

INTRODUCTION

Définition du médicament selon le code de la santé publique du 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 à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou de modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.

Le médicament n'est qu'un des éléments de la prise en charge des maladies, il y a aussi :

- La Chirurgie
- La psychothérapie (pour les névroses)
- La médecine physique (rééducation fonctionnelle)
- Des mesures hygiéno-diététiques (pour le diabète, HTA et les dyslipidémies)
- La radiothérapie (cancer)
- L'ablation par moyen électriques, thermiques, lasers (sclérothérapie)
- Les ablations par radiofréquences (tachycardie ventriculaire)
- Les stimulations électriques (Parkinson)
- Les champs magnétiques (résonance magnétique en radiologie)
- L'acupuncture

Donc il y a beaucoup d'autres moyens à côté des médicaments à la disposition des praticiens.

I – De l'antiquité au moyen age

A l'origine il y avait une **utilisation empirique** sur divers continents de substances naturelles souvent associées à des pratiques incantatoires ou religieuses pour lutter contre les maladies, ce sont donc des potions magiques avec des incantations.

A partir de là, le médicament a commencé à se singulariser. Les hommes ont toujours cherché à traiter leurs maladies avec des produits **d'origines animales, minérales ou végétales**. Constituant des **médicaments empiriques**, c'est-à-dire des médicaments qui résultent de l'observation du devenir des maladies quand on applique ces substances

On trouvait une **transmission orale ou écrite** de ces traitements.

1) Les différents écrits :

- **Tablette de Nippur**

-C'est la plus ancienne tablette de Mésopotamie, découverte en **1948 à Nippur**.

-Elle **est la première pharmacopée** c'est-à-dire un des premiers recueils des traitements de manière systématique, basée sur des substances **minérales, animales et végétales**.

- Pour le première fois **aucun Dieu ou aucune formule magique n'y est mentionné**.

-Elle comporte **une douzaine de remèdes** et décrit également des modes de préparation :

- **Filtration**
- **Décoction**
- **Saponification**

- **Les plaquettes sumériennes**

Les plaquettes d'argiles sumériennes datent de -3000 à -2000 avant JC

Elles comportaient :

- Du sel marin, du salpêtre, du nitrate de potassium donc **des substances minérales**
- Du lait, du miel, de la peau de serpent, des écailles de tortue donc **des substances animales**
- Du myrte, du thym, du palmier qui sont **des substances végétales**

- **Papyrus d'Ebers**

-C'est le **plus ancien codex** (=recueil de feuilles cousu à la main).

-Découvert à Louxor en 1862 et **rédigé sous Amenhotep** entre 1600 et 1550 avant JC.

-Ce papyrus pourrait être la copie d'un document plus ancien.

-Le papyrus a été **acheté par G.M Ebers qui le traduit**.

-Il mesure 20m par 30 cm de largeur et il **comporte 75 recettes**.

-Il traite de maladies, de chirurgies, de dentisterie, de contraception et fait une des premières références au cancer.

-Le papyrus fait référence à 700 substances dont :

- L'opium
- L'extrait de foie pour améliorer la vision nocturne via la vitamine A
- Le saule (pour les douleurs c'est le précurseur de l'Aspirine)
- La Scille (précurseur des digitaliques tonocardiaques)
- Chanvre, jusquiame, aloès, feuilles de ricin

-Par la suite il y a eu une confrontation entre la Mésopotamie et l'Égypte avec une extension de l'Égypte jusqu'à l'Euphrate.

-L'installation progressive de commerçants Grecque en Egypte, le tout ayant des contacts avec la Crète qui sont mentionnés dans le papyrus d'Ebers.

-Il faut savoir que les savants et philosophes Grecque comme Pythagore et Platon voyageaient souvent en Égypte.

-Hippocrate aurait même séjourné à Memphis en Égypte.

2) Les Grands Hommes du médicament :

➤ Hippocrate de Cos

-C'est un médecin Grec, il est **le père de la médecine, chirurgie, diététique et de la pharmacovigilance** avec son dogme primum non nocere = d'abord ne pas nuire.

C'est important dans une carrière médicale, la première chose dans une pratique de soin c'est de ne pas nuire aux patients.

-Il est l'auteur d'un ouvrage très important : **le Corpus Hippocraticum**, rassemblant 72 ouvrages à la bibliothèque d'Alexandrie qui a brûlée.

-A l'intérieur du Corpus Hippocraticum se trouve le traité Pharmakitis qui constitue **les prémices d'une démarche scientifique** se dégageant du surnaturel et du religieux. Les traitements retrouvés sont toujours empiriques, mais une démarche scientifique s'est créée. Avec notamment l'évocation de classes thérapeutiques comme les évacuants :

- Les laxatifs
- Les émétisants
- Les diurétiques
- Les sternutatoires

-Il rejette l'intervention divine dans les maladies et prône l'observation des symptômes parmi les principes hippocratiques on peut dire que « Les maladies proviennent soit du régime, soit de l'air que nous inspirons pour vivre ».

Ça a été prouvé par exemple dans le cancer du poumon avec le tabac ou le mésothéliome avec l'amiante.

- « Ceux qui par leurs constitutions sont très gros, sont plus exposés à une mort soudaine que les gens maigres » effectivement les maladies cardiovasculaires, le diabète, l'artériopathie et la goutte visent ceux qui ont une alimentation riche.

- L'enseignement hippocratique a été diffusé par Platon, Aristote et Théophraste

- Au déclin de la Grèce et d'Athènes les centres médicaux se tournent vers Rome

➤ Claude Galien

-C'est un médecin Grec qui va recevoir en songe la visite d'Asclépios, il débute ses études de médecine à 17 ans il va quitter Pergame à 21 ans pour Smyrthe, Corinthe et Alexandrie pour y perfectionner la médecine.

-Il revient à Pergame à 28 ans.

-Il va être médecin **de l'école des gladiateurs** qui est une splendide école de formation de chirurgie.

-Il va faire de longs séjours à Rome où il est médecin de cour.

-Il étudie et pratique **l'anatomie, la médecine** sur les principes hippocratiques, **la chirurgie** entre autres du cerveau et de la cataracte et **la pharmacie**.

-La pharmacie est surtout dépendante de Galien que l'on considère comme **le père de la pharmacie**.

-Il va développer la formulation des médicaments **donc la galénique**.

-Il rédige près de 500 ouvrages et traités répertorient 473 végétaux ayant une action thérapeutique.

-**Il prône la nécessité de l'expérimentation** qui préfigure la naissance de la pharmacologie expérimentale des siècles plus tard.

- « C'est par l'expérience que la science fait des progrès chez l'homme »

-Il décrit un médicament particulier : la thériaque.

- La thériaque est une préparation complexe inventée initialement contre **les morsures de serpents et autres venins**.
- Sous Mithridate, la thériaque est devenue un **antidote contre tous les poisons**.
- Puis la thériaque est devenue un **remède universel contre toutes les affections : c'est à dire une panacée**.

-Sa formule initiale comprenait toujours :

- De la Scille.
- De la poudre de vipère séchée.
- **De l'opium en quantité non négligeable** (support probable d'une partie importante de son action : antalgiques, hypnotiques et antispasmodiques).

-Cette thériaque a une composition qui a beaucoup évolué pouvant aller jusqu'à 75 ingrédients d'origines **végétales** surtout mais aussi d'origines **animales et minérales**.

- Elle va perdurer jusqu'au 19-ème siècle, elle va comporter encore 40 végétaux dont l'opium en quantité non négligeable.

-La thériaque est une **patte brune ou noire**, de consistance variable que l'on pouvait ingérer, appliquer en pommade, diluer en potion ou encore en faire une teinture en la diluant dans l'alcool.

-Parmi les thériaques célèbres outre celle de Londres on retrouve les thériaques de :

- **De Venise**

- De Strasbourg
- De Poitiers destinée à lutter contre la peste

Malgré sa disparition à la fin du 19ème siècle elle a donné son nom à une grande banque française de données sur les médicaments et au logiciel de prescription theriaque.org et theriaque.fr

➤ Ibn-sina dit Avicenne

-C'est un **philosophe, écrivain, médecin et scientifique** ayant rédigé à peu près 250 ouvrages et dont l'œuvre majeure est le « **canon de la médecine** » qui a été rédigé initialement en perse.

Il est l'un des représentants de la médecine Byzantine et Arabe.

-Il a écrit des travaux visionnaires sur :

- La circulation sanguine
- La cataracte
- Le diabète
- La transmission de maladies infectieuses
- Le rôle de l'ail/oignon dans la vasodilatation

Le moyen Age est marqué par le retour des plantes avec un **grand rôle des monastères**, qui :

- Font un relevé systématique des remèdes
- **Établissent la pharmacopée**
- Entretiennent des jardins botaniques dans lesquels croissaient des plantes potagères et médicinales
- Ils produisent aussi des plantes médicinales
- **Commencent à sophistiquer la mise en forme galénique des plantes**

➤ Philip Theophrastus Bombast von Hobenheim dit Paracelse

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

-**Il rationalise la prescription** : à chaque maladie sa thérapeutique, un médicament n'est pas bon à tout.

-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 en est de même avec les médicaments si l'on prend une trop grande quantité de médicament on s'expose à sa toxicité.

-Il est à la base de la notion de « **quintessence** » (ancêtre du principe actif).

-C'est le premier théoricien de la **relation dose effet ou dose réponse**, il définit le rapport B/R (rapport bénéfice/risque).

-Il va remettre en cause le dogme facultaire (basé sur l'évacuation des humeurs nocives) et mourra dans le dénuement.

II - De la renaissance à l'époque moderne, des plantes aux principes actifs

-L'étape majeur de l'histoire du médicament c'est le **développement de la chimie**, grâce à l'extraction des principes actifs à partir des substances naturelles, en particulier des plantes, puis leurs purifications.

-Elle est rendue possible grâce au **développement de la physique et de la chimie grâce à Lavoisier**.

-Il faut signaler quelque chose qui existe toujours : c'est la proximité scientifique des industries chimiques et pharmaceutiques. *A l'heure actuel Bayer a toujours un secteur pharmaceutique et chimique tout comme Novartis et les autres Labos.*

Quelques exemples d'extraction de principe actif :

La morphine en 1805

La caféine en 1821

L'atropine en 1833

➤ Pelletier et Caventou

Pelletier et Caventou sont deux grands savants dont le mémoire a été lue à l'académie des sciences en 1820.

A partir des découvertes antérieures du **docteur Gomes** qui isole le **cinchonin** à partir du **quinquina gris**, qui est présenté **initialement comme ni alcalin ni acide**.

Pelletier et Caventou le purifient et se rendent compte que finalement il s'agit d'une **base organique salifiable** : la **cinchoninE** qui donne des **cristaux d'un blanc éclatant**.

Ensuite ils extraient la substance du **quinquina jaune**.

Ils vont extraire la **quinine** qui n'est plus une poudre qui donne des cristaux d'un blanc éclatant mais **une poudre jaunâtre amère qui ne cristallise pas**.

Récap :

Quinquina gris → **Cinchonin** → purification par Pelletier et Caventou → **Cinchonine**

Quinquina jaune → **Quinine**

Au cours de la même séance **ils combattent 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 »
- **Ils vont donc promouvoir le principe d'extraction**

En concluant : « *Espérons que quelque praticien habile, joignant la prudence à la sagacité fera des recherches thérapeutiques sur les alcalis de quinquina et donnera à notre travail une utilité médicale* ».

Maintenant le quinquina est à l'origine de tous les antis malariques qui sauvent des millions de vies de la malaria à travers le monde.

Autres exemples d'extraction de principes actifs :

La cocaïne en 1860

La colchicine en 1884

L'éphédrine en 1887 à partir de l'éphédra

➤ L'Ephédra

-À partir de l'éphédra on extrait l'**éphédrine** qui est utilisée en anesthésie-réanimation pour rétablir la pression artérielle.

-Mais aussi la **pseudo éphédrine** qu'on utilise comme vasoconstricteur nasale par exemple dans l'actifed.

-Et à partir de laquelle sont synthétisées des substances récréatives dangereuses comme la méthamphétamine dans *breaking bad* et la methycathinone.

Grace au progrès de la chimie les premières synthèses ont lieu comme pour :

- Le chloroforme
- Le chloral

Grace aux lois de substitutions des radicaux chimiques, on fonde la chimie thérapeutique.

Par exemple on extrait puis on synthétise et on améliore l'aspirine à partir de la salicine.

III - L'histoire de la Variole

-Cette maladie serait apparue 10 000 ans avant JC en Afrique de l'Est et aurait été transportée par les marchands Égyptiens en Asie, en Inde, et en Chine.

-Si on regarde les momies de la 18ème à la 20ème dynastie, on voit qu'en Égypte elles sont marquées par la variole comme Ramsès V.

-Elle fut introduite en Europe entre 400 et 600 après JC.

-Au XVIII siècle elle était responsable de 400 000 morts par an :

- **1/3** des survivants étaient aveugles
- **20 à 40% de mortalité** ou bien des **séquelles défigurantes**
- Autre nom donné à la **varirole** : « **la petite vérole** », attention « **la grande vérole** » correspond à la **syphilis** » !!
- Il y a des millions de victimes parmi lesquelles : Louis XV, Mozart, Beethoven, Lénine, Georges Washington, Abraham Lincoln *etc.*

1) La Variolisation ou l'inoculation :

La **variolisation ou inoculation** est une technique très ancienne utilisée pour protéger le plus possible les populations de cette maladie :

- En Chine, dès le XVI siècle, cette variolisation se faisait par inhalation de **croûtes séchées varioliques réduites en poudre**.
- En Turquie, la variolisation se faisait par **scarification de pus variolique** de formes apparemment moins graves.

Cependant, la variolisation était toutefois grevée de **1 à 2% de mortalité**, surtout par la variole elle-même, mais aussi parfois, à cause de la **scarification, on injectait la syphilis (GRANDE vérole) ou la tuberculose**.

-Le harem du sultan de Turquie est composé de femmes du Caucase qui avait été variolisées pendant l'enfance à des endroits où les cicatrices ne se voyaient pas.

-En 1718, Lady Montague, femme de l'ambassadeur d'Angleterre en Turquie, soumet son fils de 5 ans à la variolisation, puis en 1721 sa fille de 4 ans, réalisée par leur médecin.

-En 1722 les deux filles du prince de Galles sont variolisées par le même médecin.

Parmi les premiers variolisés on retrouve :

- Marie Thérèse d'Autriche et ses enfants
- Louis XVI et ses enfants
- Frédéric II de Prusse et ses soldats
- Catherine II de Russie et son fils

-L'épidémie de Variole à Boston en 1722 permet de faire une variolisation de masse :

Dans la population qui **n'est pas variolisée il y a 14% de mortalité spontanée** alors qu'il n'y a que **2% chez les individus variolisés.**

Cela permet de se rendre compte du **bénéfice de la variolisation.**

2) Edward Jenner :

Jenner qui en 1757 à Gloucester est un garçon de 8 ans a été variolisé et développe une forme mineure de variole puis est protégé par la suite.

A 13 ans, apprenti chez un chirurgien et un apothicaire à côté de Bristol. Il y entendit un jour une fille de ferme dire « Je n'aurai jamais la variole puisque j'ai déjà eu le Cow Pox. Ainsi, je ne serai jamais défigurée »

En 1796 il est convaincu que les personnes ayant **contracté le cow pox sont immunisées contre la variole** et que ces personnes peuvent en contaminer d'autres avec leur cow pox et donc les immuniser.

- Il trouve Sarah Nelms avec des lésions de cowpox sur les bras et les mains. Elle fut infectée par sa vache Blossom.
- Il injecte par **scarification le contenu d'une pustule de Nelms à James Phipps** (le fils de son jardinier).
- 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.
- **Deux mois plus tard Jenner inocule la variole au garçon qui ne la développe pas.**
- **Jenner vient donc d'inventer scientifiquement le principe de vaccination.**

Il rédige un article scientifique de cette observation qui est refusé par la société royale, il est raillé dans la presse. Convaincu d'avoir raison, il publie un ouvrage à compte d'auteur en 1798, traduit en de nombreuses langues et là c'est le succès.

Progressivement la vaccination remplace la variolisation qui devient interdite en 1840 en Angleterre.

Le procédé sera appliqué plus tard **par Pasteur qui reprend le mot « vaccine » pour honorer Jenner.**

Edward Jenner dit à propos de la vaccination anti variolique en 1798 « l'annihilation de la variole, la plaie la plus à craindre de l'espèce humaine devrait être le résultat final de cette pratique »

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

- **En 1955 : dernier cas en France (Bretagne)**
- **En 1972 : dernier cas en Europe (Yougoslavie)**
- **En 1977 : dernier cas en Somalie**

➔ La variole est éradiquée selon l'OMS en 1980.

- En France on dispose de plus de **2800 substances-médicaments** sur le marché.
- Chaque français consomme en moyenne **48 boites de médicaments par an**.
- Cela coûte **30 milliards d'euros** par an en France.
- Environ 500 euros sont remboursés par an et par français.
- Cela peut occasionner **145 000 hospitalisations par an pour effets indésirables médicamenteux**.

Voilà c'est tout pour ce cours qui a été vachement raccourci mais qui reste un cours très intéressant bossé le bien !

- une grosse dédicace au professeur Drici qui est ultra impliqué dans le tutorat pour vous préparer de la meilleure des façons.*
- une énorme dédicace à mes co-tuteurs du love avec qui c'est un plaisir de bosser et de vous faire aimer la pharmaco*
- Dédicace à ma co-tutrice Lucie qui est insupportable mais qui me sauve la vie pour les deadlines et qui relie tout mes fiches (hâte de refaire une giga raclette)*
- un gros bisou à toute l'équipe du tutorat*
- une dédicace à mes fillots qui sont beaucoup trop fort !*
- et pour finir une grosse dédicace au groupe du co learning avec qui on s'est soutenue pendant cette première année sans vous rien aurait été pareil <3*

