



Pharmacologie : L'histoire du médicament

INTRODUCTION : QU'EST CE QUE LE MÉDICAMENT

La notion de médicament à une définition juridique donnée par le Code de la Santé Publique à l'article L511 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 modifier** leurs fonctions physiologiques en exerçant un action **pharmacologique, immunologique ou métabolique** »

Le médicament est donc un élément de prise en charge d'une maladie parmi d'autres (chirurgie, radiothérapie, la psychothérapie, etc.)

I : ANTIQUITÉ ET MOYEN AGE

Antiquité

À l'origine les médicaments étaient **d'utilisation empirique**. Une personne malade prenait une substance naturelle (comme une plante) et on observait le devenir de cette maladie après l'application/la prise de la substance. Cela était souvent associé à des **pratiques incantatoires** ou **religieuses**.

Lorsqu'un traitement (essentiellement d'origine animale, minérale ou végétale) était trouvé, il se **transmettait par oral** mais également **par écrit**.

A) Les premiers écrits

Il y en a trois à retenir : la Tablette de Nippur, la Plaque Sumérienne et le Papyrus d'Ebers

1) La Tablette de Nippur



- C'est la première **pharmacopée** (ensemble des traitements) et est basée sur des **substances minérales, végétales et animales**
- C'est la **plus ancienne tablette de Mésopotamie**, découverte à **Nippur** en **1948**
- Elle contient une **douzaine de remèdes** avec des modes de préparations, notamment **la filtration, la décoction et la saponification**.
- Elle ne fait référence à **aucune** incantations et interventions religieuses ou magiques

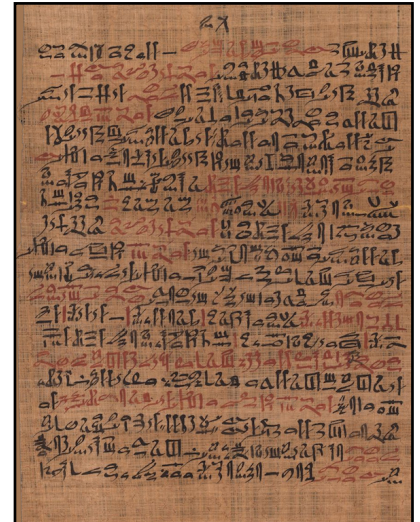
2) La plaquette Sumérienne

- Elle a été écrite entre **-3000 et -2200** avant J.-C.
- Elle regroupe :
 - des matières **minérales** (sel marin, salpêtre et nitrate de potassium)
 - des matières **animales** (lait, miel, peau de serpent et écaille de tortue)
 - des matières **végétales** (myrte, thym et palmier)



3) Le papyrus d'Ebers

- Le **plus ancien codex** (ancien livre qui rassemble des traitements médicaux) connu
- On suppose qu'il a été écrit sous **Amenhotep** (ancien Pharaon) entre **-1600 et -1550 avant J.-C.** mais pourrait être la copie d'un document ancien
- Découvert en **1862** à **Louxor**, puis **acheté et traduit par Ebers**
- Il traite de **maladies, chirurgie, dentisterie, contraception** et fait pour la première fois référence au **cancer**
- Il fait 20m x 0,30m et contient **875 recettes et 700 substances** dont notamment :
 - **L'opium** (utilisé comme antalgique)
 - Extrait de **foie** pour améliorer la **vision nocturne** (grâce à la vitamine A)
 - La **saule**, ancêtre de l'aspirine, utilisée contre les **douleurs**
 - La **scille** qui est un précurseur des digitaliques qui sont des médicaments cardiotoniques
 - Le chanvre, la jusquiame, l'aloès, les feuilles de ricin, etc.



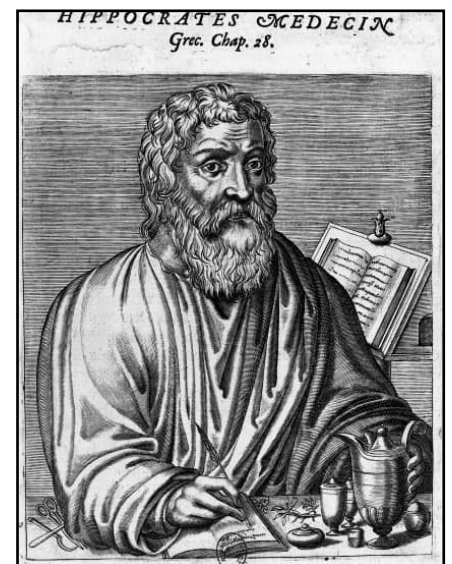
Durant cette période le monde de la pharmacologie évolue. Une confrontation entre la Mésopotamie et l'Égypte, ainsi qu'une extension de l'Égypte jusqu'à l'Euphrate, permet l'installation des commerçants grecs en Égypte, qui effectuaient également des contacts avec la Crète. Il y a donc eu des transferts de recettes (mentionné dans le papyrus d'Ebers)

De plus, certains savants et philosophes ont été particulièrement notables durant cette période. C'est le cas de Pythagore et Platon qui ont voyagé en Égypte et Hippocrate qui aurait séjourné à Memphis.

B) Les grands Hommes

1) Hippocrate de Cos (460-375 à 315 av J.-C.)

- C'est un médecin **grec**, il est considéré comme le **père de la médecine**, de la **chirurgie**, de la **diététique** mais également de la **pharmacovigilance** grâce à son dogme : « *Primum non nocere* » (« la première des choses est de ne pas nuire »)
- Il a rédigé le *Corpus hippocratique* ou *Corpus hippocratum* qui rassemblait **72 ouvrages** de la bibliothèque d'Alexandrie. Dans ce Corpus, Hippocrate a notamment écrit le **traité Pharmakitis** :
 - Ce traité constitue les **prémices de la première démarche scientifique** qui se dégage du surnaturel et du religieux.
 - Il évoque de potentielles classes thérapeutiques comme les **évacuants** avec les laxatifs, les émétisants, les diurétiques et les sternutatoires
- Il **rejette toutes intervention divine** dans les maladies et prône l'observation des symptômes chez les patients.
- Pour lui « *les maladies proviennent soit du régime, soit de l'air que nous inspirons pour vivre* »-> c'est le cas pour certains cancer (poumon, plèvre dû à l'amiante ou ethmoïde dû à la poussière de bois)
- Pour lui « *Ceux, qui de part leur constitution sont très gros, sont plus exposés à une mort soudaine que les gens maigres* »-> c'est le cas avec les maladies cardio-vasculaire, le diabète, les artériopathies et la goutte qui sont plus susceptibles de toucher les personnes en obésités
- L'enseignement d'Hippocrate a été diffusé notamment par Platon, Aristote et Théophraste



2) Claude Galien (129 à 200 après J.-C.)

- C'est un médecin **grec** qui reçoit en songe la visite **d'Asclépios** (il rêve du dieu de la médecine)



- À 17 ans il commence ses études de médecine à Bergame. À 21 ans il part pour Smyrne puis la Corinthe et Alexandrie pour y perfectionner la médecine et revenir à Bergame à 28 ans.
- Il devient médecin à **l'école des gladiateurs** et sera médecin de Cour lors de ses séjours romains. Il y étudie, pratique **l'anatomie**, la **médecine** selon les principes hippocratiques, la **chirurgie du cerveau et de la cataracte** mais il y développe surtout la **pharmacie**, ce qui lui vaut d'être considéré comme le **père de la pharmacie**
- Galien développe la **galénique**, c'est à dire la formulation des médicaments
- Il a écrit près de **500 ouvrages reportant 473 végétaux** à action thérapeutique
- Il prône la nécessité de l'expérimentation, ce qui donnera naissance, quelques siècles plus tard, à la **pharmacologie expérimentale**

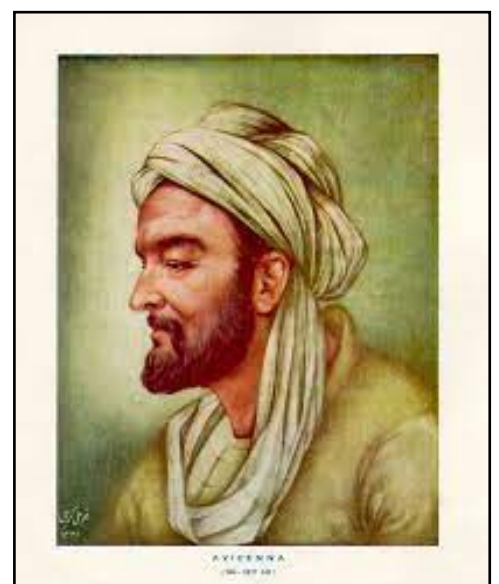
La Thériaque :

- Durant sa carrière, Galien est à la recherche d'un **médicament universel**, un panacée. Durant ses recherches, il décrit la **thériaque**. C'est une préparation complexe inventée initialement, sous Mithridate (roi Grec) contre les **morsures de serpents** et devient au fil du temps un **antidote** contre tous les poisons.
- Cette Thériaque comprenait toujours dans sa formule initiale :
 - De la **scille** (plante)
 - De la **poudre de vipère séchée**
 - Une quantité importante **d'opium** (responsable de la majorité des actions thérapeutiques de la thériaque)

- La recette de la thériaque a beaucoup évolué au fil du temps et pouvait contenir jusqu'à une dizaine d'ingrédients surtout d'origine **animale** et **végétale**. Au 19^{ème} siècle, elle comportait près de 40 végétaux dont **l'opium** en quantité non négligeable
- Elle avait l'aspect d'une **pâte brune noire** de **consistance variable** que l'on pouvait **manger** sous forme de boulette, appliquer en **pommade**, **diluer** en **potion** ou la mettre dans de l'alcool pour en faire de la **teinture**
- Thériaque célèbre :
 - de **Londres**
 - de **Venise** de réputation mondiale
 - de **Strasbourg** dite « Thériaque céleste »
 - de **Poitiers** utilisée contre la peste (Poitier -> Peste)
- À la fin du 19^{ème} la thériaque disparaît. Aujourd'hui le nom thériaque a été repris pour nommer une grande banque française de données sur les médicaments et un logiciel de prescription (www.thériaque.org et www.thériaque.fr)

3) Ibn-Sina dit Avicenne (980 à 1037)

- Un des représentants principaux de la médecine **byzantine** et de la médecine **arabe**
- Philosophe, scientifique, médecin et écrivain. Il a écrit près de **250 ouvrages** s'inspirant d'Hippocrate, Aristote et Galien.
- Son œuvre majeure est le Canon de la Médecine (ou Kitab Al Qanûn fi Al-Tibb), écrit en Perse. C'est le livre des lois médicales contenant des travaux visionnaires sur :
 - La **circulation sanguine**
 - La **cataracte**
 - Le **diabète**
 - La **transmission des maladies infectieuses**



- Le rôle de l'ail et de l'oignon dans la **vasodilatation**
- Avicenne fut un précurseur de la médecine du Moyen-Age

Moyen Age

La médecine du Moyen-Age est marquée par le retour des plantes en Occident mais aussi du retour de la **religion**, notamment avec le rôle important des **monastères** dans l'approche médicale. En effet, dans chaque monastère on retrouvait des **herbularius** dans lesquels étaient cultivées des plantes médicales tels que le cumin, la sauge ou le fenouil.

Les moines relevaient systématiquement les remèdes et établissaient la **pharmacopée** en créant et entretenant leur jardin botanique. Ils pouvaient alors produire des plantes médicinales et commencer la mise en forme galénique

C'est au **13ème siècle** qu'apparaissent les premiers **apothicaires**, ancêtre des pharmacies

Durant le Moyen Age la coexistence de la présence de la **magie**, de **l'alchimie** et de la **mise en forme galénique** ont donné des recettes magiques mais également médicales.

4) Philip Théophrastus bombast von Hohenheim dit **Paracelse** (1493 à 1541)

- D'origine Suisse, il était **médecin, chirurgien, enseignant** à l'université de Bâle et **surintendant des apothicaires**
- Pour lui « *la nature est une immense apothécairie* »
- Il rationalise la **prescription**, à chaque maladie sa thérapeutique (≠ Galien). Il devient alors le père de la **médecine expérimentale** et de la **toxicologie**
- Il donne la définition du **bénéfice-risque** ,« *Tout est poison, rien n'est sans poison, ce qui fait le poison c'est la dose* ». En effet une trop grande quantité de médicament provoque une toxicité supérieure à son



efficacité.

- Il développe la **quintessence**, l'ancêtre du principe actif.
- C'est le premier théoricien de la **relation dose-réponse**, c'est à dire que plus la dose augmente, plus la réponse augmente
- C'est le père de la **théorie des signatures**. Selon cette théorie les plantes, de par leur apparence, signeraient les organes qu'elles soignent. Par exemple les plantes à suc jaune soigneraient les problèmes biliaires, les noix seraient bonnes pour les infections cérébrale, etc.
- Il remet en cause le dogmatisme facultaire, basé sur l'évacuation des humeurs nocives, et mourra dans le dénuement

II : LA RENAISSANCE ET L'ÉPOQUE MODERNE

Cette époque est marquée par le développement de la **chimie** où on commence à **extraire les principes actifs** des substances naturelles, principalement des plantes médicinales, que l'on **purifie** ensuite. Cela a été essentiellement rendu possible par le développement de la **physique** et de la **chimie** par Lavoisier (distillation, extraction et purification)

Il y a également une grande proximité entre les industries chimiques et pharmaceutiques (ce qui est encore le cas aujourd'hui avec Bayer, Novartis...)

Exemples d'extraction de principes actifs :

- La **morphine** extraite de **l'opium** en **1805** par **Sertürner**
- Les **émétines** extraites de **l'ipéca** en **1817** par **Pelletier et Magendie**
- La **caféine** extraite du **café** en **1821** par **Pelletier et Caventou**
- La **codéine** extraite de **l'opium** en **1832** par **Robiquet**
- L'**atropine** extraite de la **belladone** en **1833**

A) Pelletier et Caventou

- Grands savants du 19ème siècle et dont le mémoire fut lue à l'**académie des sciences en 1820**

Découverte Cinchonine	Découverte Quinine
<ul style="list-style-type: none"> - Gomès isole le cinchonin du quinquina gris. Le cinchonin n'est ni alcalin ni acide - Pelletier et Cavantou purifient le cinchonin ce qui donne la cinchonine - La cinchonine est une base organique salifiable qui donne des cristaux d'un blanc éclatant 	<ul style="list-style-type: none"> - Pelletier et Caventou extraient la quinine à partir du quinqua jaune - La quinine est une poudre jaunâtre amère qui ne cristallisent pas - Substance antipyrétique, analgésique et antipaludique



• Ils combattent les idées selon lesquelles « *il faudrait prendre les médicaments tels que la nature nous les offrent et bannir les sciences chimiques* », « *C'est dans la réunion intime du quinquina que réside son action thérapeutique* ». Ils promouvaient le principe d'extraction

• Aujourd'hui le **quinquina** est à l'origine de tous les **anti-malariques** permettant de sauver des millions de vies de la malaria à travers le monde

Autres exemples d'extraction de principes actifs :

- La **cocaïne** extraite de la **coca** en **1860**
- La **digitaline** extraite de la **digitale** en **1867**
- L'**ergotinine**, premier dérivé de **l'ergo de seigle** en **1875**
- La **scopolamine** extraite de la **datura** en **1881**
- La **colchicine** extraite du **colchique** en **1884**
- L'**éphédrine** extraite de **l'éphédra** en **1887**
- L'**ouabaine** extraite du **strophantus** en **1888**

B) L'éphédra

L'éphédra est une plante à partir de laquelle on extrait :

- **L'éphédrine** (chlorhydrate) : solution injectable utilisée en **anesthésie-réanimation** pour rétablir la **pression artérielle**
- La **pseudo-éphédrine** : **vasoconstricteur nasal** (*Actifed*). Il est également utilisé pour synthétiser des substances récréatives dangereuses comme la **Méthamphétamine** et la **Méthilcatinome**

Les progrès de la chimie ont permis les premières synthèses avec :

- Le **chloroforme** synthétisé pour la première fois par **Soubeiran** en **1831**
- Le **chloral** synthétisé pour la première fois par **Von Liebig** en **1832**

Par la suite la **chimie thérapeutique** a été fondée grâce aux **lois de substitutions des radicaux chimique**. Cela a permis l'extraction, la synthèse et l'amélioration de **l'aspirine** à partir de la **salicine** :

La découverte de l'aspirine :

1825 : **Fontana** isole la **salicine** (ou salicyline) de l'écorce de saule

1829 : **Leroux** purifie et cristallise la salicine

Isolement de **l'aldéhyde salicylique** de la reine des prés

1839 : **Piria** développe **l'acide salicylique** à partir de la salicine

1853 : **Gerhardt** développe **l'acide acétylsalicylique**

1897 : **Hoffman** reprend la synthèse dans les laboratoires Bayer pour donner **l'aspirine** 40 ans plus tard

1899 : dépôt de brevet

III : L'HISTOIRE DE LA VARIOLE

La **variole** (ou petite vérole) est une maladie apparue vers 10 000 ans avant J.-C. en Afrique de l'Est puis transporté par les marchands égyptiens en Asie, Inde et Chine. On peut notamment retrouver des traces de la variole sur certaines momies datant de la 18ème et 20ème dynastie égyptienne (par exemple Ramses V)

Elle apparaît en Europe entre **l'an 400 et 600** et prend de l'ampleur et devient responsable de **400 000 morts par an** au 18ème siècle.

C'est une maladie **extrêmement contagieuse** avec un taux de **mortalité de 20 à 40%**. Lorsqu'une personne survit à cette maladie elle souffre de **grosses séquelles** comme la cécité (présent pour 1/3 des survivants) ou des cicatrices défigurantes

Parmi les morts connus de la variole ont retrouvé Louis XV, Mozart, Beethoven, Lenine, Washington, Lincoln, etc.

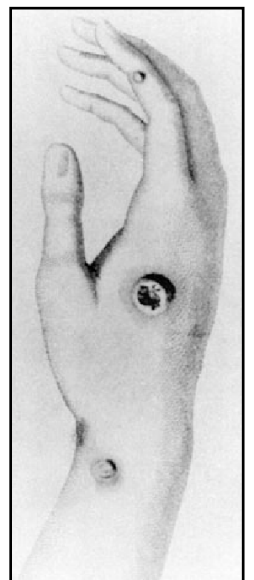
A) La variolisation ou l'inoculation

- C'est une technique qui permettait de **protéger les populations de la Variole** en leur inoculant une forme bénigne de la maladie. Cependant cette technique n'était pas sans risques car elle était associée à une **mortalité de 1 à 2%** et comportait un risque de contamination par la **syphilis** (grande vérole) ou par la **tuberculose**.
- La variolisation était pratiquée en **Chine** au 16ème siècle à partir de **croutes séchées réduites en poudre**.
- En Turquie la variolisation était faite par **scarification de pus varioliques** de formes apparemment moins graves. Le Harem du sultan de Turquie était composée de femmes ayant été variolisées dans des endroits où les cicatrices ne se voyaient pas
- **Variolés célèbres :**
 - Lady Montague variolise son fils (5ans) en 1718 et sa fille en 1721

- En 1722 les deux filles du prince de Galle sont variolisées par le même médecin
 - Marie Thérèse d'Autriche et ses enfant
 - Louis XVI et ses enfants
 - Frederique II de Prusse et ses soldats
 - Catherine II de Russie et son fils
- En **1722** une épidémie de variole permet de faire une **variolisation de masse** à **Boston**. Ainsi, lors de cette épidémie de Boston, il n'y a « que » **2% de mortalité** chez la population variolisée contre **14% de mortalité spontanée** chez la population non variolisée

B) Edward Jenner

- Il est né en **1749** et mort en **1823**. Il fut variolisé en 1757 (8 ans) à Gloucester
- Cest lui qui **inventa la vaccination** :
 - À 13 ans il est apprenti **chirurgien** et **apothicaire** à Bristol. Pendant cette période il entend une jeune fille de ferme dire « *Je n'aurais jamais la variole puisque j'ai eu la Cow Pox, ainsi je ne serais jamais défigurée* »
 - En **1796** (47 ans) il est alors convaincu que les personnes ayant contracté la **Cow Pox** (maladie virale bénigne survenant chez les vaches mais dont l'homme peut être contaminé) sont immunisées contre la variole
 - Dans la même année il trouve **Sarah Nelms** qui est une fermière infectée par sa vache **Blossom**. Elle présente des **lésions de Cow Pox** sur les bras et les mains
 - Il décide d'infecté le fils de son jardinier, James Phipps (8ans), par **scarification du contenu de la pustule** de la fermière.



- James développe une fièvre modérée, une gêne axillaire et une grosse pustule au point de scarification. **9 jours après**, il a froid et perd l'appétit mais est **rétabli** dès le lendemain

Le **1er juillet 1796**, il inocule la variole au petit garçon qui **ne développera pas la maladie**. Jenner vient alors **d'inventer scientifiquement la vaccination**



- À la suite de sa découverte Jenner rédige un article scientifique de son observation. Cependant la société royale refuse cet article et Jenner est raillé de la presse. Etant convaincu de sa découverte, Jenner publie alors un ouvrage à compte d'auteur en 1798 qui fut un succès.
- En **1840** la **variolisation** devient **interdite en Angleterre** et est remplacé par la vaccination (nom donné par Pasteur en l'honneur de Jenner)
- Grâce à la vaccination la variole disparaît progressivement :
 - dernier cas en **France** en **1955** en **Bretagne**
 - dernier cas en **Europe** en **1972** en **Yougoslavie**
 - dernier cas dans le **Monde** en **Somalie** en **1977**
- La variole est considérée comme **éradiquée en 1980 par l'OMS**
- Malgré la disparition de la variole, des stocks de vaccins sont encore aujourd'hui utilisés notamment contre la variole du singe, le Monkey Pox. Cette maladie, qui a une subite grosse augmentation en milieu d'année 2022, provoque l'apparition, après 15 jours de fièvre, d'adénopathie et des pustules.

