



## **HISTOIRE DE LA PHARMACIE**

### **DE L'OBSERVATION AU MEDICAMENT : UNE DEMARCHE SCIENTIFIQUE**

La sédentarisation de l'espèce humaine au néolithique (8500 ans av. JC) s'est accompagnée de l'émergence de l'art de guérir. La maladie est identifiée à un corps étranger qu'il faut chasser ou extirper, conception qui perdurera jusqu'au Moyen Age ....

# HISTOIRE DE LA PHARMACIE

## DE L'OBSERVATION AU MEDICAMENT : UNE DEMARCHE SCIENTIFIQUE

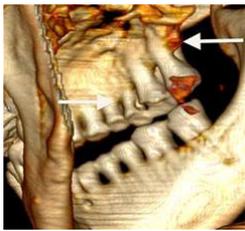
### 1 AUX ORIGINES

La maladie et les « essais thérapeutiques » remontent à l'apparition de l'homme sur la terre. La thérapeutique primitive (terme qui n'a nullement un sens péjoratif) a été la seule pendant des millénaires, avant qu'elle ne soit supplantée par celles de l'Orient et de l'Occident, sans toutefois être éliminée complètement. En effet certains de ses caractères spécifiques se retrouvent de nos jours dans des populations vivant en Afrique, Amérique du Sud, Océanie, ainsi que dans notre médecine populaire.

Très vite, l'homme primitif découvre l'utilité ou la nocivité de ce qui l'entoure et acquiert la connaissance de certaines pratiques. Transposant ses acquis, ses constatations empiriques de l'environnement humain à la nature, l'homme primitif distingue des animaux et des végétaux bons ou malfaisants. Ce qui est malfaisant cause maladie et douleur. Découvrant l'intérêt de certains végétaux, il récolte puis cultive des plantes telles que la valériane, la camomille, l'achillée, le pavot. La découverte du feu permet la préparation de décoctions plus concentrées en principes actifs, mais aussi la cautérisation des plaies. Il réalise certaines opérations chirurgicales : extraction de corps étrangers, trépanations comme l'atteste la paléontologie.

La thérapeutique, d'instinctive, devient magique, en relation avec les phénomènes naturels. Pour expliquer l'origine des épidémies, la guérison, l'homme a recours à la croyance en des forces surnaturelles astrologiques ou divines.

La sédentarisation humaine au néolithique a conduit à l'émergence de nouvelles maladies<sup>1</sup> liées aux modifications alimentaires (développement de caries, parasitoses), à l'élevage et à la domestication animale comme le développement de maladies infectieuses passant par l'animal (tuberculose, rougeole, variole, ...), aux concentrations de population, à l'accumulation de déchets et aux nouvelles formes d'organisation sociale (violences, traumatismes).



Réalisée par des spécialistes suisses en paléopathologie et publiée dans l'*European Journal of Oral Sciences*, l'étude approfondie de la denture d'Ötzi, « l'Homme des glaces », offre un assez vaste échantillon des maladies bucco-dentaires dont souffraient les gens du Néolithique<sup>2</sup>.

La paléopathologie, qui est une branche de la médecine spécialisée dans l'étude des maladies et des évolutions dégénératives observées chez les populations du passé, a permis d'identifier sur des restes de cadavres (ossements, dents, squelettes, momies) l'état de santé ou les blessures subies par les individus.

#### Principales causes de morbidité et de mortalité identifiées au néolithique

**Traumatismes** : Ecrasement, blessures par projectiles de type silex, entorses, luxations.

**Maladies infectieuses et tumorales** : Tuberculose, rougeole, variole, grippe, salmonellose, parasitoses internes (ascaris) et externes (gale, teigne).

**Maladies congénitales et de croissance** : Maladie de Paget (hypertrophie osseuse, ostéoporose, scoliose, spina-bifida (défaut de fermeture du tube neural).

**Maladies dégénératives** : Arthrose.

**Pathologies dentaires** : Carie, parodontose.

<sup>1</sup> Evolution de la pathocénose : terme qui désigne l'état d'équilibre des maladies à une époque donnée et dans une société donnée.

<sup>2</sup> <https://www.hominides.com/html/actualites/otzi-dent-carie-0719.php>

[Nom de la société]

Dans les sociétés primitives, la maladie est identifiée à un corps étranger qu'il faut chasser, extirper par des pratiques diverses le plus souvent dans un contexte magico-mystique. L'objectif de nos ancêtres était de trouver des remèdes permettant de guérir et de soulager, avec ce dont ils disposaient : plantes, animaux, minéraux, ou de se débarrasser de corps maléfiques causant la maladie par des opérations mécaniques. Ainsi, cette émergence d'un art de guérir comporte déjà des :

- Amputations, cautérisations, trépanations, suctions.
- Extirpations par l'usage de drogues (purge, vomissement)
- Usages de décoctions végétales (pavot, valériane, camomille).
- Usages d'extraits animaux (glandes surrénales).
- Pratiques possibles d'anesthésie (Belladone).



Crâne à double trépanation cicatrisées,  
Musée de Millau

"La révolution néolithique s'est-elle accompagnée d'une révolution médicale ? Cela est probable, à en voir ces trépanations, simples ou doubles, que les archéologues retrouvent sur les crânes des inhumés des 6<sup>ème</sup> – 2<sup>ème</sup> millénaires avant notre ère. Ce qui est certains, c'est que nombre de patients ont survécu à cette neurochirurgie préhistorique".

(France Culture : le médecine préhistorique (13/05/2014).

Alain Beyneix, Docteur en Préhistoire, chercheur associé à l'UMR 7194 du CNRS et du Département de Préhistoire du Muséum National d'Histoire Naturelle (Paris).

## 1.1 L'antiquité proche orientale.

Avec l'invention de l'écriture, vers 4200 avant J.C., l'histoire succède à la préhistoire pour les peuples qui l'utilisent et les connaissances peuvent être conservées et transmises. Mais tous les peuples n'entrent pas en même temps dans l'histoire. C'est seulement dans des endroits privilégiés, le long de grands fleuves qui assurent une économie prospère, que se créent des foyers humains : les cités-états entre le Tigre et l'Euphrate, l'Empire égyptien sur le Nil, le long de l'Indus en Inde, plus tard en Chine dans les vallées du Fleuve Jaune et du Fleuve Bleu.

L'histoire de la pharmacie commencerait au 3<sup>ème</sup> millénaire avant Jésus Christ. De la civilisation sumérienne, la plus ancienne que nous connaissions, daterait la première pharmacopée. Elle tient sur une tablette d'argile longue de 16 cm et large de 9 et demi, extraite des ruines de Nippur et traduite par Samuel Noah Kramer<sup>3</sup> à l'Université Muséum de Philadelphie. Elle daterait de 2100 av. J-C. Le(s) médecin(s) sumérien(s) du milieu du 3<sup>ème</sup> millénaire a qui nous la devons y a(ont) consigné(s) ses(leurs) principales prescriptions pour composer ses médicaments :

- Substances minérales (sel, salpêtre, argile de rivière).
- Substances animales (lait, peau de serpent, écaille de tortue).
- Substances végétales (myrte, ase fétide, thym, saule, poirier, sapin, figuier, palmier dattier).

Les plus anciens documents au monde relatifs à la pharmacologie sont ceux que nous ont légués les civilisations du Proche-Orient Antique, l'Egypte et surtout la Mésopotamie. Ces documents ne fournissent pas seulement des listes de remèdes, ils nous renseignent également sur la préparation de ces remèdes et sur la façon de les utiliser. Selon une opinion très répandue, ces ébauches de pharmacopées, comme toutes celles de l'Antiquité, se seraient constituées de façon empirique. La nécessité de se nourrir ayant poussé les hommes à goûter aux végétaux qui les entouraient, ils ont pu constater que les crampes d'estomac cessaient lorsqu'ils mâchaient telles plantes, qu'il y en avait d'autres qui faisaient disparaître la fatigue ou la douleur, d'autres encore qui provoquaient la mort. C'est ainsi

<sup>3</sup> Spécialiste de Sumer et de la langue sumérienne, auteur de "L'histoire commence à Sumer", Champ Histoire, Flammarion.

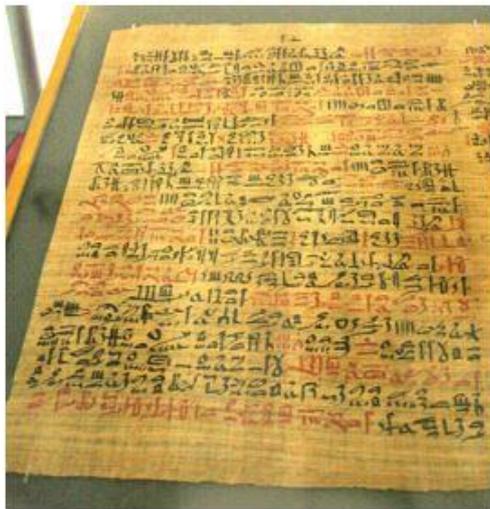
[Nom de la société]

qu'auraient été sélectionnés, au fil des générations, la plupart des plantes médicinales et des poisons. Une telle explication laisse dans l'ombre des processus effectifs de choix des plantes pour des usages déterminés. L'examen des textes découverts par les archéologues montre que les plantes étaient déjà perçues en fonction de références culturelles, de systèmes de correspondances avec d'autres éléments de la culture, qui ont peut-être orienté les choix.

L'Égypte apporte à l'histoire des médicaments des données au moins aussi anciennes. Les papyrus découverts dans la seconde moitié du 19<sup>ème</sup> siècle permettent de l'établir. Parmi ces pièces authentiques, les trois documents les plus remarquables sont les papyrus connus sous les noms d'Edwin Smith, de Berlin et d'Ebers. Le premier paraît avoir été recopié vers 1500. Il s'agit principalement d'un traité de chirurgie de guerre décrivant quarante-huit sortes de blessures, fractures, dislocations ou tumeurs et leur traitement. Le second écrit sous le règne de Ramsès II, vers l'an 1350 avant notre ère (Nouvel Empire), contient certaines parties qui remonteraient beaucoup plus haut, à l'époque des Pharaons, constructeurs des pyramides (Ancien Empire). Quant au troisième, il fut composé au milieu du 16<sup>ème</sup> siècle avant notre ère, mais il résume des traités d'une époque bien autrement reculée et il pourrait être regardé comme le manuel de thérapeutique et de matière médicale le plus ancien et en même temps le plus complet que l'on connaisse. Ces manuscrits montrent dans la médication usitée à ces anciennes époques les éléments, déjà indiqués, surnaturels religieux ou magiques : incantations destinées à chasser le mauvais esprit qui possède le malade, puis le remède qui doit réparer les désordres causés par le démon.



Tablette de Nippur  
Ecriture en cunéiforme, elle  
contenait les recettes  
thérapeutiques et de  
préconisations de soins



Le papyrus Ebers est l'un des plus anciens traités médicaux qui nous soit parvenu : il aurait été rédigé au XVI<sup>ème</sup> siècle avant notre ère, pendant le règne d'Amenhotep I<sup>er</sup>

La pharmacopée des égyptiens reposait, elle aussi, sur l'application de 3 types de substances : minérales (sulfure d'arsenic, brique, argile, antimoine, boue, etc), végétales (ricin, aloès comme laxatifs ; levure de bière pour les affections intestinales et les maladies de peau), animale comme le miel souvent mentionné, qui avait des propriétés adoucissantes et antiseptiques ou des extraits de foie (riche en vitamine A) pour le traitement des maladies oculaires.

Les Sémites occidentaux et particulièrement les Hébreux n'eurent pas dans leurs commencements de pharmacologie bien compliquée : Yahvé envoyait la maladie et en délivrait ; la prière était le meilleur moyen de guérison, aussi les remèdes étaient-ils peu nombreux et fort simples : la plupart étaient empruntés au règne végétal et

tirés des matières alimentaires et des condiments : le vin, la bière, l'huile surtout étaient des excipients fort employés; les fruits étaient à la fois des aliments et des remèdes.

[Nom de la société]

On lit dans Ezéchiel : "*Les fruits serviront pour nourrir les peuples et leurs feuilles les guériront*". Les résines, la myrrhe, le baume de Judée, les mandragores, etc., sont cités dans la Bible comme des médicaments.

De retour de captivité, la conception thérapeutique changea. La science pénétra dans le pays, et le courant grec y introduisit des données plus scientifiques et des médicaments nouveaux.

## 1.2 L'antiquité orientale

En Chine, l'étude des médicaments remonte à des époques fort reculées. La Chine offre ainsi toute une série de traités de matière médicale, le Shennong bencao jing, **le Classique de la matière médicale du Laboureur Céleste**. C'est le plus ancien ouvrage chinois traitant des drogues végétales, animales et minérales. Sa paternité a été attribuée à un empereur mythique Shennong<sup>4</sup>, dont les Chinois aiment à dire qu'il vivait aux environs de 2800 av. J.C. Shennong est réputé avoir goûté de nombreuses substances pour tester leurs vertus médicinales, à la suite de quoi il aurait écrit une des



L'empereur Shennóng testant une plante médicinale.  
(Estampe japonaise du XIXe s.)

premières pharmacopées incluant 365 remèdes issus de minéraux, plantes, animaux. En réalité, cette œuvre pourrait être plus jeune de plusieurs millénaires : la plupart des chercheurs supposent que c'est une compilation écrite aux alentours des débuts de notre ère durant la dynastie Han. Renouvelés d'âge en âge au cours des diverses dynasties, ces documents condensés et résumés par Li-Shi-Chers dans la seconde moitié du XVIe siècle de notre ère, forment le fonds du Pentsao-Kangmu, devenu depuis lors le Pentsao classique, auquel se rapportent aujourd'hui les études et commentaires. Les drogues simples ne sont pas les seuls éléments de ces anciennes recherches. On retrouve dans ces vieux livres des essais d'analyse, des préparations d'extrait ; la pharmacie pratique s'y joint à la matière médicale. (La médecine chinoise).

Le Japon a subi l'action du voisinage de la Chine à partir des 5<sup>ème</sup> et 6<sup>ème</sup> siècle de notre ère. Les médicaments qui font le fond de la matière médicale chinoise, se retrouve dans les deux pays.

En Inde, ce sont les Védas qui sont les documents les plus importants, et deux livres qui résument les données qui nous intéressent : la Samhita de Charaka et l'Ayur-Veda de Susruta. La date de leur composition est très discutée : on reporte l'âge du premier au 1<sup>er</sup> siècle ; l'œuvre de Susruta est postérieure, mais il est probable que dès le commencement de notre ère il existait sous ce nom un document, analogue à celui que nous possédons. L'Inde a-t-elle eu, au point de vue des médicaments, des rapports plus anciens avec la Chine ? C'est probable, même s'il est difficile d'établir ces relations d'une manière décisive. Un fait rendu évident par la lecture de ces œuvres et particulièrement de l'Ayur-Veda de Susruta, c'est le nombre considérable de médicaments employés par les médecins de l'Inde. Les trois règnes de la nature y sont ici aussi mis à contribution ; les minéraux, à peu près les mêmes qu'en Chine, y jouent un rôle considérable ; les animaux sont employés entiers, ou représentés par leurs produits physiologiques ou même pathologiques ; les plantes surtout, si abondantes et si actives dans ces climats féconds, y donnent des matières premières, utilisées sous les formes d'infusions, de macérations, d'onguents, d'électuaire. Le beurre brut ou purifié, le miel, le vin de palme, l'huile de sésame, servent d'excipients à toutes ces préparations d'usage interne et externe.

<sup>4</sup> [https://fr.wikipedia.org/wiki/Shennong\\_bencao\\_jing](https://fr.wikipedia.org/wiki/Shennong_bencao_jing)

[Nom de la société]

## 1.3 La pharmacie des Grecs et des Romains

La médecine fut d'une efficacité aléatoire jusqu'à la seconde moitié du 19<sup>ème</sup> siècle. On a tendance à en conclure, un peu vite, qu'une grande ignorance régnait auparavant. C'est méconnaître les efforts qu'il a fallu accomplir pour arriver aux succès actuels, et surtout méconnaître que, malgré toutes ses prouesses techniques, la médecine moderne se réfère encore à deux philosophies médicales antiques celle d'Hippocrate (Grèce, environ 460 - 370 av. J.-C.) et celle de Galien (Rome, 129 - 200 ap. J.-C.).

### 1.3.1 LA GRECE, HYPOCRATE ET SES SUCESSEURS

En Grèce, comme d'ailleurs les autres civilisations, la religion joue un rôle prépondérant et la thérapeutique est un mélange d'incantations, de prières, d'hymnes et de remèdes parfois très efficaces. Ce sont les dieux qui dans des temples et sanctuaires, rendent les oracles, et, par la bouche de prêtres ou prêtresses, indiquent les remèdes à employer ; ces lieux de culte sont des lieux de guérisons, dont le malade témoigne par des sortes d'ex-voto sa reconnaissance envers les dieux. C'est ainsi qu'un grand nombre de textes, d'inscriptions nous est parvenu.

Les philosophes présocratiques, tels Thalès, Démocrite, Pythagore ne négligent ni l'étude des maladies, ni celle des remèdes ; il reste cependant bien peu de notions pharmacologiques de ces recherches spéculatives plus qu'expérimentales. Pythagore connaissait l'usage d'un certain nombre de médicaments ; il vantait le chou, la moutarde, etc. Les Pythagoriciens employaient les remèdes externes sous des formes variées : lotions, pansements, onguents. Les philosophes eurent donc une influence marquée sur la médecine et la pharmacologie ; **ils eurent surtout le mérite de la faire sortir de l'intérieur des temples et des lieux de mystère.**

En Grèce antique, l'exercice de la médecine n'était pas réglementé comme aujourd'hui. L'art de soigner était entièrement libre, depuis les prêtres-guérisseurs des temples et sanctuaires, jusqu'aux exorcistes et rebouteux. De ce vaste ensemble émergèrent des communautés familiales spécialisées, les Asclépiades. Elles prétendaient descendre du héros guérisseur Asclépios<sup>5</sup>, (Esculape romain, fils du dieu Apollon et de la mortelle Coronis), qui fut foudroyé par Zeus pour avoir voulu ramener un mort à la vie. Ce sont les Asclépiades, qui se transmièrent savoirs et pratiques, de père en fils, par apprentissage dès l'enfance. Ils exerçaient principalement à Épidaure, Rhodes, Cnide et Cos.

**C'est de cette époque que naît l'art médical<sup>6</sup>.**

Hippocrate (460 – 370 av. JC.) appartenait à l'une de ces familles : profitant des observations accumulées dans les sanctuaires et recueillies par les Asclépiades, **il apporta dans la médecine la méthode scientifique; la pharmaceutique prit un nouvel essor.**

Le Corpus hippocratique est une collection de plus de soixante traités de médecine. Il apparaît comme très probable que la grande majorité des traités datent d'une période allant de 420 à 350 avant J.-C. En raison des styles d'écriture et des différences de vocabulaire, des contradictions dans les doctrines, de la date apparente de rédaction, les chercheurs



Statue d'Asclépios du sanctuaire d'Épidaure, (copie d'un original du 4<sup>ème</sup> siècle av. J.-C.)

<sup>5</sup> Son attribut principal est le bâton autour duquel s'enroule un serpent, symbole de la médecine. Il est invoqué dans le serment d'Hippocrate aux côtés de son père Apollon et de ses filles principales Hygie et Panacée.

<sup>6</sup> Au siècle de Périclès

[Nom de la société]

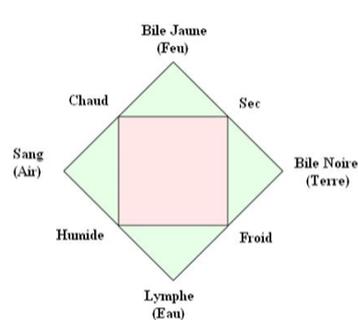
estiment que le Corpus hippocratique ne peut pas avoir été écrit par une seule personne. Dès l'antiquité, Galien cherchait à déterminer les textes authentiques provenant d'Hippocrate des autres, rédigés par ses disciples ou d'autres médecins.

Outre le célèbre serment d'Hippocrate, sur l'éthique de la pratique médicale, les autres textes significatifs et le plus souvent cités sont : "De la maladie sacrée", "Le pronostic", "Des airs, des eaux et des lieux", "Des épidémies I et III", "Aphorismes", "De l'ancienne médecine", "De la nature de l'Homme".

"De la maladie sacrée" est un texte emblématique opposant une approche rationaliste et naturaliste à l'approche magico-religieuse. Alors appelée « maladie sacrée », l'épilepsie était alors perçue comme une sanction divine pour une souillure indéterminée. L'auteur entend y démontrer que cette maladie n'est pas "plus divine ou plus sacrée" que n'importe quelle autre maladie :

*"L'épilepsie n'est pas une maladie plus sacrée que les autres, elle a une cause naturelle, et sa nature prétendument divine n'est due qu'à l'ignorance des hommes. Chaque maladie a sa propre nature, et provient de causes externes"<sup>7</sup>.*

Pour Hippocrate, le corps est composé de quatre humeurs (sang, pituite (phlegme ou lymph), bile jaune et bile noire (atrabile)), plus ou moins liées aux quatre qualités primordiales traditionnelles (chaud, froid, humide, sec) et à quatre tempéraments. La santé est l'équilibre de ces humeurs, la maladie est leur déséquilibre. Hippocrate a le souci de considérer l'homme dans son milieu. A ses yeux, le corps est un tout, les facteurs psychiques eux-mêmes ne sont négligés ni dans la pathogénèse ni dans la guérison<sup>8</sup>.



Humeurs	Éléments	Qualités	Tempéraments
Sang	Air	Chaud / Humide	Jovial, gai, chaleureux, sanguin
Pituite (lymphe)	Eau	Froid / Humide	Flegmatique, calme, imperturbable
Bile jaune	Feu	Chaud / Sec	Bilieux, colérique
Atrabile (Bile noire)	Terre	Froid / Sec	Atrabilaire, triste, chagrin

L'origine de la maladie est toujours naturelle. La complexion de l'individu, son âge, son type d'activité, son mode de vie, le prédisposent à telle ou telle maladie. Outre les traumatismes et les excès divers, la maladie survient à l'occasion soit d'un régime alimentaire inadéquat, soit d'une action externe, climatique au sens large ; par exemple le froid de l'hiver entraîne un excès de pituite, humeur froide, d'où des maladies comme le rhume où cette pituite s'écoule par le nez.

La thérapeutique d'Hippocrate est résumée par la formule : "*Contraria contrariis curantur*" littéralement "*Les contraires se guérissent par les contraires*". Les remèdes convenant le mieux à une affection sont ceux dont l'action est opposée à la persistance de la maladie : remèdes chauds ou froids, secs ou humides selon le cas. Ainsi, une maladie accompagnée de fièvre doit être traitée par une drogue rafraîchissante.

La guérison passe par le rétablissement du mélange des humeurs en un tout équilibré. Soit une première phase appelée « coction » (c'est-à-dire une cuisson de l'humeur excédentaire par la chaleur du corps, ce qui la neutralise), et une seconde phase qui évacue cet excédent neutralisé (écoulement, vomissement, etc.). Outre le climat lui-même (la chaleur de l'été guérit les maladies pituitaires de

<sup>7</sup> Hippocrate, de la maladie sacrée, les belles lettres, Paris (2003) ou traduction d'Emile Littré (1861), in [http://asklepios.chez.com/hippocrate/maladie\\_sacree.htm](http://asklepios.chez.com/hippocrate/maladie_sacree.htm).

<sup>8</sup> André Pichot, De la "natura medicatrix" à l'organisme en panne, 1995.

[Nom de la société]

l'hiver), les remèdes sont les bains (chauds ou froids, selon qu'il faut réchauffer ou refroidir le corps), les saignées (qui éliminent l'excès de sang), les cholagogues (qui éliminent l'excès de bile), les diurétiques (qui éliminent l'excès d'humidité), etc. L'essentiel est cependant le régime alimentaire, bien souvent la diète. Pour Hippocrate, la médecine est en effet le prolongement des efforts que les premiers hommes ont fait pour améliorer leur alimentation et se soustraire aux effets néfastes de la nourriture brute et crue que propose la nature.

Quelque soit le remède utilisé, le médecin hippocratique s'appuie toujours sur le fait que le malade possède en lui une certaine tendance à vivre. Tout autant qu'un déséquilibre des humeurs, la maladie est le combat que mène le corps pour retrouver la santé (la poursuite de celui mené quotidiennement contre les aliments qu'il faut assimiler et contre les conditions climatiques qu'il faut affronter). Le médecin doit accompagner ce combat, le faciliter et se garder de l'entraver. *"La nature est le médecin des maladies. La nature trouve pour elle-même les voies et moyens, non par intelligence. [...] La nature, sans instruction et sans savoir fait ce qu'il convient"*<sup>9</sup>.

Les moyens thérapeutiques extraits de ses divers livres ont permis d'établir une liste approximative des drogues utilisées et des formes pharmaceutiques sous lesquelles elles furent prescrites : le "Corpus Hippocraticum" comprend plus de 230 drogues, ainsi :

- Les animaux fournissaient les cantharides (insectes), la bile et la chair.
- Le règne minéral permettait de faire des préparations de cuivre et de sels variés.
- Le règne végétal utilisait de nombreuses espèces. Il n'existait pas de sudorifiques directs ; l'opium, la mandragore, la jusquiame, la belladone fournissaient les **narcotiques** ; l'absinthe et la petite centaurée, les **fébrifuges** ; l'asaret, l'hellébore blanc et l'hellébore d'Antycire, les **vomitifs** ; la mercuriale, l'élatérium, la coloquinte, la scammonée, les **purgatifs**, l'oignon, le poireau, le concombre, le fenouil, les **diurétiques**, etc.

Les formes d'administration étaient très diversifiées :

- Médicaments externes : fomentations, fumigations humides ou sèches, gargarismes, huiles et les onguents, cataplasmes.
- Médicaments internes : décoctions et infusions de plantes végétales dans lesquelles on délayait des poudres, jus de plantes, mélanges de vin, d'huile, de miel, de vinaigre ou d'autres liquides simples et composés, gommés, résines, poudres, le tout mêlé avec du miel et d'autres ingrédients.

Les médicaments internes pouvaient prendre des formes diverses : collyres, masses longues (analogues aux suppositoires et aux pessaires), trochisques (on dirait aujourd'hui pastilles, dragées, tablettes), éclegmes (médicaments mous à sucer et avaler lentement, type bâton de réglisse), etc.

Toutes ces préparations étaient faites par le médecin ou ses aides ; la pharmacie était encore confondue avec la médecine.

Après Hippocrate, des philosophes de premier ordre dans la lignée de Platon, inclurent la médecine dans les cursus de leurs études ; Cependant, Aristote et Théophraste, qui étudièrent surtout et respectivement les animaux et les plantes n'apportèrent que peu à la pharmacologie. Après la conquête de l'Égypte par Alexandre, c'est l'école médicale d'Alexandrie, à la cour des Ptolémées qui prit une relative importance

Alexandrie, sous le règne des Ptolémées, était devenue un centre important de science en même temps que de commerce. Les productions de l'Inde, celles de l'Éthiopie y passaient en abondance.

<sup>9</sup> Hippocrate, « Epidémies », 6e livre, 5e section, Œuvres complètes, t. V, p.315.

[Nom de la société]

Les perles de Ceylan, le sucre encore grossier de l'Inde, les aromates du pays de Saba (Yémen) y étaient connus. Le développement médical et pharmaceutique ne fut cependant pas novateur en rapport avec ces circonstances favorables. Toutefois, c'est à ce moment que se fait une séparation entre les diverses branches de la médecine : chirurgie, pharmaceutique et médecine proprement dite. Cette division du travail donna aux diverses branches, et en particulier à la pharmacologie, une nouvelle impulsion qu'accrut encore l'influence de l'école empirique. Cette école proposait de s'en tenir à l'expérience ; Elle posait comme base de la nouvelle méthode l'étude expérimentale des médicaments ; mais elle eut la fâcheuse idée d'associer plusieurs de ces substances, comptant très naïvement que chaque symptôme de la maladie trouverait dans la masse son médicament approprié. Tel fut le point de départ de la polypharmacie et des remèdes compliqués, antidotes et électuaires qui envahirent la médecine.

### 1.3.2 ROME, DIOSCORIDE ET GALIEN

L'art de guérir romain a subi l'influence de la civilisation grecque. Considéré comme un art manuel et non comme un art noble comme la politique, la justice, il fut exercé surtout par des Grecs. Rome était attardée au point de vue médical. Les médecins y étaient à peine connus pendant la République (450 av. JC. – 31 av. JC. (Bataille d'Actium, opposant Octave à Marc Antoine)), les médications y étaient des plus simples, quelques moyens diététiques, quelques plantes rustiques : le chou, l'ail, l'oignon étaient le fonds de la méthode populaire. Des esclaves peu estimés ou des affranchis grecs représentaient seuls l'art de guérir. Ils pénétrèrent cependant peu à peu et se firent une situation.

Archangatos (grec), fonde à Rome au 2<sup>ème</sup> siècles av. JC, une boutique qui sert à la fois de pharmacie, de cabinet de consultation et d'hôpital. Asclépiade de Bithynie (grec, vers 124 av. JC.) est l'un des premiers à introduire la médecine grecque dans le monde romain. Il rédige son Cycle thérapeutique dans lequel il préconise des thérapeutiques douces à l'exemple d'Hippocrate. Pour les affections cutanées et oculaires, il recommande des formules à base de bile et de foie d'animaux (riches en vitamine A). Asclépiade subit l'influence des théories atomistes de Démocrite et d'Epicure, selon lesquelles, l'organisme vivant est un agrégat de molécules séparées par des pores dans lesquels se déplacent sang et humeurs. Une modification de la taille des uns ou des autres entraîne la maladie. Thémison de Laodicée (disciple d'Asclépiade) reprenant cette théorie, range les maladies en deux groupes, celles où les pores sont relâchés et celles où les pores sont resserrés. Lors des maladies chroniques, pour vider les pores, il préconise abstinence et saignées.

Plus tard des médecins d'origine latine apportèrent leurs contributions :

- Celsus cite dans le "De re medicinales" (25 ap. JC) des remèdes qui arrêtent l'écoulement du sang (vinaigre, encens, alun, vitriol), ceux qui cicatrisent les blessures (myrrhe, toile d'araignée), ceux qui ont des vertus détersives (raifort, poireau), corrosives (noix de galle, alun, fiel). Pour les inflammations des yeux, il propose l'addition dans les collyres, de blanc d'œuf (ce dernier est riche en lysozyme aux propriétés antivirales.) Il préconise saignées, cataplasmes, lavements, purgatifs, vomitifs. A sa mort, en dernier hommage, il est enseveli dans la bibliothèque d'Ephèse.
- Largus rédige une pharmacopée vers 45 ap. JC.
- Pline l'Ancien rédige "Histoire Naturelle", peu de temps avant sa mort (79 ap. JC). Il cite l'Ephédra pour soigner la toux et l'asthme.

Parmi les plus connus des médecins de l'époque romaine, tous deux natifs d'Asie Mineure figurent Dioscoride et Galien.

Dioscoride, né en Cilicie (sud de la Turquie) en 109. Chirurgien dans l'armée de Néron, il voyagea beaucoup : Italie, Gaule, Espagne, Afrique du Nord, et amassa des connaissances botaniques

[Nom de la société]

rédigea un traité "Materia Medica" (Matière Médicale) en 5 livres (800 substances décrites, à majorité végétales). Pour les **519 espèces de plantes**, il donne le nom, les synonymes, l'origine et la variété la plus utile, la description, le mode de récolte et de préparation, les applications thérapeutiques. Dans cet ouvrage, les règnes animal et minéral sont également abordés.

**Dioscoride est considéré comme le père de la Pharmacognosie** (connaissance des drogues).

Le succès exceptionnel de ce travail au cours de tant de siècles tient au caractère encyclopédique de l'œuvre et au rationalisme marqué de l'analyse.

Mais celui qui domine toute cette période **Galien** (131-201 ou 216). Ses vues générales sur la médecine l'amènent à une étude attentive des médicaments et poursuivent les travaux d'Hippocrate. Il reprend en la développant la conception humorale qui avait été abandonnée et s'oppose à Asclépiade,



Le médecin grec Hippocrate le Grand (vers 460 avant JC-vers 370 avant JC) représenté avec Galien (129/131-201/216 après JC), Fresque décorant la crypte de la chapelle Anagni, Cathédrale, Frosinone Italie • Crédits : ©Luisa Ricciarini/Leemage - AFP

l'Atomiste. Le corps humain est formé des quatre éléments : le feu, l'eau, l'air et la terre, dont les qualités sont le chaud, le froid, le sec et l'humide. Ces mêmes qualités existent dans les médicaments, et c'est pourquoi leur emploi peut ramener l'équilibre rompu dans le corps par la maladie. Ces qualités premières ont plusieurs degrés : ainsi la chicorée est froide au premier degré, le poivre chaud au quatrième. Sans entrer dans des détails, il est facile de reconnaître dans cette classification celle qui a dominé la pharmacologie jusqu'au 18<sup>ème</sup> siècle, persistant après même que les théories médicales de l'auteur étaient abandonnées. Galien était très amateur de pharmacologie ; il réunissait tout ce que ses prédécesseurs avaient écrit ; il recueillait en outre et achetait souvent fort cher des recettes de préparations pharmaceutiques. Quoiqu'il simplifiât souvent les

médicaments composés empruntés à d'autres auteurs, il lui arrivait d'user lui-même de médicaments fort complexes, et il contribua certainement à la polypharmacie qui se développera plus tard de plus en plus sous l'influence des médecins arabes. Il a composé une pharmacopée appelée de son nom, **Galénique**, avec de nombreuses présentations de médicaments (formes galéniques). Il divise les remèdes en simples dont l'action est élémentaire (apportant le froid, le chaud etc.), spécifiques ou toxiques et combinés dont l'action est à la fois élémentaire et spécifique (les narcotiques qui donnent froid et endorment).

La "**pharmacie galénique**" est une partie essentielle de l'art pharmaceutique puisqu'elle concerne la mise en forme du médicament à partir des matières premières (fournies par les laboratoires ou plus ou moins directement par la nature).

### 1.3.3 DU 2<sup>EME</sup> SIECLE A LA CHUTE DE L'EMPIRE ROMAIN

L'art médical est à nouveau contaminé par les pratiques magiques et la sorcellerie. Avec le christianisme, une nouvelle période de mysticisme s'installe à Rome où l'on invoque plutôt les saints que les médecins contre les grandes épidémies.

C'est à cette époque que les pharmaciens doivent leurs saints patrons ; Côme et Damien, frères jumeaux, vivant à Egée en Cilicie, au 3<sup>ème</sup> siècle, exercèrent l'art de la médecine "avec l'aide de la foi" et en refusant toute rémunération. Exécutés par Dioclétien vers 303 - 310, leur culte se répand tant en Orient qu'en Occident, à Rome... Les attributs des saints Côme et Damien représentent l'urinal, le pot à onguents ou à médicaments.

Puis avec l'effondrement de l'empire romain, l'anarchie et la décadence s'installent en Occident. Les traditions et les savoir médicaux seront sauvés car ils trouveront asile dans les couvents de l'ancien empire.

[Nom de la société]

Les idées de Galien vont cependant régner sur le Monde médical pendant plus d'un millénaire et demi. Elles seront transmises aux savants arabes par les chrétiens nestoriens, qui les ont adoptés, conservés et développés, maintenues jusqu'au Moyen Age et les exporteront lors des conquêtes de l'Islam. Elles reviendront en occident par l'école de Salerne avec Constantin l'Africain au 11<sup>ème</sup> siècle, puis plus tard les traducteurs de Tolède : Gérard de Crémone et Marc de Tolède.

La contestation ne viendra qu'au 16<sup>ème</sup> siècle avec Paracelse.

## 1.4 Le temps des monastères

C'est sous l'impulsion de Cassiodore (vers 485 – vers 580), homme d'état et écrivain romain réfugié dans un monastère, que la pratique de la médecine et de la pharmacie s'est développée dans les monastères. Féru des œuvres d'Hippocrate, de Dioscoride et de Galien par ses écrits, il invita les moines à en prendre connaissance et à les recopier. Il provoqua ainsi un important mouvement de traduction et de copie des œuvres de l'Antiquité, parmi lesquelles les œuvres sur l'art de guérir qui furent ainsi transmises au monde moderne.

Il est considéré comme le "conservateur des livres de l'Antiquité latine" qu'il sauva de la destruction.

Cassiodore conseilla aussi aux moines d'apprendre à reconnaître les plantes médicinales, à les cultiver, à préparer les médicaments. Ses conseils furent suivis avec zèle, et les religieux furent tout naturellement conduits à exercer la médecine. Une médecine d'ailleurs plus valable que celle de leur "confrères laïcs" dont la science était très rudimentaire.

Pendant plusieurs siècles la médecine et la pharmacie ont été principalement entre les mains du "clergé régulier" et se pratiquaient dans les monastères. Chaque monastère avait un jardin pour la culture des plantes médicinales et cultivait au moins seize simples, jugés de première nécessité, parmi lesquels : le lys, la sauge, la rose, la lunaire, le cresson, le fenouil, la menthe, le fenugrec, la sarriette, la rue, le pouliot, la tanaïs et la livèche. Les moines conservaient les médicaments dans une pièce ou une armoire dont le responsable était le moine "apothicaire" (*Apo ... thèque – j'ai mis à part*).

Vers 795, un édit de Charlemagne établit la liste des 71 espèces de plantes à cultiver dans les jardins royaux, liste qui donne une idée des espèces cultivées à cette époque en Europe ; liste d'une étonnante pauvreté eu égard aux connaissances acquises avant l'effondrement de l'empire romain, liste qui ne prenait pas encore en compte les apports de l'orient.

A cette époque, l'autorité ecclésiastique s'évertua à limiter l'intervention des moines dans le domaine thérapeutique pour privilégier leur mission spirituelle. Au 11<sup>ème</sup> siècle, Saint Bernard, fondateur de l'ordre de Cîteaux défendait aux moines d'étudier les ouvrages médicaux et d'utiliser des remèdes. Les papes s'évertuèrent aussi à limiter l'exercice de la médecine et de la pharmacie dans les couvents.

Le mot "apothicaire" apparaît d'ailleurs, pour la première fois dans cette ordonnance de Pelage II au 6<sup>ème</sup> siècle : "*ut clericii apothecarii non ordinentur ...*", (*l'apothicaire ne peut-être ordonné cleric*).

## 2 LE MONDE MUSULMAN (622 (HEGIRE) – 1258 PRISE DE BAGDAD PAR LES MONGOLS)

Assoupies en Occident la médecine et la pharmacie connaissent une époque très brillante chez les Arabes.

À la suite de l'hérésie du moine Nestorius (patriarche de Constantinople qui ne croit pas en l'immatérialité du Christ) au 5<sup>ème</sup> siècle (428), lui-même et ses adeptes furent expulsés de leur couvent.

[Nom de la société]

Edesse = Urfa, Turquie) et se réfugièrent en Perse (Iran) où cette communauté religieuse qui avait assimilé les connaissances médicales de l'Antiquité fonda une école de médecine.

A l'avènement de l'Islam, au VII<sup>e</sup> siècle, le prophète Mohamed, tout en propageant la religion musulmane, organise la vie de tous les jours : il s'intéresse aussi à la médecine et à la santé de la population. Il adressait les malades à Al Hareth Ibn Kilda, premier médecin de l'Islam. Les Hadiths du prophète Mohamed contiennent de nombreux conseils de médecine et d'hygiène. Ils sont regroupés dans un recueil toujours relu, appelé : "*Al Tibb Anabaoui*" ou "*la médecine prophétique*".

Mohamed a été le premier à suggérer la nature contagieuse de la peste, et de la gale et à recommander la nécessité des soins médicaux, selon plusieurs Hadiths, tel que : "*Faites usage des traitements médicaux, car Dieu n'a créé aucune maladie sans prévoir un remède pour elle*".

Les connaissances médicales de l'Antiquité furent ainsi transmises aux peuples arabes, qui connurent leurs premiers médecins. En quelques années, 7 ans, les musulmans sont parvenus à transposer la culture grecque dans la langue arabe. Ces médecins, au cours des grandes conquêtes arabes assimilèrent aussi par l'intermédiaire de la Perse, les connaissances médicales des civilisations indiennes, assyriennes et juives.

Non seulement les Arabes furent de précieux intermédiaires dans la transmission du savoir médical et pharmaceutique, mais ils furent aussi des innovateurs en y apportant une riche contribution personnelle par leur champ d'action qui s'étendait jusqu'à la Chine, l'Asie du Sud-Est, l'Inde et l'Afrique.

L'esprit de conquête de l'Islam poussa les Arabes à envahir également la majeure partie de l'ancien monde romain dont l'Espagne et le sud de la France. L'installation des Arabes dans ces régions facilita la transmission à l'Occident de la science médicale et pharmaceutique dont il avait recueilli et amplifié l'héritage.

Ils inventèrent l'alambic et la distillation de l'alcool et de l'acide acétique. Ils inventèrent des formes pharmaceutiques nouvelles dont les eaux de vie, les sirops, les élixirs, les juleps (potion à base de gomme) et les loochs (potion émulsive). Ils trouvent les premières espèces minérales chimiquement définies dont les sels et les oxydes de mercure, l'acide nitrique et chlorhydrique.

La médecine et la pharmacie sont représentées à cette époque par les grandes écoles de médecine :

- Les écoles perses avec Rhazès, Avicenne et Haly Abbas.
- Les écoles d'Andalousie avec Abulcassis, Avenzoar et Averroès.
- L'école du Caire illustrée par Ibn al Nafis et Ibn Abi Usaybia.

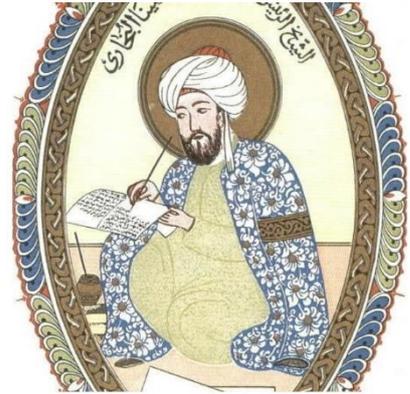
Parmi les plus représentatifs, se dégage Avicenne (Abu Ali ibn Sinâ, 980-1037), et Averroès (Ibn Rochd de Cordoue, 1126 – 1198).

Avicenne est médecin, philosophe et érudit, né à Afchana près de Boukhara (Ouzbekistan). Son père est un iranophone de Balkh, fonctionnaire des finances du souverain samanide Nuh ibn Mansur (976 – 997). Autodidacte, il aborde seul l'étude des mathématiques, de la physique, de la logique et de la théologie spéculative. Il s'adonne à 16 ans à la médecine sous la direction d'un médecin chrétien : Isa ibn Yahya.

[Nom de la société]

A 18 ans, il guérit le souverain de Boukhara d'un ulcère. En remerciement, celui-ci lui ouvre sa bibliothèque où Avicenne mémorise la totalité des livres utiles à la composition de son œuvre. A 22 ans, il se rend au Khorezm, puis s'installe près de Balkh, où il rencontre son disciple, Abu Obaïd el-Djouzdjani et son protecteur, Abu Muhammad Chirazi.

Il commence alors la rédaction de son œuvre médicale majeure "Le Canon". Cet ouvrage sera traduit en latin jusqu' à une date avancée du Moyen Age, et restera en usage à Montpellier jusqu'en 1650. Le canon d'Avicenne en est à sa troisième édition lorsque le premier ouvrage de Galien paraît sous forme de livre. A l'âge de 34 ans, il se rend auprès du souverain des buyides : Madj el Dawla, puis à Hamadan, pour soigner un autre bouyides (dynastie perse), Chams ad-Dawla, qui le nomme vizir. Il commence son traité sur la philosophie d'Aristote dans un ouvrage majeur : le "Kitâb al-shifa". La fin de sa carrière est marquée par des revers politiques. Avicenne meurt d'épuisement à Hamadan à 58 ans.



Marche avec des sandales jusqu'à ce que la sagesse te procure des souliers  
Avicenne

Parmi ses découvertes, citons la circulation du sang, le rôle du pouls, les méthodes contraceptives. Développant les acquis d'Hippocrate et de Galien, la philosophie d'Aristote et de Platon son "Canon"<sup>10</sup>, composé de 5 livres sera la base de la médecine européenne du 12<sup>ème</sup> au 17<sup>ème</sup> siècle. Avicenne a composé 456 ouvrages en arabe et 23 en persan, dont 40 ouvrages de médecine, 185 sur la philosophie, la logique et la théologie, 30 sur l'astronomie et les sciences naturelles, 3 en musicologie. 160 sont parvenus jusqu'à nous.

Averroès est un philosophe, théologien, juriste et médecin musulman andalou de langue arabe du 12<sup>ème</sup> siècle. Son œuvre a une grande importance en Europe occidentale, où il a influencé les philosophes médiévaux aristotéliens latins et juifs. En 1161, il écrit le livre des "Généralités sur la médecine", alors qu'il n'a que 35 ans, œuvre qu'il achève en 1166 avec son encyclopédie médicale portant le titre de "Colliget", traduction en latin de son nom original "Kitab al-kulliyat fil-tibb", "Livre de médecine universelle", qui fut enseigné jusqu'au 18<sup>ème</sup> siècle.

Le prêtre-pharmacien galéniste Cohen El Attar écrit le "Manuel de l'Officine", qui rapporte la vie professionnelle des apothicaires, quelques règles déontologiques, des recommandations sur la récolte et la conservation des simples, ainsi que sur la préparation des médicaments. Pour Cohen El Attar, "la pharmacie, l'art des drogues et des boissons, est la plus noble des sciences de la médecine". Ibn al-Baytar, originaire de Malaga, dans le Royaume de Grenade décrit dans le « Corps des Simples plus de 1400 matières premières dont trois cents (ambre, musc, girofle...) sont mentionnées pour la première fois.

Les apports arabes sont repris en Occident lorsque les croisades ouvrent l'Europe à l'influence arabe. Les Croisades verront éclore des ordres de moines chevaliers, les Hospitaliers (reconnus en 1113), les Templiers (reconnus en 1128) et les Chevaliers Teutoniques (Hospitaliers de langue germanique reconnus en 1199). Les Hospitaliers ouvriront des hospices dans de nombreuses villes. Ils sont plus connus sous le nom de Chevaliers de Rhodes ou Chevaliers de Malte. Sur l'île de Rhodes, on peut encore apercevoir le Nouvel Hôpital dans lequel l'on prodiguait soins aux malades et secours aux malheureux. Le Grand Hospitalier, ou "*magnus hospitalarius*" en était le responsable. Le bâtiment disposait notamment d'une Pharmacie et d'un Pharmacien.

<sup>10</sup> Canon = règle, principe de base.

[Nom de la société]

## 3 DU MOYEN AGE A LA RENAISSANCE, (11<sup>EME</sup>-16<sup>EME</sup> SIECLE)

### 3.1 La séparation entre médecine et pharmacie

Au XI<sup>e</sup> siècle, c'est à Salerne (sud de Naples, Italie), "première université d'Occident" que s'opérera la synthèse des courants médico-pharmaceutiques grec, latin et arabe.

**C'est de l'époque de Salerne (1076) que date la séparation entre médecine et pharmacie.**

Dès l'origine, l'acte pharmaceutique peut être distingué de l'acte médical. Toutefois ces deux activités ont été longtemps exercées par le même individu éventuellement entouré d'aides travaillant sous ses ordres : il n'y avait donc pas de séparation réelle entre médecine et pharmacie. Le médecin-pharmacien ... avec ses aides et ses fournisseurs deviendra

- Le médecin avec ses aides (chirurgien-barbier).
- Le pharmacien avec ses fournisseurs.

La séparation se marque quand le diagnostic, la prescription et la surveillance du traitement sont uniquement pratiqués par le médecin et que l'élaboration du médicament est uniquement réalisée par le pharmacien.

Cette séparation s'est faite progressivement pour répondre aux impératifs suivants :

- Matériellement, le médecin ne peut effectuer tous les travaux que nécessite la préparation du médicament.
- Intellectuellement, il ne lui est plus possible d'avoir la connaissance de toutes les drogues, de leur production, de leur conservation et de toutes les techniques de préparation dans un arsenal "thérapeutique" qui a souvent été complexe.

**En 1258, St Louis (Louis IX) donne à la pharmacie son authentique acte de naissance en créant le statut d'apothicaires dont l'apanage est la préparation et la vente des médicaments.** Elle s'organise en deux corporations : les "*stationarii*" ou revendeurs de drogues, et les "*confectionarii*" capables d'exécuter une ordonnance et ancêtres du pharmacien actuel.

La société féodale en pleine mutations sociales crée et développe des "corporations" qui sont des associations où les marchands et les artisans de certains métiers (dits métiers jurés) prennent l'habitude de se regrouper. Ces associations ou "communautés" se donnent pour rôle de :

- Garantir la qualité du travail et des marchandises.
- Donner à leurs membres une solide formation professionnelle.
- Veiller à la défense de leurs membres (conditions de travail, rémunérations, ...).
- Développer un esprit d'entraide et de protéger leur famille.

Dès lors, des communautés d'apothicaires seront créées. Les premiers statuts s'établirent dans le midi de la France en Arles, en Avignon et à Montpellier. En Italie, la première réglementation du métier d'apothicaire est due à Frédéric II, avec ses "*Constitutions de Melfi ou Liber augustalis*" de 1231. Durant plus de cinq siècles<sup>11</sup>, la pharmacie va évoluer sous régime corporatif.

Cette période nous laisse de nombreux documents historiques sur l'organisation de la profession concernant par exemple :

- Les statuts de communautés d'apothicaires.

<sup>11</sup> Les corporations furent abolies en France lors de la révolution.

[Nom de la société]

- La réglementation de la profession (dont certains encore en vigueur aujourd'hui comme l'inspection des pharmacies).
- Des textes des jugements opposant les apothicaires à d'autres corporations, aux charlatans, aux médecins voire aux religieux qui poursuivent leur exercice au sein des couvents.
- Des textes décrivant les formations et les épreuves à réussir pour devenir apothicaire, (Apprentissage puis compagnonnage auprès d'un « maître apothicaire »).

A travers l'encadrement réglementaire, se profile l'émergence de la sécurité sanitaire, par la surveillance des apothicaires :

- Le remède soigne mais peut être également poison.
- La falsification des remèdes est un risque.

Le plus ancien texte concernant le statut des apothicaires est celui de Paris rédigé en 1268, à la demande de St Louis.

### **3.2 Les relations des apothicaires et des médecins**

Généralement, les rapports au quotidien avec les médecins ont été bons malgré quelques empiétements dans la répartition du rôle de chacun.

Les véritables causes de friction étaient d'un autre ordre : pour les médecins, la pharmacie était un art inférieur et les apothicaires des auxiliaires qu'ils devaient tenir en tutelle, ce qui se manifestait par leur présence aux examens et leur participation aux inspections.

En fait la médecine était un art encore très empirique et fortement empêtré dans les conceptions philosophiques et religieuses de l'époque.

L'art médical, art supérieur, toujours teinté de religion, s'occupait de la vie, phénomène tout à fait mystérieux en ce temps et relevant de forces surnaturelles ou de Dieu. Le prestige du médecin avait quelque chose de sacré et était fort proche du prestige des religieux. Parmi les autorités de la Faculté de médecine, il y avait des ecclésiastiques de haut rang.

Par contre, l'art pharmaceutique qui s'occupait essentiellement de drogues issues du monde végétal minéral, ou animal n'était pas empreint de ce caractère sacré. Il avait peut-être moins de gloire, mais avait l'avantage de travailler dans le concret d'une matière où l'investigation n'était pas soumise à des préceptes religieux. C'est sans doute ce qui lui permit de passer beaucoup plus rapidement de l'empirisme à des méthodes de plus en plus proches de nos concepts scientifiques d'aujourd'hui.

Toutefois, il en est résulté cette sorte de dépendance de la pharmacie vis à vis de la médecine dont elle ne s'est dégagée qu'avec le temps et la rationalisation progressive de ses techniques propres.

### **3.3 Les débuts d'un enseignement théorique**

Dès le 15<sup>ème</sup> siècle, les communautés d'apothicaires ont voulu avoir accès ou créer elles-mêmes des enseignements théoriques, magistraux (donnés par des maîtres reconnus en la matière) et collectifs pour la formation de leurs nouveaux membres.

Ils trouvèrent dans cet effort une opposition presque constante de la Faculté de médecine, seule habilitée à dispenser officiellement des cours théoriques magistraux en public. La Faculté estimait que les cours magistraux étaient inutiles pour les apothicaires. Ceux-ci faisaient en effet partie des métiers et étaient considérés comme des manuels faisant œuvre manuelle et n'avaient en ce sens pas besoin d'études théoriques. Elles étaient le privilège des médecins, qui œuvraient dans des sphères intellectuelles voire surnaturelles.

[Nom de la société]

En même temps, la Faculté, spécialement celle de Paris, défendait à ses médecins "de faire œuvre manuelle", ce qui leur interdisait aussi bien l'usage du mortier, réservé aux apothicaires, que l'usage du rasoir réservé aux chirurgiens-barbiers. D'ailleurs le médecin ne pouvait pratiquement pas toucher le malade, ni pratiquer la moindre intervention lui-même.

Malgré cette opposition, certaines tentatives de création d'un enseignement théorique, collectif mais "privé" pour les apothicaires réussirent dans quelques villes sous l'impulsion de quelques apothicaires renommés.

A Montpellier, à partir de 1500, l'enseignement pratique des apothicaires est complété par des cours théoriques qui furent d'abord privés c'est-à-dire donnés dans des maisons d'apothicaires où se réunissaient les apprentis. Ces cours furent ensuite rendus publics par un arrêt en 1530. Ainsi furent progressivement créés des cours de botanique, par Bernhardin de Ranc, apothicaire, premier professeur connu, d'anatomie, de pharmacie et chirurgie, de chimie (en 1675, à l'instigation de Louis XIV). Ces cours seront maintenus jusqu'à la révolution.

A Paris, dans le domaine de la botanique, une initiative revient à un maître apothicaire, Nicolas Houel ; celui-ci, voulant consacrer sa fortune à une œuvre charitable, avait obtenu en 1576, l'autorisation de fonder un "établissement" pour instruire les orphelins dans "l'art d'apothicairerie" et de préparer des médicaments pour les malades démunis. Cet établissement s'installa dans un hôpital d'un faubourg de Paris près duquel se trouvait un terrain vague. C'est là que Nicolas Houel créa un jardin des "simples". Dans ce jardin, la "terre d'Alez"<sup>12</sup>, les étudiants apothicaires venaient étudier la botanique avec des catalogues énumérant les plantes qui s'y trouvaient. Ils y rencontraient les 12 maîtres qui leur faisaient partager leur expérience et peu à peu, malgré l'opposition de la Faculté, s'instaurèrent ainsi des cours magistraux de botanique dans des bâtiments construits par la communauté. Ce jardin des simples est à l'origine de la Faculté de pharmacie de Paris.

Il est donc évident que les communautés avaient l'ambition d'organiser un enseignement magistral pour la formation de leurs élèves et de confier cet enseignement à des apothicaires. Ces tentatives se heurtèrent à toutes sortes de difficultés, mais elles furent cependant à l'origine de l'enseignement pharmaceutique officiel.

### 3.4 Les moyens thérapeutiques

De la pharmacopée de l'époque se dégage une variété d'ingrédients et une multiplicité de formes galéniques aux compositions mal définies, et imprécise principalement en raison de l'absence d'unité de mesure (poids, volume) uniformément reconnues. Le manque de reproductibilité et de fiabilité des manuscrits de recettes thérapeutiques durera jusqu'au développement de l'imprimerie.

<sup>12</sup> La "terre d'Alez", était située le long de la Bièvre site du futur Jardin royal des plantes médicinales (actuellement le Jardin des plantes, siège du Muséum national d'histoire naturelle).

**Simple, produits animaux et minéraux à usage thérapeutique - Moyen Age & Renaissance**

	<i>Catégorie</i>	<i>Exemples</i>	<i>Indications thérapeutiques</i>
<b>Ingrédients</b>	<b>Les simples : origine locale</b>	Gousse d'ail, racine de guimauve, racine de belladone, racine de valériane, rhizome d'hellébore noire, écorce de bourdaine, feuille de digitale, feuille de sauge, feuille de thym, fleur de pavot, fleur de passiflore, etc.	Analgésique, antiseptique, antispasmodique, astringent, calmant, carminatif, cicatrisant, cholagogue, diurétique, émétique, émollient, expectorant, fébrifuge, fortifiant, purgatif, somnifère, tonique, vermifuge, etc.
	<b>Les simples : origine exotique</b>	Fruit de benjoin, écorce de cannelle, écorce de gaïac, clou de girofle, myrrhe, racine de salsepareille, écorce de quinquina, racine d'ipécacuanha (ipéca), thé, etc.	
	<b>Origine animale</b>	Axonge, sang, os, foie, intestin, fiente, musc, testicules, cornes, etc.	
	<b>Origine minérale</b>	Pierres précieuses (topaze, émeraude, saphir, or), (à partir du XVI <sup>e</sup> siècle) céruse et litharge (sels de plomb), antimoine, sels de mercure	
<b>Formes pharmaceutiques</b>	<b>Usage interne</b>	Vin, breuvage, chocolat Infusion, tisane, bouillon, potion, sirop, électuaire Poudre, pilule, tablette	
	<b>Usage externe</b>	Cataplasme, emplâtre, liniment, collyre, gargarisme Lavement, suppositoire, pessaire, huile	

Les moyens thérapeutiques généralement peu efficaces sont tempérés par quelques remèdes actifs disponibles, mais mal utilisés. Avec la découverte des Amériques de nouveaux produits viendront compléter la pharmacopée existante, comme par exemple :

- Le quinquina, importée de la médecine traditionnelle précolombienne par les Jésuites, introduit en Europe au 16<sup>ème</sup> siècle, et qui ne s'imposera en France comme remède efficace contre les fièvres palustres que tardivement.
- L'ipécacuanha : Découverte lors des expéditions de C. Colomb, la racine d'ipéca fut importée en Europe du Matto Grosso brésilien pour son indication dans la dysenterie (amibe) et comme émétique et évacuateur.

L'impuissance thérapeutique et le peu d'efficacité des remèdes sont illustrés par la thériaque et ses différentes variantes. Cette composition à visée polyvalente s'appuyait sur le concept ancien de "polypharmacie", se définissait comme une panacée et, devenue un succès commercial, fut l'objet de contrefaçons et de falsifications. A l'origine la thériaque est un contrepoison rapporté à Rome par Pompée, puis complété par le médecin de Néron, Andromaque, inspiré lui-même par Mithridate<sup>13</sup>. La thériaque figurait encore dans le Codex de 1884, mais elle ne sera plus retenue dans l'édition de 1908. Faite d'abord pour lutter contre les poisons, la thériaque devint rapidement une véritable panacée à laquelle on a attribué d'innombrables vertus pour soigner :

- Les maladies contagieuses et épidémiques dont la peste.
- Les fièvres malignes et pestilentielles.
- La rougeole et la petite vérole.
- Les situations où il est nécessaire d'exciter les sueurs abondantes et de donner lieu à beaucoup de transpiration etc.

<sup>13</sup> Mithridate IV (roi du Pont, 1<sup>er</sup> siècle av. J.C.) obsédé par les conspirations de son entourage a étudié des plantes vénéneuses contre lesquelles, à force d'expérimentations sur lui-même, il s'est immunisé ; d'où le terme de mithridatisation. Vaincu par Pompée, il voulut s'empoisonner, mais accoutumé au poison, il n'y parvint pas et dut se faire tuer par un de ses gardes.

[Nom de la société]

Sa particularité est de toujours comprendre quatre ingrédients indispensables : la chair de vipère sous forme trochisques, le castoréum (sécrétion huileuse et odorante produite par des glandes spécifiques du castor), l'opium sous forme poudre fine, le miel à l'origine de sa consistance molle.

### 3.5 Pharmacie et alchimie.

Au titre des moyens thérapeutiques utilisés à cette époque, l'alchimie tient une place particulière : cette science occulte est née de la fusion de techniques chimiques gardées secrètes et de spéculations mystiques. Des pensées et pratiques alchimistes sont très ancienne et connue dès le 4<sup>ème</sup> siècle avant notre ère en Chine. L'alchimie occidentale, quant à elle, commence dans l'Égypte gréco-romaine au début de notre ère, puis dans le monde arabo-musulman, d'où elle se transmet au Moyen Âge à l'Occident latin, où elle se développe à la Renaissance et jusqu'au début de l'époque moderne. Jusqu'à la fin du 17<sup>ème</sup> siècle les mots alchimie et chimie sont synonymes et utilisés indifféremment.

L'un des objectifs de l'alchimie est le grand œuvre, c'est-à-dire la réalisation de la pierre philosophale permettant la transmutation des métaux, principalement des métaux "vils", comme le plomb, en métaux nobles comme l'argent ou l'or. Un autre objectif classique de l'alchimie est la recherche de la panacée (médecine universelle) et la prolongation de la vie via un élixir de longue vie.

L'alchimie est une pratique courante des apothicaires et des chirurgiens qui va s'opposer à la médecine galénique. L'alchimie, qui n'est pas une science, va léguer deux apports essentiels :

- La pratique de l'expérimentation pour montrer mais pas encore pour démontrer et vérifier.
- La banalisation de l'usage du laboratoire ainsi que le développement de nombreux instruments qui seront ensuite utilisés en chimie et en pharmacie. C'est dans le laboratoire des alchimistes que vont être développés, empiriquement et artisanalement, des instruments que l'on retrouvera plus tard utilisés couramment par la chimie pharmaceutique

On a pu ainsi dire que : "*L'alchimie est la seule pratique parareligieuse ayant enrichi véritablement notre connaissance du réel*"<sup>14</sup>. On doit notamment à l'alchimie :

- L'invention du bain-marie, qui permet d'obtenir une température constante et modérée.
- La découverte de divers corps chimiques : des acides citrique, acétique, tartrique, sulfurique, muriatique et nitrique.
- La préparation de la potasse, du bicarbonate de potassium, etc.

Arnaud de Villeneuve, (1240 – 1311), médecin valencien, artisan de la réappropriation par les Européens de la médecine savante gréco-romaine, compose le premier de l'alcool, et s'aperçoit même que cet alcool peut retenir quelques-uns des principes odorants et sapides des végétaux qui y macèrent, d'où sont venues les diverses eaux spiritueuses employées en médecine et pour la cosmétique. Sa riche personnalité et son œuvre multiple ont fait l'objet d'une récupération faisant du médecin catalan l'une des principales figures de l'alchimie occidentale. À la fin de sa vie, il se lamentait amèrement de la réputation de nécromancien qu'on lui faisait et en voyait l'origine dans une volonté extérieure de discréditer son œuvre spirituelle jugée dissidente.

En 1352, Jean de Roquetaillade introduit de la notion de quintessence, obtenue par distillations successives de l'aqua ardens (l'alcool) ; cette idée d'un principe actif sera essentielle dans l'histoire de la pharmacie.

Paracelse (1494 – 1541) est un pionnier de l'utilisation en médecine des produits chimiques et des minéraux. Toutes ces substances inorganiques, potentiellement très toxiques, étaient utilisées en

<sup>14</sup> J. Bergier, *L'alchimie, science et sagesse, Encyclopédie Planète, s.d., p. 219.*

[Nom de la société]

usage externe. Paracelse reconnaît la supériorité de l'usage interne de remèdes chimiques, à condition de contrôler strictement leur usage et de n'utiliser que des doses modérées et sous une forme détoxifiée :

" *Toutes les choses sont poison, et rien n'est sans poison ; seule la dose fait qu'une chose n'est pas poison*"

C'est ainsi qu'il a exploré les possibilités ouvertes à la thérapeutique par la préparation chimique de nouveaux remèdes extraits de plantes et de minéraux, en usage externe et interne. Il préconisera le mercure contre la syphilis, l'arsenic contre le choléra, le laudanum comme anti douleur.

Paracelse infère les propriétés thérapeutiques des plantes de leur aspect extérieur. Il s'intéresse aux similitudes entre les parties des plantes et celles du corps humain, ou entre les affections frappant les plantes et l'homme. Il développe ainsi la théorie de la "*signatura plantarum*" (théorie de la signature des plantes) de fondée sur l'analogie entre l'aspect des plantes et les maladies qu'elles soignent : la chélidoine au sang (latex) jaune sert contre la jaunisse. Le monde végétal est un système de signes visuels permettant aux médecins de s'orienter vers les remèdes.

Contrairement au théorie de Galien, Paracelse récuse la théorie des humeurs. Pour lui, chaque maladie est due à un agent ou à une cause spécifique ; son approche est plutôt réductionniste. **La maladie ne résulte pas d'un déséquilibre humoral mais est le produit d'une cause particulière que seul un remède spécifique peut traiter.** On voit que de prime abord, l'analyse des causes chez Galien et chez Paracelse relève l'une comme l'autre de philosophie de la nature mais pas encore d'une démarche scientifique. Toutefois, sur le long terme, l'approche paracelsienne va orienter les recherches vers la conception moderne de la pathologie, qui procède par décomposition d'un problème complexe en notions plus simples et plus fondamentales. Paradoxalement, sa philosophie de la nature d'inspiration chrétienne et alchimiste, centrée sur Dieu, allait dans les siècles suivants, fournir un cadre intellectuel plus fructueux au développement de la médecine chimique moderne. La philosophie galéniste de la nature, rationaliste et naturaliste, dominante à l'époque, était devenue dogmatique et sclérosée. Toutefois le paradoxe n'est qu'apparent, car le système de pensée de Paracelse n'était pas à prendre ou à laisser en totalité, seuls quelques éléments provenant de la pratique médicale pouvaient être gardés.

L'alchimie déclinera à partir du 17<sup>ème</sup> siècle face à l'émergence de la chimie avec Lavoisier (1743 – 1794).



## 4 SCIENCES ET PHARMACIE AU 17<sup>ÈME</sup> ET 18<sup>ÈME</sup> SIECLE

A partir du 17<sup>ème</sup> siècle la connaissance du corps s'amplifie. William Harvey (1578 – 1657) fait la première description complète du système circulatoire. Il décrit notamment le sens de circulation et le rôle exact des valvules veineuses, et établit que la circulation sanguine est importante (plusieurs litres par minute). Plus tard Luigi Galvani (1737 – 1798) proposera, sur la base d'une dizaine d'années d'expérimentation l'hypothèse de l'électricité animale qui serait "secrétée par le cerveau et se déchargerait lorsque nerf et muscle sont reliés par les métaux. Ces travaux déboucheront au 19<sup>ème</sup> siècle avec la description des grandes cellules du système nerveux central, les premières observations des liens entre l'activité électrique et le comportement, la structure et l'organisation des neurones.

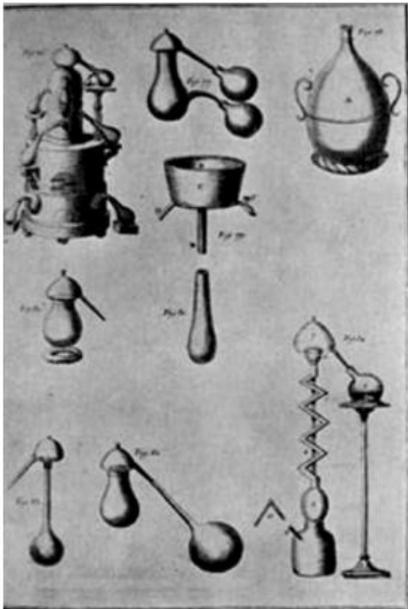
[Nom de la société]

Ces évolutions médicales furent permises par les progrès scientifiques continu d'autres disciplines comme l'optique. La première utilisation scientifique concrète des lentilles est apparue au 17<sup>ème</sup> siècle. Plusieurs modèles de microscopes sont apparus à la même période (microscope à lentille simple, microscope composé 1650).

Leur médiocrité optique a néanmoins permis une énorme avancée eu égard à la qualité des qualités observations réalisées sur les bactéries de la cavité buccale, les cellules végétales, ou la circulation du poison urticant de l'ortie vers le doigt d'un sujet, (1665).

La découverte du microscope permet de vérifier les hypothèses et d'étudier les structures cellulaires de divers organes du corps humain. La théorie cellulaire (Th. Schwann) de la fin du 18<sup>ème</sup> en est directement issue.

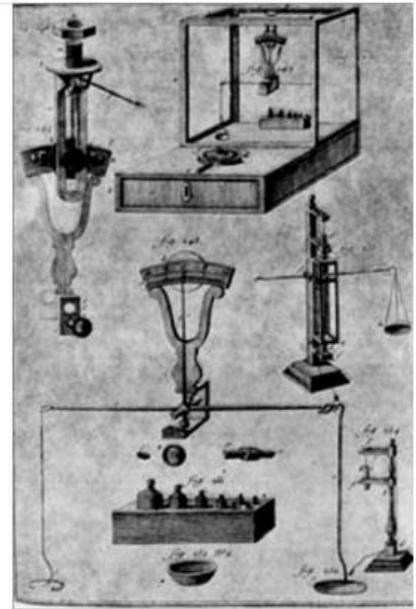
Les connaissances en chimie s'approfondissent et les enseignements destinés aux apothicaires sur les opérations chimiques de base pour une préparation rationnelle du médicament se développent<sup>15</sup>. Le concept de composé chimique "antichambre" du principe actif émerge. L'enseignement de la chimie appliquée aux remèdes (chimie médicinale ou pharmaceutique) se structure et fait l'objet d'échanges savants en Europe.



Appareil de distillation  
cucurbite et alambic  
verre



Bain marie dans un  
baquet, appareils de  
distillation



Balances et poids

La chimie qui s'est développée conjointement avec la pharmacie, s'individualise comme science autonome avec Antoine Laurent Lavoisier (1743 – 1794). Elle conquiert de nouveaux territoires (chimie organique) et contraint et subordonne la pratique de la pharmacie. La chimie devient la base de l'enseignement de la pharmacie afin, comme le dira Antoine François de Fourcroy, (1755 - 1809) que la pharmacie ne soit plus "*le seul art d'extraction des jus de plantes*". Disciple de Lavoisier, il promeut l'association étroite de la chimie et de la pharmacie ; homme politique, il est corédacteur de la loi de 1803 fondant la pharmacie moderne, et créateur de publications scientifiques comme le "*Journal de la société des pharmaciens*".

<sup>15</sup> Cours de Chimie de Nicolas Lémery dispensé au Jardin royal des plantes, institution placée sous l'autorité du Roi, qui deviendra après la Révolution le Muséum d'histoire naturelle). L'édit de création du Jardin des plantes date de 1635.

[Nom de la société]

Lavoisier, Fourcroy, Guyton et Berthollet publie la méthode de la nomenclature chimique en 1787. Cette nouvelle conception permet :

- Remplacer la vieille terminologie des alchimistes réputée comme peu systématique et bourrée de synonymie, facteurs de confusion.
- Fournir aux chimistes une méthode leur permettant de caractériser par un nom les différentes substances.
- Etablir les fondements de la chimie moderne qui sera le départ de découverte en chimie minérale.

## 5 LA PHARMACIE A L'AGE MODERNE

### 5.1 Naissance de la pharmacie moderne

Malgré les ordonnances et statuts royaux protégeant les communautés d'apothicaires, les choses n'étaient pas aussi simples. D'autres personnes pouvaient effectuer certains actes pharmaceutiques.

- Les médecins ayant inventé ou introduit en France un remède nouveau recevaient des privilèges ou un brevet leur réservant l'exclusivité de la vente de leur remède.
- Les chirurgiens étaient autorisés à vendre les remèdes utiles à la chirurgie.
- Les herboristes botanistes commercialisaient des herbes concurremment avec les apothicaires.
- Les épiciers, les merciers pouvaient également vendre des drogues simples d'importation sous le contrôle des jurés apothicaires.
- Les ecclésiastiques dans un domaine limité pouvaient préparer et employer chez eux et pour leur usage les remèdes. La vente des médicaments leur était interdite.

Des lettres de concessions furent délivrées au 17<sup>ème</sup> siècle par déclarations royales et permirent ainsi à de nombreux charlatans de prospérer en favorisant la fabrication de remèdes secrets.

Cette situation dura jusqu'à l'affaire des poisons à l'issue de laquelle un édit de 1682 interdit à toutes personnes, sauf médecins, professeur de chimie ou apothicaire d'ouvrir un laboratoire de préparation de drogue et distillation sans en avoir la permission. Mais l'engouement de la cour, et la crédulité de la noblesse permis à des charlatans de tout genre de continuer leur commerce lucratif à grand renfort de réclame. Prospectus, affiches, gazettes et crieurs des rues clamaient les bienfaits de drogues miraculeuses. Des annonces diffusées dans les gazettes de l'époque vantaient les mérites des remèdes proposés<sup>16</sup>.

De 1728 à 1778 le pouvoir royal prendra des mesures draconiennes pour limiter le nombre important des remèdes secrets. A partir de 1731, le 1<sup>er</sup> médecin du roi donnait les autorisations des remèdes préparés à l'avance, pour la guérison de certaines maladies épidémiques, après avis d'une commission composée de représentants des corps des médecins, des chirurgiens et des apothicaires.

La déclaration royale du 25 avril 1777 réforme la corporation des apothicaires en les réunissant dans un corps indépendant, le Collège de Pharmacie. Le monopole des apothicaires est confirmé, des cours se développent, l'exercice de la pharmacie par les ecclésiastiques est limité à l'usage particulier et intérieur des hôpitaux et communautés à l'exclusion de tout autre débit de drogues.

<sup>16</sup> Les spécialités pharmaceutiques d'aujourd'hui sont nées dans les officines d'hier, Dominique Kassel, (2002) ; <http://artetpatrimoinepharmaceutique.fr/Publications/p65/Les-specialites-pharmaceutiques-d-aujourd-hui-sont-nees-dans-les-officines-d-hier>

[Nom de la société]

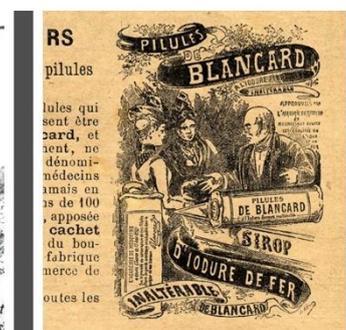
A partir de 1778, la Société royale de médecine fut chargée d'examiner les remèdes nouveaux et de délivrer les brevets autorisant leur vente et distribution et c'est ainsi que le remède secret, autorisé à partir de 1778, devint la forme légale de la spécialité. Par décret du 17 mars 1791 l'exercice de la pharmacie devint libre mais devant les abus, la Constituante, par décret du 17 avril de la même année, décida de réserver les patentes pour la préparation et la vente des médicaments aux apothicaires. Le 8 août 1793 toutes les Académies ou sociétés patentées ou dotées par la Nation furent supprimées et parmi elles la Société royale de médecine encore chargée de l'examen des remèdes secrets. Il en résultera un développement considérable de remèdes illicites comme d'ailleurs des actes d'exercice illégal de la pharmacie.

Le 21 Germinal An XI (1803) est votée la loi qui constitue depuis, la base du texte législatif de la pharmacie. Elle définit l'organisation et la police de la pharmacie, confirme le monopole du pharmacien sur le médicament, prévoit la création de trois Ecoles de Pharmacie, organise l'enseignement, et réglemente la profession. Elle établit deux corps de pharmaciens : de 1<sup>ère</sup> classe (compétence nationale) et de 2<sup>ème</sup> classe (compétence locale, herboriste), conduisant 'de facto' à deux standards d'exercice professionnel à l'identique des médecins répartis en docteur en médecine et officier de santé.

Elle établit un corpus normatif : le codex. Le Codex Medicamentarius ou Pharmacopée Française sera publié en 1816 (première édition en latin, puis ensuite en français) : c'est un ouvrage officiel de valeur normative que tout pharmacien a l'obligation de posséder et de s'y conformer. Il comporte différentes parties dont une consacrée aux produits à usage pharmaceutique (avec leurs caractères physico-chimiques et une autre comportant les recettes officielles autorisées à la préparation.

L'herboriste acquiert avec la loi de 1803 un statut officiel nécessitant un diplôme délivré par les Ecoles de pharmacie avec une activité limitée au seul commerce des "*plantes médicinales fraîches ou sèches*" ... mais bien souvent l'arrière-boutique est transformée en véritable pharmacie. De plus les colporteurs herboristes étaient les pourvoyeurs principaux en remèdes dans les zones reculées. Le statut d'herboriste sera supprimé en 1941.

Si les remèdes secrets sont interdits par la loi de 1803, un régime de tolérance s'installe et profite aux pharmaciens et aux industriels (libéralisme économique). Cette situation a un impact négatif sur la santé publique. La problématique des remèdes secrets n'est pas propre à la France, on la retrouve à l'identique en Angleterre. Ils seront définitivement interdits en France en 1926.



La tolérance vis-à-vis des remèdes secrets, l'absence d'une définition précise du médicament, le peu de rigueur dans l'application du Codex et la quasi absence de police des médicaments permirent la prolifération anarchique de remèdes, et de leurs pourvoyeurs informels, herboristes, colporteurs, religieux. La prolifération des remèdes secrets témoigne de la persistance de l'approche hippocratique de la maladie : la "médecine moderne" ne diffuse que lentement dans la société du 19<sup>ème</sup> siècle.

## 5.2 Les grandes découvertes thérapeutiques (19<sup>ème</sup> – 20<sup>ème</sup> siècle)

Faute de pouvoir soigner avec efficacité, la médecine du 19<sup>ème</sup> siècle s'attache à prévenir les maladies via les vaccins et l'hygiène publique (mouvement hygiéniste, politiques de prévention). En dehors des alcaloïdes, le nombre réduit de produits efficaces reflète la persistance de l'impuissance

[Nom de la société]

thérapeutique jusqu'aux années 1930. Bien que l'infection soit toujours au 19<sup>ème</sup> siècle la pathologie prédominante, la classe des anti-infectieux est peu représentée.

Le médicament moderne est né au 19<sup>ème</sup> siècle, à partir de la purification des principes actifs de quelques plantes médicinales et de l'étude expérimentale en laboratoire de leurs effets sur les grandes fonctions de l'organisme.

Parallèlement, la chimie de synthèse des colorants se met au service de la thérapeutique, et la vaccination initiée à la fin du XVIII<sup>e</sup> siècle, prend son plein essor.

### 5.2.1 LA PURIFICATION DES PRINCIPES ACTIFS VEGETAUX

Friedrich Wilhelm Adam Sertürner (1783-1841), apprenti pharmacien à Paderborn en Allemagne obtient à partir de l'opium une substance cristalline de nature alcaline, qu'il dénomme « morphine » en évocation de Morphée, le dieu grec des rêves.

Entre 1803 et 1805, il teste plusieurs doses sur lui-même et des amis puis publie ses observations à partir de 1806. La morphine sera utilisée pour la première fois à grande échelle au cours de la guerre de Sécession (1861-1865) aux Etats-Unis, et de la guerre de 1870 en Europe. Les vétérans de la guerre de Sécession rentrèrent au pays en état de dépendance à la morphine injectable, la « maladie du soldat ».

D'autres alcaloïdes furent par la suite purifiés :

- 1817 : L'émétine, vomitif, de l'ipécacuanha (racine importée du Brésil) par Joseph Pelletier et François Magendie qui en étudia les effets.
- 1819 : La strychnine de la noix vomique par Pierre Joseph Pelletier et Joseph Caventou.
- 1820 : La quinine, antipaludéen de l'écorce de quinquina par Pelletier et Caventou.
- 1832 : la codéine, antitussif de l'opium par Pierre-Jean Robiquet.
- 1833 : L'atropine, antispasmodique de la belladone par le pharmacien allemand Mein.
- 1860 : La cocaïne, anesthésiant du coca du Pérou par Albert Nieman un pharmacien allemand.
- 1867 : la digitoxine, cardiotonique de la digitale, par Claude-Adolphe Nativelle, pharmacien à Paris.
- 1881 : La scopolamine, antispasmodique du datura par le chimiste Albert Ladenburg.
- 1884 : La colchicine, antigoutteux des semences de colchique, par Alfred Houdé.
- 1887 : L'éphédrine de l'éphédra par le pharmacien Japonais Nagojosi Nagai.
- 1888 : L'ouabaïne, cardiotonique du strophanthus par Albert Arnaud.

Ces extractions et purifications permettent enfin de donner une base expérimentale à des remèdes antiques.

L'effet des principes actifs extraits des végétaux, comme l'atropine ou de préparations toxiques, comme les curares, est étudié en laboratoire sur des animaux. Ces travaux seront à la base de l'étude des principes actifs pour en apprécier les potentialités médicamenteuses.

François Magendie (1783-1855), professeur de médecine au collège de France, publie (1809) une étude de l'effet sur 1 cheval, 6 chiens, et 3 lapins, d'un poison de flèche préparé à base de plante de genre Strychnos. Tous les symptômes de l'intoxication de la strychnine qui sera isolée par Pelletier et Caventou en 1819, y sont décrits. Ces études initient l'expérimentation des médicaments potentiels sur l'animal, préalable nécessaire à leur étude chez l'homme. Il affirme : *"20 ans d'expériences en tout genre, soit dans mon laboratoire, soit au lit du malade, me permettent d'affirmer que la manière d'agir des médicaments et des poisons est la même sur l'homme et sur les animaux"*. Vérité partielle de nos jours compte tenu de l'évolution des médicaments, de leur complexité et de nos connaissances.

[Nom de la société]

La grande œuvre de Magendie est le « Formulaire pour la préparation et l'emploi de plusieurs médicaments, tels que la noix vomique, la morphine, l'acide prussique, la strychnine, la vératrine, les alcaloïdes des quinquinas, l'iode, etc. », publié en 1821. Il y insiste sur l'importance dans les essais cliniques de contrôles avec de l'eau colorée ou des pilules de pain, c'est-à-dire des placebos.

Claude Bernard (1813-1878), son élève lui succède au collège de France en 1855, suivant les traces de son maître, consacrera notamment ses travaux aux substances toxiques.

## 5.2.2 LES PREMIERES SYNTHESSES

La chimie pharmaceutique se développe à partir de la synthèse de petites molécules :

- Le chloroforme,  $\text{CHCl}_3$ , en 1831, par Eugène Soubeiran.
- Le chloral,  $\text{CCl}_3\text{CHO}$ , par Justus von Leibig.

Avec le protoxyde d'azote synthétisé 55 ans plus tôt, le chloroforme et le chloral révolutionnent la pratique chirurgicale par leurs propriétés anesthésiques.

La formule du chloroforme et du chloral est définitivement établie par Jean Baptiste Dumas, chimiste et politicien français qui développe la théorie des substitutions, par exemple un atome d'hydrogène par un atome de chlore. Ainsi à partir d'une molécule peuvent être conçus de nombreux analogues par substitutions.

Deux autres chimistes dont les travaux permettront la synthèse de nombreux médicaments ont particulièrement marqué les débuts de la chimie organique : Friedrich Wöhler en Allemagne, et Marcelin Berthelot en France.

Friedrich Wöhler, médecin et chimiste, est considéré comme le fondateur de la synthèse organique. Il réalise les premières synthèses organiques de l'acide oxalique en 1824, et de l'urée en 1828.

Marcelin Berthelot, professeur de chimie organique à l'école de pharmacie de Paris en 1859, puis au collège de France réalise les premières synthèses de l'acide éthylique (1856), du méthane (1858), de l'acétylène (1859), et du benzène (1866). La structure cyclique du benzène avait été définie à Gand, en 1861, par le chimiste allemand, Friedrich August Kekulé.

Quelques synthèses chimiques de médicaments :

- 1864 : synthèse de l'acide barbiturique, précurseur du Barbital et du Phénobarbital, et de l'acétylcholine en 1867, avant qu'elle ne soit reconnue comme neuromédiateur par Bayer.
- 1878 : synthèse du paracétamol par Harmon Northrop Morse.
- 1884 : synthèse de phénazone (Antipyrine) par Emil Fischer. Il recevra le prix Nobel de chimie en 1902, pour ses travaux sur la synthèse de la phénylhydrazine, de sucres, de purines et du phénazone.
- 1886 : mise sur le marché de l'antifébrine ou acétanilide par Kalle Co.
- 1888 : mise sur le marché de la phénacétine, antalgique antipyrétique, par Bayer.
- 1899 : commercialisation de l'aspirine par Bayer.
- 1903 : synthèse du premier barbiturique, véronal par Joseph von Mering.
- 1903 : synthèse du premier anesthésique local, amyléine par Ernest Fourneau.
- 1936 : mise sur le marché du thiopental ou pentothal, anesthésique rapide d'action brève des laboratoires Abbott à Chicago.
- 1946 : synthèse de la prométhazine (phénergan), première phénothiazine commercialisée en tant qu'antihistaminique.
- 1950 : synthèse du méprobamate (équanyl), anxiolytique, sédatif et myorelaxant par Bernard John Ludwig et Frank Milan Berger.

[Nom de la société]

- 1955 : première mise sur le marché du paracétamol.
- 1972 : synthèse de la cimétidine (tagamet) premier antagoniste de l'histamine, inhibiteur de la sécrétion acide de l'estomac.

### 5.2.3 LES VACCINS

Les vaccins font partie des médicaments immunologiques. Leur origine remonte à la fin du XVIIIe siècle.

Toutefois, de tous temps, lors des épidémies en particulier, l'observation montrait que tous les humains n'étaient pas atteints par les maladies et que tous n'en mouraient pas... Pourquoi certains et pas les autres ? La question s'est posée durant des siècles. On constata que pour les malades atteints et survivants les rechutes étaient rares. Ceci était notamment vrai pour la peste, la variole, grands fléaux du passé. D'où une méthode empirique, essayée pendant des siècles : contaminer d'avance, mais pas trop violemment, la population : méthode risquée, bien sûr, et qui fit de gros dégâts parmi les sujets contaminés, et parmi leurs proches atteints par contagion...

#### 5.2.3.1 La vaccination antivariolique

La variole est une maladie infectieuse, virale, grave, contagieuse, souvent mortelle. Le corps et le visage sont couverts par une éruption de petites vésicules pleines de liquides. Si le malade survit, il conserve de nombreuses cicatrices indélébiles, sur le corps et le visage, d'où le nom de la maladie (variola du latin : tachetée). C'est une maladie anciennement connue en Chine, Inde, Egypte, et dans le Caucase. Hippocrate n'en parle pas mais Razès en a fait la description.

La vaccine est une forme voisine mais bénigne de la variole, (Maladie de la vache (cow pox) ou du cheval (horse pox)).

Depuis longtemps, en Angleterre comme en France et ailleurs on avait remarqué que la vaccine transmissible aux paysannes lors de la traite des vaches provoquait l'immunisation contre la variole.

Edward Jenner, médecin anglais (1749-1823) pratique la première vaccination médicalement contrôlée le 14 Mai 1796, sur un garçon de 8 ans avec le pus prélevé sur la main d'une fille de ferme.

De nombreux pays ont rendu obligatoire la vaccination antivariolique durant le 19<sup>ème</sup> et le 20<sup>ème</sup> siècle, entraînant le recul puis l'extinction de la variole. Les derniers cas furent enregistrés au Brésil en 1971, en Yougoslavie en 1972, en Erythrée en 1977. Depuis les dernières années du XXe siècle, la vaccination antivariolique n'est plus obligatoire.

#### 5.2.3.2 Louis Pasteur (1822-1895)

Professeur à la faculté des sciences de Lille, il fit une découverte capitale : les levures sont des êtres vivants responsables de la fermentation. Il propose de chauffer le vin à 57 °C afin de tuer les germes et résout ainsi le problème de sa conservation, c'est la pasteurisation.

En 1879, Pasteur et ses collaborateurs Emile Roux et Emile Duclaux, découvrent que les cultures anciennes du microbe du Choléra injectées aux poules ne déclenchent pas la maladie et que, de plus, les poules résistent à de nouvelles infections. En 1881, ils font les mêmes observations pour le charbon des moutons.

Il débute ses recherches sur la rage en 1880. L'agent pathogène lui échappe mais la moelle épinière infectée et desséchée, protège les chiens de la maladie. Le 6 Juin 1885, Pasteur reçoit la visite d'une dame dont le fils « Joseph » a été mordu par un chien soupçonné de porter la rage. Il commence les injections et 3 mois plus tard, l'enfant est sauvé.

[Nom de la société]

Pasteur présente ses travaux à l'Académie des Sciences.

En 1888, l'Académie propose alors de créer un établissement destiné à traiter la rage après morsure : l'Institut Pasteur. L'institut Pasteur produira de nombreux vaccins, et se diversifiera pendant quelques décennies dans la recherche des médicaments de synthèse.

## **5.2.4 LES MEDICAMENTS DE LA DOULEUR**

### ***5.2.4.1 Les alcaloïdes***

Les alcaloïdes sont des substances naturelles, organiques, azotés à caractère alcalin. Ils donnent avec les acides des sels cristallisés. Ils sont extraits de plantes, comme :

- Le pavot à opium qui induit le sommeil et possède des propriétés narcotiques, antalgiques ; c'est un stupéfiant. Il est la source de divers alcaloïdes : morphine, codéine, thébaine, papavérine, etc.
- Le coca dont sont extraits des anesthésiques locaux (cocaïne, procaïne, lignocaine, tétracaine, etc.).

L'un des principaux alcaloïdes, la morphine, fut extraite en 1804 ; sa structure moléculaire fut établie en 1925 et sa première synthèse réussie en 1952.

### ***5.2.4.2 L'aspirine***

L'acide acétylsalicylique est le premier grand médicament de synthèse.

Les feuilles et surtout l'écorce du saule blanc étaient utilisées en décoction depuis l'antiquité. Hippocrate (médecin grec, IV<sup>e</sup> siècle avant JC) les recommandait contre les douleurs et les fièvres. La découverte d'une substance active isolée à partir d'extraits d'écorce de saule est attribuée à différents chimistes ou pharmaciens européens : l'italien Francesco Fontana, l'Allemand Johann Buchner, le français Pierre Leroux. En 1835, le chimiste allemand Karl Löwig isole et identifie l'acide salicylique à partir de la reine des prés connue également pour ses propriétés antipyrétiques.

Les travaux du médecin et chimiste italien Raffaele Piria permettent de préparer l'acide salicylique à partir de la salicyline (ou salicine)

En 1853, l'acide salicylique étant difficilement administrable par voie orale car peu soluble et très amère, le chimiste français Charles Gerhardt fabrique pour la première fois l'acide acétylsalicylique

Le procédé de fabrication de l'acide acétylsalicylique est amélioré par les chimistes allemands Felix Hoffmann et Arthur Eichengrün. Ils mettent au point sa production industrielle pour le compte de la firme Bayer qui dépose la marque Aspirine en 1899. Ce nom de marque vient du nom latin de la reine des prés (*Spirea*)

L'aspirine arrive en France en 1908 et est alors préparée par "les usines du Rhône". Le brevet tombe dans le domaine public en 1918 dans le cadre des négociations du traité de Versailles.

A partir des années 1950-70, les galénistes [en charge de la mise au point des différentes formes d'un médicament : comprimé, gélule...] travaillent sur des "formulations" de médicaments à base d'acide acétylsalicylique pour en faciliter l'administration par voie orale et éviter certains de ses effets secondaires.

Le mécanisme d'action de l'aspirine ne fut démontré qu'en 1971 par John Vane : l'aspirine est un inhibiteur de la cyclo-oxygénase, enzyme clé de la synthèse des prostaglandines, impliquées dans le processus inflammatoire.

[Nom de la société]

### **5.2.4.3 Le paracétamol**

L'acétanilide est synthétisé depuis 1878. Bernard Brodie et Julius Axelrod, démontrent que l'acétanilide se dégrade dans l'organisme en paracétamol, 1955). Ils suggèrent donc aux industriels de remplacer l'acétanilide par le Paracétamol. C'est le médicament le plus vendu, en nombre de boîte, depuis les années 1990.

### **5.2.5 LES DIGITALIQUES**

Les digitaliques sont une classe thérapeutique de médicaments utilisés en cardiologie. Ils contiennent une substance apparentée à la digitaline, issue de la digitale (plante). Les digitaliques sont extraits de végétaux : *Digitalis lanata* et *Digitalis purpurea* (la digoxine, la métildigoxine et la digitoxine utilisés en thérapeutique). Bien que, l'on puisse maintenant produire de la digitaline de façon synthétique, la plante est encore cultivée pour l'industrie pharmaceutique pour la production du médicament.

Les premières descriptions des effets bénéfiques de la digitale pourprée dans les états congestifs date de 1779. La première extraction de la digitaline, (digitoxine) effectuée par Claude-Adolphe Nativelle (pharmacien français) date de 1867.

## **5.3 Les antibiotiques**

Un antibiotique est une molécule naturelle ou synthétique qui détruit (bactéricide) ou bloque (bactériostatique) la croissance des bactéries. Un même antibiotique peut être bactériostatique à faible dose et bactéricide à dose plus élevée.

Les antibiotiques naturels sont de molécules fabriquées par des micro-organismes comme des champignons ou d'autres bactéries. Seul un petit nombre d'antibiotiques naturels est utilisable en thérapeutique humaine.

Les antibiotiques de synthèse, sont des molécules dérivées ou non d'antibiotiques naturels, en particulier pour contourner les problèmes de résistance.

L'usage généralisé des antibiotiques après la seconde guerre mondiale est un des progrès thérapeutiques les plus importants du 20<sup>ème</sup> siècle responsable de l'accroissement de l'espérance de vie de plus de 10 ans.

Cependant, l'usage généralisé, voire abusif de certains antibiotiques, en traitement préventif et curatif, en complément alimentaire dans l'alimentation animale, comme pesticides pour le traitement des végétaux a conduit au développement de populations de micro-organismes antibiorésistants et à une baisse générale de l'efficacité thérapeutique.

Le premier antibiotique identifié fut la pénicilline en 1928. La découverte de la pénicilline est à mettre au crédit de Sir Alexander Fleming (1881 -1955), médecin, biologiste et pharmacologue britannique. Il fut le premier à démontrer que la moisissure *Penicillium notatum* synthétisait une substance antibactérienne et à concentrer cette substance qu'il appela "pénicilline".

Mais l'importance de cette découverte, ses implications et ses utilisations médicales ne furent comprises et élaborées qu'après sa redécouverte, entre les deux grandes guerres notamment suite aux travaux de Howard Florey, Ernst Chain, et Norman Heatley en 1939. De nombreux antibiotiques existent aujourd'hui :

[Nom de la société]

Antibiotique	Année d'introduction	Apparition des premières résistances
Sulfamides	1936	1940
Pénicilline	1943	1946
Streptomycine	1943	1959
Chloramphénicol	1947	1959
Tétracycline	1948	1953
Erythromycine	1952	1988
Vancomycine	1956	
Ampilicine	1961	1973
Quinolone	1962	
Fluoroquinolone	1980	
Ciprofloxacine	1987	2006
Linézoline	2000	

Les antibiotiques ont fourni des traitements efficaces pour la plupart des grandes maladies infectieuses bactériennes. Combinés à la vaccination ils ont contribué à faire largement disparaître les grandes maladies épidémiques : tuberculose, peste, lèpre, typhus, fièvre typhoïde... Ils sont également utilisés dans les cas de choléra en complément de la réhydratation des malades.

## 5.4 Les anticancéreux

Le cancer est la multiplication incontrôlée de cellules (dégénérescence cellulaire), due à des mutations génétiques (ADN endommagé) et, de façon occasionnelle, à une prédisposition héréditaire à développer certaines tumeurs. L'augmentation de l'incidence des cancers est observée parallèlement avec une réduction de la mortalité qui est due surtout à la détection de stades plus précoces mais aussi à l'amélioration des traitements.

La chimiothérapie est l'usage de certaines substances chimiques pour traiter une maladie. De nos jours et dans le langage courant, le terme « chimiothérapie » est principalement utilisé pour désigner les traitements médicamenteux contre le cancer. La majorité des substances chimio thérapeutiques fonctionnent par arrêt de la mitose (division du noyau des cellules), en ciblant efficacement les cellules se divisant trop rapidement. Comme ces substances peuvent endommager les cellules, elles sont dites « cytotoxiques ». Certaines de ces molécules provoquent un véritable « suicide cellulaire » : l'apoptose.

L'ère de la chimiothérapie a commencé dans les années 1940 avec les premières utilisations des gaz moutarde et des antifolates.

Utilisée pour la première fois en 1917 dans la ville d'Ypres en Belgique comme arme de guerre, le gaz moutarde (pour son odeur et son effet irritant) ou ypérite qui a servi de base aux recherches menées à l'université de Yale et qui ont conduit aux premiers anticancéreux, est paradoxalement l'un des premiers maillons de la chimiothérapie. En 1942, les pharmacologistes Louis Goodman et Alfred Gilman, examinant le potentiel thérapeutique de certaines toxines développées par l'industrie militaire, observèrent lors d'autopsies de soldats exposés au gaz moutarde soufré, une importante régression du système lymphatique et du nombre de globules sanguins, causant notamment une dépression immunitaire.

[Nom de la société]

Ces premiers anticancéreux, le cyclophosphamide, le chlorambucile et d'autres, devinrent des standards pour traiter les patients atteints de lymphomes, de leucémies, et à moindre échelle de tumeurs solides. Malheureusement ces tumeurs devenaient rapidement chimio résistantes à ces médicaments.

Une seconde approche des thérapies moléculaires contre les cancers commença après la Seconde Guerre Mondiale, quand Sydney Farber investiga les effets de l'acide folique sur les leucémies. Cette vitamine, dite B9, a été identifiée par Lucy Wills en 1937 comme l'élément déficient chez des patients atteints d'anémie, et semblait stimuler la prolifération des leucémies lymphoblastes aigües.

A la fin des années 1940, les analogues, des folates, synthétisés, tels que l'aminoptérine puis l'améthoptérine (méthotrexate), devinrent les premières molécules à permettre la rémission complète chez l'enfant. Les folates pouvaient supprimer la prolifération de cellules malignes, permettant le rétablissement du fonctionnement normal de la moelle osseuse.

Le mécanisme d'action des antifolates était découvert en 1958 : Ils inhibent sélectivement une enzyme, la dihydrofolate réductase.

Le développement de nouveaux médicaments anticancéreux est alors passé d'une recherche à petit budget supportée par les gouvernements, à un développement industriel soutenu et bénéficiaire.

Par la suite de multiples approches permirent de développer des anticancéreux :

- Les alcaloïdes naturels, dit de Vinca, découverts dans la pervenche de Madagascar, isolés en 1958, ont une action anti tumorale mise en évidence en 1965, et sont utilisés pour la maladie de Hodgkin et dans certaines formes de leucémies.
- Entre 1960 et 1980 des programmes à grande échelle sont lancés afin d'étudier les propriétés anticancéreuses des plantes du monde entier. En est issu le taxol provenant d'extrait de l'écorce d'if dont la toxicité était connue depuis les grecs anciens, dont un dérivé le taxotère constitue actuellement le principal traitement de nombreux types de cancers.

## 5.5 La médecine nucléaire et la radiopharmacie

La notion de médicament radiopharmaceutique est apparue officiellement en 1965 comme définissant un médicament dont le principe actif est basé sur les propriétés de l'émission radioactive d'un radioélément. Le marché des produits radiopharmaceutiques est limité à une spécialité médicale, la médecine nucléaire qui utilise des sources non scellées dans le but de pratiquer un traitement ou d'établir un diagnostic in vivo (imagerie ou exploration fonctionnelle).

Dès la fin des années 1950, les centres de recherche sur l'énergie nucléaire fournissaient des radio-nucléides à des médecins qui les employaient pour des actes de diagnostic ou de thérapie.

Mais de fait, l'idée d'utiliser des traceurs pour comprendre les phénomènes biologiques est ancienne. Elle débute après la découverte de la radioactivité naturelle (Henri Becquerel, Pierre et Marie Curie, prix Nobel, 1903) puis elle des radioisotopes artificiels (Joliot Curie). On doit *"prévoir l'emploi des éléments radioactifs en tant qu'indicateurs pour étudier le comportement de leurs isotopes inactifs dans ...les phénomènes biologiques"* disaient F. Joliot et I. Curie en 1934, faisant ainsi suite à une lointaine prophétie de Claude Bernard rapportée par Taine<sup>17</sup> : *"Claude Bernard me disait un jour : nous saurons la physiologie lorsque nous pourrons suivre pas à pas une molécule de carbone ou*

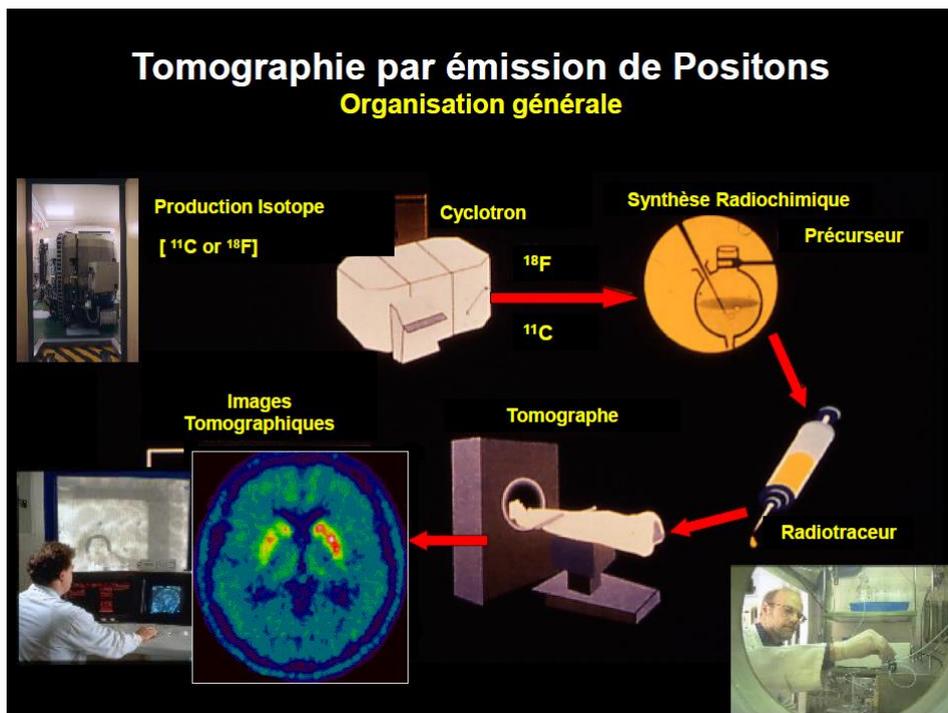
<sup>17</sup> Taine, H.H., Histoire de France, 1891, 7,28.

[Nom de la société]

*d'azote, faire son histoire, raconter son voyage dans le corps (d'un chien), depuis son entrée jusqu'à sa sortie".*

Le développement de la radiopharmacie est étroitement lié à la mise au point des systèmes d'imagerie et de traitement d'images :

- La caméra à scintillations de H.O. Anger (1957).
- La gammatomographie (SPECT, couplage à ordinateur 1972 par G.N. Hounsfield et Cormack prix Nobel de Médecine 1979 pour algorithme de calcul de reconstruction des images).
- La caméra à positons.



Le principe général est simple :

- Administration d'un radiopharmaceutique via un substrat d'une voie métabolique, anticorps, hormone, peptide, cellules...
- Couplage radiochimique avec traceur radioactif de façon solide.
- Administration radiopharmaceutique par voie intraveineuse, céphalo rachidienne voire inhalation

Pour la radiothérapie, le radioisotope utilisé va se désintégrer sur place et produire un effet thérapeutique local : Erbium 169 (traitement des polyarthrites), Iode 131 (hyperthyroïdie, carcinomes), Samarium 153 (traitements antalgiques des métastases osseuses), etc.

En imagerie, le radioisotope est un émetteur gamma de forte énergie qui est détecté à l'extérieur du corps. Il permet une exploration à des fins de diagnostic : Technétium 99 (exploration des fonctions digestives, rénales, pulmonaire, ...), Fluor 18 (exploration oncologique), etc.

## 6 L'INDUSTRIALISATION DU MÉDICAMENT

L'industrialisation du médicament s'est effectuée en trois phases :

[Nom de la société]

- Un âge préindustriel (avant 1930) qui n'est qu'une continuation de l'ordre ancien à plus grande échelle ou n'existe pas de recherche pharmaceutique industrielle et qui consiste en :
  - Une industrialisation de l'officine ; les préparations officinales passent progressivement à l'atelier puis à la coopérative et finalement à l'usine : c'est le modèle de la Pharmacie Centrale de France<sup>18</sup>. Fondée en 1852 par un pharmacien parisien, François-Louis-Marie Dorvault, la Pharmacie centrale de France était devenue en 50 ans la plus grande fabrique, et en même temps la plus grande maison de vente de produits chimiques et pharmaceutiques française.
  - Une diversification de l'industrie chimique des colorants, (Bayer, Imperial Chemical Industries (ICI)).



Hall central de la pharmacie où sont préparées les commandes des pharmaciens (fonction de coopérative grossiste)



Véhicule à cheval servant à approvisionner les officines



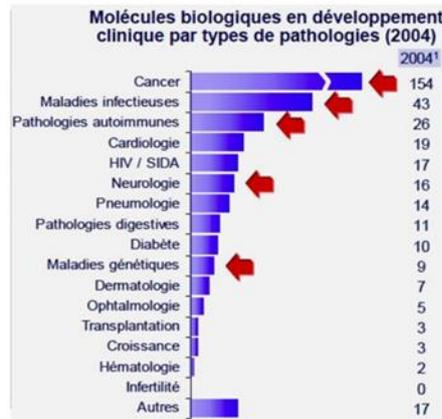
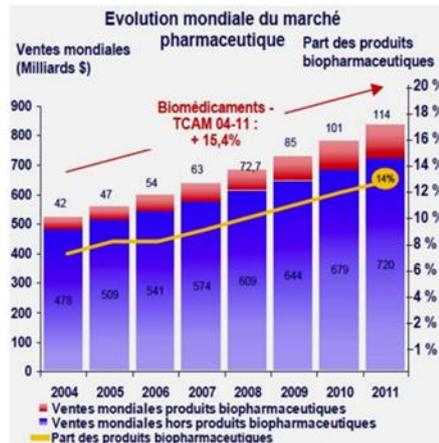
Atelier pour la fabrication de médicaments (St Denis)

- Un âge industriel, celui de la maturité symbolisée par l'explosion des nouveautés thérapeutiques, "les 50 glorieuses", (1930 – 1980). L'industrie pharmaceutique développe ses propres structures de recherche et pratique le criblage moléculaire<sup>19</sup> et les études cliniques propres. Des liens sont établis avec la recherche publique. En parallèle, les autorités renforcent l'évaluation des médicaments et imposent la pratique des AMM, (autorisation de mises sur le marché).
- Un âge post industriel après 1980, qui voit naître les médicaments issus des biotechnologies, (peptides, protéines, produits de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire) en même temps que se développe l'industrie des médicaments génériques. La surveillance s'accroît et la traçabilité du médicament devient une exigence de santé publique. Le recul du rendement de la Recherche et Développement (R&D) s'accompagne d'un accroissement de la concentration industrielle.

<sup>18</sup> La pharmacie centrale de France : Une coopérative pharmaceutique XIXe siècle, Nicolas Sueur, PUF, 2017

<sup>19</sup> Criblage désigne dans le domaine de la pharmacologie, de la biochimie, de la génomique et de la protéomique, les techniques visant à étudier et à identifier dans les chimiothèques des molécules aux propriétés nouvelles, biologiquement actives.

[Nom de la société]



L'industrialisation nécessite la maîtrise de l'ensemble de la chaîne de production. D'abord il s'agit d'isoler le principe actif par extraction d'un produit naturel ou par synthèse.

Il faut ensuite standardiser le principe actif et développer des méthodologies reproductibles assurant et garantissant une activité et une qualité constante du contenu. Mais la standardisation d'un produit commercial nécessite qu'il corresponde au besoin thérapeutique du malade mais aussi qu'il lui plaise, ce qui induit des formes galéniques et des présentations diverses. Enfin, il devient nécessaire que le médecin prescrive le médicament ce qui conduit au marketing médical.

Au 21<sup>ème</sup> siècle, la pharmacie sort de plus en plus de l'officine, celle qui fournissait et fabriquait des médicaments pour entrer dans la société médicalisée qui doit répondre à des questions qui relevaient il y a encore quelques années du champ social : des problèmes qui relevaient auparavant de la vie naturelle (puissance sexuelle, infertilité...) sont médicalisés, et pour certains pris en charge par une thérapeutique médicamenteuse ou non.

L'inflation des coûts questionne l'accessibilité aux produits de santé et aux soins : si la question de l'accès aux thérapeutiques disponibles se pose depuis longtemps, la question s'est amplifiée avec l'augmentation de l'efficacité des traitements et de leurs coûts d'acquisition : on est passé d'un problème moral à une question de justice sociale (accès aux antirétroviraux pour le sida, accès au vaccin Ebola, etc.). L'économie de la santé est aujourd'hui omniprésente au sein du modèle de développement économique mondialisé.

La Sécurité sanitaire et l'analyse bénéfico-risques rentrent désormais dans le champ sociétal voir politique. "Sang contaminé", "Vache folle", "Médiator" questionnent nos sociétés à l'aune de la faute, du risque, de l'accident et de la finance.

## 7 CONCLUSION

L'histoire de la thérapeutique et du médicament ne se réduit pas à celle de la pharmacie et ne peut se résumer à une opposition simpliste entre un passé obscur (impuissance thérapeutique) et un présent héroïque (révolution thérapeutique)

Au niveau épistémologique la démarche scientifique est née quand les conditions de reproduction et de vérification se sont confrontées, confortées et ajoutées et ont fait parties du raisonnement initial.

[Nom de la société]

Hippocrate, Galien, Dioscoride ont théorisé leur conception humorale de la maladie sur la base d'observation mais sans vérification expérimentale par l'expérience. Les théories se sont souvent transformées en dogmes non questionnables qui faisaient régresser les connaissances.

Pour Paracelse, lui aussi dogmatique, la maladie ne résulte pas d'un déséquilibre humoral mais est le produit d'une cause particulière que seul un remède spécifique peut traiter. Son approche va orienter les recherches vers la conception moderne de la pathologie, qui procède par décomposition d'un problème complexe en notions plus simples et plus fondamentales. Ses pseudo expériences, constitutives de l'alchimie, fournirent un cadre intellectuel plus fructueux au développement de la médecine chimique moderne.

C'est finalement avec l'émergence de la chimie médicinale, qu'observations et expériences, théories et pratiques (Traité élémentaire de chimie de Lavoisier, travaux de Magendie, Pelletier, etc.), et développements instrumentaux (distillateur, calorimètre, recherche clinique et préclinique, statistique, etc.), permettront d'inscrire le médicament dans le champ de la démarche scientifique.

## 8 REFERENCE

Ce travail est une synthèse de différents textes destinée à éclairer les éléments d'une exposition et servir de support à la réalisation d'un jeu organisé pour la Fête de la Science 2018. Ceci n'est pas un travail original et il ne prétend pas à l'exhaustivité.

En dehors du célèbre Wikipedia, l'auteur s'est inspiré des publications suivantes :

- Histoire de la Pharmacie, P. Trouiller, (2011 – 2012) Université Joseph Fourier, Grenoble.
- La naissance de la pharmacie moderne, S. Fiala  
<https://drive.google.com/file/d/0B52nxcG1m71vN1RhHJIJcEdreVE/view>
- Histoire de la pharmacologie, Imago Mundi, <http://www.cosmovisions.com/pharmacieChrono.htm>
- Historique des Médicaments, [http://www.medecine.ups-tlse.fr/du\\_diu/fichiers/verdie/Historique.pdf](http://www.medecine.ups-tlse.fr/du_diu/fichiers/verdie/Historique.pdf)
- La médecine par les plantes, J.M. Pelt, Librairie Arthème Fayard, 1981
- Pharmacopées du proche orient antique, G. Mazars, Institut d'histoire des sciences, université Louis Pasteur, Strasbourg.
- Galien et la théorie des humeurs, O. Lafont, Colloque Galien/Avicenne, Rabat, 02/10/2015
- Pharmacologie, historique et généralités, A. Berreni, G. Cornaire, Pharmaciens, CH Carcas-sone 13.09.2017.

## 9 TABLE DES MATIERES

1	Aux origines .....	1
1.1	L'antiquité proche orientale. ....	2
1.2	L'antiquité orientale .....	4
1.3	La pharmacie des Grecs et des Romains.....	5
1.3.1	La Grèce, hyppocrate et ses successeurs.....	5
1.3.2	Rome, dioscoride et galien.....	8
1.3.3	Du 2ème siècle à la chute de l'empire romain .....	9
1.4	Le temps des monastères .....	10
2	Le Monde arabo-musulman (622 (Hégire) – 1258 prise de Bagdad par les Mongols) .....	10
3	Du moyen âge à la renaissance, (11 <sup>ème</sup> -16 <sup>ème</sup> siècle) .....	13
3.1	La séparation entre médecine et pharmacie.....	13
3.2	Les relations des apothicaires et des médecins .....	14
3.3	Les débuts d'un enseignement théorique.....	14
3.4	Les moyens thérapeutiques .....	15
3.5	L'alchimie .....	17
4	Sciences et pharmacie au 17 <sup>ème</sup> et 18 <sup>ème</sup> siècle.....	18
5	La pharmacie à l'âge moderne .....	20
5.1	Naissance de la pharmacie moderne .....	20
5.2	Les grandes découvertes thérapeutiques (19 <sup>ème</sup> – 20 <sup>ème</sup> siècle).....	21
5.2.1	La purification des principes actifs végétaux .....	22
5.2.2	Les premières synthèses .....	23
5.2.3	Les vaccins .....	24
5.2.4	Les médicaments de la douleur.....	25
5.2.5	Les digitaliques .....	26
5.3	Les antibiotiques .....	26
5.4	Les anticancéreux.....	27
5.5	La médecine nucléaire et la radiopharmacie .....	28
6	L'industrialisation du médicament.....	29
7	Conclusion .....	31
8	Référence .....	32