

UE 8 CONNAISSANCE DU MEDICAMENT

<h2>FICHE DE COURS 1 : HISTOIRE DU MEDICAMENT</h2>
--

Histoire du médicament

Table des matières

1. Mots clés	p.3
2. De la préhistoire à la naissance de la chimie : les préparations à base d'opium	p.4
3. La chimie extractive – Production de la morphine	p.6
4. La chimie de synthèse : les dérivés de la morphine	p.6
5. La découverte des mécanismes d'action	p.7
6. Mésusage, mentalités et bon usage	p.8
7. Conclusion	p.11

1- Mots clés

Douleur	Expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à un dommage tissulaire existant ou potentiel ou décrite en termes d'un tel dommage
Anesthésie	<ul style="list-style-type: none"> • Abolition de la sensation • Procédure visant à permettre des actes invasifs douloureux • Comprend : <ul style="list-style-type: none"> ➤ Narcose : perte plus ou moins complète de conscience ➤ Analgésie ➤ Relaxation musculaire
Antalgie = analgésie	Lutte contre la douleur
Opium	Substance issue de la déshydratation du suc du pavot
Opiacés	Substances extraites de l'opium agissant sur les récepteurs opiacés, morphine et ses dérivés naturels ou synthétiques de structure chimique proche
Opiïdes	Molécules synthétiques ou endogènes agissant sur les récepteurs aux opiacés mais de structures chimiques très différentes de la morphine
Alcaloïdes	Substances chimiquement pures pharmacologiquement actives extraites de plantes ou d'organismes vivants (Ex : atropine, morphine, cocaïne...)
Dépendance et addiction (OMS)	<ul style="list-style-type: none"> • Désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive (définition étendue à d'autres activités = jeu, sexe...) <ul style="list-style-type: none"> ➤ Difficulté à contrôler l'utilisation de la substance : début ou interruption de la consommation ou niveaux d'utilisation ➤ Syndrome de sevrage physiologique : l'arrêt de la substance entraîne des effets physiologiques pénibles ➤ Mise en évidence d'une tolérance aux effets = besoin d'une quantité plus élevée pour obtenir l'effet désiré ➤ Influence de la substance sur la vie sociale = abandon progressif : <ul style="list-style-type: none"> ➤ Disparition des autres sources de plaisir ou d'intérêt au profit de la substance psychoactive ➤ Augmentation du temps passé à se procurer la substance, la consommer ou récupérer de ses effets • Poursuite de la consommation de la substance malgré la survenue de conséquences nocives

2- De la préhistoire à la naissance de la chimie : les préparations d'opium

Il y a 7000 ans : des **graines et des capsules de pavot** ont été retrouvées dans des habitats néolithiques européens datant de 5000 ans avant notre ère :

5000 av J.C	Aygalages (sud de la France)
3100 av J.C	Cueva de los Murcielagos (Espagne)
3000 av J.C	Palafittes de Neuchâtel
2100 av J.C	Nippour tablette
2000 av J.C	Sumer : les Sumériens qualifient le pavot de « plante de la joie » et l'opium de « graisse de lion » (sceau cylindrique du vétérinaire Urukagina)
1550 av J.C	Thèbes (Egypte, papyrus d'Ebers découvert en 1872) : l'opium est largement utilisé dans l'ancienne Egypte, non seulement comme analgésique mais aussi comme sédatif (« il permet d'éviter que les bébés ne crient trop »)
1500 av J.C	Gazi
VIIIème siècle av J.C	Homère (Odyssée) : « calme toute colère, fait oublier toute douleur ». Les guerriers l'absorbent pour ne pas craindre le danger
500 av J.C	Déméter d'Athènes
IIIème – IVème siècle av J.C	Théophraste (<i>Historia plantarum</i>) décrit la récolte de l'opium : le latex du pavot est obtenu par incisions de sa capsule (spécifique) Hippocrate propose l'usage du méconium (jus de pavot) dans les maladies utérines et reconnaît ses effets constipants et hypnotiques (<i>Mecon hypnoticon</i>)

Tradition gréco-latine de l'opium

1 ^{er} siècle	Pline l'ancien : Histoire naturelle des propriétés antalgiques
	Dioscoride : <i>De materia medica</i> : connaissance détaillée des vertus de l'opium = action somnifère, calmante et digestive du latex du pavot
IIème siècle	Galien : confectionne la thériaque impériale = panacée conseillée dans la plupart des maladies. Cette préparation pharmaceutique fait l'objet d'un descriptif complet : <ul style="list-style-type: none"> • Recueil des matières premières • Préparation • Conservation • Permanence de la Thériaque de l'Antiquité à nos jours (Pharm. F. 1884), formulation quasiment inchangée
1493 – 1541	Paracelse
Renaissance	Grands voyages et commerce maritime : route de l'opium dans le sens Ouest – est

Améliorations pharmaceutiques des préparations d'opium du XVIIème – XVIIIème siècle

→ De la thériaque au laudanum

- Teinture d'opium (thébaïque)
- Teinture d'opium benzoïque (élixir parégorique)
- Poudre d'ipécacuanha composé (poudre de Dower)
- Sirop d'opium (sirop diacode)

Thomas Sydenham	« <i>Entre tous les remèdes que le Tout-Puissant a offert aux hommes pour adoucir leurs maux, il n'en est pas de plus universel ni de plus efficace que l'opium</i> »
Herman Boerhaave	« <i>L'opium, placé dans l'estomac, ôte le sentiment de douleur... car en faisant avaler un grain ou deux d'opium, sa ténacité résineuse fait qu'il reste longtemps dans l'estomac ; en sorte qu'il ôte le sentiment de la douleur, au moins pendant 8 heures</i> »

La douleur : attitudes religieuses, philosophiques et sociales (exemplarité pour l'occident chrétien)

- La vie, la douleur, la mort sont l'effet de la volonté de Dieu
- La douleur est **expiatoire**
 - Il n'est pas du ressort de l'homme de soulager la douleur
 - Dieu inflige la douleur, c'est à lui seul de pouvoir la soulager
 - L'utilisation des analgésiques est interdite par l'Eglise
 - Les remèdes analgésiques sont assimilés à la sorcellerie
 - Au Moyen-Age, l'opium est connu et reconnu mais son **utilisation est interdite** (excommunication des médecins qui font usage de l'opium sur leurs patients)
- L'analgésie n'est pas acceptée avant :
 - Le **XIX^{ème} siècle pour la chirurgie**
 - Le **XX^{ème} siècle pour l'obstétrique**

Montaigne	Quête lucide et réfléchie d'un « mieux souffrir » : « je puis tout par un soudain effort mais ôtez-en la durée »
Descartes	Analyse de la transmission douloureuse : <ul style="list-style-type: none"> • Douleur des membres fantômes • « La douleur de la main n'est pas ressentie par l'âme en tant qu'elle est dans la main mais en tant qu'elle est dans le cerveau » • La douleur : interaction de l'âme et du corps → douleur de l'animal = réflexe = l'animal ne souffre pas
Pascal	Acceptation voire recherche de la douleur. La maladie est l'état naturel du chrétien.
Velpeau (1840)	<ul style="list-style-type: none"> • « Eviter la douleur par des moyens artificiels est une chimère qu'il n'est plus possible de poursuivre aujourd'hui » • Un bon chirurgien opère vite, ce qui fait peu souffrir • Le chirurgien doit être lui-même indifférent à la douleur
1846 à Boston	1 ^{ère} anesthésie générale : <ul style="list-style-type: none"> • Analgésie : lutte contre la douleur • Narcose : perte ou atténuation de la conscience • Relaxation musculaire • Nombreuses et houleuses discussions parmi les médecins • Ne s'est imposée que progressivement et tardivement, en particulier pour les douleurs obstétricales

3- La chimie extractive : production de la morphine

1805, 1817	<ul style="list-style-type: none"> • Friedrich Serturmer découvre la morphine <ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>Principium somniferum</i> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Chimie ❖ Pharmacologie animale ❖ Emploi en clinique • Nomenclature : Gay-Lussac (morphium → morphine) • Notion d'alcaloïdes : Meissner
1819	Magendie prescrit les sels de morphine pour calmer les névralgies
1821	Formulaire de Magendie : pour l'emploi et la préparation de plusieurs médicaments comme la morphine (acétate, sulfate, chlorhydrate), l'acide prussique, la strychnine, la vératrine, les alcalis des quinquinas
1822	Gouttes calmantes d'acétate de morphine (concurrence avec les préparations d'opium)
1832	Robiquet isole la codéine
1848	Merck isole la papavérine
1860	Chlorodyne : préparation contenant du chlorhydrate de morphine
1791 - 1853	Charles Pravaz invente la seringue qui porte son nom
1817 – 1884	Alexander Wood invente l'aiguille creuse. Il est le premier à injecter de la morphine

4- La chimie de synthèse : dérivés synthétiques de la morphine

But : découvrir un médicament aussi actif (ou plus) que la morphine, présentant moins d'effets indésirables et dénué d'effet toxicomanogène.	
L'héroïne : dérivé héli-synthétique de la morphine	
1874	Wright découvre l'héroïne : 10 fois plus actif que la morphine
1887	R. Stockmann souligne sa puissance analgésique
1898	H. Dreser (Bayer) : l'héroïne est un médicament commercialisé, recommandé entre autre pour soigner les morphinomanes, et décrit comme étant sans accoutumance
Morphiniques de synthèse : recherche vaine de dérivés non toxicomanogènes	
1899	Codéthylène
1923	Hydromorphone
1943	Péthidine
1947	Méthadone
1950	Pholcodine
1954	Dextromoramide
1963	Fentanyl : 100 fois plus actif que la morphine
1968	Buprénorphine
Antagonistes morphiniques : importance de l'introduction du groupe allyle → stimulation respiratoire	
1915	Pohl : N-allylnorcodéine
1940	E. MacCawley : N-allylmorphine (= Nalorphine®, 1954)
1970	Naloxone (Narcan®) : sécurité d'emploi des opioïdes

5- La découverte des mécanismes d'action

1973	<p>Découverte des récepteurs opioïdes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Candace Pert • Eric Simon • Avram Goldstein • Salomon H. Snyder • Lars Terenius <p>Les récepteurs appartiennent à la superfamille des récepteurs couplés aux protéines G, caractérisés par une topologie à 7 passages transmembranaires</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Récepteurs μ, δ, κ ➤ Poche de liaison du ligand met en jeu les domaines extracellulaires et transmembranaires du récepteur ➤ Transduction du signal <i>via</i> le domaine transmembranaire ➤ Liaison aux protéines Gi /Go par les domaines intracellulaire et transmembranaire ➤ Régulation par le domaine intracellulaire 															
1975	<p>Hans Kosterlitz et John Hughes découvrent les enképhalines et les endorphines : découverte de pentapeptides à activité opioïde dans le cerveau</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;"></th> <th style="width: 25%; text-align: center;">Récepteur μ</th> <th style="width: 25%; text-align: center;">Récepteur δ</th> <th style="width: 25%; text-align: center;">Récepteur κ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">Ligand endogène principal</td> <td style="text-align: center;">β-endorphine, enképhaline</td> <td style="text-align: center;">β-endorphine, enképhaline</td> <td style="text-align: center;">Dynorphine</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Effet</td> <td style="text-align: center;">Analgésie Récompense (addiction)</td> <td style="text-align: center;">Analgésie Emotions</td> <td style="text-align: center;">Analgésie Dysphorie</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>La morphine est un bon ligand des récepteurs μ</i></p>					Récepteur μ	Récepteur δ	Récepteur κ	Ligand endogène principal	β -endorphine, enképhaline	β -endorphine, enképhaline	Dynorphine	Effet	Analgésie Récompense (addiction)	Analgésie Emotions	Analgésie Dysphorie
	Récepteur μ	Récepteur δ	Récepteur κ													
Ligand endogène principal	β -endorphine, enképhaline	β -endorphine, enképhaline	Dynorphine													
Effet	Analgésie Récompense (addiction)	Analgésie Emotions	Analgésie Dysphorie													

6- Mésusage, mentalités et bon usage

Mésusage – Toxicomanies

Au XIXème siècle :

- Les colonies sont pourvoyeuses de drogues
- Les conflits armés contribuent au développement des toxicomanies
- Les intellectuels sont divisés sur l'usage de l'opium
- La morphine se répand dans la société
 - Emploi médical de la morphine comme **panacée dans les névralgies**
 - Puis emploi avec insouciance et enthousiasme de la morphine et du laudanum dans le diabète, l'anémie, l'angine de poitrine, la syphilis, l'alcoolisme, la nymphomanie, la folie...
 - Développement de l'**usage pédiatrique**

1882	La France instaure en Cochinchine une Régie de l'opium
1897	Paul Doumer étend la Régie à l'ensemble de la colonie et la charge de l'achat du produit brut, du monopole du raffinage et de la vente de l'opium
1914	Les gains de la Régie en Indochine représentent plus du quart du budget de la colonie
1860 - 1865	Guerre de Sécession (USA) : 400000 vétérans morphinomanes
1870 -1871	Guerre de 1870 en la France et l'Allemagne : toxicomanies à la morphine
1877	Berlin : Eduard Levinstein et Louis Lewin attirent l'attention sur la dépendance physique à la morphine (théorie de l'appétit morbide) Avec la morphinomanie naît la toxicomanie, avec ses représentations sociales de l'usager de drogue. « L'équilibre entre psychiatrie et délinquance est difficile à trouver »
Fin XIXème siècle	Les fumeries d'opium se multiplient en France
1900 - 1912	Forte croissance du nombre de toxicomanes à l'héroïne aux USA : l'héroïne devient <ul style="list-style-type: none"> • Un médicament inutile • Un médicament dangereux • Un produit proscrit
1909	Européens, Asiatiques et Américains se réunissent à Shanghai : les prohibitionnistes (Chine, USA) s'opposent aux coloniaux (France, Royaume Uni)
1911 - 1912	Convention de La Haye : contrôle de la production, du commerce et de l'usage de l'opium, de la morphine et de la cocaïne
1914	Harrison Law : Narcotics Control Department → suppression de l'emploi extra-médical de l'opium, de la morphine et de la cocaïne
1914 - 1918	Un tournant : première guerre mondiale → utilisation massive de la morphine sur le théâtre des opérations militaires : blessures et amputations deviennent « supportables »
1915	Des toxicomanes, dont la plupart en attente de jugement, sont évacués de la capitale et de la zone des armées pour être internés au camp de la Ferté - Macé
1916	France : loi de prohibition votée à l'unanimité par le Parlement <ul style="list-style-type: none"> • Répression de l'usage en société • Répression du commerce et de la détention frauduleuse de substances vénéneuses • Usage légal réservé à la médecine, sous haute surveillance

1948	<p>France : confirmation de la loi et des décrets de 1916 avec classement des substances vénéneuses en 3 catégories et obligation du carnet à souche pour la prescription de stupéfiants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tableau A : substances vénéneuses • Tableau C : substances dangereuses • Tableau B : stupéfiants <ul style="list-style-type: none"> ➤ Opium, extraits et poudre ➤ Morphine et ses sels ➤ Héroïne et ses sels ➤ Cocaïne et ses sels ➤ Haschich
1988	<p>France : la classification en tableau est supprimée, remplacée par :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Substances dangereuses • Substances toxiques • Psychotropes
1999	<p>France :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suppression du carnet à souche → il est remplacé par l'usage d'ordonnances sécurisées • Régulation de la durée de la prescription selon les substances
1961	Convention de l'ONU (183 pays) : limitation du commerce de l'opium et des stupéfiants et création de l'Organisation internationale du Commerce des Stupéfiants

En France, de 1916 à 1976 :

- La consommation médicale de stupéfiants décline
- Les français, comme les autres, souffrent
- Les toxicomanes, comme ailleurs, prolifèrent
- Depuis **1903, la cocaïne est facilement remplacée par les anesthésiques de synthèse**
- **La morphine n'a pas son équivalent pour traiter les douleurs sévères** : paracétamol et aspirine ne suffisent pas

Evolution des mentalités

1940 - 2000	<p>Hospice movement (Grande Bretagne)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cicely Saunders (1918 – 2005) • Robert Twycross (Oxford) <p>→ Développement des soins palliatifs</p>
1987	<ul style="list-style-type: none"> • Echelle de la douleur établit par l'OMS • Médicaments analgésiques employés par voie orale, selon un horaire régulier en fonction de cette échelle • Libéralisation de la prescription • Libéralisation de la dispensation de la morphine : 7, 14 puis 28jours • Dédramatisation de l'usage des opioïdes

Diversification des modalités de prescription

Voie orale	Injection : « pompes à morphine »	Voie transdermique
Facile, adaptable (gélules)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Gestion optimisée de la douleur post-opératoire ➤ Responsabilisation du patient ➤ Amélioration des suites opératoires ➤ Risques très faibles 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Facile ➤ Indolore ➤ Longue durée

Nouvelle approche dans la lutte contre la toxicomanie aux opiacés : la substitution

- **Des réponses pharmacologiques : buprénorphine (Subutex®) et méthadone → évite le manque et les concentrations toxiques (= « défonce »)**
- Rôle accru du dialogue médecins – pharmaciens
- Mais insuffisance de la seule approche pharmacologique
- **France : forte diminution du nombre de décès par surdose d'héroïne depuis :**
 - L'introduction de la méthadone en 1995 (388 morts en 1995 contre 32 en 2005)
 - L'introduction de la buprénorphine en 1996
- **On a réglementé l'usage de ces médicaments en ayant à l'esprit le trafic des stupéfiants**
- **Retour aux réalités cliniques mais aucun analgésique n'est anodin :**
 - Médicament ≠ drogue
 - Consommation ≠ trafic
 - Médicament de substitution ≠ drogue
- **Alerte aux antidouleurs en France en 2018 + surdosages en codéines en 2019**

Etude du CDC « Prescription Painkiller Overdoses » (USA, 1990 – 2018)

- **Les morts par surdosage en analgésiques aux USA sont en augmentation permanente entre 1990 et 2018**
- **En 2009**, les surdosages en **analgésiques prescrits** ont été à l'origine
 - De 475000 recours aux urgences hospitalières
 - **De 15500 décès** : dans 50% des cas on note une association à l'alcool, à une benzodiazépine ou à l'héroïne
- Les surdosages ont été à l'origine :
 - **De 33000 décès en 2015**
 - **128 américains meurent chaque jour d'une overdose d'opioïdes (prescriptions et héroïne inclus)**
 - **Plus de 40 américains meurent chaque jour d'une overdose liée à la prescription d'opioïdes**
 - **Le nombre de décès a été multiplié par 4 entre 1999 et 2015**
- **En 2018 : 65000 décès : le nombre de décès est x 8 entre 1999 et 2018**
- **Plus de la moitié sont dus à des médicaments prescrits**
- **Rôle central de la méthadone** : 30% des cas. En France, la méthadone n'a pas d'AMM comme analgésique
- Inquiétude des autorités américaines : **75% des surdoses concerne des analgésiques de palier 2 et 3**
- Accès trop facile aux analgésiques : **12 millions d'américains ont recours aux opiacés en automédication**
- La quasi-totalité des médicaments provient de **prescription en bonne et due forme** (vol en pharmacie rare). Mais une fois prescrits et dispensés, les médicaments sont souvent utilisés par d'autres personnes que celles auxquelles ils étaient destinés (55% obtenus d'un proche)

7- Conclusion

Bilan de 7000 ans d'histoire : l'opium et les substances qui en sont extraites constituent un exemple

- **De médicament connu depuis des millénaires et dont le mécanisme d'action n'a été révélé que récemment (années 1970)**
- **Des « bienfaits » (traitement de la douleur)**
- **Des « méfaits » possibles des médicaments (toxicomanies = maladies)**
- **Aucun opiacé n'est anodin :**
 - **Traitements longs + doses fortes + médicaments puissants + demi-vie propre**
 - **Risque de dépendance**
 - **Risque de surdosage**
- **On a réglementé l'usage de ces médicaments en ayant à l'esprit le trafic de stupéfiants**

L'opium est l'illustration de la **dualité médicament - poison**