100 %
1re année
Santé

INITIATION À LA CONNAISSANCE DU MÉDICAMENT-UE6

PACES

Yves Landry
Professeur honoraire, université de Strasbourg

EdiScience

Du même auteur :

Pharmacologie. Des cibles vers l'indication thérapeutique, 2e édition, Y. Landry et J.-P. Gies, Dunod, 2009.

Petite histoire des médicaments. De l'Antiquité à nos jours, Dunod, 2011

Toute l'UE6 en QCM, Édiscience, 2011.

Toute l'UE6 en fiches, Édiscience, octobre 2012.

Le pictogramme qui figure ci-contre mérite une explication. Son objet est d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, particulièrement dans le domaine de l'édition technique et universitaire, le développement massif du photocopillage.
Le Code de la propriété intellectuelle du 1er juillet 1992 interdit en effet expressément la photocopie à usage collectif sans autorisation des ayants droit. Or, cette pratique s'est généralisée dans les établissements d'enseignement supérieur, provoquant une baisse brutale des achats de livres et de revues, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée.
Nous rappelons donc que toute reproduction, partielle ou totale, de la présente publication est interdite sans autorisation de l'auteur, de son éditeur ou du Centre français d'exploitation du droit de copie (CFC, 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris).

DANGER
LE PHOTOCOPILLAGE TUE LE LIVRE

© Dunod, Paris, 2012

ISBN 978-2-10-058213-6

Le Code de la propriété intellectuelle n'autorisant, aux termes de l'article L. 122-5, 2° et 3° a), d'une part, que les « copies ou reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective » et, d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration, « toute représentation ou reproduction intégrale ou partielle faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit ou ayants cause est illicite » (art. L. 122-4).
Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait donc une contrefaçon sanctionnée par les articles L. 335-2 et suivants du Code de la propriété intellectuelle.

Table des matières

Avant-propos XI

Sigles et abréviations XII

Partie 1 : Histoire et cadre juridique du médicament

Chapitre 1
Histoire du médicament 3

1. Le médicament de l'Antiquité à la Renaissance 4

- 1.1. Les pratiques thérapeutiques sumériennes et égyptiennes 4
- 1.2. Les dogmes thérapeutiques grecs 6
- 1.3. La transmission romaine de l'héritage antique 7
- 1.4. La transmission et l'apport arabo-perse 10
- 1.5. L'apport des civilisations précolombiennes 13
- 1.6. Le Moyen Âge européen et la Renaissance 14

2. XVIIe et XVIIIe siècles : les préludes scientifiques 17

- 2.1. Des quatre éléments à la théorie des atomes 17
- 2.2. Les apothicaires, chimistes précurseurs 17
- 2.3. L'éveil de la chimie de synthèse 18
- 2.4. N_2O et NO, premiers médicaments de synthèse 20

3. XIXe siècle : le médicament, objet scientifique 20

- 3.1. La purification des principes actifs des plantes médicinales 21
- 3.2. La naissance de la chimie organique et de la chimie pharmaceutique 22
- 3.3. La naissance de la pharmacologie expérimentale 23
- 3.3 Les premières vaccinations 25

4. De la fin du XIXe siècle à nos jours : le médicament, objet industriel 26

- 4.1. De l'artisanat des colorants à l'industrie pharmaceutique 26
- 4.2. L'évolution de la thérapeutique de 1900 à nos jours 29
- 4.3. L'évolution de l'industrie pharmaceutique 35

Questions à choix multiples 37

© Dunod. Toute reproduction non autorisée est un délit

Chapitre 2
Définition et statut des médicaments et autres produits de santé 41

1. La définition du médicament 41

- 1.1. Quelques commentaires sur la définition légale du médicament 42
- 1.2. Quelques cas particuliers 43

2. La dénomination du médicament 44

- 2.1. Le nom de fantaisie 44
- 2.2. DCI, dénomination commune internationale 46

3. Les divers statuts légaux des médicaments 47

- 3.1. Spécialité pharmaceutique 47
- 3.2. Spécialité générique 48
- 3.3. Préparation magistrale 49
- 3.4. Préparation officinale 50
- 3.5. Préparation hospitalière 50
- 3.6. Médicament immunologique 51
- 3.7. Médicament biologique 51
- 3.8. Produits cellulaires à finalité thérapeutique 52
- 3.9. Produits sanguins labiles 52
- 3.10. Médicament expérimental 52
- 3.11. Médicament radiopharmaceutique 53
- 3.12. Médicament à base de plantes 54
- 3.13. Médicament homéopathique 55

4. Les médicaments en tant que substances ou préparations vénéneuses 56

- 4.1. Les substances psychotropes et les substances stupéfiantes 56
- 4.2. Les médicaments inscrits sur les listes I et II 59

5. Les produits de santé 60

Questions à choix multiples 61

Chapitre 3
Structures administratives dédiées au médicament 67

1. La Pharmacopée 68

- 1.1. La Pharmacopée française ou « Codex » 69
- 1.2. La Pharmacopée européenne 69

■ **2. L'EMA, *European medicines agency*** **71**
- 2.1. Les AMM, autorisations de mise sur le marché 72

■ **3. L'ANSM et ses missions** **73**
- 3.1. L'AMM de procédure nationale 74
- 3.2. L'ATU, autorisation temporaire d'utilisation 76
- 3.3. Les décisions de police sanitaire de l'ANSM 76
- 3.4. Le contrôle de la publicité des médicaments 77
- 3.5. Les activités de vigilance de l'ANSM 79

■ **4. La Haute autorité de santé, HAS** **84**
- 4.1. La commission de transparence de la HAS 84
- 4.2. L'ASMR, amélioration du service médical rendu 85

■ **5. Les autres organismes français de régulation de la santé** **85**
- 5.1. L'ANSES et l'ANMV 85
- 5.2. L'Institut de veille sanitaire, InVS 86
- 5.3. L'Agence de biomédecine 88
- 5.4. L'Établissement français du sang, EFS 89
- 5.5. L'Autorité de sûreté nucléaire, ASN 90

Questions à choix multiples **90**

Partie 2 : Cycle économique et sociétal de la vie du médicament

Chapitre 4
Stratégies de conception et de mise sur le marché des médicaments **95**

■ **1. Synthèse d'analogues de médicaments connus, copies thérapeutiques** **97**
- 1.1. Les sartans ou ARA II, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II 98
- 1.2. Les statines, inhibiteurs de la synthèse du cholestérol 98

■ **2. Nouvelle orientation thérapeutique d'un médicament sur le marché** **100**
- 2.1. Les inhibiteurs des canaux calciques : de l'angor à l'hypertension 100
- 2.2. Le sildénafil : de l'insuffisance érectile à l'hypertension artérielle pulmonaire 101
- 2.3. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, AINS, aux effets multiples 102

■ **3. Incitation à l'automédication** **102**
- 3.1. L'orlistat : de Xénical® à Alli® 103

© Dunod. Toute reproduction non autorisée est un délit

■ **4. Exploitation de l'observation clinique de l'effet secondaire d'un médicament** **105**

▪ 4.1. Les sulfamides, antibactériens puis antidiabétiques 105

▪ 4.2. Les phénothiazines, des antihistaminiques aux neuroleptiques ou antipsychotiques 106

■ **5. Exploitation de l'observation fortuite de l'effet d'un composé chimique ou naturel** **107**

▪ 5.1. Les dérivés nitrés, de l'industrie chimique à la thérapeutique antiangoreuse 107

▪ 5.2. Les dérivés de la coumarine, de la toxicité animale à la thérapeutique humaine anticoagulante 18

■ **6. Criblage systématique de molécules naturelles ou de synthèse** **108**

▪ 6.1. Le taxol, du criblage de l'if américain à l'hémisynthèse en France 109

▪ 6.2. La ciclosporine, du criblage d'extraits de sol norvégien à son effet immunodépresseur 110

■ **7. Mise en œuvre de nouvelles technologies, les biomédicaments** **111**

▪ 7.1. Mise en œuvre de la technique des anticorps monoclonaux 112

▪ 7.2. Mise en œuvre des techniques de production de protéines recombinantes 113

■ **8. Exploitation de découvertes biologiques, approches rationnelles** **115**

▪ 8.1. Les IEC, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 116

▪ 8.2. Les inhibiteurs de tyrosine kinases, une classe d'anticancéreux en expansion 117

Questions à choix multiples **118**

Chapitre 5
Développement du médicament et dossier d'AMM 123

■ **1. Mise en forme galénique** **123**

▪ 1.1. L'importance des excipients 124

▪ 1.2. Les excipients à effet notoire 125

▪ 1.3. Formes solides pour voie orale 126

▪ 1.4. Formes liquides pour voie orale 126

▪ 1.5. Formes pour voies parentérales 126

▪ 1.6. Formes pour voies locales à visée systémique 127

▪ 1.7. Formes à visée locale 127

■ 2. Études physico-chimiques et analytiques : critère de qualité 128

■ 3. Études pharmaco-toxicologiques : critère de sécurité 131

- 3.1. L'expérimentation animale 131
- 3.2. Pharmacologie de sécurité 133
- 3.3. Pharmacocinétique et toxicocinétique précliniques 134
- 3.4. Toxicité aiguë = par administration unique 135
- 3.5. Toxicité chronique = par administration réitérée 136
- 3.6. Études de tolérance locale 136
- 3.7. Génotoxicité 137
- 3.8. Carcinogénicité 137
- 3.9. Immunotoxicité 138
- 3.10. Effets sur la fonction de reproduction 139

■ 4. Études cliniques du médicament : critères de sécurité et d'efficacité 142

- 4.1. L'expérimentation humaine, les conditions générales 142
- 4.2. Le contrôle administratif des essais cliniques 143
- 4.3. L'information et le consentement des personnes 144
- 4.4. Le protocole et le vocabulaire des essais cliniques 145
- 4.5. En conclusion 148

Questions à choix multiples 148

Chapitre 6
Pharmaco-économie : production, prescription, dispensation et coût sociétal du médicament 153

■ 1. Production, répartition et marché du médicament 153

- 1.1. L'industrie pharmaceutique française 154
- 1.2. Les grossistes-répartiteurs 155
- 1.3. Les centrales d'achat pharmaceutiques 155
- 1.4. Le marché officinal 156
- 1.5. Le marché hospitalier 158

■ 2. Prescription du médicament 160

- 2.1. Les prescripteurs 160
- 2.2. L'ordonnance 161
- 2.3. La durée et le renouvellement de la prescription 162
- 2.4. La prescription des médicaments à statut particulier 163

© Dunod. Toute reproduction non autorisée est un délit

■ **3. Dispensation du médicament** **164**
- 3.1. Les pharmaciens 165
- 3.2. L'acte de dispensation 168
- 3.3. La dispensation officinale 168
- 3.4. La dispensation hospitalière 169

■ **4. Coût sociétal du médicament et de la santé** **170**
- 4.1. Le système de Sécurité sociale 170
- 4.2. L'assurance-maladie obligatoire 171
- 4.3. Le financement des dépenses de santé 172
- 4.4. La part du médicament dans les dépenses de santé 172

Questions à choix multiples **174**

Partie 3 : Pharmacologie

Chapitre 7
Devenir du médicament dans l'organisme, paramètres pharmacocinétiques **179**

■ **1. Les voies d'administration et l'absorption** **180**
- 1.1. Voies entérales 180
- 1.2. Voies parentérales 181

■ **2. Distribution du médicament dans l'organisme et barrières biologiques** **183**
- 2.1. Le compartiment sanguin 183
- 2.2. La barrière intestinale 185
- 2.3. La barrière hémato-encéphalique 187
- 2.4. La barrière placentaire 188

■ **3. Le métabolisme des médicaments** **189**
- 3.1. Phase I, oxydations 194
- 3.2. Phase II, conjugaisons 201

■ **4. L'élimination du médicament** **199**
- 4.1. Élimination rénale 200
- 4.2. Élimination digestive 202
- 4.3. Autres processus d'élimination des médicaments 203

■ **5. Les paramètres pharmacocinétiques** **204**
- 5.1. Les courbes concentration plasmatique/temps 204
- 5.2. La biodisponibilité (F) 205
- 5.3. Le volume apparent de distribution (Vd) 205
- 5.4. Les clairances (Cl) 206
- 5.5. La demi-vie (T1/2) 207

Questions à choix multiples **209**

Chapitre 8
Cibles moléculaires des médicaments 213

■ **1. Les récepteurs membranaires des médiateurs cibles de médicaments** **216**
- 1.1. Les divers types de ligands des récepteurs 217
- 1.2. Les récepteurs couplés aux protéines G, RCPG 220
- 1.3. Les récepteurs à activité de canal ionique 221
- 1.4. Les récepteurs à activité guanylate-cyclase 223
- 1.5. Les récepteurs à activité protéine-kinase ou associés à une protéine-kinase cytosolique 225

■ **2. Les récepteurs nucléaires des médiateurs cibles de médicaments** **227**
- 2.1. Récepteurs des hormones stéroïdes surrénaliennes 228
- 2.2. Récepteurs des hormones stéroïdes sexuelles 229
- 2.3. Autres récepteurs nucléaires 230

■ **3. Les enzymes cibles de médicaments** **231**
- 3.1. Enzymes humaines, cibles de médicaments 233
- 3.2. Enzymes des organismes pathogènes 236

■ **4. Les protéines de perméabilité membranaire cibles de médicaments** **236**
- 4.1. Les pompes ioniques 236
- 4.2. Les canaux ioniques 237
- 4.3. Les transporteurs ioniques 238

Questions à choix multiples **239**

Chapitre 9
De la cible du médicament à la réponse de l'organisme 245

■ **1. Le cheminement du message du médicament** **246**

© Dunod. Toute reproduction non autorisée est un délit

■ **2. Les grands mécanismes cellulaires de réponse au médicament** **248**
- 2.1. La régulation de la transcription des gènes 258
- 2.2. La phosphorylation de protéines et les messagers intracellulaires 250
- 2.3. L'intervention du calcium 251

■ **3. Les alternatives médicamenteuses** **253**
- 3.1. La sécrétion acide de l'estomac 253
- 3.2. Le système rénine-angiotensine-aldostérone 257
- 3.3. Modification d'une neurotransmission 261

Questions à choix multiples **264**

Chapitre 10
Le suivi du médicament sur le marché 267

■ **1. La pharmaco-épidémiologie** **268**
- 1.1. L'effectivité et le bénéfice des médicaments 268
- 1.2. Les risques liés à l'utilisation du médicament 270
- 1.3. Les conditions réelles de prescription 271
- 1.4. Le coût sociétal du médicament et les conditions réelles de consommation des médicaments 272

■ **2. La pharmacovigilance** **272**
- 2.1. Le système national de pharmacovigilance 273

■ **3. La iatrogénèse médicamenteuse, effets indésirables** **274**
- 3.1. La sélectivité du médicament pour sa cible 275
- 3.2. Sélectivité et marge thérapeutique 275
- 3.3. Les effets indésirables d'incidence élevée 277
- 3.4. Les effets indésirables de faible incidence 277
- 3.5. Exemples d'effets indésirables classiques ou courants 281

■ **4. Les interactions médicamenteuses** **283**
- 4.1. Les interactions attendues, ou prévisibles 284
- 4.2. Les interactions responsables d'effets indésirables 284

■ **5. Le bon usage du médicament** **285**

■ **6. Pharmacodépendance et abus de substances psychoactives** **286**

■ **7. Dopage et médicaments** **290**
- 7.1. Les instances de lutte contre le dopage sportif 290
- 7.2. Le code mondial antidopage 291

Questions à choix multiples **296**

Index 299

Avant-propos

À Martine, Céline, Grégory, Laurent, Benjamin et Clémentine

Cette seconde édition correspond à l'ensemble du programme officiel de l'UE 6 de la 1er année Santé préparant aux concours d'art dentaire, maïeutique, médecine et pharmacie. Elle est entièrement actualisée pour tenir compte de :

- l'évolution législative, avec notamment la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé ;
- l'évolution économique de production et de consommation des médicaments ;
- l'évolution scientifique, avec les médicaments les plus récents mis en valeur ;
- l'évolution pédagogique avec un allégement des chapitres tout en conservant les données culturelles communes aux diverses professions de santé.

Les ouvrages complémentaires de cette édition facilitent la mémorisation et le contrôle des connaissances acquises :

- *Toute l'UE6 en QCM,* Y. Landry, ÉdiScience, 2011
- *Toute l'UE6 en fiches,* Y. Landry, ÉdiScience, octobre 2012.

La rédaction de cet ouvrage a bénéficié de la consultation des ouvrages et sites suivants :

- La revue *Prescrire,* www.prescrire.org.
- *Les Bulletins d'Informations de Pharmacologie,* www.bip31.fr, par J.-L. Montastruc et son équipe.
- *The Practice of Medicinal Chemistry*, C.G. Wermuth ed., Elsevier, 2008.
- *Histoire des laboratoires pharmaceutiques en France et de leurs médicaments,* A. Blondeau, Le Cherche Midi éd., 1992, vol. 1 ; 1994, vol 2 ; 1998, vol. 3.
- *Petite histoire des médicaments. De l'Antiquité à nos jours,* Y. Landry, Dunod, 2011.
- *Pharmacologie, des cibles vers l'indication thérapeutique, 2*e édition, Y. Landry et J.-P. Gies, Dunod, 2009.

L'iconographie du présent ouvrage a bénéficié du talent pédagogique du professeur Jean-Pierre Gies.

L'auteur se fera un plaisir de répondre rapidement à toute question et d'accueillir avec intérêt toute remarque et critique constructive : *yves.landry@sfr.fr*

© Dunod. Toute reproduction non autorisée est un délit

Sigles et abréviations

AFLD : Agence française de lutte contre le dopage

Afssaps : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (remplacée par l'ANSM)

ALD : affection de longue durée

AMA : Agence mondiale antidopage

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANMV : Agence nationale du médicament vétérinaire

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (successeur de l'Afssaps)

ASMR : amélioration du service médical rendu

ATU : autorisation temporaire d'utilisation

CEIP : Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance

CEPS : Comité économique des produits de santé

CRPV : Centre régional de pharmacovigilance

CSP : Code de la santé publique

EFS : Établissement français du sang

EMA : *European medicines agency* (Agence européenne du médicament)

FDA : *Federal medicines agency*

HAS : Haute autorité de santé

ICH : *International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use*.

INPI : Institut national de la propriété industrielle

InVS : Institut de veille sanitaire

OMS : Organisation mondiale de la santé

RCP : résumé des caractéristiques du produit

Partie 1

Histoire et cadre juridique du médicament

Histoire du médicament

1

Plan

1. Le médicament de l'Antiquité à la Renaissance
2. XVIIe et XVIIIe siècles : les préludes scientifiques
3. XIXe siècle : le médicament, objet scientifique
4. De la fin du XIXe siècle à nos jours : le médicament, objet industriel

Objectifs

- Situer l'évolution de la connaissance du médicament au cours des siècles
- Situer le médicament dans le contexte de l'évolution des sciences chimiques et naturelles
- Situer l'évolution de l'industrie pharmaceutique
- Rendre hommage aux principales personnalités qui ont marqué ces évolutions

L'origine du médicament est l'utilisation empirique sur les divers continents de substances naturelles pour lutter contre la maladie. Cet héritage antique a traversé les millénaires par la **tradition orale** dont on cherche toujours à recueillir les témoignages chez les peuples autochtones. La **transmission écrite** des pratiques thérapeutiques, depuis environ 6 000 ans seulement, a été restreinte à quelques sites privilégiés comme les cités-États sumériennes entre le Tigre et l'Euphrate et l'empire égyptien sur le Nil.

Cet héritage antique a traversé les siècles médiévaux sans grands nouveaux apports. La Renaissance voit quelques évolutions dans les sciences de base comme l'anatomie, et une première remise en cause des dogmes antiques. Le XVIIIe siècle inaugure l'ère des sciences physiques et chimiques. Elles permettent au XIXe les premières études scientifiques des remèdes anciens, la purification des substances actives et l'étude de leurs effets sur les animaux.

Ainsi est née la **pharmacologie**, science du médicament, nourrie de la **thérapeutique empirique**, mais aussi des **drogues traditionnelles** utilisées pour augmenter les performances physiques ou psychiques, comme les extraits de pavot ou de coca, ainsi que des **poisons de flèche** comme le curare venu des amériques et la strychnine extraite de la noix vomique venue de Bornéo.

Le **XXe siècle** voit l'explosion de l'industrie pharmaceutique, avec la mise sur le marché de très nombreuses molécules de synthèse, puis de substances biologiques fabriquées par les techniques de biotechnologie.

© Dunod. Toute reproduction non autorisée est un délit

L'histoire du médicament est indissociable de celle de l'ensemble des sciences physiques, chimiques et naturelles. Nous n'en donnons que les éléments principaux et d'intérêt culturel pour toutes les professions de santé. Cette évolution concerne essentiellement les pays occidentaux et moyen-orientaux. L'Inde et la Chine ont aussi accumulé des connaissances très vastes mais les pratiques traditionnelles asiatiques ont peu participé à l'évolution de la connaissance des médicaments.

1. Le médicament de l'Antiquité à la Renaissance

1.1. Les pratiques thérapeutiques sumériennes et égyptiennes

Les traces écrites de thérapeutique traditionnelle précédant l'époque gréco-romaine sont limitées aux civilisations mésopotamiennes, avec les plaquettes d'argiles à l'écriture cunéiforme, et égyptiennes, avec les papyrus et leurs hiéroglyphes.

Les tablettes d'argile sumériennes, premières pharmacopées

La tablette la plus ancienne concernant la médecine date de la fin du troisième millénaire av. J.-C. Elle a été découverte en 1948 dans les ruines de la ville de Nippur et fait état d'une douzaine de remèdes. Le sel marin (chlorure de sodium), le salpêtre et l'argile y côtoient le lait, le miel, la peau de serpent et l'écaille de tortue. Le monde végétal est plus largement représenté avec le myrte et le thym, le saule, le figuier et le palmier-dattier. Leurs graines, racines, feuilles, écorces, gommes et huiles sont à la base des prescriptions.

La préparation des remèdes fait appel à la décoction et à la filtration. Un traitement par de la cendre alcaline est recommandé pour purifier les ingrédients avant de les pulvériser. Deux remèdes prescrivent le traitement de graisses par des cendres alcalines permettant d'obtenir un savon pour applications externes. La médecine sumérienne ne semble pas avoir fait l'objet d'expérimentations ou de contrôles.

Une quarantaine de tablettes, plus récentes, ont été regroupées sous le vocable de *Traité de diagnostics et pronostics*. Elles proviennent en majeure partie des ruines de la bibliothèque d'Assurbanipal (668-626 av. J.-C.) à Ninive. Il s'agirait d'une compilation de textes datant du règne du roi Adad-alpa-iddina (1069-1046 av. J.-C.). Ces prescriptions visent pour la plupart les troubles gastro-intestinaux, dermatologiques et pulmonaires. Elles sont sous des formes variées : fumigations, inhalations, décoctions, potions et même suppositoires, et souvent accompagnées d'incantations. Ces remèdes sont majoritairement à base de plantes, avec quelques minéraux comme le sel et l'argile, et des organes animaux, voire des excréments, accompagnés de miel et de graisse animale et dilués dans du vin, de la bière ou une huile végétale. Les plantes utilisées paraissent nombreuses mais leur identification à partir des textes cunéiformes est souvent hasardeuse. Sont souvent proposées : la jusquiame, l'hellébore noir, le safran et le laurier.

Figure 1.1 Tablette d'argile sumérienne, écriture cunéiforme.

Les papyrus de l'Égypte antique

Il permet de connaître les pratiques thérapeutiques datent des XVIIe et XVIIIe dynasties (1634-1292 av. J.-C.), époque de Toutankhamon. Les mieux connus sont : le papyrus Smith, conservé à l'Académie de médecine de New York, acheté à un commerçant de Louxor en 1862 par l'égyptologue anglais Edwin Smith (1822-1906) ; le papyrus Brugsch, traduit par l'égyptologue allemand Heinrich Karl Brugsch (1827-1894) ; le papyrus Ebers, conservé à Leipzig, acheté à Louxor en 1872 et traduit par l'égyptologue et romancier allemand Georg Ebers (1837-1898).

La plupart des 1 740 recettes recensées à partir de ces papyrus sont des préparations complexes : collyres, gargarismes, potions et infusions, pilules, suppositoires, inhalations…

Parmi les minéraux figurent l'albâtre, l'ocre jaune, la galène, le natron (carbonate de sodium hydraté), l'antimoine, le sulfure d'arsenic, la malachite, le gypse et le sable. Parmi les végétaux, la scille, la bryone et les graines de genévrier se retrouvent dans les préparations à visée diurétique. L'aloès, le ricin, la figue et la coloquinte figurent en tant que laxatifs. Une décoction de feuilles de saule est préconisée (papyrus Smith) sur une plaie infectée du thorax, peut-être comme antiseptique, mais avec un effet astringent, antipyrétique et analgésique plus probable. Le pavot et la mandragore apparaissent sur les bas-reliefs de l'Égypte pharaonique mais n'ont pas été notés dans les papyrus connus.

Les substances d'origine animale ou humaine sont présentes dans près de la moitié des remèdes égyptiens : le foie pour les remèdes ophtalmiques, très judicieusement car riche en vitamine A, les graisses et viandes animales, le lait, le sang… S'y ajoutent les ingrédients de la thérapeutique excrémentielle, urine, fiente, chiures de mouche…

© Dunod. Toute reproduction non autorisée est un délit

1.2. Les dogmes thérapeutiques grecs

Les auteurs grecs ont dominé la pensée médicale et thérapeutique pendant plus de deux millénaires.

Hippocrate, père de la médecine

Hippocrate (460-377 av. J.-C.) est né dans l'île de Cos en mer Égée. Successeur d'une longue lignée de médecins enrichie par les observations de plusieurs siècles, Hippocrate a rassemblé et réformé ce que ses ancêtres et contemporains appliquaient parfois sans discernement. Sa réputation commence à s'établir pendant la guerre du Péloponnèse entre 431 et 404 av. J.-C. À cette époque, les médecins sont souvent associés aux prêtres dans des temples dédiés aux malades, les Asclépios. Vers 420 av. J.-C. il fonde sa propre école et son centre médical dans son île natale.

À la mort d'Hippocrate, un culte public annuel est instauré à Cos, il apparaît sur les monnaies de l'île et la légende hippocratique ne cesse de se développer. Ainsi la plupart des manuscrits médicaux du Ve et du IVe siècle av. J.-C. rédigés en ionien lui sont-ils attribués. Le Corpus ou Collection hippocratique a rassemblé jusqu'à 72 ouvrages à la bibliothèque d'Alexandrie avec, par exemple : Serment ; Aphorismes ; Fractures/Articulations ; Traité du pronostic ; Régime ; Maladies des femmes ; Épidémies. Une partie seulement serait imputable à Hippocrate lui-même. Plusieurs ouvrages pourraient être l'œuvre de Polybe, gendre d'Hippocrate.

La médecine hippocratique est basée sur l'observation du malade et de ses humeurs, et tient compte de son environnement, habitat, nourriture, des saisons… L'observation des quatre humeurs, sang, phlegme (ou pituite), bile jaune et bile noire (ou atrabile), permet selon Hippocrate une explication rationnelle des maladies impliquant un traitement adéquat. Les quatre humeurs sont corrélées aux quatre saisons et aux quatre qualités du corps (chaud, froid, sec ou humide), correspondant au tempérament du malade : le sanguin au corps chaud et humide ; le flegmatique, ou lymphatique, au corps froid et humide ; le bilieux ou cholérique, au corps chaud et sec, dominé par la bile jaune provenant du foie ; l'atrabilaire ou nerveux, au corps froid et sec dominé par la bile noire issue de la rate. Un autre précepte guide la thérapeutique :

> « Les maladies proviennent soit du régime, soit de l'air que nous inspirons pour vivre ».

Le médecin doit observer ce qui entre et sort du corps. Ainsi, le régime est étroitement associé à la saignée, à l'exercice, selon l'âge et la phase de la maladie. Par les quatre qualités des aliments (humectants, desséchants, resserrants, émollients), le médecin peut maintenir l'équilibre des humeurs et l'harmonie du corps. Les autres remèdes visent essentiellement à contrôler ce qui sort du corps : purgatifs, laxatifs, diurétiques, expectorants… Mais il faut utiliser ces remèdes avec précaution, ainsi qu'Hippocrate le précise pour l'hellébore, renonculacée utilisée comme purgatif mais aussi dans la folie et l'imbécillité :

> « L'hellébore est dangereux pour ceux qui ont un corps sain car il provoque des convulsions. Une convulsion après l'hellébore est mortelle ».

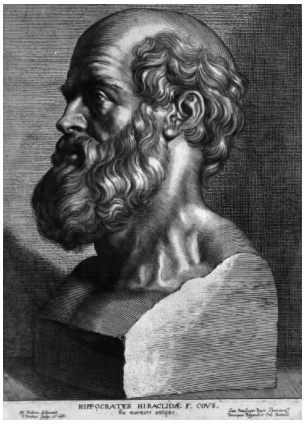

Figure 1.2 Buste d'Hippocrate (460-377 av. J.-C.).

Théophraste, botanique et pharmacopée

Théophraste (372-288 av. J.-C.) est né à Érésos sur l'île de Lesbos. Son nom de naissance était Tyrtamos mais il a été surnommé *theophraste*, divin parleur. Aristote en fait son successeur à la tête du Lycée en 322. Sa spécialité est la botanique avec ses ouvrages, *Histoire des plantes* et *Causes des plantes*. Quelque 500 plantes, comme le pavot, la ciguë, l'hellébore et la mandragore sont décrites avec précision. Leurs propriétés sont précisées ainsi que leurs dangers, comme l'hellébore « qui consume et brûle comme le feu ».

On lui prête souvent la paternité de la **théorie des signatures**, *signatura rerum*, qui se retrouve en fait aussi dans la tradition chinoise. Cette théorie veut que les propriétés physiques (forme, couleur, odeur, goût) d'une plante ou d'une partie d'une plante évoquent un intérêt thérapeutique. Cette théorie est à la source d'utilisations empiriques multiples dont très peu sont scientifiquement justifiables. La théorie des signatures sera reprise par Paracelse à la Renaissance et ne cesse d'alimenter l'empirisme latent et le marketing grand public.

1.3. La transmission romaine de l'héritage antique

Celse, l'Hippocrate latin

Aulus Cornelius Celsus, encyclopédiste et médecin, exerçait à Rome au Ier siècle ap. J.-C. Sa biographie n'est pas connue. Il serait né à Rome ou à Vérone quelques années avant notre ère. *De Medicina libri octo* est la seule partie de son œuvre qui nous soit parvenue. Ce sera le premier ouvrage médical imprimé en caractères mobiles dès 1478. Comme chez Hippocrate, le régime est le premier outil thérapeutique :

> « Le meilleur médicament est la nourriture donnée à propos. ».

Celse commente avec précision l'art de nourrir le malade selon son âge et la phase de sa maladie.

© Dunod. Toute reproduction non autorisée est un délit

Les autres moyens thérapeutiques sont aussi amplement décrits selon le concept de base :

> « Tout agent thérapeutique a pour effet de retrancher ou d'ajouter, d'attirer ou de repousser, de réchauffer ou de refroidir, de durcir ou de ramollir. »

Les agents thérapeutiques qui ajoutent sont les aliments et les boissons. Ceux qui retranchent sont : la diète, la saignée, les ventouses, la purgation, le vomissement, les exercices corporels, les frictions et la sudation.

Pline l'Ancien, magie et pharmacopée

Caius Plinius Secundus (23-79 ap. J.-C.) est né à *Novum Comum* (l'actuelle Côme) et mort à Stabies, près de Pompéi, lors de l'éruption du Vésuve. Il a compilé le savoir et les croyances de son époque sur des sujets aussi variés que les sciences naturelles, l'astronomie, l'anthropologie et la psychologie dans sa monumentale encyclopédie *Histoire naturelle*. Son livre XX, *La Vertu des plantes*, comporte la description des plantes et de leurs vertus thérapeutiques. Le livre XXX, *Magie et pharmacopée*, rapporte des recettes et indications qui prêtent à sourire mais qui ont inspiré bien des thérapeutes et charlatans divers (encart 1.1).

Encart 1.1 Extraits du livre XXX d'*Histoire naturelle* de Pline l'Ancien

§ XXVI. Pour ceux qui craignent la paralysie, on préconise comme très utile la graisse de loir et de souris bouillis, les mille-pattes en boisson comme nous l'avons indiqué pour l'angine ; pour les phtisiques, un lézard vert bouilli dans trois setiers de vins réduits à un cyathe et dont on prend une seule cuillerée par jour, jusqu'à complet rétablissement ; la cendre d'escargot prise dans du vin.

§ XXXIV. On guérit, dit-on, les furoncles, en y appliquant, avant d'en avoir prononcé le nom, une araignée qu'on enlève au bout de trois jours ; une musaraigne tuée par pendaison et qui ensuite ne doit pas toucher la terre, promenée trois fois autour du furoncle, tandis que le médecin et le malade crachent autant de fois.

§ XXXV. Quant aux brûlures, on les soigne avec la cendre de la tête de chien, de la cendre de loir dans de l'huile ; de la fiente de brebis avec de la cire ; de la cendre de rat, celle aussi d'escargot, qui ne laisse même pas de cicatrices ; de la graisse de vipère ; de la cendre de fiente de pigeon appliquée avec de l'huile.

Dioscoride, successeur de Théophraste

Pedanius Dioskorides (40-90 ap. J.-C. environ) est né à Anazarbe en Cilicie, dans l'actuelle Turquie. Médecin et botaniste grec, son œuvre a été la source principale de connaissance des plantes médicinales jusqu'au XVIe siècle. Il aurait été médecin militaire sous les règnes de Claude Ier et de Néron et ses déplacements lui auraient permis de rassembler de nombreuses informations sur les plantes médicinales collectées dans toute l'étendue de l'empire romain. Son ouvrage, *De materia medica*, présente environ 500 plantes et décrit leur utilisation médicale avec au total 1 600 préparations à base de végétaux, animaux et minéraux.

Galien, réactivateur des concepts antiques

Claudius Galenus (129 ou 131 - 201 ou 216) né à Pergamum (actuellement Bergama, province d'Izmir, Turquie), exerça la médecine à Rome. Galien serait l'auteur de 400 à 640 ouvrages recouvrant tous les domaines médicaux dans lesquels il cite de nombreux remèdes dont 473 végétaux. Vers 148, il quitte Pergamum où se trouve la plus importante école de médecine de l'époque pour étudier à Smyrne, Corinthe et Alexandrie. Il s'installe à Rome en 162. Il y donne des conférences et réalise des démonstrations publiques de ses connaissances en anatomie et en physiologie. Très jalousé, car peu modeste et critique, il doit quitter Rome vers 167 mais y revient deux ans plus tard et devient médecin de Marc Aurèle puis de Commode. Galien affirma l'importance de la théorie issue de l'observation clinique et l'importance de l'expérimentation :

> « … nous pensons que les découvertes résultent en partie de la théorie. En effet, ni l'expérience seule, ni la théorie seule ne permettent d'aboutir. »

Il fallut dix-huit siècles pour que l'expérimentation l'emporte sur l'empirisme, mais des pratiques irrationnelles nouvelles ne manqueront pas de resurgir, comme l'homéopathie depuis le XIXe siècle.

Figure 1.3 Galien (129 ou 131 - 201 ou 216).

Le galénisme

Le galénisme est la doctrine médicale et thérapeutique se référant à Galien et plus largement à l'ensemble des auteurs antiques. L'ère du galénisme a débuté dès le IIIe siècle avec Oribasius de Pergame (325-403). Ses ouvrages ont commenté et développé les propos de Galien : *Euporiston et Sinagogai iatricae*. Le galénisme s'est développé ensuite à partir de la traduction de plusieurs ouvrages de Galien en latin et en arabe au début du Moyen Âge. Avicenne (980-1037) en reprendra l'essentiel des notions d'anatomie et de physiologie, ce qui participera largement à la popularité de Galien à travers les siècles. Élevé avec Hippocrate au plus haut rang dans la mémoire médicale et pharmaceutique, la popularité de Galien du point de vue pharmaceutique peut sembler sensiblement usurpée au détriment de ses prédécesseurs

© Dunod. Toute reproduction non autorisée est un délit

comme Théophraste, Discoride, Celse et de quelques successeurs byzantins comme Alexandre de Tralles (525-605) et Paul d'Egine (625-690). Le galénisme et les concepts antiques ne seront remis en cause qu'à partir du XVIe siècle avec Paracelse puis à la fin du XVIIIe siècle par quelques médecins européens, comme Maximilian Stoll à Vienne et Xavier Bichat à Paris, qui ont réveillé l'esprit critique médical et pharmaceutique.

1.4. La transmission et l'apport arabo-perse

Dès l'Antiquité, les civilisations perse et mésopotamienne sont en contact avec les peuples de l'Indus. Ainsi, des termes médicaux se retrouvent dans les Védas indiens (fin du second millénaire av. J.-C.) et l'Avesta perse (VIe siècle av. J.-C.) : médicament se dit *bashazat* dans l'Avesta et *bhishaja* en sanskrit. Les grands textes médicaux indiens ont été traduits en vieux persan dès les premiers siècles de notre ère.

Au VIe siècle, les chrétiens nestoriens (dissidents des chrétiens orthodoxes de Constantinople) créent à Gondishapur (Iran du sud-ouest) une grande école de médecine, l'*Academia Hippocratica*. La médecine des mondes grec et byzantin y rencontre les traditions médicales perses et indiennes. Entre les VIIe et Xe siècles, des nestoriens deviennent médecins attitrés des califes de Bagdad et traduisent en arabe les textes gréco-romains dont 129 œuvres de Galien.

De nombreux médecins se sont illustrés à Bagdad entre le VIIe et le XIe siècle. Grande métropole cosmopolite avec ses manufactures, ses hôpitaux, et ses bibliothèques, Bagdad voit aussi naître la profession pharmaceutique distincte de la profession médicale (encart 1.2).

Encart 1.2 Bagdad, sayadila et grabadins

Les spécialistes de la fabrication et la délivrance des médicaments apparaissent pour la première fois à Bagdad, les sayadila, prédécesseurs des apothicaires. L'existence des sayadila tenant officine ouverte à Bagdad est signalée dès le VIIIe siècle. Ces premiers professionnels sont aussitôt soumis à des règles strictes. Ainsi, le calife Al Ma'Moun (814-833) ordonne l'inspection des officines par le muhtasib chargé de détecter les fraudes éventuelles sur la qualité des drogues. L'activité des sayadila doit être conforme aux grabadins (d'*agrabadhin,* terme issu du persan), ancêtres des pharmacopées ou codex.

Le Grabadin ou Grand Grabadin de Sapur ibn Sahl (mort en 865, nestorien de l'école de Gondishapur) est considéré comme le premier codex régissant légalement les préparations pharmaceutiques. Une autre édition, appelée parfois Antidotaire de Mésué (attribué à Mésué le Jeune ou pseudo-Mésué), parait au XIIe siècle sous les directives d'un médecin du calife de Bagdad. Elle fera autorité en Europe jusqu'au XIXe siècle. En Andalousie, au Xe siècle, le pharmacien Saïd ibn Abd Rabbou publia aussi un grabadin, Kitab ad doukkan.

Les grands auteurs arabes, souvent d'origine nestorienne, ont été largement traduits en latin et sont connus sous leurs pseudonymes d'origine latine, par exemple :

Mésué, Yâhanna ibn Mâsawayh (786-857) ; Jahannitus, Hunayn ibn Ishaq (808-877). On retiendra trois autres auteurs arabo-perses pour leurs apports à la médecine et la pharmacie : Al-Kindi, Rhazès et Avicenne.

Al-Kindi (801-866)

« Grand philosophe des Arabes », il fut aussi un grand chimiste et un grand médecin de Bagdad. Dans son *Livre de la chimie des parfums et des distillations*, il précise notamment la préparation de l'alcool par la distillation du vin et propose une augmentation géométrique de l'efficacité des médicaments en fonction de la dose.

Razès (835-932)

Abu Bakr Mohammad Ibn Zakariya al-Razi, Razès, naît à Rayy, ou Ray (actuellement Chahr-e-Rey à 15 km de Téhéran) et y étudie la médecine. D'abord médecin de la cour du prince souverain de Khorosan, il devient en charge de l'hôpital de Bagdad. Son enseignement prône l'expérimentation dans le traitement des malades et l'étude des nouveaux remèdes sur des animaux. Suivant les préceptes hippocratiques, il recommande :

> « Si le patient peut être traité par le régime, éviter les médicaments ; et s'il peut être traité par des médicaments simples, éviter les associations de plusieurs médicaments. »

Razès est aussi un chimiste et alchimiste célèbre. Il décrit les instruments et procédés utilisés pour la fabrication du verre, de l'encre et des teintures. Il présente pour la première fois le mercure pour la préparation de pommades. Son *Kitab Al-Hawi*, ou *Continens*, est une encyclopédie médicale en vingt-deux volumes. Le dernier est consacré à la pharmacie qu'il définit ainsi :

> « La pharmacie est la connaissance des médicaments, la faculté de différencier la bonne qualité de la mauvaise, d'identifier le pur et le falsifié. Ce savoir n'est pas nécessaire au médecin mais il lui est utile ; il est cependant obligatoire pour le pharmacien. »

Avicenne (980-1037)

Ibn Sina, Avicenne, naît en 980 près de Boukhara (aujourd'hui en Ouzbékistan à l'ouest de Samarkand), sous domination arabe. Sa langue maternelle est le persan. Dès 14 ans, il étudie les sciences naturelles et la médecine. Il entre à 22 ans dans l'administration, travaille le jour aux affaires de l'État et la nuit à ses nombreux ouvrages. Plusieurs fois ministre, il jouit d'une telle influence qu'il devient l'objet de jalousies. Il se réfugie en 1023 auprès de l'émir d'Ispahan (actuelle Esfahan, Iran) et meurt à Hamadan, en 1037.

© Dunod. Toute reproduction non autorisée est un délit

Figure 1.4 Avicenne (980-1037).

Philosophe et médecin, Avicenne s'efforce de rajeunir les théories gréco-romaines. Il écrit l'illustre Canon de la Médecine, *Al-Qânûn fi-t-tibb*, encyclopédie médicale en cinq volumes. Rédigée en perse, elle coordonne la doctrine d'Hippocrate et de Galien avec les concepts biologiques d'Aristote et des médecines asiatiques. Le volume II du *Canon* est une liste de 798 médicaments simples (643 végétaux, 81 d'origine minérale et 74 d'origine animale) avec description de la préparation des remèdes et de leurs propriétés thérapeutiques. Sont cités des remèdes inconnus de ses prédécesseurs, comme l'or contre la mélancolie ou l'ail et l'oignon comme vasodilatateurs. Le volume V est un formulaire de 760 médicaments composés, dont la Thériaque d'Andromaque, dénommée par Avicenne *Thériaque al Faroud*.

Important

Le **Canon de la Médecine** d'Avicenne fut la base de l'enseignement de la médecine du XIIe au XVIIe siècle dans la plupart des universités d'Europe et du Moyen-Orient.

Reprenant les théories hippocratiques et galéniques des quatre humeurs et des quatre qualités, Avicenne affirme que le médecin doit corriger le déséquilibre des humeurs qui provoque la maladie :

> « Je vais parler de la guérison de la maladie, et cela se résume en un seul principe : combattre le mal par son contraire. ».

Il faut utiliser des drogues « froides » pour combattre les maladies « chaudes », c'est-à-dire caractérisées par un excès d'humeurs chaudes, le sang et la bile jaune, et les drogues « chaudes » pour combattre les maladies « froides » par excès de phlegme ou de bile noire.

Grand précurseur, Avicenne propose dans son Canon sept critères de l'expérimentation clinique des médicaments, notamment :

> « Le médicament doit être utilisé avec deux types opposés de malades : car un médicament soigne parfois un malade par ses qualités essentielles, une autre fois par ses qualités accidentelles. »

1.5. L'apport des civilisations précolombiennes

Les nombreuses civilisations de l'Amérique précolombienne ont été isolées des civilisations européennes et asiatiques jusqu'à Christophe Colomb, en 1492. Les mieux connues sont celles qui ont eu leur apogée du VIe au Xe siècle pour les Mayas dans le Yucatan et le Honduras actuel, du Xe au XVIe siècle pour les Aztèques au Mexique, et du XVe au XVIe siècle pour les Incas du Pérou. La médecine précolombienne était d'inspiration religieuse avec Itzamna, dieu et homme, père de la médecine inca, et Quetzacoalt, dieu de la médecine aztèque. Les documents écrits, notamment mayas, ont été détruits en presque totalité par les envahisseurs européens. Quelques manuscrits rédigés au début de l'occupation espagnole décrivent les nombreuses plantes médicinales des Aztèques. Ainsi, le manuscrit « Baldianus », daté de 1552 et retrouvé dans la bibliothèque du Vatican en 1929, a été rédigé en 1552 à Mexico au collège de Santa Cruz de Tlatelolco.

Figure 1.5 Quetzalcoatl « serpent à plumes de quetzal », dieu aztèque de la médecine. Le serpent est aussi présent sur les caducées de l'Antiquité grecque à nos jours.

Quelques plantes médicinales ou préparations traditionnelles ont été apportées en Europe aux XVIe et XVIIe siècles avec des intérêts majeurs :

- **le curare**, poison de flèche d'Amazonie, qui permettra l'étude au XIXe siècle de la transmission nerveuse aux muscles ainsi que le blocage de la contraction musculaire au cours d'actes chirurgicaux ;
- **le tabac**, venu de Cuba, dont on extraira la nicotine qui, avec le curare, aidera à la compréhension de la transmission neuromusculaire ;

© Dunod. Toute reproduction non autorisée est un délit