



Histoire – Bonus (1)

1 – De l'antiquité à l'époque moderne

Les **grecs** d'une manière générale effectuent des prémices d'une démarche scientifique, dénuée du surnaturel et du religieux :

- ♦ **Hippocrate** : règles hygiéno-diététiques et met en avant les risques des médicaments.
- ♦ **Théophraste** : historien des plantes.
- ♦ **Thériaque** : a disparue de par son caractère **polypharmaceutique**.

Paracelse : Teinture d'opium. Ne remet pas en cause le caractère mystique de la médecine ⇒ **Enrichit la formule de la thériaque**

Dogmes Gréco-Romains →→ Inefficacité de la médecine →→ Molière en raille avec « Le médecin malgré lui ».

Renaissance à l'époque moderne :

- ♦ Autonomisation des chimistes
- ♦ On retrouve la caféine dans : café, chocolat, thé, maté, guaraná
- ♦ Extraction de la **thyroxine** à partir de thyroïdes animales en 1910 ⇒ Cristallisée en 1914 par **Kendall** (prix Nobel en 1950).
- ♦ **Insuline** à partir de pancréas par **Banting** et **Macleod** en 1922 (prix Nobel en 1923).

A propos des premières synthèses :

- ♦ **Lois de substitution** et **Théorie des radicaux chimiques** ⇒ Ouvre la voie aux transformations de molécules de base = fondement de la chimie thérapeutique.
- ♦ **Hahnemann** : principe de l'homéopathie en 1796 ⇒ Théorie du « traitement du semblable par le semblable » ⇒ découvre 3 principes : Similitude, Expérimentation sur l'homme sain, **Dose infinitésimale** (*dose infime pour ne pas aggraver la maladie*).

2 – Ecoles & Pharmacologie

1- Ecole Française :

François Magendie :

- ✓ **Fondateur de la pharmacologie**, médecin à la Salpêtrière puis à l'Hôtel Dieu.
- ✓ Nommé professeur de Médecine au Collège de France en 1831. Il y **démontre les effets induits des plantes Strychnos** (*contenant de la Strychnine*).
- ✓ Invente les **premiers placebos**.

Claude Bernard :

- ✓ Professeur de physiologie à La Sorbonne puis au Collège de France. Y **introduit le concept de la synapse neuronale**.
- ✓ Ses deux livres représentent le **corpus conceptuel de la pharmacologie expérimentale**.

Daniel Bovet :

- ✓ Suisse d'origine, travaille en France puis en Italie.

2- Ecole Allemande :

Schmiedeberg :

- ✓ Ecrit le **premier journal de pharmacologie expérimentale** avec B. Naunyn → « *Naunyn-Schmiedeberg's archives of Pharmacology* ».

3- Ecole Anglo-Saxonne :

Langley :

- ✓ Travaille avec Paul Ehrlich (*à l'origine de la découverte du premier médicament antisypilitique, Salvarsan ®*) sur les **récepteurs**.

4- Autres :

L'utilisation thérapeutique des médicaments nécessite une **fabrication à grande échelle**. Parallèlement des **progrès dans la mise en forme galénique** se font.

Au cours du XXème siècle, de nombreux laboratoires de petites tailles voient le jour. Ils sont parfois focalisés sur la commercialisation d'un seul médicament. A partir des années 80, un vaste mouvement de concentration aboutit aux grands groupes que l'on connaît aujourd'hui *Pfizer, Eli-Lilly ...*). Par contre, au XIXème siècle, des litiges apparaissent entre les labos vendant des friandises aux vertus thérapeutiques et non des médicaments.

Aux Etats-Unis, **Roosevelt** crée la **Food And Drug Administration (FDA)** en **1938** suite à l'affaire sur les **élixir sulfanilamides** (*contenant du di-éthylène-glycol, toxique*) servant à la solubilisation des médicaments, à l'origine de la mort de centaines de personnes.

En France, le **Visa délivré par le Comité Technique des Spécialités** est créé par le **décret du 11 septembre 1941** (*sous le gouvernement de Vichy*).

5- Essais cliniques et éthique :

Au cours des années 60 naît la **pharmacologie clinique** avec l'apparition d'une véritable **méthologie pour les essais cliniques** en 3 principes : **comparaison**, **comparabilité** et **significativité** → naissance des **essais randomisés**, en **double aveugle** et **contre placebo**.

Avec la création de nouveaux métiers dans la recherche clinique (*assistants, biostatisticiens ...*), apparaissent également des **structures dédiées aux essais** : Contract Research Organisation (CRO), Centres d'Investigations Cliniques (CIC).

Cependant, en 1980 une **amélioration de la méthodologie des essais cliniques** et la naissance de directives se font suite à une **prise de conscience tardive de la notion d'éthique expérimentale** (*décès de 75 enfants allemands vaccinés au BCG en 1931*).

Après les procès de Nuremberg (1945-46) naissent des **principes d'éthiques généraux** suite aux atrocités commises par les Nazis.

En France, ces principes sont traduits sont la **loi Huriet-Serusclat de 1988**. Elle contient des informations sur le libre consentement et la création des **CPPRB** (*Comité de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale*). Loi **modifiée en 2006** avec les **nouvelles directives européennes** → Création des **CPP** (*Comité de Protection des Personnes*).

5- Pharmacologie expérimentale :

La **naissance de la pharmacologie expérimentale**, associée à la chimie thérapeutique a progressivement **permis d'identifier les différentes classes de médicaments**.

Grâce à la pharmacologie expérimentale, une **grande diversité de récepteurs et de cibles a été identifiée**, validée par l'arrivée de la biologie cellulaire, de la biologie moléculaire et structurale. On découvre également des **voies de signalisations** et des techniques de liaison spécifique qui permettent l'avancement dans la **caractérisation des interactions ligand-récepteur** (*définition des principes d'affinité et d'activité intrinsèque*). C'est ainsi qu'on découvre l'ADN (1953) et les **techniques de séquençages** qui permettent l'identification de la structure moléculaire des récepteurs et la mise en évidence de leur diversité.

A la fin des années 90, **explosion du nombre de cibles découvertes**. La **génomique** et la **protéomique** permettent d'avancer l'hypothèse que le nombre de cibles potentielles peut être encore plus important (*5-10 000*). Cependant elles ne sont pas forcément toutes pertinentes, on a besoin de choisir et de démontrer leur implication physiopathologique.

Avec la découverte des cibles, la **chimie thérapeutique doit s'adapter** :

- ♦ Modèle du XXe : à partir de substance naturelle modifiée suite aux résultats des données pharmacologiques.

- ♦ On passe donc à une **pharmacologie inverse** : on synthétise les molécules à partir de la structure des cibles.

- ♦ **E. Ariëns** (*pharmacologue et toxicologue Hollandais*) contribue à cet essor : théorise la notion **d'activité intrinsèque des agonistes** et développe la **notion de relation structure activité (RSA)**.

Evolution de la nature des médicaments avec les **protéines recombinantes + anticorps** tout en gardant une approche classique = cibles enzymatiques, protéiques ou récepteurs.

Nouvelles approches : **Thérapie génique** →→ réparer un gène. **Thérapie cellulaire** →→ administration de cellules pour soigner.

Vision pragmatique : étude des nouvelles approches sans délaisser la démarche vieille de 3 000 ans de recherche de molécules chimiques utiles et présentes dans la nature en utilisant des moyens technologiques sophistiqués.

3 – Classes de médicaments & Maladies

1- Quinine :

- ✓ 1633 : Le moine **Calancha** décrit comment la poudre d'écorce de Quiquina guérit les **fièvres palutres**.
- ✓ **Joseph de Jussieu** : nomme l'arbre et **propose différentes préparations pharmaceutiques à partir de l'écorce**.
- ✓ Magendie teste la Quinine et **François Chomel** précise des indications dans le traitement de l'accès palustre.
- ✓ Suite à l'invasion de l'Indonésie par le Japon, l'arbre n'est plus disponible, il faut synthétiser la Quinine → premier pas vers la **chimiothérapie antiparasitaire** avec le **bleu de méthylène** (source de Quinine par dérivation chimique) grâce à Paul Ehrlich.

2- Maladies & Vaccins :

- ✓ La **variolisation** était effectuée par les chinois et les **turcs**. Technique importée en Europe par **Lady Montagu**.
- ✓ **Pasteur** vaccine un enfant mordu avec un broyat de moelle de lapin. Grâce aux dons, en **1988 création de l'institut Pasteur** notamment dédié à la **recherche sur le traitement de la rage**.
- ✓ **Gerard Domagk** : traitement pour les infections streptococciques.
- ✓ Grâce aux travaux antérieurs de Bayer, la preuve que **l'adjonction d'un radical sulfonamide à la chrysoïdine (dérivé de colorant)** permet de prendre de plus de colorant qui facilite la fixation du composé sur la bactérie.
- ✓ **1932** : Traitement d'une septicémie à staphylocoque par la sulfamidochrysoïdine (**Streptozon® ou Printosil®**) qui la rend inactif in vitro. Les chercheurs de chez Pasteur comprennent alors qu'il est activé dans l'organisme par clivage et que **seule la partie non colorante (sulfanilamide) est inactive** → la partie azoïdique clivée colore en rouge les urines et est à l'origine d'accidents car on utilise du di-éthylène-glycol pour sa solubilisation → création de la FDA.

3- Pénicilline :

- ✓ Extraite par **Holt**.
- ✓ Chain et Florey démontrent son efficacité chez l'animal.

4- Sida :

Le Sida est un choc de société au début des années 80, on identifie vite l'agent infectieux → rapide mise sur le marché d'un médicament issu des résultats des techniques de biologie moléculaire, de pharmacologie et d'immunologie.

On démontre les effets de la **Zidovudine (AZT)** sur le VIH. C'est un **inhibiteur de la transcriptase inverse**. Il est commercialisé par la firme américo-anglaise **Wellcome** 3 ans après la découverte du rétrovirus du Sida par **Françoise Barré-Sinoussi** et **Luc Montagnier** à l'Institut Pasteur de Paris. Pourtant l'AZT est déjà connu depuis 1964 (*année de sa synthèse*) de par la recherche sur les nucléosides anticancéreux.

*Voilà pour la première partie concernant les rajouts du livre. Un énorme merci à **Pelouuuts** qui a fait toute l'étape de tri des informations ! La deuxième partie arrive rapidement :)*