

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.

En France : 95% des consultations médicales aboutissent à la rédaction d'une ordonnance avec prescription de médicaments.

En Hollande : 44% des consultations aboutissent à la rédaction d'une ordonnance.

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

- La Chirurgie
- La psychothérapie
- La médecine physique
- Des mesures hygiéno-diététiques
- La radiothérapie
- L'ablation par moyen électriques, thermiques, lasers
- Les stimulations électriques
- Les champs magnétiques
- L'acupuncture

I – De l'antiquité au moyen age

Les hommes ont toujours cherché à traiter leurs maladies avec des produits **d'origine animale, minérale ou végétale**. Ce sont des médicaments **empiriques car ils résultent de l'observation**. Cela se faisait essentiellement dans un contexte magico-mystique, avec d'abord une transmission orale puis écrite.

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**, basée sur des substances minérales, animales et végétales.

-C'est également la première tablette décrivant un traitement sans incantations : **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**

Ces plaquettes comportent **un traité de diagnostics et de pronostics** qui décrit certaines maladies et certains troubles :

- **Gastro-intestinaux**
- **Dermatologiques**
- **Pulmonaires**

On retrouve dans ces tablettes des substances **minérales, végétales et animales**.

- **Papyrus d'Ebers**

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

-Découverte à Louxor en 1862 et **rédigé sous Amenhotep**.

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

-Il comporte 875 recettes ainsi que des descriptions de maladies, de chirurgies, de dentisterie, de contraception et une première référence 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)
- Chanvre, jusquiame, aloès, feuilles de ricin

- **Papyrus de Smith**

-Acheté par Edwin Smith vers 1862 à Louxor.

-C'est un **manuel de pathologies chirurgicales** qui décrit les pratiques à l'époque d'Hatchepsout, d'Akhenaton et Toutankhamon.

-Les traitements avaient peu recours aux formules magiques.

-On peut attribuer les connaissances du papyrus de Smith à **Imhotep**.

Exemple des 1740 recettes mentionnées dans les papyrus égyptiens :

-Remède contre l'héméralopie qui est une diminution excessive de la vision en environnement peu éclairé, souvent dû à une carence alimentaire en vitamine A.

-**Traitement** : foie de taureau rôti pressurisé.

Ce traitement a été découvert de **manière empirique** due à l'observation.

2) Évolution : la confrontation Égypte – Mésopotamie

Entre 1550 à 1350 av JC, l'Égypte s'étend jusqu'à l'Euphrate entraînant :

- Des confrontations entre l'Égypte et le Mésopotamie.
- Des contacts très importants avec la Crète.
- **L'installation de commerçants grecs en Égypte.**
- La visite de certains savants et philosophes grecs dont Pythagore, Platon ou encore Hippocrate qui lui aurait séjourné à Memphis.

Cette évolution et cette confrontation a ainsi permis un transfert des connaissances médicales

3) Les Grands Hommes du médicament :

➤ **Hippocrate de Cos** (460 – 375/351 av JC)

-C'est un médecin Grec, il est **le père de la médecine, chirurgie, diététique et de la pharmacovigilance.**

-Il est l'auteur d'un ouvrage très important : **le Corpus Hippocratique**. Cet ouvrage rassemble 72 ouvrages.

-A l'intérieur du Corpus Hippocratique se trouve le traité Pharmakitis qui constitue **la prémice 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.

-Hippocrate décrit 4 humeurs :

- **Le sang**
- **La phlegme**
- **La bile jaune**
- **L'atrabile noire**

Ces 4 humeurs corrélées aux 4 saisons et aux 4 qualités du corps (chaud, froid, sec et humide) expliquent rationnellement les maladies, Hippocrate décrit alors 4 types de patients :

- Patient sanguin
- Patient phlegmatique ou lymphatique
- Patient bilieux (ou cholérique)
- Patient atrabilaire (ou nerveux)

Hippocrate décrit ainsi :

- Les maladies cardio-vasculaires
- Le diabète
- L'artériopathie
- La goutte

Ces maladies sont **dépendantes d'une alimentation riche.**

Il y a aussi le cancer du poumon (tabac), le cancer de la plèvre (= mésothélium par exposition à l'amiante), le cancer de l'ethmoïde (poussières).

➤ Claude Galien

-C'est un médecin Grec qui deviendra médecin de l'école des gladiateurs. Il passe également de longs séjours à Rome en tant que médecin de la cour.

-Il a reçu dans un rêve la visite d'Asclépios, il débute ses études de médecine à l'âge de 17ans. Il quitte Pergame à 21 ans pour Smyrne, Corinthe et Alexandrie. Il revient à Pergame à l'âge de 28 ans.

-Il étudie et pratique : **l'anatomie, la médecine, la chirurgie (du cerveau et de la cataracte) et la pharmacie.**

-Il est considéré comme le **père de la pharmacie**.

- Il va développer la formulation des médicaments.
- Il écrit près de **500 ouvrages et traités**, répertoriant 473 végétaux ayant une action thérapeutique.
- Il prône la **nécessité d'expérimenter**, préfigurant la naissance de la **pharmacologie expérimentale** des siècles plus tard.

-Il décrit un médicament particulier : **la thériaque** :

- La thériaque est une préparation complexe inventée par Nicandros de Colophon, initialement utilisée contre **les morsures de serpents et autres venins**.
- Sous Mithridate, la thériaque est devenue un **antidote contre tous les poisons** (*Mithridate prenait un peu de chaque substance toxique pour résister si un jour il devait être empoisonné*).
- 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)

-Cette thériaque a une composition qui a beaucoup évolué pouvant aller jusqu'à 75 ingrédients.

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

Parmi les thériaques célèbres on retrouve celles :

- De Venise à réputation mondiale
- De Strasbourg dite thériaque céleste
- De Poitiers contre la peste

La Thériaque a disparue au XIX siècle, elle a donné son nom à une grande banque française de données sur le médicament et au logiciel de prescription.

➤ **Ibn-sina dit Avicenne** (960/980 en Ouzbékistan – 1037 en Iran)

-C'est un **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.

-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**
- **L'utilisation de l'or dans la mélancolie**

Il a écrit une œuvre majeure « **Le livres des lois médicales** » ou « **Canon de la médecine** » elle est rédigée en Perse et puis traduite en latin par Gérard de Crémone au XII siècle.

➤ Le rôle des monastères

- Les monastères entretenaient des **Herbularius** (= jardin de plantes médicinales et aromatiques).
- Les moines relevaient systématiquement les remèdes et **établissaient ainsi une pharmacopée**, la culture des plantes médicinales était très bien décrite.
- Les moines ont participé également à la sophistication de la mise en forme « galénique » des plantes.

Arrivé au Moyen âge, il y a un **retour de la religiosité** et des plantes médicales. Le retour de la religion dans la pratique médicale induit un retour en arrière, cependant les médicaments vont de l'avant.

➤ Philip Theophrastus Bombast von Hobenheim dit **Paracelse** (1493 Suisse – 1541 Autriche)

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

-**Il rationalise la prescription** : chaque maladie implique son propre traitement, 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 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 reprend la théorie des signatures de Pline L'Ancien** : cette théorie attribue une indication selon la forme et la couleur de la plante et de l'organe correspondant (exemple : la noix ressemble à un cerveau donc elle est bonne pour le cerveau. Le colchique ressemble à une articulation gouteuse alors le colchique est bonne pour la goutte.)

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

II – Des plantes aux principes actifs

1) De la renaissance à l'époque moderne

L'étape majeure dans l'histoire du médicament est le **développement de la chimie.**

-**L'extraction** de PA et la **purification** sont rendues possibles grâce au développement de la physique et de la chimie en particulier **par Lavoisier** qui a mis en place :

- **La distillation**
- **L'extraction**

- **La purification**

-C'est à cette époque que s'installe une certaine proximité scientifique entre les industries chimiques et pharmaceutiques (toujours d'actualité aujourd'hui).

-Les industries pharmaceutiques dépendent des capacités structurelles de synthèses des industries chimiques pour faire des mdcs.

2) Exemples de principales extractions

DATE	PRINCIPE ACTIF	EXTRAIT DE	SCIENTIFIQUE	COMMENTAIRE
1805	Morphine	Opium	Sertürner	
1817	Émétime	Ipéca	Pelletier et Magendie	Vomitif fréquent
1818	Strychnine	Noix de St Ignace/ noix vomique	Pelletier et Caventou	
1821	Caféine	Café	Pelletier et Caventou	
1829	Salicyline	Écorce de Saule	Leroux	
1832	Codéine	Opium	Robiquet	La codéine peut être métabolisé par le foie en morphine
1833	Atropine	Belladone	Mein	La Belladone était essentiellement utilisée pour ses propriétés mydriatiques
1860	Cocaïne	Coca du Pérou	Niemann	
1867	Digitoxine	Digitale	Nativelle	La digitoxine était commercialisée sous le nom de Digitaline, avec une demi-vie de plus de 8 jours elle est extrêmement toxique . Aujourd'hui elle a disparu de la pharmacopée
1875	Ergotamine	Ergot de seigle = Claviceps purpurea	Tanret	Vasoconstricteur très puissant, responsable de nécrose des extrémités
1881	Scopolamine	Datura		

1884	Colchicine	Colchique	Houdé	Effet sur la goutte connues depuis l'Antiquité
1887	Éphédrine	Éphédra	Nagai	Vasoconstricteur
1888	Ouabaïne	Strophantus gratus	Arnaud	Tonique cardiaque

3) Pelletier et Caventou

-Pelletier et Caventou lisent leurs mémoires à l'Académie des sciences **le 11 septembre 1820** et énoncent :

- La découverte antérieure du **Dr Gomez** : il a isolé une substance qu'il appelle le **CINCHONIN** à partir du **quinquina gris**, il présente cette substance comme ni acide ni alcaline.
- Pelletier et Caventou décident de **purifier le cinchonin** et se rendent compte que le Dr Gomez a fait une erreur. En effet il ne s'agit pas d'une substance neutre mais d'une **base organique et salifiable**. Ils vont lui donner **le nom de CINCHONINE**. Quand cette cinchonine est dissoute et évaporée elle donne des **cristaux d'un blanc éclatant**.

Ils décident de regarder ce qu'il se passe avec le **quinquina jaune** :

- Ils extraient une **poudre jaunâtre amère qui ne cristallise pas** : la **QUININE**.

Au cours de cette séance à l'Académie des sciences, ils énoncent donc l'erreur du Dr Gomez, leur découverte de la quinine à partir du quinquina jaune et vont **combattre les idées selon lesquelles** :

- « *C'est dans la reunion intime des principes du quinquina que réside son action thérapeutique* » donc ils combattent l'idée selon laquelle il faut utiliser l'écorce entière pour que cela fonctionne.
- « *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 et de synthèse.

Ils concluent à la fin de leur mémoire :

- « *Espérons que quelques praticiens habiles, joignant la prudence et la sagacité feront des recherches thérapeutiques sur les alcalis de quinquina et donneront à notre travail une utilité médicale* » (de nos jours la **quinine est encore utilisée dans le traitement de la malaria**).

4) L'éphedra

- **L'éphédrine (chlorhydrate)** est extraite de l'éphédra gerardiana, elle est utilisée en anesthésie-réanimation. On la retrouve sous forme injectable, c'est un **vasoconstricteur** qu'on utilise pour restaurer une pression artérielle correcte chez un patient qui a un choc vasoplégique pendant une anesthésie.
- On peut isoler aussi la **pseudo-éphédrine** qui est utilisée comme vasoconstricteur nasale (= Actifed®)

A partir de la **pseudo-éphédrine** des substances récréative dangereuses peuvent être fabriquée :

- **La méthamphétamine** (Breaking bad ☐)
- **La méthylcathione**

5) L'ergotisme

Le **claviceps purpurea** est à l'origine de l'ergotisme en infectant les épis de seigles.

L'ergotisme :

- Connu depuis le **5eme siècle av JC** sous le nom de ignis sacer.
- La première mention médiévale de l'ergotisme est en **Rhénanie**.
- En 944 : on décrit **40 000 morts d'une épidémie de « peste de feu »**.
- On considérait que **St Antoine pouvait guérir cette affection** d'où le nom qu'on donnait également à l'ergotisme de « **feu de St Antoine** ».

En 1089 : Description de l'ergotisme gangréneux et convulsif.

Ergotisme gangreneux :

- « Débute furtivement par une tache noire qui s'étend, brûle insupportablement, pourrit les chairs et les muscles et finalement tronque les os. Les membres noirs, comme calcinés, se détachent du tronc. »
- Cette gangrène provoquée par l'ergotisme mutile, dessèche et rompt les membres (surtout inférieurs).
- Parfois les deux pieds ou les deux jambes se détachent du corps.

Ergotisme convulsif :

- Sensation de chaleur aux pieds et aux mains, lourdeur de tête, ivresse hébétude, vertiges, hallucinations visuelles et auditives, agitation, contraction, convulsions, délire et mydriase.
- Ce type d'ergotisme se finit soit par :
 - **Le coma et la mort.**
 - **Une convalescence longue avec des séquelles de type convulsions ou ataxie.**

Au XVIe siècle :

- Sans lier l'ergot au mal des ardents, il y a une utilisation médicale de l'ergot de seigle :
 - **Accélérer l'accouchement**
 - **Comme hémostatique (= arrêter les saignements)**
- De Nombreuses découvertes :
 - **En 1670** : on parle de seigle corrompu « à tamiser » pour en éliminer l'ivraie (ivraie = ergot). En effet, il faut séparer le bon grain de l'ivraie.
 - **En 1717** : **Lang** implique l'ergot dans le feu sacré.
 - **En 1764** : On découvre que c'est un **champignon**.
 - **En 1777** : **l'abbé Tessier** démontrer expérimentalement l'implication de l'ergot de seigle dans l'ergotisme, il démontre son implication chez les canards et le porc.
- **En Aout 1951** : le pain maudit fait de nouveau son apparition dans le journal avec le « pain maudit ».

Principes actifs dérivés de l'ergot de seigle :

- **Diéthylamide de l'acide lysergique** : connu sous le nom de **LSD**, extrait et découvert par **Hoffman, en 1938** il l'isole et travail sur sa synthèse.
- **Méthergin méthylergométrine** : utilisé de nos jours en gynécologie pour les hémorragies de la délivrance, aussi utilisé en cardiologie pour voir si des sténoses coronaires sont responsables de douleurs.

- **Tartrate d'ergotamine** : longtemps utilisé dans la spécialité **Gynergène caféiné** pour les patients qui avaient des migraines.
- **Dihydroergotamine sous forme diergospray** : utilisé en pulvérisation nasale.
- Beaucoup de dérivés de l'ergot de seigle ont été utilisés comme oxygénateurs cérébraux.

A cause des **dangers de vasoconstriction**, certains mdcs ont disparu de la pharmacopée : **27 spécialités ont été retiré du marché le 5 novembre 2013**, contenant des dérivés de l'ergot de seigle :

- **Dihydroergotamine** (IKARAN®, SEGLOR®)
- **Dihydroergocristine** (ISKEDYL®)
- **Association dihydroergocryptine – caféine** (VASOBRAL®) : vendu pour ses propriétés érectiles chez l'homme.
- **Nicergoline** (SERMION®)

6) Progrès de la chimie avec les 1ere synthèses

- **Chloroforme** (CCl₄) synthétisé par **Soubeiran en 1831**.
- **Chloral (ou l'hydrate de chloral)** synthétisé par **Von Liebig en 1832**.
- Grace aux lois de substitutions et aux radicaux chimiques que se met en place **la chimie thérapeutique**.

Le développement de l'aspirine :

- **1825** : **Fontana** extrait la salicine/saliciline de l'écorce de saule
- **1829** : **Leroux** purifie et cristallise la salicine
- Isolement de l'aldéhyde salicylique de la reine des près, qui est peu stable et moins bien toléré
- **1839** : **Piria** synthétise l'acide salicylique
- **1853** : synthèse de l'acide acétylsalicylique (mieux toléré) par **Gerhardt à Strasbourg**
- **1897** : synthèse de l'acide acétylsalicylique **reprise par Hoffmann** des laboratoires Bayer pour donner l'**aspirine 40 ans plus tard**
- **1899** : **brevet déposé**
- Bayer a récupéré récemment, son brevet de l'aspirine aux États-Unis. En effet l'aspirine avait été une prise de guerre suite à la seconde guerre mondiale.

III – Naissance de la pharmacologie

1) École Française

- **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**, il effectue des travaux sur les **curares et la nicotine sur les systèmes nerveux et musculaires**.
- **Auguste Loubatières** travaille sur les **sulfamides hypoglycémiant**s pour le diabète.

- **Daniel Bovet** travaille sur les **curares** et remporte le **prix Nobel** pour ses travaux sur les **antihistaminiques H1**.

2) École Allemande

- **Rudolf Bucheim** fonde le **1^{er} institut de pharmacologie expérimentale en Estonie**.
- **Schmiedeberg, élève de Bucheim**, il fonde l'institut de **pharmacologie à Strasbourg**, il décrit les effets de l'**acétylcholine** et de l'**atropine**.

3) École Anglo-Saxonne (à la fin du XIXe siècle)

- **Langley** étudie la **notion de récepteur**.
- **Dale** étudie la pharmacologie du **système nerveux autonome** et obtient le **prix Nobel en 1936**.

4) Naissance de la pharmacologie expérimentale

La pharmacologie expérimentale était d'abord une médecine d'organe : les cibles moléculaires ou cellulaires étaient encore inconnues ainsi que pour leurs mécanismes d'actions.

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

- **La pénicilline**
- **Les Anti-vitamines K**
- **Les antipsychotiques**
- **Les antidépresseurs** (à partir des antipsychotiques)

IV – Exemples de découvertes : de l'origine jusqu'au médicament de nos jours

1) Quelques étapes de l'histoire des anti-infectieux

A) Histoire de la quinine

-L'**écorce de quinquina** est utilisé en décoctions par les Incas, appelait aussi **écorce à fièvre**. Elle est ensuite découverte par les **conquistadors et les jésuites** qui la ramènent en Europe et la commercialisent (= poudre des jésuites).

- **1649** : Louis XIV est guéri d'une fièvre tenace.
- **1735** : Joseph de Jussieu, décrit en Equateur l'arbre pour la première fois et le nomme avec une faute d'orthographe **cinchona**.
- **George Cleghorn**, un chirurgien militaire découvre l'efficacité de l'écorce du quinquina dans la malaria. (Ce qui avait déjà été observé par les Incas).
- **En 1820** : Pelletier et Caventou extrait **la quinine et la quinidine du quinquina jaune**. La quinidine voisine de la quinine est un **anti-arythmique cardiaque**.

Cette histoire montre une **victoire de l'observation** :

- Les Indiens observent et prennent l'écorce qui marche pour traiter les fièvres.
- Les Espagnols les observent et ramènent la poudre en Europe.
- La toxicité cardiaque fait découvrir le **premier anti-arythmique de référence : la quinidine**.
- **Hahnemann**, grâce à la quinine il invente le **principe de similitude et l'homéopathie**. (Principe de l'homéopathie : la quinine à forte dose donne de forte fièvre, donc à faible dose elle devrait guérir les fièvres.)

-La quinine bénéficie ainsi d'une **observation des tribus ancestrales**, d'une **extraction (Pelletier et Caventou)** et d'une **évaluation expérimentale (Magendie)**.

-Ses indications dans l'accès palustre (malaria) sont précisées par **François Chomel**. Cependant sa synthèse ne se fera qu'à partir de la seconde guerre mondiale.

-Cela aboutit notamment au **développement des antipaludéens de synthèses** à partir du bleu de méthylène par **Paul Erlich** (donnant la PAMAQUINE®, SONTOQUINE® et puis la CHLOROQUINE® □).

-Beaucoup d'antipaludéens de synthèses ne sont **pas uniquement utilisés dans le paludisme**, mais dans d'autres maladies aussi : des maladies de la médecine interne.

Pour conclure, le quinquina donne :

- **La quinine = anti-malarique majeur**
- **La quinidine = anti-arythmique**
- **Acide quinique = TAMIFLU®** : antiviral utilisé dans la grippe porcine = anti H1N1
- **Chloroquine = anti-malarique** et qui est aussi utilisé dans les maladies de système. (Et pour le COVID)

B) Histoire de la Variole

Cette maladie est apparue **10 000 ans avant JC en Afrique de l'Est**, elle aurait été importée par les marchands Égyptiens en Asie, ensuite 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 de séquelles défigurantes**
- Autre nom donné à la variole : « **la petite vérole** », attention « **la grande vérole** » correspond à la **syphilis** » !!

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 par syphilis ou la tuberculose**.

Moment histoire :

- **Le harem du Sultan de Turquie** était composé de femmes du Caucase, variolisées pendant l'enfance à des endroits où les cicatrices ne se voyaient pas.
- **En 1718**, **Lady Montague**, la femme de l'ambassadeur d'Angleterre en Turquie fait varioliser son fils de 5 ans, puis **en 1721** sa fille de 4 ans par le même médecin.
- **En 1722** les deux filles du Prince de Galle sont variolisées par le même médecin.
- Les premiers variolisés :
 - **Marie Thérèse d'Autriche et ses enfants**
 - **Louis XVI et ses enfants**
 - **Catherine II de Russie et son fils**
 - **Frederic II de Prusse et ses soldats**

- **En 1722** lors d'une épidémie de Variole nommée « **l'épidémie de Boston** » une variolisation de masse a eu lieu :
 - Dans la population **12 000 individus n'étaient pas variolisés** la mortalité fut de **14%**.
 - Chez les **individus variolisés** à l'avance la mortalité fut de **2%**.
 - **Cela montre l'importante utilité de la variolisation.**

2) Edward Jenner :

En 1757 à Gloucester, un garçon de 8 ans, Edward Jenner a été variolisé : il développe une forme mineure de variole et est **protégé par la suite**.

A 13 ans il est apprenti chez un chirurgien et un apothicaire à côté de Bristol, il 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. ».

A 21 ans doté d'un solide bagage médico-chirurgical, il va à Londres au St George's hospital.

Il est très intéressé par :

- **Les sciences naturelles** (il classe les espèces rapportées par le Capitaine Cook durant ses voyages).
- **Les études des nids de coucou**
- **Les lancements de ballons à l'hélium** pour regarder la physique

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 et donc les protéger.

- Il trouve Sarah Nelms avec des lésions de cowpox sur les bras et les mains. Elle fut infectée par sa vache.
- Le 14 mai, 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**.
- **Le 1^{er} juillet 1796 Jenner inocule la variole au garçon qui ne la développe pas.**
- **Jenner vient donc d'inventer le principe de vaccination.**
- Progressivement la vaccination va remplacer la variolisation : **en 1840 la variolisation sera interdite en Angleterre.**

Il rédige un article scientifique de cette observation qui est **refusé par la Société Royale** et est raillé dans la presse. Mais étant convaincu d'avoir raison, il **écrit et publie un ouvrage à compte d'auteur en 1798** qui sera traduit en de nombreuses langues et à partir de là **c'est le succès**.

Le procédé sera appliqué plus tard **par Pasteur qui reprend le mot « vaccine » pour honorer Jenner** : en **1885 Louis Pasteur invente la vaccination contre la rage**.

Jenner invente donc la **vaccination anti-variologique** et en **1798** il dit : « la suppression de la variole, qui est l'une des plaies les plus grandes de l'humanité, devrait être les résultats finaux de cette pratique »

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 en Somalie**

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

C) La pénicilline, le plus beaux des hasards

Historique :

- **Chine antique** : utilisation de la peau de fruits moisissus pour traiter les panaris
- **Moyen Age** : les arabes utilisaient 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 des cultures 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** et entraîne la dissolution des colonies : **c'est 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 l'infection.**
- **En 1945** : **Chain, Florey et Fleming remportent le prix Nobel.**

A partir de la structure de la pénicilline, il y aura le **développement des B-lactamines** et on révolutionne le traitement des infections. Exemple : Amoxicilline qui donne le Clamoxyl et l'Augmentin.

2) Quelques étapes des médicaments contre la douleur

A) L'opium

Dès l'antiquité, l'opium est signalé entre autres dans le papyrus d'Ebers.

Paracelse met au point le **laudanum** : **concoction à base d'opium qui endormait et soulageait la douleur.**

La morphine sera identifiée plus tard en **1805**.

Observation initiale : le suc de pavot calme les douleurs et fait dormir.

- **En 1803** : Sertürner en isole le **morphium** contenant :
 - **La morphine** (puissant anti-douleur)
 - **La codéine** (antitussif et anti-diarrhéique)
 - **La papavérine** (relaxe les vaisseaux)
- **En 1805-1806** Sertürner **isole la morphine** du latex du pavot et publie ses travaux d'isolement.

Il va décrire :

- **Les opiacés** : dérivé de l'opium (morphine, codéine, papavérine...).
- **Les opioïdes** : substances isolées et purifiées ou synthétisées qui sont agonistes ou antagonistes (ex : Narcan = Naloxone).
- **Les endorphines** : substances endogènes qui vont stimuler les récepteurs des opiacés dans l'organisme.

En 1974 : Snyder en décrit les récepteurs, ouvrant de nouvelles perspectives thérapeutiques.

B) L'écorce de Saule

Observation initiale : elle est utilisée depuis l'Antiquité, l'écorce de saule calme les fièvres et les douleurs.

Hippocrate disait que « toute plante manifeste extérieurement l'organe auquel elle correspond ». En effet, le saule pousse en régions froides et humides. Ses nodosités évoquent des articulations qui souffrent de rhumatisme. Ainsi le saule sera un bon traitement pour les rhumatismes.

Au milieu du XIX siècle, il va y avoir :

- **1825** : Fontana extraite la salicine.
- **1829** : Leroux purifie et cristallise la salicine.
- **Isolement de l'aldéhyde salicylique de la reine des près.**
- **1839** : production l'acide salicylique par Piria.
- **1853** : Production de l'acide acétylsalicylique (mieux toléré et moins toxique pour la muqueuse digestive) par Gerhardt à Strasbourg.
- **1897** : synthèse reprise par Hoffman
- **En 1899** : Bayer commercialise sous le nom **Aspirine**.
- **Traité de Versailles (1918)** : Bayer perds ses droits sur l'aspirine jusqu'en 1994 (à titre de dommage de guerre).

En 1971 : découverte de son mécanisme d'action par inhibition de la synthèse des prostaglandines.

- Utilisation aujourd'hui de l'aspirine **comme antiplaquettaires.**
- **En 2000** : il a été montré que l'aspirine pouvait avoir un **effet protecteur sur certains cancers** dont celui du **colon.**

Données importantes sur l'Aspirine :

- **40 000 tonnes** sont produites chaque année dans le monde.
- **36 milliards d'unités standards** dont **29 milliards en cardiologie** (inhibition de l'agrégation plaquettaire).
- Plus de 50 millions de personnes aux Etats-Unis sont traitées par l'aspirine.

3) Exemple du développement des médicaments cardio-vasculaires

La digitale (fox gloves ou gant de renard) pourpre et laineuse ont donnée **des tonicardiaques**, avec notamment la **digitaline et la digoxine**.

La digitale est connue depuis longtemps (Antiquité) notamment pour **ses effets chronotropes négatif (bradycardisant) et inotrope positif (tonicardiaque)**.

- **1785** : **William Withering** découvre ses effets majeurs sur le rein (diurétique) : il y avait beaucoup de patients insuffisants cardiaques, donc ils stockaient beaucoup de volume. Withering leur donnait une infusion de digitale, grâce à l'effet diurétiques les patients respiraient mieux.
- Il se rend compte également que quand il augmente les doses, les patients commençaient à avoir des **troubles du rythme** : effet de la digitale sur la fréquence cardiaque.
- **1872** : **Claude Adolphe Nativelle** prépare une digitaline cristallisée pure à partir de la digitale, qui a été vendu par les laboratoires Nativelle jusqu'au milieu des années 80.
- **Dans les années 30** la digitaline a été utilisée comme poison à Bordeaux dans l'affaire Gabrielle Benzac : « empoisonneuse à la digitaline ».
- La digitaline était le mdcs de choix dans les **tentatives de suicides des pharmaciens** : les pharmaciens avalaient tout le flacon de digitaline qui allait se loger dans cœur : **le patient passait en fibrillation ventriculaire et mourrait**.

Très proche de la digitaline et qui contient des hétérosides cardiaques c'est **le Laurier rose** : longtemps utilisé pour **les avortements**, il provoque très régulièrement des intoxications.

4) Exemple du début de l'histoire des médicaments psychotropes

1883 : Synthèse de la **phénothiazine** par les chimistes de Heidelberg comme colorants. Les colorants avaient des propriétés antiseptiques donc ils recherchaient des médicaments en synthétisant des colorants.

Cependant les molécules dérivées de la phénothiazine seront sans succès dans diverses application thérapeutique (ex : paludisme)

1933 : Découvertes du rôle de l'histamine dans les allergies. Le laboratoire Rhône-Poulenc cherche donc à **développer des « antihistaminiques »**

1947 : Rhône-Poulenc synthétise la **prométhazine** (dérivé phénotiazidique), elle possède des propriété sédative (Phénergan®)

1948 : Le chirurgien Huguenard utilise la **prométhazine** pour provoquer une sédation chez les opérés et Laborit soupçonne un effet stabilisant du SNC, créant une hibernation artificielle et une sédation.

Il demande à Rhône-Poulenc de travailler sur un composé aux propriétés « stabilisantes » plus marquées.

11 décembre 1950 : Paul Charpentier synthétise la **Chlorpromazine (RP4560)** aux propriétés « stabilisantes » confirmés chez le rat.

Avril 1951 : Jean Delay et Pierre Deniker de l'hôpital Sainte Anne essaies **la chlorpromazine chez 38 psychotiques avec un succès incroyable.**

Elle devient le premier antipsychotique.

1952 : obtention de l'AMM pour la Chlorpromazine qui est toujours dans le Vidal en 2019.

1953 : Rhône-Poulenc cède le brevet de la chlorpromazine (largactil®) **au laboratoire Smith-Kline.**

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 point sulfure est remplacé par une chaîne de 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.**

En 1951 : **L'Ipronazide** est commercialisé comme **antituberculeux** :

- **Effets secondaires** : euphorie, état maniaque « Dancing in the hall »
- Confirmation d'un effet « énergisant psychique » chez les souris.
- **Essais auprès de patients déprimés avec succès**
- **Découverte d'une famille d'antidépresseurs** dont les mécanismes d'actions seront découverts bien plus tard : **les IMAO** (inhibiteurs de la mono-amine oxydase, empêchant la dégradation de la noradrénaline dans le cerveau).
- L'Ipronazide est commercialisé sous la spécialité : **Marsilid®.**

V – Après les biotechnologies retour à la chimie : Thérapie Ciblée

Dans le cancer par exemple, il y a des **altérations chromosomiques qui entraînent la création de nouveaux récepteurs**

On arrive aujourd'hui à antagoniser les voies de signalisations de ces néo-récepteurs avec **des molécules de forte activité, très sélective et de très grande puissance** comme par exemple l'imatinib (Glivec®) qui bloque les voies de transductions tyrosine-kinase du récepteur BCR-Abl, le but est d'inhiber la phosphorylation active du récepteur.

Cela permet pour les patients atteints de **leucémies myéloïdes chroniques** d'avoir des rémissions de très longue durée avec des effets indésirables acceptables.

Ce sont des avancées extrêmement importantes, résultats des biotechnologies. Les médicaments immunocompétents et de cancérologies sont :

- **Très spécifiques**
- **Très chers**
- **Nécessitants des tests de biologies moléculaires**

- **Nécessitants des chercheurs très pointus** dans de petites unités avec la création de Start-up, racheté ensuite par de grandes industries pharmaceutiques une fois le brevet obtenu.

Conclusion :

Il existe plus de **2800 substances médicamenteuses** (DCI = dénomination commune internationale) avec :

- **11 000 spécialités**
- **15 000 présentations**

Ex : Paracétamol (DCI), Doliprane (une des spécialités du paracétamol), Doliprane 500 (une présentation).

Chaque Français consomme en moyenne :

- **48 boîtes** de médicaments par an
- **30 milliards € par an en France (prix fabricant)**
- **500€ remboursés** par an et par Français
- **145 000 hospitalisations** par an pour des effets indésirables

Dédi time

Voilà c'est la fin de ce cours qui est compliqué avec les 20000 dates mais qui est quand même vachement intéressant

Dédi à mes filliots qui vont démolir le S2

Dédi à mes co-tuts qui sont vraiment incroyables <3

Une grosse dédi à tous les triplant cette année c'est la bonne accrochez-vous !!

Dédi à tous ceux qui aime la pharmaco

Dédi à Drici (aka le meilleur prof de cette fac)

Et pour finir une dédi au groupe du co-learning avec qui on a surmonté la PACES ensemble

