent les enzymes détruisant la noradrénaline (assez toxiques) = *Iproniazide (Marsilid®)*

1958 : Découverte des Benzodiazépines : **5** propriétés : Antiépileptique, Anxiolytique, Hypnotique, Myorelaxant et Amnésiant

1968 = utilisation du lithium dans la psychose maniaco-dépressive

VII/ LES THERAPIES CIBLEES :

A) Ex du Cancer (LMC = Leucémie Myéloïde Chronique) :

Voies de signalisation modifiées, molécules de forte affinité, sélective et puissante

Néo récepteur liée à une **recombinaison génétique spontanée** dans les cellules LMC

→ **Imatinib** (Glivec®) : bloque la voie de transduction (tyrosine kinase) du Rc BCR-Abl, inhibe la phosphorylation activatrice du Rc

Rémission de très longue durée avec peu d'EI

B) Médicaments immunocompétents et de cancérologie :

- très **spécifique**

- très **chers**

- nécessitant des tests de biomol

- chercheurs très pointus dans de petites unités

- création de « start-up ».

Rachat par de grandes entreprises de l'industrie pharmaceutique, une fois les brevets obtenus

VIII/ AUJOURD'HUI :

- Plus de **2800 substances** sur le marché français (11 000 spécialités, 15 000 présentations)

- 48 boîtes de mdcs/an par français
- 27 milliards € remboursés par an en France
- Environ **600 euros par an et par français**
- Plus de 50 milliards € dépensés

- **145 000 hospitalisations** par an pour effets indésirables médicamenteux.

⇒ trop de prescriptions, on ne respecte pas les principes hippocratiques

