

# 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 Thériques sont :

- **Venise** = de réputation mondiale
- **Strasbourg** = Thérique **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](http://www.theriaque.org) ; [theriaque.fr](http://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<sup>er</sup> 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 | <b>Caféine</b> | <b>Café</b>  | <b>Runge</b>          |
| 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<br>(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 **Loubatières** = sulfamides hypoglycémiantes
- 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 ⇒ AFSAPS (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"><li>○ Observation + extraction par P&amp;C</li><li>○ Evaluation par <b>Magendie</b></li><li>○ Indication utilisée dans l'accès <b>palustre</b></li><li>○ <b>Synthèse</b> à partir de la <b>2<sup>nde</sup> Guerre Mondiale</b></li><li>○ Dev des <b>antipaludéens de synthèse</b> à partir du <b>bleu de méthylène</b> par Erlich (Pamaquine®, Sontoquine®) puis Chloroquine</li><li>○ <b>Anti-arythmique cardiaque</b> aussi</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>○ Anti-arythmique cardiaque = observation de sa <b>toxicité cardiaque</b></li></ul> |

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<sup>e</sup> 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.

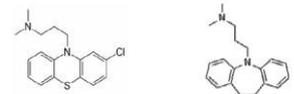
Demi-vie = 8 jours, ce qui explique les intoxications de longue durée, méthode de suicide des pharmaciens.

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 phénotiazine

⇒ 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 le 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

