

Histoire du médicament (fiche)

INTRODUCTION

Dans l'**histoire du médicament**, tout commença par une utilisation **empirique** sur divers continents de **substances naturelles** en général associées à des **pratiques incantatoires ou religieuses** pour lutter contre les maladies.

MAIS AVANT DE PLONGER DANS LES TENEBRES DE CETTE HISTOIRE, QU'EST-CE QU'UN MEDICAMENT ?

Définition du médicament selon le code de la Santé Publique (23 septembre 1967) : Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés **curatives** ou **préventives** à l'égard des maladies **humaines** ou **animales**, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'Homme ou animal, en vue d'établir un **diagnostic médical** ou de **restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques** en exerçant une action **pharmacologique, immunologique ou métabolique**.

- 📖 En France, **95% des ordonnances correspond à une prescription de médicament !**
- 📖 Cependant, le médicament n'est qu'un des éléments de la prise en charges des maladies. Il existe pleins d'autres techniques au moins aussi efficace qu'un traitement médicamenteux tel que des mesures **hygiéno-diététiques**, psychothérapies, chirurgie...

GRANDES ETAPES DE L'HISTOIRE DU MEDICAMENT

I. DE L'ANTIQUITE AU MOYEN AGE

Les hommes ont toujours cherché à traiter leurs maladies avec des produits d'origine animale, minérale ou végétale (médicaments empiriques, résultant de l'observation), souvent dans un contexte **magico-mystique**

La transmission se faisait d'abord de façons orale, puis ensuite écrite avec... :

1) Les écrits

✍ Tablette de Nippur (découverte en 1948)

Tablette la plus ancienne de Mésopotamie. Elle comporte la **première pharmacopée** basée sur des substances minérales, végétales, et animales, avec une douzaine de remèdes écrits en cunéiforme.

Pour la première fois : elle décrit aussi des modes de préparations : **Filtration, Décoctions, Saponification ++**

Pour la première fois : **Aucune**

✍ Les plaquettes d'argile sumériennes (7^e siècle av JC, 3000 à 2200 av JC)

On y retrouve des traitements :

- Minéraux : sel marin, salpêtre, nitrate de potassium
- Supports : miel, lait
- Animaux : peau de serpent, écaille de tortue
- Végétaux : myrte, thym, palmier

Compilées sous la forme d'un traité de **diagnostics** et **pronostics**, elles décrivent pour la première fois des **troubles gastro-intestinaux, dermatologiques et pulmonaires**.

✍ Papyrus d'Ebers (1550 à 1600 av JC)

Plus ancien codex rédigé sous Amenhotep, puis découvert à Louxor en 1862 et acheté par **G.M. Ebers**.

(Instant tutrice : Le papyrus d'Ebers n'a pas été rédigé par G.M. Ebers !! +++ G.M. Ebers l'a juste acheté puis traduit ++)

C'était une véritable encyclopédie médico-chirurgicale, traitant de : maladies, chirurgies, dentisterie, contraception, et fait une 1^{er} référence au cancer.

875 recettes et 700 substances mentionnées en tout dont :

- **Opium**
- **Extrait de foie** (amélioration vision nocturne avec vitamine A)
- **Saule** (pour les douleurs, précurseurs de l'aspirine)
- **Scille** (précurseurs digitaliques, ex : scille -> Proscillaridine -> Talusin)
- **Chanvre, jusquiame, aloès, feuilles de ricin...**

✍ Papyrus de Smith (2700 à 2500 av JC)

C'est un manuel de pathologies chirurgicales acheté par Edwin Smith à Louxor en 1862 (Encore une fois, Smith n'a pas écrit ce papyrus !). Il traite de traitements ayant **peu recours aux formules magiques**. Les connaissances de ce papyrus sont attribués au grand prêtre Imhotep.

★ **Exemple d'un remède mentionné parmi les 1740 recettes des papyrus égyptiens** ★

Remède contre l'**héméralopie** (diminution excessive de la vision dans un environnement peu éclairé dû à une carence en Vit A → Les égyptiens mentionnent comme traitement le foie de taureau rôti pressurisé).

On remarque l'importance quand même de l'observation et les conséquences sur les TTR.

2) Évolution : Confrontation Egypte et Mesopotamie

Entre 1550 et 1350 av JC, l'Egypte borde la Mésopotamie qui elle est en contact avec la Crète et les îles grecques. Par conséquent, de **nombreux commerçants ainsi que savants/philosophes grecs (Platon, Pythagore par ex) s'installent/voyagent en Egypte**,

permettant notamment un **transfert de connaissances médicales**. (Par ex, Hippocrate aurait séjourné à Memphis)

3) Grands Hommes des médicaments

👑 *Hippocrate de Cos (460-375 à 351 av JC)*

Médecin grec, père de : **La médecine, chirurgie, diététique et pharmacovigilance** (avec « *Primum non nocere* »)

- Auteur du **Corpus Hippocraticum** rassemblant 72 ouvrages parmi lesquels on retrouve le traité **Pharmakitis** : il défend la **nécessité d'une démarche scientifique plutôt que surnaturelle et religieuse**
- Il évoque pour la première fois **des classes thérapeutiques potentielles** tel que les **évacuants** avec : Les laxatifs, émétisants, diurétiques, sternutatoires.
- Dans le Corpus Hippocraticum, transcrit par son genre Polybe, il décrit le corps comme étant composé de **4 humeurs** : **Sang, Phlegme, bile jaune, atrabile noir**, définissant 4 classes de patients : Patient sanguin, phlegmatique (ou lymphatique), billieux (ou colérique) et atrabilaire (ou nerveux).
- Il énonce : « **Les maladies proviennent soit du régime, soit de l'air que nous inspirons pour vivre** » et « **ceux qui par leur constitution sont très gros, sont plus exposés à une mort soudaines que les gens maigres** » Il décrit les maladies cardio-vasculaires, le diabète, l'artériopathie et la goutte, dépendantes d'une alimentation riche. Il parle aussi du cancer du poumon (tabac), cancer de la plèvre (amiante) et cancer de l'ethmoïde (poussières)
- L'enseignement hippocratique sera diffusé par Platon, Aristote et Théophraste

LA GRECE ET ATHENES VONT TOMBER, ET A LEUR DECLIN LES CENTRES MEDICAUX SE TOURNENT VERS...ROME !

👑 *Claude Galien (129 à 201)*

Médecin grec, il est **médecin des gladiateurs** à l'école des Gladiateurs, puis **un médecin de Cour à Rome** (il a commencé ses études de médecine après la visite d'Asclépios dans son rêve) .

- Il étudie et pratique l'**anatomie**, la **médecine**, la **chirurgie** et surtout la **pharmacie** ! Il va développer la **formulation des médicaments** (= forme galénique) → Il est considéré comme **le père de la pharmacie**.
- Il écrit **500 ouvrages** et traités répertoriant **473 végétaux** ayant une action thérapeutique
- Il défend la **nécessité de l'expérimentation** préfigurant la **pharmacologie expérimentale** qui naîtra des siècles après.
- Il **décrit** la **thériaque** (pâte brune/noir soit ingérable, utilisé en pommade, dilution en potion ou teinture dans l'alcool)

(Instant tutrice : Attention Galien ne fait que décrire la thériaque, mais il ne l'invente pas !! C'est Nicandros de Colophon qui l'invente en 275 av JC).

Initialement utilisé **contre les morsures de serpents et autres venins**, elle devient un **antidote** contre tout poisons sous Mithridate, et ensuite une **panacée** (remède universel contres toutes affections).

Sa formule initiale comporte :

- **Scille**
- **Poudre de vipère séchée**
- **Opium en quantité non négligeable**

Sa formule a beaucoup évolué avec le temps avec l'ajout de nouveaux ingrédients.

Parmi les thériaques célèbres on retrouve (outre celle de Londres) +++

- **Venise de réputation mondiale**
- **Strasbourg dite thériaque céleste**
- **Poitiers contre la peste**

👑 **Avicenne (980 à 1037)**

Philosophe, écrivain, médecin et scientifique, il est l'un des représentants de la médecine **byzantine et arabe**.

Il reprend dans ses 250 ouvrages des idées d'Hippocrate, Aristote et Galien, puis fait des travaux visionnaires sur : **La circulation sanguine, cataracte, diabète, transmission de maladies infectieuses, rôle de l'ail/oignon dans la vasodilatation, rôle de l'ail/oignon dans la vasodilatation, utilisation de l'or dans la mélancolie**

Il écrit une œuvre majeure++ : **le Canon de la médecine**, livre de lois médicales traduit au 12^e siècle par Gérard de Crémone.

Arrivé au Moyen âge, on a un retour de la religiosité et des plantes médicinales. En effet les moines tiennent dans leur monastère des Herbularius, à savoir des jardins avec des plantes médicinales et aromatiques. Les moines relèvent systématiquement les remèdes et établissent ainsi une **pharmacopée**. Enfin ils améliorent également la mise en forme galénique.

- Avec la religion qui fait son retour dans la pratique médicale on a d'un côté un retour en arrière cependant, **les médicaments vont de l'avant**.

II. FIN DU MOYEN AGE

👑 **Paracelse (1493 à 1541)**

Médecin, chirurgien et enseignant à l'université de Bâle, il est également **surintendant des apothicaires (pharmaciens)**.

- Il **rationnalise la prescription** : chaque maladie implique son propre traitement
- Il est l'un des pères de la médecine expérimentale et de la toxicologie : « **tout est poison, rien n'est sans poison, ce qui fait le poison c'est la dose** » +++
- Il est à la base de la notion de « **quintessence** » (**principe actif**)
- 1^{er} théoricien de la relation dose effet ou dose réponse++ : En augmentant les doses, l'efficacité augmente mais arrivé au **seuil** d'efficacité maximale, les effets indésirables augmentent de façon importante jusqu'à **dépasser** l'efficacité. Le ratio donne le **rappor B/R (rappor bénéfice/risque)**

- Il reprend la **théorie des signatures** de Pline l'Ancien et Hippocrate

Il remet en cause le **dogmatisme facultaire** mais meurt dans le dénuement.

DES PLANTES AUX PRINCIPES ACTIFS

I. DE LA RENNAISSANCE A L'EPOQUE MODERNE

Le **développement de la chimie** marque une étape majeure dans l'histoire du médicament car l'**extraction** des principes actifs ainsi que la **purification** sont maintenant possibles. Tout ceci rendu possible grâce à Lavoisier qui développe la physique et la chimie en mettant en place la distillation, l'extraction et la purification ! C'est à cette époque que débute la proximité entre les **industries chimiques** et **pharmaceutiques**

II. PRINCIPALES EXTRACTION

DATE	PRINCIPE ACTIF	EXTRAIT DE	SCIENTIFIQUE	COMMENTAIRE
1805	Morphine	Opium	Sertürner	Extraite à Hanovre
1817	Éméline	Ipéca	Pelletier et Magendie	C'est un vomitif
1818	Strychnine	Noix de St. Ignace/ Noix Vomique	Pelletier et Caventou	D'autres noix existent : <i>Strychnos Ignatia</i> , <i>Strychnos nux vomica</i> , <i>Strychnos colubrina</i>
1821	Caféine	Café	Pelletier et Caventou	La caféine stimule la respiration et l'éveil chez les petits
1829	Salicyline	Écorce de Saule	Leroux	
1832	Codéine	Opium	Robiquet	Le foie peut transformer la codéine en morphine. La codéine est un anti-tussif et anti-douleur, retrouvé dans l'Effergal codéiné
1833	Atropine	Belladone	Mein	La Belladone était utilisée par les femmes pour ses propriétés mydriatique (grands yeux noirs). Atropine est aujourd'hui utilisé par les ophtalmos pour les examens de fond d'œil.
1860	Cocaïne	Coca du Pérou	Niemann	
1867	Digitoxine	Digitale pourpre	Nativelle	Très dangereuse, méthode de suicide des pharmaciens par arrêt cardiaque. Sa prescription est aujourd'hui interdite et remplacé par la digoxine.
1875	Ergotinine	Ergot de Seigle	Tanret	Dérivé du champignon parasitant le seigle : l'Ergot de Seigle = le <i>Claviceps Purpurea</i> . Il possède des propriétés vasoconstrictrices responsable de nécrose des extrémités (épidémie du feu de St. Antoine)
1881	Scopolamine	Datura		
1884	Colchicine	Colchique	Houdé	Ses effets sur la goutte sont connues depuis l'antiquité
1887	Ephédrine	Ephédra	Nagai	Puissant vasoconstricteur
1888	Ouabaïne	Strophantus	Arnaud	Tonique cardiaque

Ils énoncent dans leur mémoire, lu à l'Académie des sciences le 11/09/1820 :

- Les découvertes antérieures du Dr. Gomès : Il a isolé le cinchonin du **quinquina gris++** qui était considéré comme **ni alcaline, ni acide**.

- Pelletier et Caventou découvre que le Dr. Gomez en purifiant le cinchonin : Ils obtiennent une **base salifiable organique** (pouvant donner des **cristaux d'un blanc éclatant**) et la renomme **cinchonine**

☛ **ITEM QCM : Le cinchonin est une base salifiable → COMPTEZ VRAI ++++**

Pelletier et Caventou vont aussi extraire, cette fois du **quinquina jaune**, une matière alcaline : la **quinine**. C'est une poudre jaunâtre amère qui ne cristallise pas++

Enfin, ils vont combattre les idées selon lesquelles :

- « **C'est dans la réunion intime des principes du quinquina que réside son action thérapeutique** »
- « **Il faudrait prendre les médicaments tels que la nature nous les offre et bannir les sciences chimiques** »

IV. EXTRACTION DE L'EPHEDRA

Plusieurs extractions sont possibles à partir de l'Ephédra gerardiana : **L'Ephédrine (chlorhydrate)** et la **pseudo-éphédrine**.

- L'éphédrine (ou chlorhydrate d'éphédrine) est utilisé en anesthésie-réanimation et existe sous forme **injectable** (Ephédrine® injectable). C'est un puissant vasoconstricteur.
- La pseudo-éphédrine est également un vasoconstricteur utilisé par exemple comme vasoconstricteur nasal (Actifed ou Sudafed). On peut aussi synthétiser à partir de celle-ci des **substances récréatives dangereuses** :

- *Métamphétamine*
- *Méthylcathinone*

V. ERGOTISME

📖 En **1089**, deux types d'ergotisme sont décrit :

- **Ergotisme gangreneux** : Tout commence par une **gangrène**, puis elle va se **propager** et ensuite **dessécher** et enfin **rompre** les **membres**, surtout **inférieurs**. Parfois même les deux pieds se détachent du corps.
- **Ergotisme compulsif** : Sensation de chaleur aux pieds et aux mains, lourdeur de tête, ivresse, hébétude, vertiges, hallucinations visuelles et auditives, agitation, contractions, convulsions, délire, mydriase. Cela conduisait soit au **coma** puis à la **mort**, soit à une **convalescence** longue avec des **séquelles** (convulsions ou ataxie).

On considérait que *St. Antoine* pouvait guérir cette peste de feu, d'où un autre nom qu'on donnait à cette maladie : « **feu de St. Antoine** ». S'il n'arrivait pas à guérir alors ça se finissait soit par l'amputation ou soit la mort

- ☛ Au XVIe siècle, sans savoir encore était dû à quoi ce feu de St. Antoine, **l'ergot de seigle** était utilisé en **pratique médicale** pour : 1) **Accélérer l'accouchement** et 2) Comme **hémostatique** (puisque'il vasoconstricte)

Et puis de nombreuses découvertes se sont faites (il était temps bon sang !):

- ☉ **1670** : On parle de seigle corrompu « à tamiser »
- ☉ **1717** : Lang implique l'ergot dans le feu sacré
- ☉ **1764** : On découvre que c'est un champignon
- ☉ **1777** : L'abbé Tessier démontre expérimentalement l'implication de l'ergot dans l'ergotisme avec des canards et des porcs.

Les médicaments dérivés de l'ergot de seigle ont un risque important de **vasoconstriction** et c'est pour cela que **27 spécialités orales** ont été retirées du marché le 5 novembre 2013, contenant comme principe actif le **dyhydroergotamine**, **dihydroergocristine**, **dihydroergocryptine-caféine** ou **nicergoline**.

Exemples de principes actifs dérivés de l'ergot de seigle :

- ☉ **Diéthylamide de l'acide lysergique** (LSD découvert par **Hoffmann** en **1938**)
- ☉ **Méthergin ou Méthylergométrine** (voie injectable) pour les hémorragies de la délivrance
- ☉ **Tartrate d'ergotamine** pour les migraines
- ☉ **Dihydroergotamine** (Diergospray) : solution pour pulvérisation nasale

VI. PROGRES DE LA CHIMIE : PREMIERES SYNTHES

- ★ Synthèse de **chloroforme** par *Soubeiran* en 1831
- ★ Synthèse de **Chloral** par *Von Liebig* en 1832
- Et c'est ainsi que les **lois de substitution et des radicaux chimiques** fondent la **chimie thérapeutique**.

NAISSANCE DE LA PHARMACOLOGIE

A un moment donné, disposer de principes actifs n'était plus suffisant, fallait aussi chercher comment ils induisaient leurs effets thérapeutiques. Ce désir de comprendre marque la naissance des écoles de pharmacologie....

I. ECOLE FRANCAISE

- 📖 Fondée par **Magendie** qui étudie les effets de la **strychnine** (extraite de la noix vomique) et de la **morphine** (extraite de l'opium).
- 📖 **Claude Bernard**, élève de Magendie, effectue des travaux expérimentaux avec les **curares** et la **nicotine** sur les **systèmes nerveux et musculaires**. (Aussi auteur de : « *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale* » et « *Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses* »)
- 📖 **Auguste Loubatière** travaille sur les **sulfamides hypoglycémisants** pour le diabète
- 📖 **Daniel Bovet** travaille sur les **curares** et remporte le **prix Nobel** pour ses travaux sur les **antihistaminiques H**

II. ECOLE ALLEMANDE

- 📖 **Rudolf Buchheim** fonde le 1^{er} institut de pharmacologie expérimentale en Estonie

📖 **Schmiedeberg**, élève de Bucheim, fonde l'institut de pharmacologie à Strasbourg et décrit les effets de l'acétylcholine et de l'atropine.

III. ECOLE ANGLO-SAXONNE (FIN XIX^e SIECLE)

📖 **Langley** étudie la notion de récepteur

Dale étudie la pharmacologie du système nerveux autonome et obtient le **prix Nobel en 1936**

IV. NAISSANCE DE LA PHARMACOLOGIE EXPERIMENTALE

La pharmacologie expérimentale était d'abord une **pharmacologie d'organe** : en effet les cibles moléculaires ou cellulaires étaient encore inconnus, et leur mécanisme d'action par rapport à ces cibles de même.

A l'époque (et toujours encore aujourd'hui), le hasard a une place importante dans la pharmacologie expérimentale avec par exemple la découverte de :

- La **pénicilline**
- **Les Antivitamines K** (découverts grâce à des hémorragies de vaches provoquées par ingestion de trèfles rouges)
- **Les antipsychotiques**
- **Les antidépresseurs** (à partir des antipsychotiques)

HISTOIRE DES ANTI-INFECTIEUX

I. QUININE

La quinine vient d'un arbre, le quinquina

Histoire de la quinine

- ☛ La **quinquina** est utilisé en décoction par les Incas, puis découvert par les conquistadors et ramené en Europe par les jésuites (ils l'appellent « poudres des jésuites »)
- ☛ **1649** : **Louis XIV** est guéri d'une fièvre tenace
- ☛ **1735** : **Joseph de Jussieu** nomme cette arbre le cinchona (nom venant d'une comtesse guérie grâce à l'arbre)
- ☛ **George Cleghorn** (1716-1794) découvre l'efficacité de l'écorce du quinquina dans la malaria
- ☛ En **1820** : Pelletier et Caventou **extraient** la quinine et la quinidine du **quinquina jaune**.

- ☛* La **quinine** ≠ **quinidine**. Les deux sont proches, mais la quinidine est surtout un **anti-arythmique cardiaque**, tandis que la quinine est plus utilisé contre la malaria comme **anti-paludéen**.

C'est la toxicité cardiaque qui fera découvrir le premier antiarythmique de référence (la quinidine)

- ☛ **Hahnemann** invente grâce à la quinine le principe de similitude et l'homéopathie
- ☛ **François Chomel** précise l'indication de la quinine dans le palustre mais sa **synthèse** ne se fera qu'à partir de la Second Guerre Mondiale !

- ☛ Des antipaludéens de synthèse sont développés à partir du **bleu de méthylène** par **Erlich** (donnant le Pamaquine, Sontoquine, et Chloroquine)

En effet, on observe une victoire de l'observation : Tout commence par les indiens qui observent les effets de l'écorce et l'utilisent, et puis ensuite les espagnols qui observent les indiens !
La toxicité cardiaque fera découvrir le premier antiarythmique de référence (la quinidine)

II. VARIOLE, VARIOLISATION, VACCINATION

La variole a provoqué des **millions de morts** avec une mortalité de 20 à 40%. Si la variole ne tuait pas, elle provoquait des **séquelles défigurantes** (1/3 des survivants aveugles). Elle est connue également sous le nom de « **petite vérole** » ++

La variolisation

Pour contrer la variole, la variolisation (autre synonyme : inoculation) est pratiquée dès le XVI^e siècle en **Chine** par **inhalation de croûtes séchées réduites en poudres**, ainsi qu'en **Turquie** par **scarification à l'aide de formes moins grave de pus varioliques**.
Cependant, la variolisation était quand même grevée d'une mortalité de 1 à 2%, surtout par la variole elle-même, mais parfois la syphilis (**grande vérole** +++) ou tuberculose.

Edward Jenner

En **1796**, convaincu que les personnes ayant contracté le **cow pox** sont immunisées contre la variole, il trouve Sarah Nelms infectée avec des lésions de cowpox sur bras et mains. Le **14 mai**, il injecte par scarification le contenu d'une pustule de Nelms à James Phipps (8 ans) : Au début le petit garçon a une fièvre modérée, une gêne axillaire, puis une grosse pustule au niveau du point de scarification. 9 jours après il a froid, il perd l'appétit. Mais, il est rétabli dès le lendemain.
Le **1^{er} juillet**, il inocule la variole au garçon qui ne la **développe pas** ! C'est ainsi que Jenner a inventé la vaccination.

- En **1840** la variolisation sera interdite en Angleterre.
- En **1885** Pasteur reprend le même principe (avec la rage cette fois) et reprend le mot de « **vaccine** » pour honorer Jenner.

Cette nouvelle pratique de vaccination paye puisque petit à petit la variole disparaît

- ★ En **1955** : dernier cas en **France**
- ★ En **1972** : dernier cas en **Europe**
- ★ En **1977** : dernier cas surnaturel en **Somalie**

III. PENICILLINE (historique)

- **Chine antique** : utilisation de la **peau de fruits moisis** pour traiter les **panaris**
- **Moyen Age** : Les arabes utilisent des **moisissures** pour traiter les chevaux
- **1871** : Joseph Lister traite les plaies d'une infirmière par application de Penicillium Glaucum
- **1897** : Ernest Duchêne traite des porcs atteints de typhoïde par Penicillium Glaucum

La **découverte** de la **pénicilline** se fait en **1928**, par **pur hasard** grâce à **Alexandre Fleming++** :

- En **1928** : A. Fleming part en vacances et oublie ses boîtes de pétri avec culture de Staphylocoques. A son retour, il s'aperçoit que les staphylocoques au contact du champignon *Penicillium Notatum* ont disparu. Il découvre alors que ce champignon microscopique sécrète en fait une substance qui inhibe la croissance des bactéries : la **pénicilline**.
- En **1938** : **Florey, Chain et Heatley** produisent une forme stable de pénicilline et démontrent son effet antibiotique chez l'animal.
- En **1943** : **Florey** l'injecte à des blessés de guerre britanniques condamnés par infection
- En **1945** : **Prix Nobel** pour **Chain, Florey et Fleming**
- 🕒 A partir de la structure de la pénicilline, il y aura le développement des **β-lactamines** et ainsi une révolution du traitement des infections.

HISTOIRE DES MEDICAMENTS CONTRE LA DOULEUR PAR L'OBSERVATION

I. OPIUM

L'opium correspond au **latex** (ou encore jus) du **pavot**. On observe très tôt en effet sa capacité à **calmer la douleur** et faire **dormir**.

- En **1803** : **Sertürner** en isole le morphium contenant :
 - La **morphine** (puissant anti-douleur)
 - La **codéine** (antitussif et antidiarrhéique)
 - La **papavérine** (relaxe les vaisseaux)
- En **1805-6** : **Sertürner** publie ses travaux sur l'isolement de la morphine du latex de pavot et décrit :
 - Les opiacés : dérivés de l'opium (style morphine, codéine..)
 - Les opioïdes : agonistes ou antagonistes
 - Endorphines : substances endogènes qui vont stimuler les récepteurs des opiacés dans l'organisme

*(**Instant tutrice** : Sertürner isole le **morphium** de l'opium en **1803**, mais se rend compte que ce dernier n'est pas pur et constitue lui-même un mélange de substances. C'est ainsi qu'en **1805** il en isole la **morphine** et puis publie ses travaux.)*

- En **1974** : **Snyder** en décrit les récepteurs, donnant de nouvelles perspectives thérapeutiques

II. ECORCE DE SAULE

La saule est utilisée depuis l'Antiquité puisque d'après la théorie des signatures les nodosités de la saule faisaient penser aux articulations souffrant de rhumatisme. D'après les observations elle calme fièvre et douleur.

Histoire de l'Aspirine :

- **1825** : Fontana extrait la salicine de l'écorce de saule (Salicine = Saliciline)
- **1829** : Leroux purifie et cristallise la salicine

- Isolement de l'aldéhyde salicylique de la reine des prés, qui est peu stable et moins bien toléré
- **1839** : synthèse d'acide salicylique par Piria
- **1853** : synthèse de l'acide acétylsalicylique (mieux toléré que l'acide salicylique) par Gerhardt
- **1897** : synthèse de l'acide acétylsalicylique reprise par Hoffmann des laboratoires Bayer pour donner l'aspirine
- **1899** : Brevet déposé
- **1918-1994** : Perte des droits de Bayer (Traité de Versailles, à titre de dommage de guerre)
- **1971** : Découverte du mécanisme d'action de l'aspirine
- Utilisation aujourd'hui comme antiplaquettaire
- **2000** : Découverte de l'effet protecteur de l'aspirine contre certains cancer comme celui du colon

Bayer a récupéré très récemment son brevet de l'aspirine aux États-Unis, après une prise de guerre suite à la Second Guerre Mondiale

Chiffres de l'aspirine à retenir++ :

- ★ **40 000** tonnes d'aspirine sont produites chaque année dans le monde
- ★ **36 milliards** d'unité standard, dont **29 milliards** en cardiologie
- ★ Plus de **50 millions** de personnes aux USA sont traitées par aspirine

HISTOIRE DES MEDICAMENTS CARDIO-VASCULAIRES

La digitale est connue depuis longtemps, notamment pour ces effets chronotrope négatif (bradycardisant) et inotrope positif (tonicardiaque).

- **1785** : **William Withering** découvre ses effets majeurs sur le rein (propriété diurétique) et sur la fréquence cardiaque.
- **1872** : **Claude Adolphe Nativelle** prépare une digitaline cristallisée pure à partir de la digitale

La digitaline était le médicament de choix dans les tentatives de suicide des pharmaciens

Des **alcaloïdes digitaliques** sont aussi retrouvés dans la scille et le laurier rose (longtemps utilisé dans l'avortement).

HISTOIRE DES MEDICAMENTS PSYCHOTROPES

- **1883** : Synthèse de **phénothiazine** par les chimistes de Heidelberg comme colorant (sans succès dans divers applications thérapeutiques)
- **1933** : On cherche à développer des « anti-histaminiques »
- **1947** : Rhône-Poulenc synthétise la **prométhazine** (dérivé phénotiazidique) , mais possède propriété sédative.
- **1948** : Le chirurgien **Huguenard** l'utilise pour provoquer une sédation chez les opérés et **Laborit** soupçonne un effet stabilisant du SNC et demande à Rhône-Poulenc de travailler sur un composé aux propriétés « stabilisante » plus marquées
- **11 décembre 1950** : Paul Charpentier synthétise la **chlorpromazine** (RP4560) aux propriétés « stabilisantes »
- **Avril 1951** : Jean Delay et Pierre Deniker essaient la chlorpromazine chez des psychotiques avec un succès incroyable. Elle devient le premier antipsychotique
- **1952** : Autorisation de mise sur le marché (AMM) de cette chlorpromazine qui est toujours dans le Vidal en 2019.
- **1953** : Rhône-Poulenc cède les brevet au laboratoire Smith-Kline

L'histoire ne s'arrête pas la...

- Cependant, la concurrence veut sa part du marché :
 - ⇒ Le **laboratoire suisse Ciba** demande à ses chimistes de travailler sur des dérivés chimiques de la chlorpromazine : Le **pont sulfure est remplacé par une chaîne à 2 atomes de carbone** donnant une nouvelle molécule : l'**Imipramine**
 - ⇒ En **1957** : L'imipramine est confiée au psychiatre Kühn pour des essais. La surprise fut de taille car le médicament se montre très efficace contre la **dépression** (et non dans la psychose)
- En **1951** : l'**iproniazide** est commercialisé comme antituberculeux.
- **Effets secondaires** : euphorie, état maniaque « dancing in the hall »
- L'**iproniazide** se montre efficace chez les patients déprimés
 - Découverte d'une famille d'antidépresseurs : Les **IMAO**

LES BIOTECHNOLOGIES, RETOUR DE LA CHIMIE

Dans les cancers, les voies de signalisation sont modifiées. Ainsi, des molécules de forte **affinité, sélectives** et **puissantes** sont mise en place (comme l'imatinib) pour bloquer ces nouvelles voies de transductions créées. **Cela donne la possibilité de rémissions de très longues durées avec des effets indésirables acceptables.**

Cependant, ces médicaments sont très **spécifiques**, très **chers** et nécessitent des **tests de biologie moléculaire**. Ils sont mis en place par des chercheurs pointus dans des start-ups. Une fois le brevet obtenu, de grandes industries pharmaceutiques rachètent ces start-ups.

CONCLUSION

- Plus de **2800 substances médicamenteuses** (**DCI**= Dénomination commune internationale) avec :
 - **11 000 spécialités**
 - **15 000 présentations**Ex : Paracétamol (DCI), Doliprane (une spécialité du paracétamol), Doliprane 500 (une présentation)
- Chaque français consomme en moyenne :
 - **48 boîtes de médicaments/an**
 - **30 milliards €** par an en France (prix fabricant)
 - **500 €** remboursés par an et par français
 - **145 000 hospitalisations/an** pour effets indésirables

Petit mot tutrice : J'espère vraiment que cette fiche vous aura plus ! J'ai concentré ce que je pensais le plus important pour que vous puissiez bien reprendre les points essentiels du cours. C'est vrai qu'il y a beaucoup de dates et de noms à apprendre, mais vous allez voir, à force de faire ce cours ça va rentrer et c'est vraiment des qcms à avoir au cc 😊