

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 (tel plante ⇒ tel résultat)**, fruits de l'observation.

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.

- 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 tonocardiaques**) ⇒ 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**".
- "**Pharmakitis**" ⇒ prémice démarche scientifique
- 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

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**
- Devenue, sous Mithridate, un **antidote contre tous les poisons** ⇒ **remède universel** contre ttes affections

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

⇒ **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)
 - 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 (**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"

⇒ 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	Découvreur
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

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

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 Stalino® = précurseur de l'AMM

1967 = **AMM**

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 :

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 **Quinquina 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

Quinine	Quinidine
<ul style="list-style-type: none">○ Evaluation par Magendie○ Indication utilisée dans l'accès palustre○ Synthèse à partir de la 2nde 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** car : indiens observent, observés par les espagnols.

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

B) Variole, Variolisation, Vaccination :



Variolle = 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 variolle, 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**

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**).

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

↪ au M^A, les arabes utilisaient moisissures pour traiter les infections des chevaux

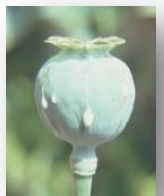
↪ 1871 : Lister traite les plaies d'une infirmière avec l'application de Penicillium Glaucum

↪ 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

NB : 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 (dommage 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 :

A) La Digitaline = Fox Glove :

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** (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), index thérapeutique moins étroit ⇒ peu utilisée

B) Autres Médicaments Cardio-Vasculaires :

1878 = mise en évidence des effets anti-angineux de la **Trinitrine**

⇒ mise en évidence par des douleurs au cœur des ouvriers qui partaient en vacances, loin des usines contenant de la trinitrine qui dilatait les artères coronaires.

1916 = extraction de l'**héparine** d'un foie d'un chien

1920 = découverte des **anti-vitamine K** (anticoagulants)

1958 = découverte du 1^{er} **β-Bloquant**

1966 = découverte du 1^{er} **antagoniste calcique**

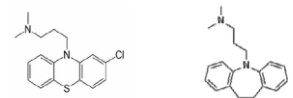
1967 = découverte des **inhibiteurs de l'enzyme de conversion** (IEC)

⇒ L'enzyme de conversion transforme l'angiotensine 1 en angiotensine 2, qui provoque ↗ pression artérielle.

Découverte à partir d'une substance présente dans le venin de serpent, qui causait des chutes brutales de tension.

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 pour essayer ⇒ Delay et Deniker essaient chez psychotiques = succès +++

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

⇒ 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** 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®*)

1958 : Découverte des Benzodiazépines (Anxiolytiques, Hypnotiques).

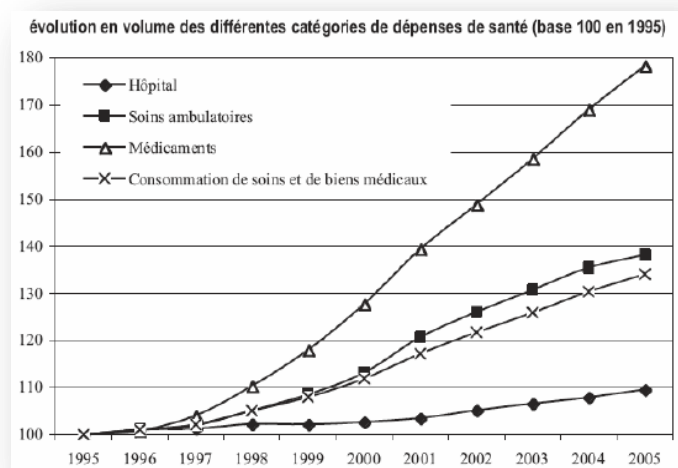
1968 = utilisation du lithium dans la psychose maniaco-dépressive

VII/ AUJOURD'HUI :

- Plus de **2800 substances** sur le marché français (11 000 spécialités, 15 000 présentations)
- 48 boîtes de mdcs/an par français

- 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.



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