

# Histoire du Médicament et histoires de médicaments

Pr JM Senard

Santé

1



# HISTOIRE DU MEDICAMENT: DES ORIGINES A NOS JOURS

- **1-Période Empirique**
  - de l'Antiquité au milieu du XIX<sup>ième</sup> Siècle
- **2-Première Révolution Pharmacologique**
  - 1870-1960
- **3-Deuxième Révolution Pharmacologique**
  - 1960-2000
- **4-Le Médicament au XXI<sup>ième</sup> Siècle**

# 1/ La période empirique

L'empirisme: Mode de connaissance fondé sur la seule observation, sans démonstration scientifique.

- Période du « tout religieux »

- Maladie = malédiction divine
- Religieux aussi médecins et pharmaciens
- « **Pharmakos** »: en Grèce antique, lors de calamités, une victime expiatoire est expulsée de la cité et mise à mort; rite de purification également utilisé dans les sociétés primitives.
- « **Pharmakon\*** »: remède, poison, venin

- Médicaments » sont issus

- du règne végétal (racines, feuilles...)
- du règne minéral (magnésie...)
- du règne animal (extraits de foie...)
- Exemple Rois Mages : or, encens, myrrhe sont les premiers apothicaires

\* **Paracelse (1493-1541)**: souligne l'ambiguïté du *pharmakon* et invente la relation entre la dose et l'effet



# 1/ La période empirique

L'empirisme: Parfois, à l'origine de résultats scientifiques...

## Le premier essai clinique:

### les effets indésirables de l'antimoine

- L'alchimiste Basile Valentin (XV<sup>e</sup> siècle) jetait les résidus de ses expériences sur la stibine aux cochons qui tombent malades!

Il en aurait ensuite administré à certains de ses frères bénédictins et pas à d'autres pour comparer les effets...

- La stibine devient ainsi « l'antimoine »\*

\* Antimoine proviendrait de « antimonos » (jamais seul)



## Il y a déjà des « médicaments » actifs:

- extraits de pavot (**morphine**): douleur, dysenterie
- extraits d'écorce de saule (**acide salicylique**): rhumatismes
- infusion de pétales de digitale pourpre (**digitaline**): coeur
- ...

# HISTOIRE DU MEDICAMENT: DES ORIGINES A NOS JOURS

- 1-Période Empirique
  - de l'Antiquité au milieu du XIX<sup>ième</sup> Siècle
- 2-Première Révolution Pharmacologique
  - 1870-1960
- 3-Deuxième Révolution Pharmacologique
  - 1960-2000
- 4-Le Médicament au XXI<sup>ième</sup> Siècle

# 2/ La première révolution pharmacologique: 1870-1960

## "TOUT SCIENTIFIQUE"

### 1. Naissance de la chimie industrielle: isolement des premiers « principes actifs » des plantes ou à partir d'organes

- opium (morphine, codéine)
- quinquina (quinine, quinidine)
- digitale (digitaline)
- Synthèse industrielle de l'acide acétylsalicylique
- Adrénaline (hormone produite par la glande surrénale)

### 2. Naissance de la physiologie

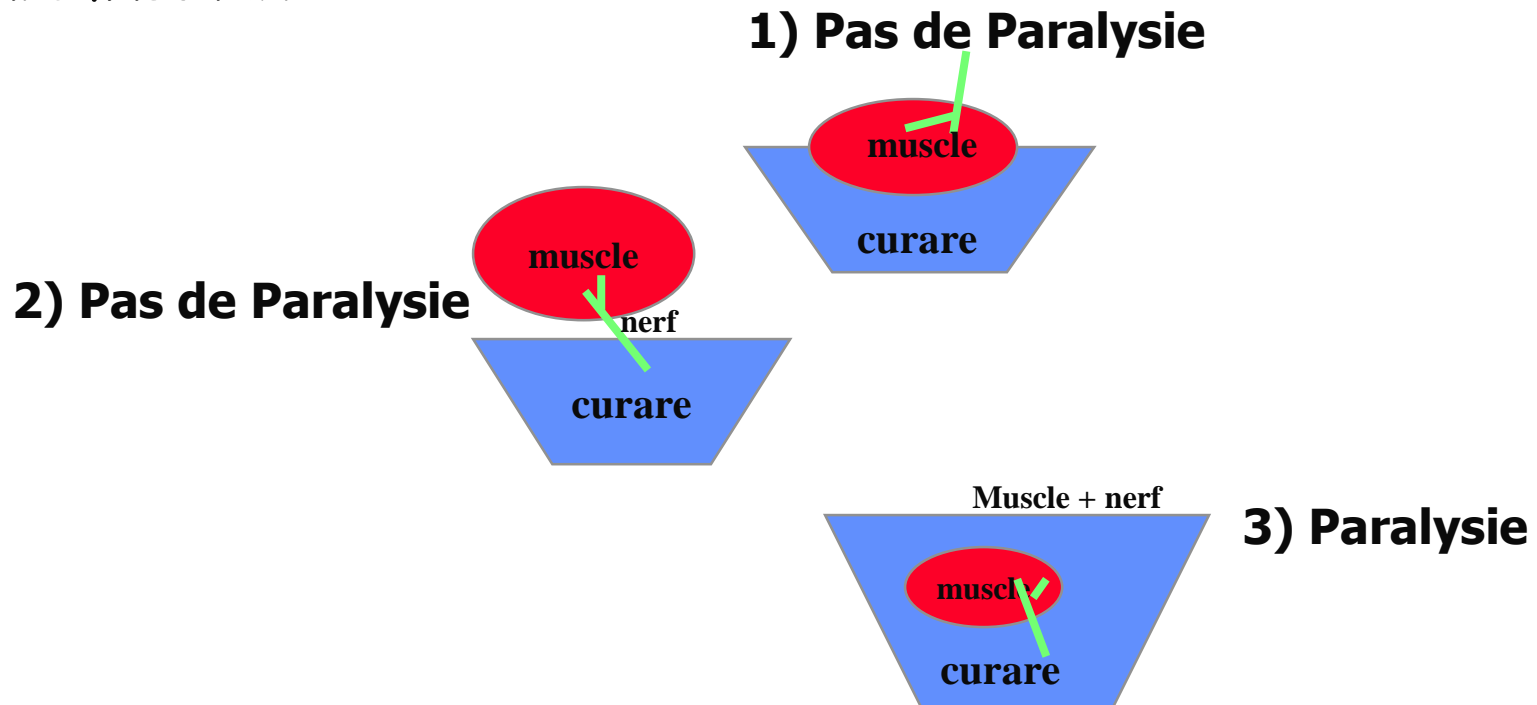
- Claude BERNARD (1813-1878): « Méthode Expérimentale »
  - Expériences rationnelles organisées en vue de vérifier les hypothèses
  - Mécanisme d'action des médicaments (curares)

## 2/ La première révolution pharmacologique: 1870-1960

- CLAUDE BERNARD et le mode d'action des curares\*

- Préparation neuromusculaire

- Démonstration des propriétés bloquantes du curare sur la jonction neuromusculaire



\*Indication des curares: myorelaxation en anesthésie (intubation, intervention). Ces médicaments n'ont pas d'effet sédatif ou analgésique!

# 2/ La première révolution pharmacologique: 1870-1960

## 1-Naissance de la Pharmacologie Universitaire

- Premier Institut de Pharmacologie R. Buscheim (Allemagne, Estonie)
- Faculté de Médecine de Toulouse, 1937, Pr. Bugnard (INSERM)

## 2-Naissance de très grands médicaments

- barbituriques (1903)
- antisyphilitiques (1906)
- insuline (1921)
- sulfamides antibactériens (1937)
- pénicilline par Flemming (1943)
- streptomycine (1947)
- antihistaminiques H1 (1942)
- sulfamides hypoglycémiants (1942)
- anticoagulants coumariniques (1947)
- antidépresseurs (1957)
- antiparkinsoniens (Dopa) (1966)

Codéine (1832)  
Phénacétine (1888)  
Paracétamol (1889)  
Aspirine (1897)  
Anesthésiques locaux (1901)  
Fentanyl 1958)  
Indométacine (1963)  
  
Tramadol (1970)  
Sufentanyl (1974)  
Olicéridine (2016) ...





# HISTOIRE DU MEDICAMENT: DES ORIGINES A NOS JOURS

- 1-Période Empirique
  - de l'Antiquité au milieu du XIX<sup>ième</sup> Siècle
- 2-Première Révolution Pharmacologique
  - 1870-1960
- 3-Deuxième Révolution Pharmacologique
  - 1960-2000
- 4-Le Médicament au XXI<sup>ième</sup> Siècle

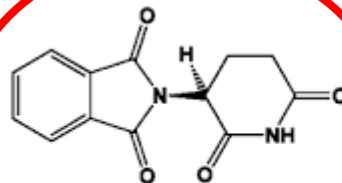
## 2/ La seconde révolution pharmacologique: 1960-2000

- **Année 1960: Date fracture**  
**Tragédie sanitaire, scandale éthique et judiciaire**  
**phocomélie**

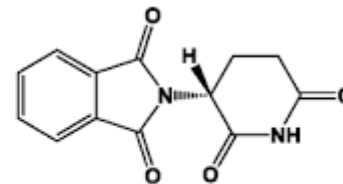


**polydactylie**

**Thalidomide**  
(1956-1961)



(S)-Thalidomide



(R)-Thalidomide

# 3/ La seconde révolution pharmacologique: 1960-2000

Le Médicament, comme le "Pharmakon" peut être remède  
mais aussi **poison** !

## PHARMACOLOGIE PRE-CLINIQUE (études dites de toxicologie ou de sécurité)

- Toxicité
- Carcinogénicité,
- Mutagénicité
- Effets sur la reproduction

# 3/ La seconde révolution pharmacologique: 1960-2000

Le Médicament, comme le "Pharmakon" peut être remède mais aussi poison !

## PHARMACOLOGIE CLINIQUE (évaluation scientifique des médicaments)

- Efficacité: essais cliniques phase I à IV
- Pharmacovigilance: Étude des effets indésirables
- Pharmacoépidémiologie: bénéfice/risque réel

Médicament pour de grandes populations

# HISTOIRE DU MEDICAMENT: DES ORIGINES A NOS JOURS

- **1-Période Empirique**
  - de l'Antiquité au milieu du XIX<sup>ième</sup> Siècle
- **2-Première Révolution Pharmacologique**
  - 1870-1960
- **3-Deuxième Révolution Pharmacologique**
  - 1960-2000
- **4-Le Médicament au XXI<sup>ième</sup> Siècle**

# 4/ Le médicament au XXI<sup>ème</sup> siècle:

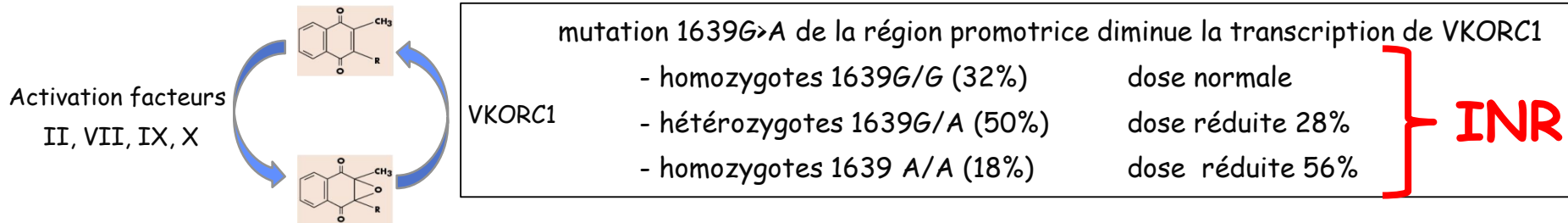
## Le « drug-tailoring »: le médicament sur mesure

**Médicament pour les masses** —————> **Médicament pour l'individu**

- Le médicament « de niche »: maladies rares orphelines
- La Pharmacogénétique

### a/ Prédire le risque médicamenteux:

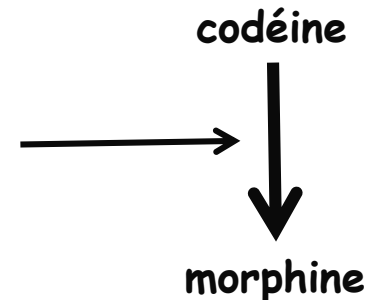
• Ex: accidents hémorragiques liés aux anti-vitamines K (médicaments anticoagulants):



### b/ Prédire la réponse au médicament:

\*Ex: codéine (médicament de la douleur) et CYP 2D6

- Les métaboliseurs « lents » sont résistants au médicament
- Les métaboliseurs « rapides » ont une réponse normale
- Les métaboliseurs « ultra-rapides » ont un risque accru d'EIM



# 4/ Le médicament au XXI<sup>ème</sup> siècle: La révolution technologique

## • De la chimie aux « biomédicaments »

a/ **Définition:** Selon l'article L. 5 121-1 modifié du CSP, le médicament biologique se définit comme « tout médicament dont la substance est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite...

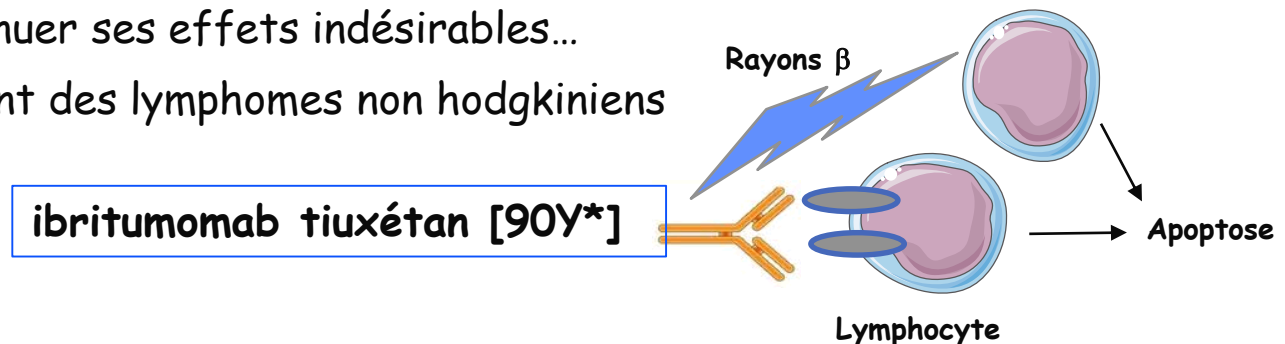
b/ **exemples:**

- **Molécules identiques à des substances naturelles:** l'insuline humaine, l'érythropoïétine, l'hormone de croissance, les facteurs anti-hémophiliques ...
- **Molécules chimériques:** les anticorps monoclonaux (trastuzumab)...

## • La vectorisation

a/ **Définition:** Consiste à modifier la galénique d'un médicament pour l'amener au plus près de sa cible et/ou diminuer ses effets indésirables...

b/ **exemple:** traitement des lymphomes non hodgkiniens



# Deux histoires de médicaments



- Le paracétamol
- L'aspirine



# Le paracétamol (acétaminophène)

## Le para-acétyl-amino-phénol....

<1888 Bayer produit de grandes quantités de paranitrophénol (un déchet de l'industrie des colorants) qui est similaire à l'acétanilide l'Antifébrine.

1888 Oscar Hinsberg le transforme en phénacétine, médicament antipyrétique...

1889 On trouve de l'acétaminophène dans les urines de patients traités par phénacétine; Karl Morner montre que l'acétaminophène, est efficace contre la douleur et la fièvre.

2016: début de la découverte du mécanisme d'action

2017 il est le médicament le plus vendu dans le monde (115000 tonnes)

# L'aspirine



- Une histoire ancienne !

- -3200 avant JC (Sumer): Décoction de saule
- 1832 Felix Leroux purifie la salicyline (acide salicylique) qui sera utilisé en thérapeutique (salicylate de sodium)
- 1853 Gerhardt synthétise l'acide acétylsalicylique
- 1897 Félix Hoffman:
  - Procédé industriel de synthèse de l'acide acétylsalicylique qu'il utilisera pour soigner son père atteint de rhumatismes
- 1899 Bayer rachète le Brevet
  - **A**(acétyl)**SPIR**(spirea)**IN**(sonne bien!)
- 1918: brevet confisqué au titre du règlement de la dette de guerre
- 1971 Vane découvre le mécanisme d'action (Nobel 1982)
- 2017: 2° médicament le plus vendu dans le monde

