

Histoire du Médicament



Médicament = (d'après article L511 du code de la santé publique de 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, 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 ...

I/ GRANDES ETAPES DE L'HISTOIRE DU MEDICAMENT :

A) De l'Antiquité au Moyen-âge :

Médicaments **empiriques**, fruit de l'observation.

Contexte **magico-mystique** avec transmission surtout **orale** mais aussi écrites :

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

1550 av JC = **Papyrus d'Ebers** : Découvert en 1862 à Louxor, acheté par Ebers qui le traduit.

- * Le plus **ancien codex** connu, rédigé sous Amenhotep (pê copie d'un document plus ancien).
- * 2m de long / 30 cm de large
- * Descriptions : maladie, chirurgie, dentisterie, contraception + 1ère référence au cancer
- * 700 substances :

- Opium
- Foie => 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**) => 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, pharmaco vigilance : "**Primum non nocere**".
- * "**Pharmakitis**" => prémice démarche sci
- * Evoque classes thérapeutiques potentielles, évacuants (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

Etude et Pratique : anatomie, médecine (principes Hippocrate), chirurgie (cerveau cataracte) et **PHARMACIE**.

=> père de la pharmacie, **forme galénique** = forme physique du médicament

- * 500 ouvrages répertorient 473 végétaux à action thérapeutique
- * prône expérimentation, préfigurant naissance de la pharmacologie expérimentale (15 siècles + tard).

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



- * Médecin byzantin et arabe (né en Ouzbékistan, mort en Perse)
 - * philosophe, écrivain, médecin, scientifique
- => travaux visionnaires circulation sanguine, cataracte, diabète, infections

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, 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"

=> Premier théoricien de la **relation dose-effet**

- * 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, 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	Quinine	Ecorce du Quinquina	Pelletier et Caventou
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	Oubaïne	Strophantus	Arnaud

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 -Extraction de la **Salicyline** : écorce de Saule (mal toléré, amer)

* **Aldéhyde Salycilique** : reine des près

*1839 - Synthèse de l'**Acide salycilique** 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**

* 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 systèmes nerveux et musculaires. Ouvrages :

"Introduction à l'étude de la médecine expérimentale"
"Leçons sur effets des substances toxiques et médicamenteuses"

- * Auguste **Loubatières** => sulfamides hypoglycémifiants
- * 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
- * **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 foies
- **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 = Food and Drug Act => Food and Drug Administration (1938) - **FDA**

1959 = Visa modifié par décret, après retrait de l'antiseptique Stalino®

1967 = **AMM**



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

1995 = EMEA, actuellement **EMA**

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

⇒ Création d'un système de **pharmacovigilance**

NB : En 1957-58, la Thalidomide, un médicament utilisé pour lutter contre les nausées des femmes enceintes a été responsable d'une épidémie de phocomélie (mains directement sur le tronc).

III/ HISTOIRE DES ANTI-INFECTIEUX :

A) Découverte de la Quinine :

1) Histoire de la Quinine :

- * Quinquina = utilisée par les **Incas** en décoction => soigner les 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 :

Mémoire lu 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, Pelletier et Caventou la purifient => 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

Quinine	→ évaluation par Magendie → Indication utilisée dans l'accès palustres → Synthèse à partir de la 2 ^{nde} guerre mondiale → Dvlpt des antipaludéens de synthèse à partir du bleu de méthylène par Paul Erlich (Pamaquine, Sontoquine) puis de la chloroquine
Quinidine	→ Est un anti-arythmique cardiaque (observation de sa toxicité cardiaque)

Victoire de l'**observation** car : indiens observent, observés par les espagnols.

Hahnemann invente grâce à la quinine le principe de similitude et l'**HOMEOPATHIE**.

B) Variole, Variolisation, Vaccination :

Variole = Maladie extrêmement contagieuse qui a provoqué des **millions de morts** (30 à 50% de mortalité).

Dés le XVI^e siècle, en Chine, on pratique la **variolisation** (inhalation de croûtes séchées réduites en poudre).
=> **réduction de la mortalité** à 1 ou 2%

En 1796, une fermière est infectée par le cow-pox (virus de la vache, proche de la **vaccine**).



Le médecin anglais Edward Jenner injecte par scarification le contenu d'une pustule de la fermière à un jeune garçon. Plus tard, il lui inocule la variole, et le garçon ne la contracta pas.

=> **1^{ère} vaccination**, d'origine animale

1955 = dernier cas en France (Bretagne)

1972 = dernier cas en Europe (Yougoslavie)

1977 = dernier cas dans le monde (Somalie)

1980 = l'OMS la déclare éradiquée



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

C) Découverte de la Pénicilline :

Grâce au hasard en 1928 : Alexandre **Fleming** oublie une **boîte de Pétri** dans son laboratoire
=> culture de Staphylocoques disparue en contact avec la colonie de Penicillium Notatum (champignon qui sécrète la pénicilline).

1938 : Florey, Chain et Heatley réussissent à produire une forme stable de pénicilline

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 ;*

↪ *au MA, les arabe utilisaient les moisissures pour traiter les infections des chevaux ;*

↪ *1871 : Lister traite les plaies d'une infirmière avec l'application de Penecillium Glaucum ;*

↪ *1897 : Duchène (école du service de santé militaire) traite des 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

A) L'Opium :

* Intérêt signalé dans le **Papyrus d'Ebers**

* Utilisation dans le ttt de la **douleur** développée par **Sydenham**

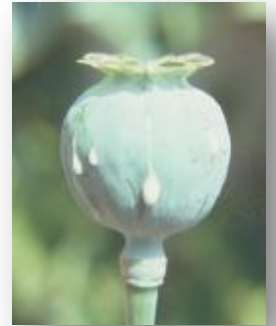
1803 : **Serturmer** isole le morphium, et en 1805-1806, il publie ses travaux d'isolement de la morphine du latex de pavot.

* Morphine, codéine, papavérine = myorelaxant, antitussif, antalgique

* 1974 = Snyder décrit les récepteurs (de type morphinique)

* Nouvelles perspectives thérapeutiques

NB : opiacés: dérivés de l'opium, opioïdes: agonistes/antagonistes, endorphines: endogènes



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 : Bayer la commercialise comme Aspirine

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

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

=> utilisation comme **antiagrégant plaquettaire**

2000 : effet protecteur sur le cancer du **colon**.

V/ LES MEDICAMENTS CARDIO-VASCULAIRES :

A) La Digitaline :

Digitale = 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 prépare une digitaline cristallisée pure

30s : à Bordeaux = affaire Gabrielle Benzac "l'empoisonneuse à la Digitaline® (*Digitoxine*)"



Demi-vie = 8 jours, ce qui explique les intoxications de longue durée

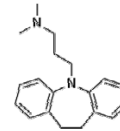
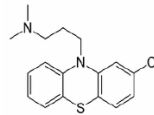
Remplacée aujourd'hui par la Digoxine (=digitalique), index thérapeutique moins étroit => peu utilisée

Dates citées en cours :

1878	Mise en évidence des effets anti-angineux de la trinitrine
1916	Extraction de l'héparine d'un foie d'un chien
1920	Découverte des antivitK
1958	Découverte du 1 ^{ier} β bloquant
1966	Découverte du 1 ^{er} antagoniste calcique
1967	Découverte des inhibiteurs de l'E de conversion (histoire venin de serpent)

- **Trinitrine** = dilatation des coronaires => ouvriers d'usines, mal au cœur lorsqu'ils partaient en vacs.
- **Inhibiteurs de l'enzyme de conversion** dans le venin de serpent => chute de la pression artérielle
Enzyme de conversion transforme angiotensine I en angiotensine 2 = système presseur important

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)**

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

- 1951 : mise à disposition des médecins

- Delay et Deniker l'essaient chez 38 psychotiques => succès foudroyant

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

⇒ ttt de la schizophrénie

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** noradrenaline et serotonine par le cerveau)

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®)*

VII/ AUJOURD'HUI :

- Plus de **4000 médicaments** sur le marché français (8300 présentations)

- Monopole pharmaceutique

- 34 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.

