

Chapitre 1 : Histoire du médicament

(ZZtop, June, Valinourse)

Le Tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est
interdite



Introduction

- Médicament = 1 principe actif + excipient(s)
- Définition du médicament (Code de Santé Publique) :

*Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés **curatives (antibio)** ou **préventives** (vaccin) à l'égard des maladies **humaines** ou **animales**, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un **diagnostic** médical (produit de contraste) ou de **restaurer, corriger, ou modifier** toute fonction organique.*

- But de l'industrie pharmaceutique : Gagner de l'argent
- Le médicament n'est pas le seul élément de la prise en charge d'une maladie

I) Les grandes étapes de l'histoire du médicament



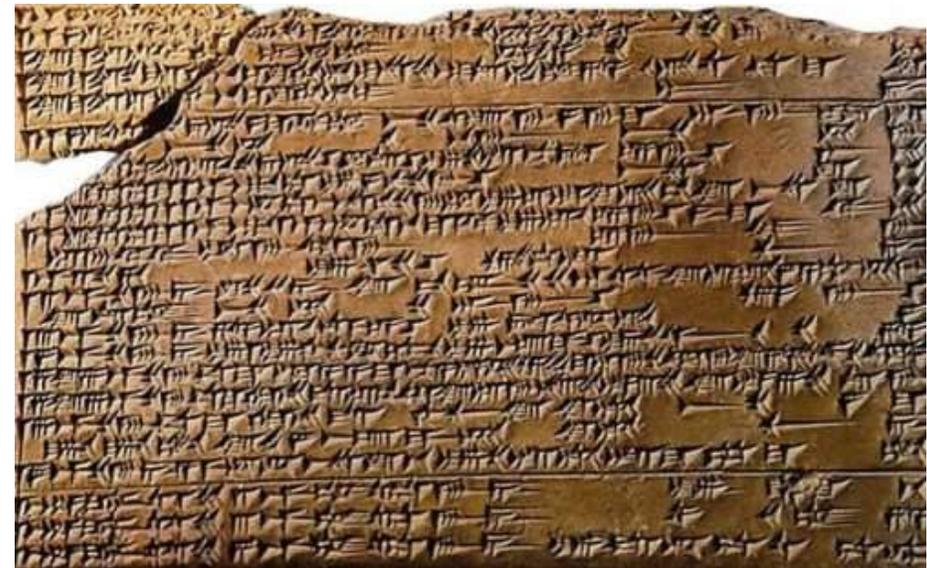
De l'Antiquité au Moyen-Age

A. Les écrits de l'histoire du médicament

- Médicaments **empiriques** (d'origine animale, végétale, minérale)
⇒ Contexte magico-mystique + transmission orale

❖ Plaquettes sumériennes (2200 av. J.-C.)

- Traitements minéraux
 - Traitements végétaux
 - Traitements animaux
 - Supports
- ⇒ Remède anti rides +++



❖ Le Papyrus d'Ebers (1600-1550 av. J.-C.) :

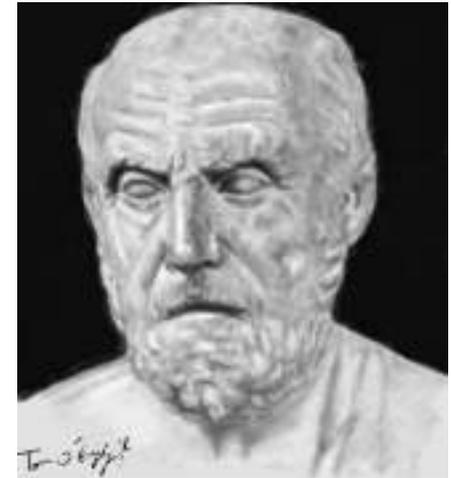
- Plus ancien codex connu
- Découvert à Louxor en **1862**
- Rédigé sous Amenhotep // Acheté et traduit par M. Ebers
- 475 recettes
- Thèmes abordés : maladies, chirurgie, dentisterie, contraception, 1^{ère} référence au cancer
- 700 substances : opium, extrait de foie, **scille** (Proscillaridine -> Talusin®) ...



B. Les Grands noms de l'histoire du médicament

❖ Hippocrate de Cos (460-375 à 351 av JC) ” Primum non nocere ”

- Médecin Grec
- Père de la **chirurgie**, de la **diététique** et de la **Pharmacovigilance**
- Auteur du Corpus Hippocraticum, du Traité Pharmakitis (démarche scientifique ++)
- Classes thérapeutiques évoquées : laxatifs, les émétisants, les diurétiques, les sternutatoires
- **Théorie des contraires**
- Diffusion par : Platon, Aristote et Théophraste



❖ Claude Galien (129 – 201 ap. J.-C.)

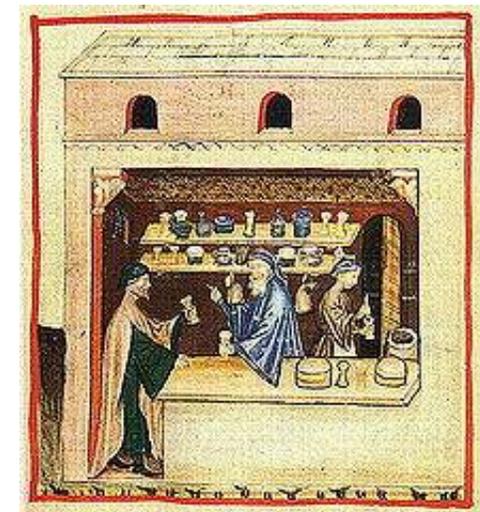
- Médecin Grec
- Père de la Pharmacie : **forme galénique**
- 500 ouvrages répertoriant 473 végétaux
- Reçut la visite d'Asclépios en songe
- Médecin à l'école des Gladiateurs
- Pratiquait : l'anatomie, la médecine, la chirurgie du cerveau et de la cataracte, la pharmacie
- **Expérimentation** ++ -> Pharmacologie expérimentale (des siècles + tard)



La Thériaque

- Pâte brune/noire de consistance variable (ingérable, en pommade, dilution en potion, teinture dans l'alcool...)
- 1. Décrite par Galien mais inventée par Nicandros de Colophon en **275 av JC**, contre les **morsures de serpent et autres venins** au départ
- 2. Sous **Mithridate** → devient **antidote contre tous les poisons**
- 3. Puis devient un remède universel contre tous les affections = **Panacée**
- Composition initiale : scille, poudre de vipère séchée, **opium** ++
- 40 végétaux au XIX^e siècle

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



❖ **Avicenne ou Ibn Sina (980 – 1037)**

- Scientifique, philosophe, écrivain, médecin représentant de la **médecine arabe et byzantine**
 - 250 ouvrages avec des travaux visionnaires sur : la circulation sanguine, cataracte, diabète, transmission des maladies infectieuses, rôle de l'ail et de l'oignon dans la vasodilatation et l'utilisation de l'or dans la mélancolie
 - Auteur du Canon de la médecine (livre des lois médicales)
- ⇒ Traduit par **Gérard de Crémone** (1150-1187)



C. Rôle des monastères

- Etablissement de la **pharmacopée**
- Création et entretien des jardins botaniques
- Sophistication de la mise en **forme galénique** des plantes



=> Influence importante pour : les simples, les médicinales et l'élaboration des jardins

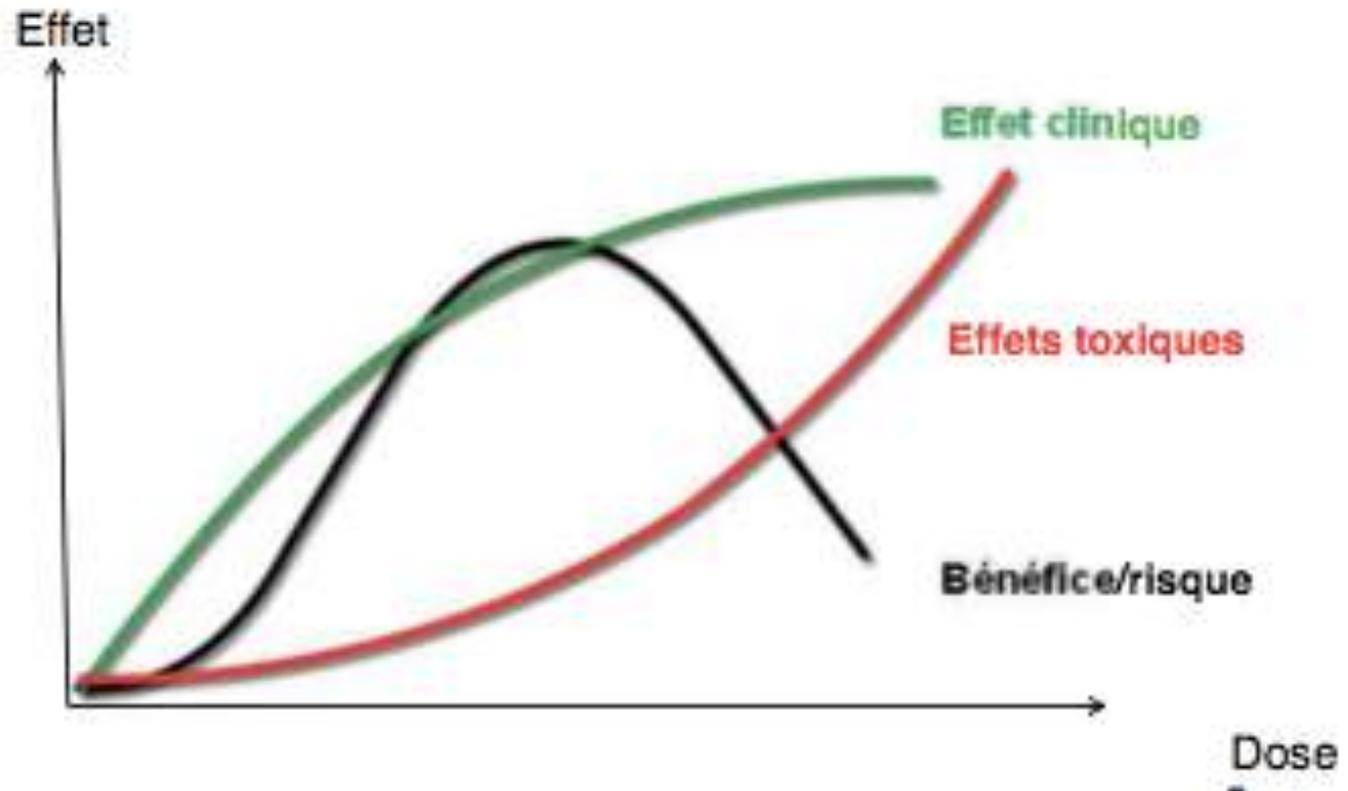
A la fin du Moyen-Âge

❖ Paracelse (1493 Suisse – 1541 Autriche)

- Médecin, Chirurgien, enseignant à l'université de Bâle
- Surintendant des apothicaires dans sa région
- Père de la médecine expérimentale, de la toxicologie «*Tout est poison, rien n'est sans poison, ce qui fait le poison c'est la dose* »
- Rationalise la prescription :
 - Notion de **quintessence**
 - 1^{er} théoricien de la relation dose-effet
 - Précurseur de la médecine du travail et psychosomatique
 - 1^{er} utilisateur des sels de mercure en thérapeutique
 - Remet en cause le dogme facultaire basé sur la théorie des humeurs nocives



Relation dose-effet



II) Des plantes aux principes actifs



De la Renaissance à l'Époque moderne

- ❖ Développement de la **chimie** -> Développement des **médicaments** (extraction, purification)
- **Lavoisier** : développement de la physique et de la chimie
- Grands groupes chimiques ⇔ Grands groupes pharmaceutiques
= PROXIMITÉ SCIENTIFIQUE



Tableau des extractions des principes actifs +++

Date	PA	Extrait de	Scientifique	Commentaire
1805	Morphine	Opium	Serturmer à Hanovre	
1818	Strychnine	Noix de St Ignace et de la noix vomique	Pelletier et Caventou	
1820	Caféine	Café	Runge, Pelletier et Caventou	Stimulant, effet tachycardisant et énergisant
1829	Salicyline	Ecorce de saule	Leroux	
1832	Codéine	Opium	Robiquet	Transformée en morphine par le foie
1833	Atropine	Belladone	Mein en Allemagne	Très toxiques, effet mydriatique
1860	Cocaïne	Coca du Pérou	Nieman	

1867	Digitoxine	Digitale pourpre	Nativelle	
1871	Emétine	Ipéca	Pelletier et Magendie	Vomitif utilisé souvent
1875	Ergotinine	Ergot de seigle	Tanret	Vasoconstricteur provoquant des nécroses des extrémités → épidémie de feu St Antoine ou mal des ardents #SSH
1881	Scopolamine	Datura		
1884	Colchicine	Colchique	Houdé	Pour la goutte
1887	Ephédrine	Ephédra	Nagai	Puissant vasoconstricteur
1888	Ouabaïne	Strophantus	Arnaud	Tonique cardiaque

A. Exemple de Pelletier et Caventou (1820) :

1. Découverte antérieure du Dr. Gomès : **Cinchonin** (Quinquina gris) -> ni alcalin ni acide
 2. Purification du cinchonin par P&C : **Cinchonine** (Quinquina gris) -> base organique salifiable
 3. Extraction de la **Quinine** (Quinquina jaune)
- Contre le postulat suivant : « la réunion intime des principes du quinquina que réside son action thérapeutique »
 - Contre la phytothérapie



B. Les progrès de la chimie ont permis les 1ères synthèses

- 1831 : **Chloroforme** (Soubeiran)

- 1832 : **Chloral** (Von Liebig)

❖ Histoire de l'extraction, de la synthèse et de l'amélioration de l'acide acétylsalicylique +++ :

1. Extraction de la **salicine** (=salicine) de l'écorce de Saule par **FONTANA** (1825)

2. Purification et cristallisation de la **salicine** par **LEROUX** (1829)

3. **Aldéhyde salicylique** à partir de la reine des prés

4. **Acide salicylique** à partir de la salicine par **PIRIA** (1839)

5. **Acide acétylsalicylique** par **GERHARDT** (1853)

6. Reprise de la formule de Gerhardt -> **Aspirine** par **HOFFMANN** (1897)

7. **Brevet de l'aspirine** (moins toxique pour l'estomac) en **1899**

Moyen mnémo pour les chimistes : Ferme La Porte G Honte



III) Naissance de la pharmacologie



A. L'Ecole française

❖ **Magendie** : fondateur, a découvert les effets de :

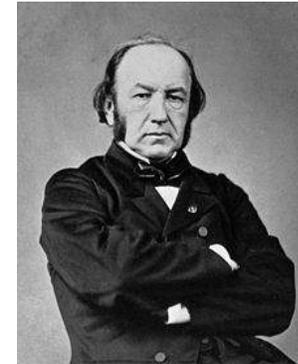
- La strychnine
- La noix vomique
- La morphine

❖ **Claude Bernard** : élève de Magendie, a réalisé des travaux expérimentaux sur :

- Les curares
- La Nicotine
- Les systèmes nerveux et musculaires

❖ **Auguste Loubatières** : travaux sur les sulfamides hypoglycémiantes

❖ **Daniel Bovet** : travaux sur les antihistaminiques H1, les curares... (Prix Nobel de 1944)



B. L'Ecole Allemande

❖ Rudolf Bucheim : fonda 1^{er} **Institut de Pharmacologie Expérimentale** en Estonie

❖ Oswald Schmiedeberg : élève de Bucheim, a décrit :

- Les effets muscariniques de l'Acétylcholine et de l'Atropine

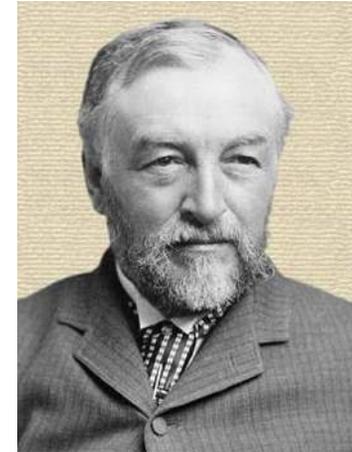
Fonda l'**Institut de pharmacologie de Strasbourg**

❖ Paul Ehrlich et Otto Loewi (Prix Nobel 1908 et 1936)

C. L'Ecole Anglo-Saxonne (fin du XIX^e siècle)

❖ Langley : notion de récepteur

❖ Dale : pharmacologie du SNA (**Prix Nobel en 1936**)



B. Naissance de la Pharmacologie Expérimentale

- D'abord une pharmacologie d'organes
- **Hasard** encore présent dans les découvertes :
 - Péniciline
 - AVK
 - Antipsychotiques
 - Antidépresseurs

IV) Histoire des Anti-infectieux



A. Découverte de la Quinine

1. Histoire de l'écorce de Quinquina

- ❖ Première utilisation par les Incas
- ❖ Devenue « **Poudre des Jésuites** » par les Conquistadors et les Jésuites
- ❖ Nommée « **Cinchona** »
- ❖ Découverte de l'efficacité de l'écorce de quinquina dans la **malaria** (paludisme)



2. Extraction de la Quinine : 1820 (Pelletier et Caventou)

- La **Quinine** et la **Quinidine** sont isomères

❖ Quinine

- Observée et extraite par **P&C**
- Évaluée par **Magendie**
- Indication dans le **paludisme** précisée par François **Chomel**
- Synthèse à partir de la 2^oGM
- Développement des **antipaludéens de synthèse** à partir du **bleu de méthylène** par **Erlich**
- Autre indication dans *l'arythmie cardiaque*

❖ Quinidine

- Propriétés **anti-arythmiques** (toxicité cardiaque)
- *Anti-paludéen* (secondairement)

❖ Du paludisme aux anti-arythmiques cardiaques

- Victoire de l'observation
- Observation des Indiens
- Observation des Espagnols
- Toxicité cardiaque -> **Premier anti-arythmique de référence**

C. Variole, Variolisation, Vaccination (éradiquée en 1980, OMS)

- XVI^e siècle : pratique de la **variolisation en Chine** -> ↓ mortalité à 1-2%
 - 13 mai 1796 : Une fermière contracte le **cow-pox**
 - 14 mai 1796 : Injection par **Jenner** d'une des pustules à un garçon de 8 ans
 - 1^{er} juillet 1796 : inoculation de la **variole** (variolisation) au garçon -> garçon indemne
 - Raillé par la presse -> meurt sans avoir vu l'aboutissement de ses résultats
 - Application par **Pasteur** : reprend le mot « **Vaccine** »
- > Remplacement du virus du cow-pox par le virus de la vaccine
- 1885 : Description de la vaccination contre la rage (Pasteur)



D. Pénicilline : « Le plus beau des hasards »

- Chine Antique : peau de fruits moisissés -> traitement des Panaris
 - Moyen-âge (Arabes) : moisissures -> traitement des infections des chevaux
 - 1871 (Lister) : *Penicilium Glaucum* -> traitement des plaies d'une infirmière
 - 1897 (Duchène) : P.G. -> traitement de porcs atteints de typhoïde
 - 1928 : Oubli de **Fleming** -> apparition des colonies de **Penicilium Notatum** autour des colonies de Staphylocoques
 - 1938 : Forme stable de la Pénicilline (**Florey, Chain, et Heatley**)
 - 1943 : Injection à des blessés de guerre par **Florey**
 - 1945 : **Prix Nobel** pour **Chain, Florey et Fleming** +++
- Développement des **Bêta-lactamines** et révolution du **traitement des infections**



V) Histoire des médicaments contre la douleur



A. L'opium (issu du suc de Pavot)

- Calme les douleurs et fait dormir
- 1803 : **Serturmer** en isole le **morphium** -> morphine, codéine, papavérine
- 1974 : **Snyder** décrit les **récepteurs de type morphinique**
- 1805 : Description par Serturmer des :
 - Opiacés = dérivés de l'opium
 - Opioides : agonistes ou antagonistes
 - Endorphines : substances endogènes



B. Ecorce de Saule

- Calme la fièvre et les douleurs
- Traitement des **rhumatismes** (théorie des similitudes)
- 1918 - 1994 : Traité de Versailles -> perte des droits du labo Bayer
- 1971 : découverte du mécanisme d'action de l'aspirine
- Actuellement : utilisation comme **antiplaquettaire**
- 2000 : Découverte de l'effet protecteur sur certains **cancers** (colon)

- Aspirine :
 - 40 000 tonnes produites / an dans le monde
 - 36 Mds unités standards
 - + 50 M de personnes traitées aux USA

VI) Histoire des médicaments cardio-vasculaires



❖ La digitale (issue de la Fox-glove)

- Propriétés bradycardisantes et tonicardiaques
- Forte dose : **toxicité** (index thérapeutique étroit)
- 1785 (William Withering) : découverte de son effet sur le **rein** (diurétique) et sur la **fréquence cardiaque**
- 1872 (Nativelle) : cristallisation pure de la digitaline
- Années 30 : affaire de l'**empoisonneuse** à la digitaline
- Digitaline en poudre = trop dangereuse
- Digoxine en comprimé



VII) Histoire des médicaments psychotropes



A. Une formidable histoire...

- 1883 : Synthèse de la Phénotiazine (colorant) -> thérapeutiques sans succès
 - 1933 : Dvlt par le labo Rhône-Poulenc d'anti-histaminiques
 - 1947 : Synthèse de la Prométhazine -> propriétés sédatives marquées
 - 1948 : Henri Laborit suspecte un effet stabilisant du SNC de la Prométhazine
 - 1950 : Synthèse de la Chlorpromazine (Charpentier) -> propriétés sédatives et stabilisantes chez le rat
 - 1951 : Succès chez 38 psychotiques (Delay et Deniker)
 - 1953 : Laboratoire Smith-Kline -> Brevet de la Chlorpromazine (Largactil)
 - 1957 : Labo Ciba synthétise des dérivés chimiques de la Chlorpromazine
- Imipramine : **1^{er} anti-dépresseur**

B. ... qui ne s'arrête pas là

- 1951 : Iproniazide (Marsilid®) -> Traitement **anti-tuberculeux**
- Effets secondaires : énergisant psychique chez les souris, effet euphorique (« Dancing in the hall »)
- Succès chez les déprimés
- Découverte d'une **famille d'anti-dépresseurs** -> les IMAO



VIII) Les thérapies ciblées



- Nécessitent des molécules de forte affinité, forte puissance, forte sélectivité

❖ IMATINIB :

- Bloque la voie de transduction de la tyrosine kinase
 - Rémissions de **longue durée**
 - **Effets Indésirables acceptables**
 - Très **chers**
-
- Nécessitent des tests de **biologie moléculaire** (exercées par des Start-up)

IX) Conclusion



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

QCMs (joie !)

QCM 1 :

- A. Le médicament est le seul élément de la prise en charge des maladies
- B. Les hommes ont toujours cherché à traiter leurs maladies avec des produits d'origine animale, minérale, ou végétale constituant de nombreux médicaments « empiriques »
- C. La Plaquette Sumérienne est le plus ancien codex connu, découvert à Louxor en 1862
- D. On retrouve dans le Papyrus d'Ebers certains composants, tels que le sel marin, le nitrate de potassium
- E. A, B, C et D sont fausses

QCM 2 :

- A. Hippocrate, père de la médecine, de la diététique et de la pharmacovigilance a décrit la Thériaque
- B. La Thériaque était une pâte brune ou noire que l'on pouvait ingérer, appliquer en pommade, mais qu'on avalait surtout pas en potion
- C. Les plus célèbres Thériagues sont celles de Venise (réputation mondiale), de Strasbourg (contre la peste) et Poitiers (Thériaque céleste)
- D. Avicenne prône la nécessité de l'expérimentation, préfigurant la naissance de la pharmacologie expérimentale des siècles plus tard
- E. A, B, C et D sont fausses

QCM 3 : (the last one)

- A. L'Ecole française de pharmacologie a été fondée par Magendie
- B. Claude Bernard a mené des travaux expérimentaux sur les curares, la nicotine et sur les systèmes nerveux et musculaires
- C. Daniel Bovet obtient un Prix Nobel en 1944 sur les antihistaminiques et sur les sulfamides hypoglycémifiants
- D. Rudolf Buchheim a fait partie de l'école anglo-saxonne de pharmacologie
- E. A, B, C et D sont fausses

Bossez bien !

