



UE6 Pharmacologie

Tutorat Niçois 2012-2013

Pr Drici

HISTOIRE DU MEDICAMENT

I/ Définition du médicament :

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** toute fonction organique.

Article L511 code de la santé publique (23 septembre 1967)

Ce n'est qu'un élément de la prise en charge des maladies (mesures hygiéno-diététiques, chirurgie, radiothérapie, ablation par moyen électrique thermiques laser, médecine physique, psychothérapie, stimulation électrique, champs magnétiques, acupuncture... ect)

Exemple : produit iodé d'une angiographie

II/ Grandes Étapes :

➔ **De l'antiquité au moyen-âge :** (*ces mdcs empiriques reposaient sur l'observation et étaient surtout transmis oralement*)

▪ **Plaquettes Sumériennes (-2200) :** transmission du savoir par écrit, trouvé en Mésopotamie, préparation à base de 250 espèces

▪ **Papyrus d'Ebers (-1550) :**

- 1^{er} codex connu (peut être une copie d'un document plus ancien) ;
- Rédigé sous Amenhotep (-1600)
- Découvert à Louxor en 1862
- Acheté par George Moritz Ebers qui le traduit
- 20 m de long, 30 cm de large
- **Maladies, Dentisterie, Contraception, Chirurgien, 1^{ère} référence au cancer**
- plus de **700** substances indiquées. Il contient :
 - opium
 - Foie d'animal pour améliorer la vision nocturne (vit A);
 - Saule pour les douleurs (précurseur de l'aspirine) ;
 - Scille pour diminuer les oedèmes des membres inférieurs (précurseurs des digitaliques)

Rmq : scille (plante), Proscillaridine (alcaloïde, DCI), Talusin (Spécialité)

→ Chanvre, jusquiame, aloès (brûlures), feuilles de ricin

▪ **Hippocrate (-460 à -377) :** médecin grec

V^{ème} S avt JC

- Traité **Pharmakitis**, prémisse d'une démarche scientifique (utilisation rationnelle des tttts)
- **Père de la médecine**, de la chirurgie, de la diététique et de la **Pharmacovigilance** « *primum non nocere* »
- Evocation des **classes thérapeutiques** potentielles comme les évacuants (les émétiques = vomitifs, diurétiques, sternutatoires, laxatifs)
exemple : Hellébore noir difficile à maîtriser (purgatif)
- Enseignement hippocratique diffusé par **Platon, Aristote et Théophraste**

→ usage des « mdcs » en fonction des symptômes selon la **THEORIE DES SIGNATURES**

Au déclin de la Grèce antique et d'Athènes, les centres médicaux se tournent vers Rome avec :

▪ **Galien (129-200) :** médecin grec

I^{er} S

- Son cursus :

- La visite d'Asclépios en songe lui fait commencer ses études de médecine
- Quitte Pergame et va étudier l'anatomie à Smyrne, Corinthe, Alexandrie (~10ans)
- Revient à Pergame pour être médecin à l'école des Gladiateurs et fait de longs séjours Romains (médecine de la cour)

- étudie et pratique :

- l'anatomie
- la médecine (principes hippocratiques)
- la chirurgie (cerveau, cataracte)
- de la pharmacie : **Père de la pharmacie** (galénique)

- **500 ouvrages** et traités répertoriant **473 végétaux** ayant une action thérapeutique

- Prône la nécessité de l'expérimentation préfigurant la naissance de la **pharmacologie expérimentale** 15 siècles plus tard

▪ **Avicenne « Ibn-Sina » (980-1037) :** Médecin Byzantin et Arabe (MA)

X^{ème} S

- Né en Afshéman (=Ouzbékistan), mort en Hamadan (=Perse, Iran)
- Philosophe, écrivain, médecin et scientifique
- Principe de Galien, d'Hippocrate et d'Aristote (environ **250 ouvrages**)

- Travaux visionnaires sur :

- la **circulation sanguine**,
- cataracte,
- Le diabète,
- La transmission des maladies infectieuses...

- Œuvre : **Le canon de la Médecine** (Le *Kitab Al Qanûn fi Al-Tibb* « livre des lois médicales ») en **5 volumes**

→ Entièrement traduit en latin par **Gérard de Crémone** (entre 1150 et 1187)

Le MA est marqué par le retour des **plantes médicinales** en Occident et par la « **religiosité** » dans l'approche médicale.

▪ **Les Monastères:**

XIIème S

- Relevé systématique des remèdes
- Établissement de la **pharmacopée**
- Production de plantes médicinales avec l'entretien des **jardins botaniques**
- Sophistication de la « **galénique** » des plantes (extraits, poudre...)

Parallèlement en Chine et en Inde : dvlpt du recensement des substances naturelles à vertus thérapeutiques (livre de Susbruta, livre de Caraka...)

▪ **Paracelse (1493 Suisse - 1541 Autriche) :**

XIVème S

- Médecin et chirurgien, enseignant à l'université de Bâle
- **Rationalise la prescription** : à chaque maladie sa thérapeutique
- Père de la **médecine Expérimentale** et de la **Toxicologie** « *Tout est poison, rien n'est sans poison, c'est la dose qui fait le poison* » : **Relation dose/effet**
- Précurseur de la **médecine du travail et psychosomatique**
- Reprend la **Théorie des Signatures** (noix/cerveau, colchique/goutte)
- Introduction de l'utilisation des **sels de métaux** en thérapeutique (sels de mercure pour la syphilis)
- En remettant en question les dogmes gréco-romains, n'arrive pas à inverser le dogmatisme facultaire

➔ **De la Renaissance a l'époque Moderne :**

▪ **Développement de la Chimie d'extraction des Principe Actif,**

- ↳ Etape majeure de l'histoire du mdc
- ↳ **Extraction** des PA à partir des plantes médicinales, puis leur **purification**
- ↳ Rendue possible avec le dvlpt de la Physique et de la Chimie : **Lavoisier**
- Distillation + Extraction = Purification**
- ↳ proximité scientifique des industries chimiques et pharmaceutiques

↳ exemples d'extractions de PA

Date	PA	Sources	Découvreur
1805	Morphine	Opium	Sertürner
1817	Emétine	Ipeca	Pelletier et Magendie
1818	Strychnine	Noix de St Ignace / Noix Vomique	Pelletier et Caventou
1820	Quinine	Ecorce du Quinquina	Pelletier et Caventou
1829	Salicyline	Ecorce de Saule	Leroux
1832	Codéine	Opium	Robiquet
1833	Atropine	Belladone	Mein
1860	Cocaïne	Coca du Pérou	Niemann
1867	Digitoxine	Digitale pourpre/laineuse	Nativelle
1875	Ergotinine	Ergot de Seigle (épidémie du feu de St Antoine = Mal des ardents)	Tanret
1881	Scopolamine	Datura	
1884	Colchicine	Colchique	Houdé
1887	Ephédrine	Ephédra	Nagai
1888	Oubaïne	Strophantus	Arnaud

▪ **Les 1^{ères} synthèses :**

- **Chloroforme** (synthèse) 1831, **Soubeiran**
- **Chloral**, 1832 **Von Liebig**

- extraction puis synthèse et amélioration : l'Aspirine
 - (1829)Extraction de la **Salicyline** : écorce de Saule (mal toléré, amer)
 - **Aldéhyde Salicylique** : reine des près
 - (1839)Synthèse de l'**Acide salicylique** à partir de la salicine (Piria)
 - (1853)Synthèse de l'**Acide acétyl salicylique** **Gerhardt**
 - 40 ans après, synthèse reprise par **Hoffman** (labo Bayer en 1897) pour donner l'**Aspirine**
 - Brevet déposé en **1899**

- **Naissance de la pharmacologie :** compréhension de l'induction des effets thérapeutiques

Une école Française	<ul style="list-style-type: none"> - Fondée par Magendie (1783-1855) : effets de la strychnine de la noix vomique, de la morphine - Son élève : Claude-Bernard ♥♥ (1813-1878) : <ul style="list-style-type: none"> → travaux expérimentaux sur les curares et la nicotine sur les systèmes nerveux et musculaires. → Ses principaux ouvrages : « Introduction à l'étude de la médecine expérimentale » et « Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses » - Plus tard Louatières et sulfamides hypoglycémiantes - Bovet et antihistaminiques H1, curares... (Prix Nobel 1944)
Une école Allemande	<ul style="list-style-type: none"> - Bucheim avec le premier institut de pharmacologie expérimentale (Estonie) - Son élève Schmiedeberg : <ul style="list-style-type: none"> → décrit les effets muscariniques de l'acétylcholine et de l'atropine, → fonde l'Institut de pharmacologie de Strasbourg où il formera Paul Ehrlich (PN 1908) et Otto Loewi (PN 1936)
Une école Anglo-saxonne	<p>à la fin du XIXe S</p> <ul style="list-style-type: none"> - Langley (notion de Récepteur) - Dale (pharmacologie du système nerveux autonome) PN 1936

- **Naissance de la pharmacologie expérimentale :**
 - **Pharmacologie d'organe** (cibles moléculaires et cellulaires inconnues)
 - **Hasard** encore présent (Pénicilline, AntivitK, antipsychotiques, indications ≠ : antidépresseurs)
- **Nécessité d'une évaluation rigoureuse (efficacité, sécurité) :** dvlpt pharmacie clinique
 - Notion ancienne du besoin d'une régulation
 - Création d'agences de régulation :

Déclaration du Roi, en 1777 il donne le monopole de la dispensation des PA aux apothicaires, jusqu'aux agences modernes :

- ↳ **FDA:** Food and Drug Act (1906) → Food and drug Administration (1938)
- ↳ **Visa modifié** (1959 Décret) après retrait de l'antiseptique *Stalino* (ancêtre AMM) :
 - Montrer innocuité du mdc
 - Intérêts thérapeutiques
- ↳ précurseur AMM 1967 → Agence du Médicament (1993) → **AFSSAPS** (1998) → **ANSM** (2012)
- ↳ **EMA** 1995 puis **EMA** actuelle
 - Evaluation rigoureuse de l'efficacité des mdc et du rapport bénéfice-risque
 - **Système de Pharmacovigilance**

III/ Histoire de l'anti-infectieux : (17^{ès} par l'introduction de l'écorce de Quiquina)

- **Découverte de la Quinine ♥:** (une victoire de l'observation)
 - Utilisé par les **Incas** pour la fièvre en décoction
 - **Conquistadors**, jésuites qui la ramènent en Europe (« poudre des jésuites ») et la commercialisent
 - **1649** : Louis XIV en est guéri d'une fièvre tenace
 - **1735** : Joseph de Jussieu (ou Linné ?), en Equateur, décrit l'arbre et le nomme cinchona (car comtesse Chinchon guérie grâce à la quinquina)
 - **Georges Cleghorn**, chirurgien militaire (1726-1794) « découvre » l'efficacité de l'écorce de quiquina dans la **malaria** (paludisme)

- Extraction de la Quinine 1820 : **Pelletier et Caventou** (P&C)

Mémoire lu à l'académie des sciences le 11 septembre 1820

→ A partir des découvertes antérieures

→ Dr Gomès isole le cinchonin du **Quiquina gris**

Ni alcaline ni acide mais en fit P & C la purifient

Base salifiable organique : la cinchonine

→ Extraction de la matière alcaline du **Quinquina jaune** : la quinine

→ Tout le monde pense que c'est l'écorce entière qui est active et P&C vont se battre pour faire comprendre que c'est seulement la quinine

- 2 isomères : Quinine = mélange racémique (Quinine et Quinidine)

Quinine	<ul style="list-style-type: none"> → évaluation par Magendie → Indication utilisée dans l'accès palustres → Synthèse à partir de la 2nde guerre mondiale → Dvlpt des antipaludéens de synthèse à partir du bleu de méthylène par Paul Erlich (Pamaquine, Sontoquine) puis de la chloroquine
Quinidine	→ Est un anti-arythmique cardiaque (observation de sa toxicité cardiaque)

- **Hahnemann** invente grâce à la quinine le principe de similitude et l'**homéopathie**

- **Variole, Variolisation, Vaccination :**

- Millions de morts
- Contagiosité ++ 30 à 50% de mortalité
- **Variolisation (origine humaine)** pratiquée en Chine dès le 16^{ième} S (inhalation de croûtes séchées réduites en poudre) : **1 à 2 % de mortalité**

1955	Dernier cas en France
1972	Dernier cas en Europe
1977	Dernier cas naturel
1980	Eradication de la variole selon l'OMS

- **Edouard Jenner** invente la vaccination (**origine animale**) antivariolique (1796 ♥)
- **Louis Pasteur** : vaccination contre la Rage (1885♥)

■ **Pénicilline :**

- Découverte en 1928 par **Alexandre Fleming** : boîte de pétri oubliée, culture de Staphylocoques disparue en contact avec la colonie de Penicillium Notatum (*chamignon*) qui sécrète la pénicilline
- 1938 : **Florey, Chain et Heatley** réussissent à produire une forme stable de pénicilline
- Démonstration chez l'animal de son effet antibiotique
- 1943 : Florey l'injecte à des blessés de guerres britanniques condamnés par infection
- Chain et Florey : PN en 1945
- A partir de la structure de la pénicilline, dvlpt des **β-lactamines** et révolution du traitement des infections

Pourtant

- ↳ en Chine antique on utilisait la peau des fruits moisissus pr le Panaris ;
- ↳ au MA, les arabes utilisaient les moisissures pr traiter les infections des chevaux ;
- ↳ 1871 : Lister traite les plaies d'une infirmière avec l'application de Penicillium Glaucum ;
- ↳ 1897 : Duchène (école du service de santé militaire) traite des porcs atteints de typhoïde par Penicillium Glaucum

IV/ Histoire des médicaments de la douleur : (depuis l'Antiquité)

- **Suc de Pavot** : soigne la douleur et fait dormir
- **Opium** : Récepteur de type morphinique
 - Intérêt de l'opium signalé dans les **Papyrus d'Ebers**
 - Son utilisation dans le ttt de la douleur est développée par **Sydenham**
 - 1803 : **Seturner** en isole le morphium et en 1805-1806 il publie ses travaux d'isolement de la morphine du latex du pavot
 - Morphine, codéine, papavérine : Myorelaxant + antitussif + Antalgique
 - 1974 **Snyder** en décrit les Récepteurs (centraux ou périphériques)
 - Nouvelles perspectives thérapeutiques

Vocabulaire :

- Opiacés → dérivés de l'opium :
- Opioides → agonistes/antagonistes
- Endorphines → endogènes de l'opium

- **Ecorce de Saule** : calme les douleurs et les rhumatismes
 - Utilisée depuis l'antiquité (*salix*)
 - **Théorie des signatures** (elle pousse dans des régions froides et humides → évocation des articulations qui souffrent de rhumatismes)
Hippocrate : « *la plante manifeste extérieurement l'organe auquel elle correspond* »
 - Moyen Age : spirée ou reine des prés (arbrisseau)
 - Milieu 19^{ème} S : production de l'**acide salicylique**
 - 1897 : **Hoffman** (Bayer) synthétise l'**acide acétyl salicylique** (moins agressive pr la muqueuse digestive)
 - 1899 : BAYER commercialise l'Aspirine (du nom de la spirée qui contient des salicylés)
 - **Traité de Versaille** 1918 : BAYER perd ses droits sur l'aspirine jusqu'en 1994 (dommages de guerre)
 - 1971 : découverte de son mécanisme d'action (**inhibition de la synthèse des prostaglandines**)
 - Puis utilisation comme antiplaquettaire de référence à faible dose
 - 2000 : effet protecteur sur cancer du côlon et autres

V/ Développement des médicaments cardiovasculaires:

- **Digitaline** :
 - Propriétés **bradycardisantes** et **tonicardiques** reconnues et utilisées depuis l'Antiquité
 - 1785 **Withering** : effet majeur sur le rein et sur la fréquence cardiaque (insuffisance cardiaque)
 - 1872 : **Navitelle** prépare une digitaline cristallisée pure après son extraction en 1867
 - **Bordeaux années 30** : affaire Gabrielle Benzac « l'empoisonneuse à la digitaline »

Remplacé aujourd'hui par la Digoxine (=digitalique) avec un index thérapeutique moins étroit

📅 Dates citées en cours :

1878	Mise en évidence des effets anti-angineux de la trinitrine
1916	Extraction de l'héparine d'un foie d'un chien
1920	Découverte des antivitK
1958	Découverte du 1 ^{er} βbloquant
1966	Découverte du 1 ^{er} antagoniste calcique
1967	Découverte des inhibiteurs de l'E de conversion (histoire venin de serpent)

VI/ Les Médicaments psychotropes

UNE HISTOIRE FORMIDABLE... ♥♥

- **1883 : synthèse de la Phénothiazine par des chimistes de Heidelberg comme colorant**
 - Molécule dérivées essayées sans succès dans diverses applications thérapeutiques (ex : paludisme)
 - Après la découverte du rôle de l'histamine dans l'allergie, le **labo Rhône-Poulenc** cherche à développer, dès **1933**, des « anti-histaminiques »
- **1947 : les chimistes de ce laboratoire synthétisent un dérivé phénotiazinique : la Prométhazine, possédant (hélas) des propriétés sédatives marquées**
 - **1948** : le chirurgien Huguenard l'utilise dans un cocktail lytique pour provoquer sédation et indifférence chez les opérés
 - Un autre chirurgien **Laborit** soupçonne un **effet « stabilisant » du SNC** pouvant créer une **hibernation artificielle** et une **sédation** sans narcose. Il demande à Rhône-Poulenc de travailler sur un composé aux propriétés « stabilisantes » plus marquées.
- **1950 : Charpentier synthétise le RP4560 ou Chlorpromazine dont les propriétés « stabilisantes » et sédatives sont confirmées chez le rat (Simone Courvoisier)**
 - **1951** : la chlorpromazine est mise à la disposition des médecins pour des essais
 - **Delay et Deniker** l'essaient chez 38 psychotiques (injections quotidiennes) : succès foudroyant
 - **1953** : Rhône-Poulenc a vendu la licence de la chlorpromazine (Largactil®) au **labo Smith-Kline** (**1^{er} antipsychotique = 1^{er} ttt de la schizophrénie**)
- **Par concurrence : le labo suisse Ciba demande à ses chimistes de travailler sur des dérivés chimiques de la chlorpromazine.** Le pont sulfure est remplacé par une chaîne à 2 atomes de carbone + élimination d'un chlore
 - **1957** : nouvelle molécule : **Imipramine** fait des essais psychiatriques mais efficacité dans la dépression !! (*inhibition de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine par le cerveau*)
- **1951** : développement d'un nouvel agent anti-tuberculeux : l'**Iproniazide**
 - Effets secondaires : euphorie, état maniaque : effet énergisant psychique
 - Se révèle être un **antidépresseur de la famille IMAO** (inhibiteurs de la mono-amine oxydase)

En résumé :

- **Phénothiazine** (colorant) → **Prométhazine** (antihistaminique, sédatif) → **Chlorpromazine** (antipsychotique) → **Imipramine** (antidépresseur)
- **Iproniazide** (antituberculeux et effet antidépresseur famille IMAO)

Conclusion, aujourd'hui : ☺

+ de 4000 mdc sur le marché français (8300 représentations)
Monopole pharmaceutique
34 milliards d'€ remboursés par an en France
Environ 600 € par an et par français
+ de 50 milliards € dépensés
145 000 hospitalisations par an pour effets indésirables médicamenteux