

« Pour connaître une science, il faut en connaître le passé »,
Auguste Comte.

INTRODUCTION

Un **médicament** = 1 **principe actif** (molécule support de l'activité) + un/des **excipient(s)** (stabilisation de la molécule + meilleur goût, conservation...)

DEFINITION DU MEDICAMENT :

Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés **curatives (antibio)** ou **préventives (vaccin)** 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 (produit de contraste) ou de **restaurer, corriger, ou modifier** toute fonction organique.

D'après quel code ? DE LA SANTE PUBLIQUE

BUT ULTIME DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE : GAGNER DE L'ARGENT !+++

Le médicament n'est qu'un des éléments de la prise en charge des maladies.

Elle comprend : des **mesures hygiéno-diététiques**, des **psychothérapies**, de la **chirurgie**, de la **médecine physique**, de la **radiothérapie**, des **ablations par moyens électriques**, **thermiques**, **laser**, **stimulations électriques**, **champs magnétiques**, **acupuncture**... Au moins aussi efficace qu'un trt médicamenteux !

I. LES GRANDES ETAPES DE L'HISTOIRE DU MEDICAMENT

∞ De l'Antiquité au Moyen-Age

A) LES ECRITS DE L'HISTOIRE DU MEDICAMENT

- Traitement avec des produits d'origine animale, minérale, végétale : ce sont des médicaments « **EMPIRIQUES** » résultant de l'observation
- Contexte magico-mystique + transmission orale

❖ Plaquettes d'argile sumériennes (dès 22000 av JC, en cunéiforme)

Où l'on trouve des traitements comme :

- Minéraux : sel marin, salpêtre, nitrate de potassium

- Supports : miel, lait
- Animaux : peau de serpent, écaille de tortue, • Végétaux : myrte, thym, palmier... dont un :

REMEDE ANTI RIDE avec poudre d'albâtre, poudre de natron, sel marin, miel (en masse homogène) → pour une chair superficielle parfaite !

❖ Papyrus d'Ebers en Egypte (-1550 à -1600 av JC) = + ancien codex connu

Découvert en 1862 à Louxor, **Rédigé** sous Amenhotep

Acheté par G. M. Ebers, il le traduit, retrouvant près de 475 recettes. Le papyrus traite des : **maladies, chirurgie, dentisterie, contraception, 1^{ère} référence au cancer.**

→ 700 substances dont l'**opium**, l'extrait de foie (vision nocturne car vitA), saule (douleurs, précurseur de l'aspirine), scille (précurseur digitaliques donnant la proscillaridine → Talusin ®, plus sur le marché car B/R défavorable), chanvre, jusquiame, aloès, feuilles de ricin...

B) LES GRANDS BONHOMMES DES MEDICAMENTS

HIPPOCRATE DE COS (460-375 à 351 av JC) → « *Primum non nocere* »

- ❖ **Médecin grec**, considéré comme le **père de la Médecine, de la Chirurgie, de la Diététique et de la Pharmacovigilance.**
- ❖ Il écrit : **Corpus Hippocraticum, Traité pharmakitis.** Il initie une démarche **scientifique** et non plus surnaturelle et religieux. Il évoque les **laxatifs, les émétisants, les diurétiques, les sternutatoires comme classes thérapeutiques.**
- ❖ Serait à l'origine de la **théorie des contraires**
- ❖ Son enseignement est diffusé par Platon, Aristote et Théophraste.

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

CLAUDE GALIEN (129 à 201)

- ❖ **Médecin grec**, considéré comme le « *père de la pharmacie* », il développe la **formulation** des médicaments (= forme galénique) et écrit **500 ouvrages répertoriant 473 végétaux**.
- ❖ Reçoit en songe la visite d'**Asclépios Dieu de la médecine #SSH**, débute ses études à 17 ans. Quitte Pergame pour Smyrne, Corinthe et Alexandrie, étudie pendant 10ans, revient à Pergame et devient **médecin des gladiateurs à l'École des Gladiateurs** puis un médecin de Cour à Rome, très reconnu.
- ❖ Pratique **anatomie, médecine, chirurgie du cerveau et de la cataracte** et surtout la **PHARMACIE** (donnant la **GALENIQUE**)
- ❖ Prône la nécessité de **l'expérimentation** préfigurant la naissance de la **Pharmacologie expérimentale**, des siècles plus tard !

Aparté sur ... LA THERIAQUE ++++

= pâte **brune/noire** de consistance variable (**ingérable**, en **pommade**, dilution en **potion, teinture** dans l'alcool...)

- 1) **Décrite** par Galien mais préparation complexe **inventée par Nicandros de Colophon en 275 av JC**, contre les morsures de serpent et autres venins au départ
- 2) Sous **Mithridate** → devient **antidote contre tous les poisons**
- 3) Puis devient un remède universel **contre tous les affections = Panacée**

➤ **Composition initiale : Scille, poudre de vipère séchée, opium (majoritaire+++)**

Composition qui a beaucoup évolué, avec parfois des dizaines d'ingrédients (**végétaux++** mais aussi animale et minérale), inscrite au *Codex en 1908*

- Composition de **40 végétaux** au XIXe (**gomme arabique, bitume de Judée, réglisse, sulfate de fer (d'où la couleur noire), miel, vin, térébenthine (odorante et sucrée)**)

THERIAQUE...		
DE VENISE	DE POITIERS	DE STRASBOURG
Renommée mondiale	Contre la peste	Céleste

La Thériaque a donné son nom à une banque de données française sur le mdc et au logiciel de prescription après son arrêt progressif au XIXe.

AVICENNE ou « Ibn Sina »(980 - 1037)

- ❖ Représentant de la **médecine byzantine et arabe**, c'est un **philosophe, écrivain, médecin, scientifique**
- ❖ Ecrit **250 ouvrages**, reprenant les données d'Hippocrate, d'Aristote et de Galien avec des travaux visionnaires sur la **circulation sanguine, cataracte, diabète, transmission des maladies infectieuses, rôle de l'ail et de l'oignon dans la vasodilatation** et **l'utilisation de l'or dans la mélancolie**.
- ❖ Personnage phare des médicaments et de la pharmacopée
- ❖ Ecrit le **CANON DE LA MEDECINE** ou (Kitab Al Qanun fi Al-Tibb) +++ (en perse) en **5 volumes** :
 - **Volume I** - Description des **principes et des théories** de la médecine. Panorama de l'anatomie, de la philosophie et de la pathologie des différents organes
 - **Volume II** - **Classification des médicaments simples** (798) par ordre alphabétique, avec description des propriétés thérapeutiques de chacun
 - **Volume III** - Description des **maladies localisées** du corps, de la tête aux pieds
 - **Volume IV** - Description des **symptômes des maladies**, les fièvres par exemple
 - **Volume V** - **Énumération de 760 médicaments composés**.
- ❖ Le Canon de la médecine est traduit **du perse en latin** par **Gérard de Crémone** en 1150 - 1187

C) Rôle des monastères = très influents pour les simples (pas les idiots hein), les médicinales et les jardins

Le monastères **relève systématiquement** les remèdes et établissent la **pharmacopée**. Ils créent et entretiennent des jardins botaniques et produisent des plantes médicinales (et potagères). Surtout, ils **améliorent la mise en forme la galénique des plantes** (d'après les principes de Galien)

∞ A la fin du Moyen - Age ... (Winter still not coming)

A) VIS MA VIE AVEC PELLETIER ET CAVENTOU #P&C

PARACELSE (1493 (Suisse) à 1541 (Autriche)) #Dricil'aime

« Tout est poison, rien n'est sans poison, ce qui fait le poison c'est la dose »

- ❖ **Médecin, chirurgien et enseignant** à l'université de Bâle
- ❖ Dans sa région, il est **surintendant des apothicaires**, entraînant la distinction entre les épiciers et les apothicaires.
- ❖ **RATIONALISE LA PRESCRIPTION** (chaque maladie = sa thérapeutique)
 - De son principe s'écoule la notion de **« quintessence »** : **prémonitoire (=origine) du PA**
 - C'est le **1^{er} théoricien de la relation dose effet ou dose réponse** et également le précurseur de la **médecine du travail et psychosomatique**.
 - Reprend la **théorie des signatures** de Pline l'Ancien, est un des premiers à utiliser les **sels de mercure en thérapeutique**, dont le sel de mercure pour la Syphilis.
 - **Remet en cause le dogmatisme facultaire** basé sur la théorie des **humeurs nocives** → Il meurt **dans le dénuement**

Parenthèse sur le principe de la dose-effet

Une courbe représente l'effet clinique et l'autre les effets indésirables en fonction de la dose. En augmentant les doses, l'efficacité est augmentée et atteint un seuil d'efficacité maximale, tandis qu'en même temps, les EI augmentent également et dépasser l'efficacité. Le ratio donne le rapport B/R.

II. DES PLANTES AUX PRINCIPES ACTIFS

∞ De la Renaissance à l'époque Moderne

Le développement de la chimie donne un coup de fouet au dvpt des mdcs grâce à la possibilité d'extraire les PA des plantes/substances naturelles et de les purifier.

- + Ceci grâce à Lavoisier qui développe la physique et la chimie au cours du XVIIIe siècle, déterminant la notion de **distillation, d'extraction et de purification** et le principe de conservation de masse
- + Les grands groupes pharmaceutiques proviennent des grands groupes chimiques, mettant en évidence leur **proximité scientifique**.

+ **TABLEAU DES EXTRACTION DE PA EN ANNEXE A LA FIN**

<3

- Dans leur mémoire lu à l'Académie des science le 11/09/1820, ils énoncent **qu'à partir de découvertes antérieures**, faites par le **Dr Gomès** en isolant le **cinchonin** du **Quinquina gris**, considéré alors comme ni alcaline ni acide, P&C ont **purifié** le **cinchonin** pour en obtenir une base salifiable organique : la **cinchonine** (toujours du **quinquina gris**).
- Plus tard, P&C vont extraire de la matière similaire alcaline du **Quinquina jaune** → la **QUININE**
- De plus, P&C sont **contre l'idée** selon laquelle :
 - ❖ « la réunion intime des principes du quinquina que réside son action thérapeutique » car pour eux c'est **en extrayant le PA** de l'écorce que l'activité thérapeutique est efficace, et pas avec toute la plante.
 - ❖ « il faut prendre des mdcs telle que la nature nous les offre et bannir les sciences chimiques » → **contre la phytothérapie** quoi

B) LES PROGRES DE LA CHIMIE ONT PERMIS LES 1ère SYNTHESSES...

- ❖ **Chloroforme** apr Soubeiran en 1831
- ❖ **Chloral** par **Von Liebig** (#ilapasfaitquedelasoupe) en 1832
- ❖ Lois de substitution des radicaux chimiques fondent la chimie thérapeutique = en **changeant** un radical d'une molécule, mais en **conservant son noyau** (= une structure = un **support thérapeutique**) , on peut faire diminuer la toxicité du mdc mais normalement les mêmes activités ! → **NOTION STRUCTURE-ACTIVITE**

La petite histoire de l'extraction puis synthèse et amélioration de l'Acide acétylsalicylique

Date	Synthèse de...	A partir de ...	Par ...
1825	Salicine = salicine	Ecorce de saule	FONTANA
1829	Salicine = salicine	Ecorce de saule	Purifiée et cristallisée par LEROUX
Après	Aldéhyde salicylique	Reine des près (spiréa)	
1839	Acide	Salicine	PIRIA

	salicylique		
1853	Acide acétylsalicylique	Acide salicylique	GERHARD à Strasbourg, le 1 ^{er} ++++ (français !!)
1897	Acide acétylsalicylique → ASPIRINE moins agressif pour la muqueuse digestive	Reprise de la formule de Gerhard qui l'avait pas breveté l'idiot	HOFFMANN, chimiste des laboratoires Bayer
1899	Acide acétylsalicylique	Commercialisation comme Aspirine (du nom de la spirée qui contient des salicylés, avec un « a » privatif)	Bayer dépose le brevet en 1899 !

III. NAISSANCE DE LA PHARMACOLOGIE

Compréhension des effets thérapeutiques des PA après les avoir extraits !

A) L'ECOLE FRANCAISE

- **Fondateur = Magendie** (1783-1855) qui découvre les effets de la strychnine, de la noix vomique et de la morphine.
- **Claude Bernard** (1813-1878) = élève de Magendie, réalise des travaux expérimentaux sur les curares et la nicotine sur les systèmes nerveux et musculaires. Déterminent les récepteurs muscariniques, nicotiniques. Ecrit *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*, et *Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses*.
- **Auguste Loubatières** : travaux que les sulfamides hypoglycémiantes
- **Daniel Bovet** = Prix Nobel de 1944 sur les antihistaminiques H1, les curares...

B) L'ECOLE ALLEMANDE

- **Rudolf Bucheim** = crée le 1^{er} institut de pharmacologie expérimentale en Estonie
- **Oswald Shmiedeberg** = élève de Bucheim, décrit les effets muscariniques de l'Acétylcholine et de l'atropine. Fonde l'institut de pharmacologie de Strasbourg où il formera deux pharmacologues...

- **Paul Ehrlich et Otto Loewi** (qui a décrit les récepteurs + PN en 1908 et 1936)

C) L'ECOLE ANGLOSAXONE (fin du XIXe siècle)

- **Langley (loool)** = notion de récepteur
- **Dale** = pharmacologie du SNA, PN en 1936

D) NAISSANCE DE LA PHARMACOLOGIE EXPERIMENTALE

C'est d'abord une **pharmacologie d'organes**, car les cibles moléculaires ou cellulaires encore INCONNUES. (On connaissait les effets des mdcs, mais pas les mécanismes)

Le hasard a aussi une part importante dans la pharmaco expérimentale comme avec les découvertes suivantes :

- **Pénicilline**
- **Anti-vitamines K** = Anticoagulants découverts grâce à des **hémorragies de vaches** provoquées par l'ingestion des trèfles rouges avariés (substances oumatiniques, inhibant le métabolisme de la vitamine K)
- **Antipsychotiques** à partir des mdcs pour le rhume des foins
- **Antidépresseurs** à partir d'antipsychotiques



IV. (p'tite) HISTOIRE DES ANTI-INFECTIEUX

A) QUININE DIT LA VERITE

1) Histoire de l'écorce de quinquina

- ✚ Ecorce du quinquina d'abord utilisée par les Incas en décoction
- ✚ Les Conquistadors et les jésuites la ramènent en Europe sous le nom de « poudre des jésuites », la commercialisent
- ✚ 1649 : Louis XIV en est guéri d'une fièvre tenace
- ✚ 1735 : Joseph de Jussieu (ou Linné ?) décrit en Equateur l'arbre, et le nomme cinchona (nom écorché d'une comtesse, guérie grâce au quinquina) → Georges Cleghorn, chirurgien militaire (1716-1794) dit découvrir l'efficacité de l'écorce de quinquina dans la malaria (paludisme)

2) Histoire de la Quinine

1820: Pelletier et Caventou extraient la quinine du quinquina jaune (#mémoire)

❖ Quinine ≠ quinidine mais proches !

La quinine est observée et extraite par P&C, mais évaluée par Magendie. François Chomel précise son indication dans l'accès palustre, mais sa synthèse ne se fera qu'à partir de la 2^e GM. Erlich développe des antipaludéens de synthèse à partir du bleu de méthylène (comme le Pamaquine ®, Sontoquine ® et Chloroquine ®)

- La Quinine est un anti-arythmique cardiaque, mais on observe une importante toxicité cardiaque (et aussi des propriétés anti-paludéennes) /!\ La quinine a aussi un rôle anti-arythmique cardiaque !!

❖ Du paludisme aux anti-arythmiques cardiaques

• Une victoire de l'observation → Les indiens observent et prennent l'écorce → Les espagnols observent les indiens. → Sa toxicité cardiaque fait découvrir le premier anti-arythmique de référence.

➢ Hahnemann invente grâce à la quinine le principe de similitude et l'homéopathie → Quinine forte dose = fortes fièvres donc la quinine est bonne pour la fièvre ! Par contre à dose infinitésimale c'est de l'homéopathie

C) VARIOLE, VARIOLISATION, VACCINATION (éradiquée en 1980 (OMS))

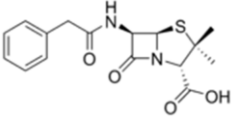
La Variole a provoqué des millions de morts (30 à 50% de la mortalité) dans toute la population car est extrêmement contagieuse, et des personnes comme Louis XV, Mozart, Beethoven, Lénine, G. Washington, A. Lincoln l'ont contracté.

✚ Dès le XVI^e siècle : pratique de la variolisation en CHINE = l'inhalation de croûtes séchées réduites en poudre (virus d'origine HUMAINE) → réduit la mortalité à 1-2%.

- Le 13 mai 1796 : Une fermière contracte le cow-pow (proche de la variole) d'une de ses vaches
- Le 14 mai 1796 : Jenner injecte le contenu d'une de ses pustules à un garçon de 8 ans, en ayant remarqué que ceux ayant contracté le Cow-pow n'attrapaient pas la variole
- Le 1^{er} juillet 1796, 3 mois + tard, il inoculera la variole (=variolisation) au garçon qui ne la développe pas !
- Jenner rédige un article scientifique dans la presse qui est raillé dans la presse (personne n'y croit) → convaincu d'avoir raison, publication d'un autre ouvrage à compte d'auteur en 1798 traduit dans de nombreuses langues
- Le procédé sera appliqué par Pasteur qui reprend le mot « Vaccine » pour honorer Jenner ☺ car après le remplacement du virus cowpox par celui de la vaccine (vaccin anti- variolique), Jenner meurt en 1823 sans avoir vu l'aboutissement de ses résultats à grande échelle...
 - 1955 : dernier cas en France (Bretagne)
 - 1972 : dernier cas en Europe (Yougoslavie)
 - 1977 : dernier cas naturel en Somalie !
- En 1885, Louis Pasteur décrit la vaccination contre la rage.

D) PENIS-ILLINE : « LE PLUS BEAU DES HASARDS »

CHINE ANTIQUE	Utilisation de la peau des fruits moisissus pour traiter les panaris (précurseur des ATB)
MOYEN AGE	Utilisation des moisissures pour traiter les infections des chevaux par les ARABES
1871	Joseph Lister traite les plaies d'une infirmière par application de Penicilium Glaucum
1897	Ernest Duchène traite avec succès des porcs atteints de typhoïde par Penicilium Glaucum

1928	A. Fleming part en vacances en oubliant ses boîtes de Pétri. A son retour, la culture de Staphylocoques a disparu autour de colonies du champignon Penicillium qui sont apparues (sécrétant la pénicilline inhibant la croissance des β)
1938	Florey, Chain et Heatley produisent une forme stable de pénicilline, suivi de la démonstration de son effet Antibiotique chez l'animal ! 
1943	Injection à des blessés de guerre britanniques condamnés par l'infection par FLOREY
1945	Prix Nobel pour CHAIN, FLOREY et FLEMING
⇒ Grâce à la pénicilline, développement des β-lactamines et révolution du traitement des infections	

<ul style="list-style-type: none"> ✓ Opiacés : dérivés de l'opium ✓ Opioides : <u>agonistes</u> ou <u>antagonistes</u> ✓ Endorphines : endogènes 	(prostaglandines) ✓ Aujourd'hui utilisé comme antiplaquettaire (parfois utilisé en complément d'un anticoagulant) ✓ En 2000 , découverte de l'effet protecteur sur certains cancers dont celui du colon !!
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ASPIRINE++++ ▪ 40 000 tonnes produites chaque année dans le monde ▪ 36 milliards d'unité standard dont 29 milliards en cardiologie ▪ + de 50 millions de personnes aux USA traitées par aspirine

V. (p'tite) HISTOIRE DES MEDICAMENTS CONTRE LA DOULEUR PAR L'OBSERVATION

<p>OPIUM, ISSU DU SUC DE PAVOT, CALME LES DOULEURS ET FAIT DORMIR</p>	<p>ECORCE DE SAULE CALME LA FIEVRE ET LES DOULEURS</p>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Utilisé depuis la plus haute Antiquité (papyrus d'Ebers++). <p>En 1803, Serturmer en isole le morphium, donnant la morphine, la codéine, la papavérine.</p> <p>En 1974, Snyder en décrit les Rc de type morphinique</p> <p>✚ New perspectives thérapeutiques !</p> <p>1805-06: travaux de Serturmer d'isolement de la morphine du latex de pavot décrivant :</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Utilisée depuis l'Antiquité, le saule pousse dans les régions froides et humides et ses nodosités évoquent les articulations qui souffrent de rhumatismes. ▪ <i>Moyen âge: spirée ou reine-des-près, plante herbacée</i> <p>✓ Le Traité de Versailles (1918) fait perdre ses droits sur l'aspirine à Bayer jusqu'en 1994 !</p> <p>✓ En 1971, découverte du mécanisme d'action de l'aspirine (inhibition de la COX des</p>

VI. (toute p'tite) HISTOIRE DES MEDICAMENTS CARDIO-VASCULAIRES

La **Digitale** (issue de la Fox-glove) est un poison connu depuis la nuit des temps. Elle a des propriétés bradycardisantes (ralentie le rythme) et tonicardiaques (augmente la puissance) reconnues et utilisées depuis l'Antiquité. Très proche de la scille.

- ✚ A forte dose, on se rend compte de sa toxicité par ses propriétés tonicardiaques et dys-rythmiques.
- 1785** : William Withering découvre les effets majeurs sur le **rein (diurétique)** de la digitale et par conséquent sur la **fréquence cardiaque**.
- La **digitaline** est cristallisée pure à partir de la digitale par **Claude Adolphe Nativelle en 1872**.
- Utilisée comme **poison** dans les **années 30** dans l'affaire de l'empoisonneuse à la digitale.
- La digitale en poudre (jugée trop dangereuse) est remplacée aujourd'hui par la **digoxine en comprimé**.

VII. (une p'tite formidable) HISTOIRE DES MEDICAMENTS PSYCHOTROPES

A) COCACE ET FORMIDABLE HISTOIRE...

1883	Synthèse par des chimistes de Heidelberg de la phénothiazine comme colorant Molécules dérivées essayées sans succès dans diverses applica° thérapeutiques (ex : paludisme)
1933	Découverte du rôle de l'histamine dans l'allergie → don Rhône-Poulenc (laboratoire) cherche à développer des « anti-histaminiques » !
1947	Synthèse d'un dérivé phénothiazinique → la prométhazine ayant des propriétés sédatives marquées par les chimistes de Rhône Poulenc (RP)
1948	Prométhazine utilisée dans un cocktail lytique par le chirurgien P. Huguenard → sédation et indifférence chez les opérés Henri Laborit (chirurgien suspecte un effet stabilisant du SNC pouvant créer une hibernation artificielle + sédation sans narcose. Demande à RP de travailler sur un composé avec ses propriétés « stabilisantes » + marquées
11/12 1950	Paul Charpentier (RP) synthétise la chlorpromazine : propriétés « stabilisantes » et sédatives confirmées chez le rat (Simone Courvoisier)
1951 (avril)	Mise à disposition de la chlorpromazine pour les médecins pour des essais Jean Delay et Pierre Deniker obtienne un succès foudroyant (injections quotidiennes) chez 38 psychotiques
1953	RP cède le brevet de la chlorpromazine (Largactil) au laboratoire Smith-Kline AMM 1952 - VIDAL 2016 !
Mais la concurrence veut sa part du marché. Ciba (laboratoire suisse) demande à ses chimistes de travailler sur des rivés chimiques de la chlorpromazine (remplacement d'un pont sulfure par une chaîne à 2 atomes de C) → ...	
1957	Imipramine confiée pour des essais au psychiatre Kühn → surprise car très efficace dans la dépression !!

B) ...QUI NE S'ARRETE PAS LA !

En 1951, nouvel agent anti-tuberculeux commercialisé : **Iproniazide (Marsilid®)**.

- ✚ **Effets secondaires** : euphorie, *état maniaque* « *dancing in the hall* » + confirmation d'un effet « **énergisant psychique** » chez les souris.
- ✚ Succès auprès de **patients déprimés**
- ✚ **Découverte d'une famille d'antidépresseurs** (mécanisme élucidé + tard) = **IMAO** (*inhibiteur de la mono-amine oxydase*)

VIII. APRES LES BIOTECHNOLOGIES, RETOUR DE LA CHIMIE : THERAPIES CIBLEES

- Les cancers, entre autres, modifient les voies de signalisations (#biocell). Les **thérapies ciblées** nécessitent des molécules de **forte affinité, ayant une forte puissance et sélectivité**.

Ex : Dans la Leucémie Myéloïde Chronique (LMC), il y a un **néo-récepteur** lié à une recombinaison génétique spontanée dans les cellules LMC.

- ✚ **IMATINIB** (Glivec®) : **bloque la voie de transduction** (tyrosine kinase) du R_c BCR-Abl et **inhibe la phosphorylation** activatrice du récepteur
 - Permet **des rémissions de très longue durée** avec **des effets indésirables acceptables**
 - Très **chers**

- **Les médicaments immunocompétents et de cancérologies** sont très **spécifiques**, très **chers**, nécessitant des tests de **biologie moléculaire**.

Ces médicaments nécessitent des **chercheurs très pointus** dans de petites unités, appelées « **Start up** » qui, une fois le(s) brevet(s) obtenu(s) sont **rachetées par de grandes entreprises**.

~ CONCLUSION ~

- **Plus de 2800 substances médicamenteuses (=DCI) sur le marché (11 000 spécialités ; 15000 présentations)**
- **Chaque français consomme en moyenne 48 boîtes de médicament/an**
- **~30 milliards € par an en France (prix fabricant°)**
- **Environ 509 euros remboursés par an et par français**
- **145 000 hospitalisations par an pour effets indésirables médicamenteux et 12000 décès dus à la iatrogénie médicamenteuse**
 - **TABLEAU A CONNAITRE ++++**

Date	PA	Extrait de	Scientifique	Commentaire
1805	Morphine	Opium	Serturmer à Hanovre	
1818	Strychnine	Noix de St Ignace et de la noix vomique	Pelletier et Caventou	
1820	Caféine	Café	Runge, Pelletier et Caventou	Stimulant, effet tachycardisant et énergisant
1829	Salicyline	Ecorce de saule	Leroux	
1832	Codéine	Opium	Robiquet	Transformée en morphine par le foie
1833	Atropine	Belladone	Mein en Allemagne	Très toxiques, effet mydriatique
1860	Cocaïne	Coca du Pérou	Nieman	
1867	Digitoxine	Digitale pourpre	Nativelle	
1871	Emétine	Ipéca	Pelletier et Magendie	Vomitif utilisé souvent
1875	Ergotinine	Ergot de seigle	Tanret	Vasoconstricteur provoquant des nécroses des extrémités → épidémie de feu St Antoine ou mal des ardents #SSH
1881	Scopolamine	Datura		
1884	Colchicine	Colchique	Houdé	Pour la goutte
1887	Ephédrine	Ephédra	Nagai	Puissant vasoconstricteur
1888	Ouabaïne	Strophantus (et pas strophanus)	Arnaud	Tonique cardiaque

