



Faculté de médecine
Département de Pharmacie
Laboratoire de Pharmacie Galénique

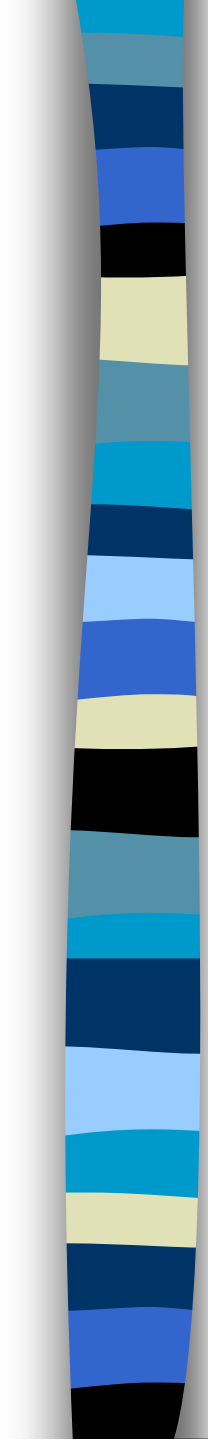


Grandes découvertes thérapeutiques

Le malade accède à la guérison

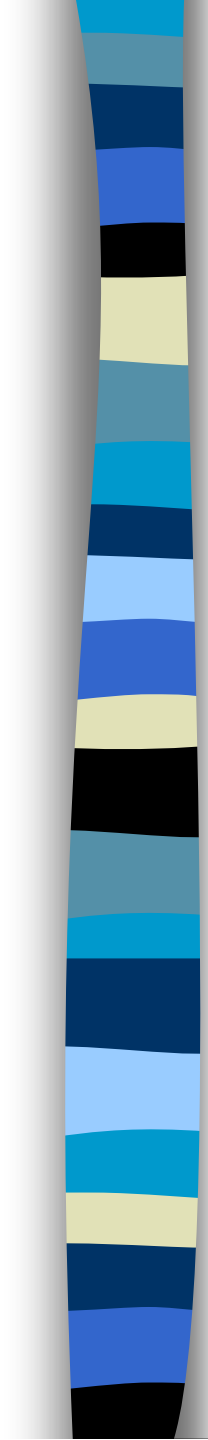
Année universitaire 2020/2021

Pr. M. DJEBBAR

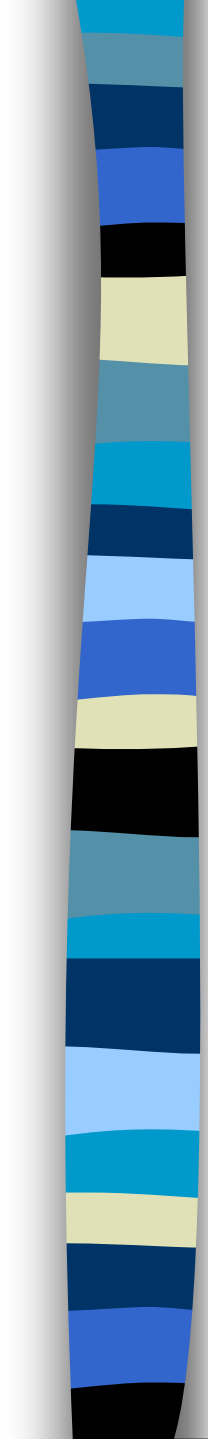


Introduction

- En 1900, de très nombreuses spécialités pharmaceutiques chargent les rayons des pharmacies. Elles proviennent des quelques industries nées au XIXe siècle, mais surtout des officines qui développent leurs propres produits, pour la plupart sans forte créativité ou activité.
- Leurs propriétés supposées relèvent des dogmes antiques. La thériaque et autres panacées sont toujours de mise, les notions de contrôle analytique et d'essais cliniques quasiment inconnues, la toxicité potentielle négligée.



I. Antidouleurs



Définition

Analgésique ou Antalgique

Désigner les médicaments qui permettent de soulager la douleur (anti-douleurs).

1. Les morphiniques

- Le suc de pavot calme les douleurs et fait dormir.
- Pavot: *Papaver somniferum*,
- Opium: exsudat (latex de la capsule, “jus” en grec) produit lors de l’incision des capsules de pavot à opium



1. Les morphiniques

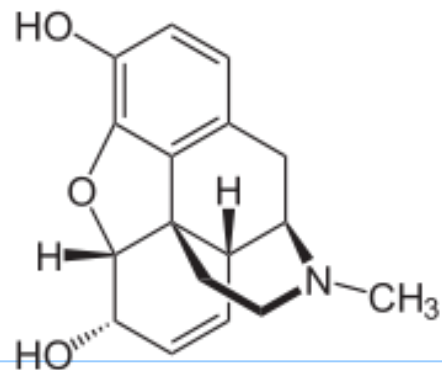
- *Première utilisation*: Haute antiquité Egyptienne 1500 ans avant J.C., Effets psychotropes.



- *Galien* administrait l'opium contre les maux de tête, les maladies de la vésicule biliaire, les difficultés respiratoires de l'asthme, de l'insuffisance cardiaque....

1. Les morphiniques

- 1805: *Friedrich Sertürner* (1783-1841, Allemagne) isole la *morphine* du latex du pavot (Morphée, dieux grec des rêves).
- La substance pure avait l'avantage de pouvoir se dissoudre, permettant l'injection directe dans le sang avec un effet analgésique rapide.
- Effet Antalgique puissant (palier III).
- Dépendance physique et psychique.



2. Aspirine, premier grand médicament de synthèse

- *Premières utilisation:* Les feuilles de saule figuraient déjà dans la *pharmacopée Sumérienne*, comme en témoignent les recommandations inscrites sur le *papyrus d'Ebers*.
- Les Grecs (Hippocrate) utilisaient les *feuilles* de saule comme *antalgique* et *l'écorce* de saule blanc en décoction pour soulager la *fièvre (antipyrétique)*.

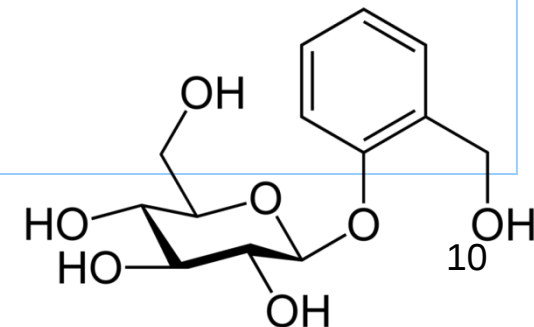


2. *Aspirine, premier grand médicament de synthèse*

- 1^{ier} Siècle de notre ère,
 - *Celse* utilisait des extraits de feuilles de saule pour atténuer les manifestation de l'inflammation;
 - *Dioscoride* recommandait une décoction de feuilles de saules pour la goutte (anti-inflammatoire).

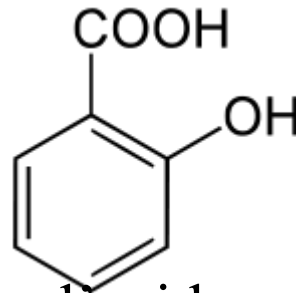
2. Aspirine, premier grand médicament de synthèse

- 1825: *Francesco Fontana*, un pharmacien italien isole la substance active du saule blanc et la nomme **salicine**.
- 1828, à Munich, *Johann Buchner* extrait de l'écorce de saule des cristaux blanc jaunâtres disposés en aiguilles : la **salicyline**, au goût amer.
- 1829, un pharmacien français, *Pierre-Joseph Leroux*, améliore le procédé. Il fait bouillir de la poudre d'écorce de saule blanc dans de l'eau et concentre sa préparation. Il obtient des cristaux blancs qu'il nomme **salicine**

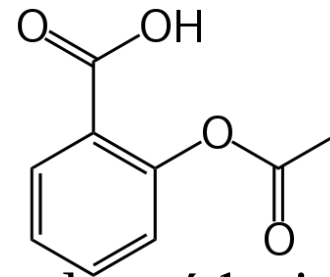


2. Aspirine, premier grand médicament de synthèse

- 1839: *Raffaele Piria* (médecin et chimiste italien) préparait l'acide salicylique à partir de la salicine (goût désagréable, antirhumatismal).

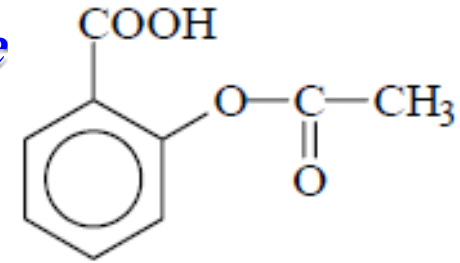


- 1853: Synthèse de l'acide acétylsalicylique par *Charles Frédéric Gerhardt*.



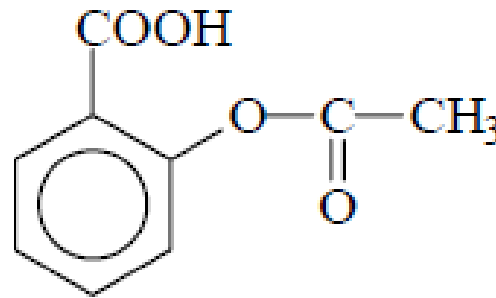
- 1877: *Germain Sée* (professeur de médecine, Paris) proposa le salicylate de soude comme antipyrétique et analgésique.

2. Aspirine, premier grand médicament de synthèse



- 1897: *Félix Hoffman* (chimiste des Laboratoires allemands Bayer) synthétise *l'acide acétylsalicylique* pur et stable et moins agressive pour la muqueuse digestive.
- 1899: Les laboratoires BAYER commercialise l'Aspirine:
 - ✓ Antalgique,
 - ✓ Antipyrétique
 - ✓ Anti-inflammatoire.

2. Aspirine *premier grand médicament de synthèse*



■ 1970:

- ✓ Découverte de son mécanisme d'action
- ✓ Inhibition de la synthèse des prostaglandines
- ✓ Nouvelle propriété antiagrégant plaquettaire

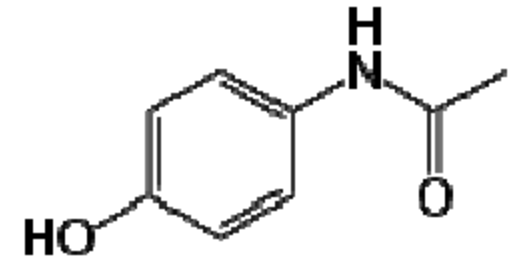
3. Paracétamol

- **Acétanilide:** Introduite en thérapeutique à partir de la découverte fortuite de son effet antipyrétique. Dès 1886, la firme Kalle Co commercialise l'acétanilide sous le nom **Antifébrine**. Mais elle est toxique.
- **Phénacétine ou acétophénitidine:** Issue de la recherche de Bayer 1888. Antipyrétique puissant que l'acétanilide avec moins d'effets indésirables.

3. Paracétamol

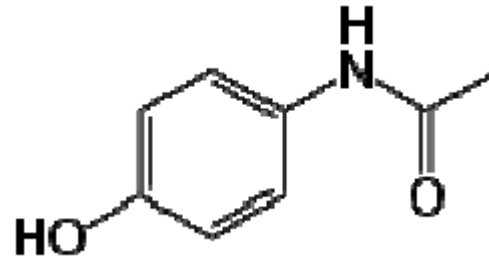
- 1878: *Harmon Northrop Morse* synthétise une molécule appelée *acétylaminophénol*.
- 1889: *Karl Morner* (scientifique Allemand) découvre que le *paracétamol* est un fragment de la *phénacétine* et montre son efficacité contre la douleur et la fièvre.

3. Paracétamol

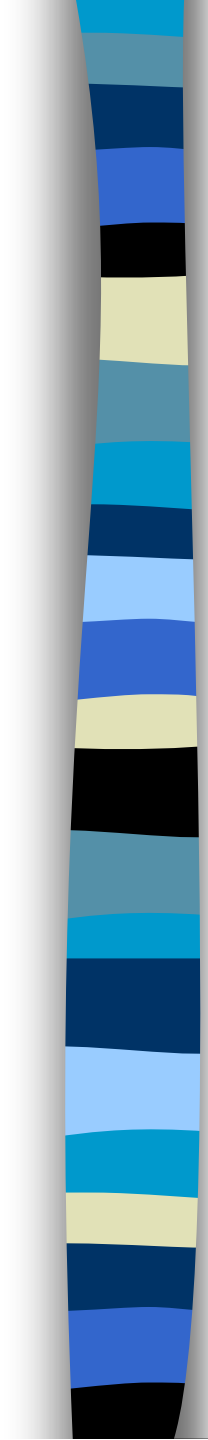


- 1893: *J. Von Mering*, médecin allemand, démontre que le paracétamol est plus néphrotoxique que la phénacétine. Le paracétamol est alors délaissé.
- 1948: *Bernard Brodie* et *Julius Axelrod* démontrent que *l'acétanilide* (antifébrine*, Bayer, antipyrétique) est dégradé dans l'organisme en Paracétamol, et que seul ce métabolite est actif contre la douleur.

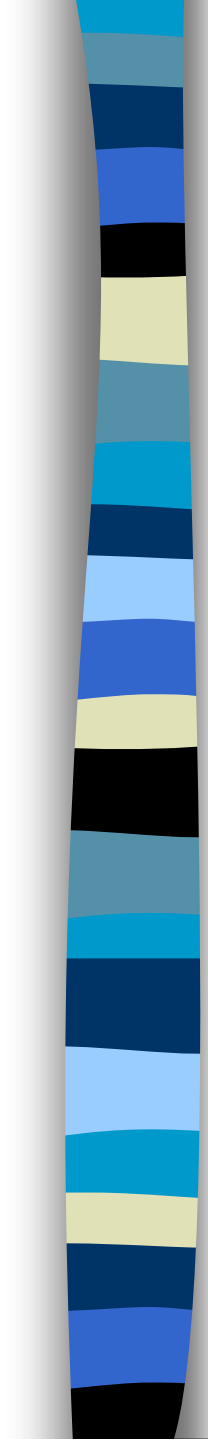
3. Paracétamol



- Le paracétamol connaît alors un franc succès dans les pays anglo-saxons (première AMM en 1955 aux Etats-Unis) ; en France (AMM en 1957), se développent aussi de nombreuses spécialités en vente libre en pharmacie.



II. Antibiotiques



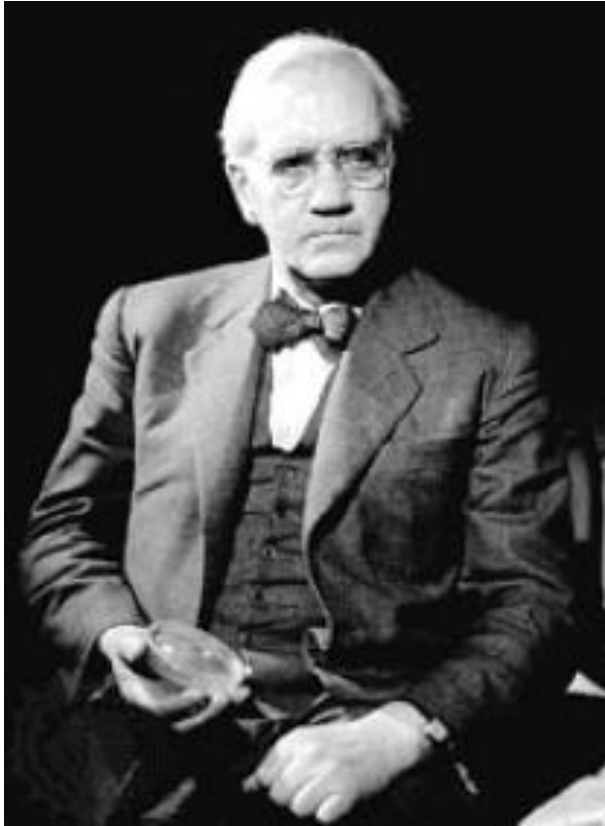
Définition

Un ***antibiotique*** (du grec *anti* : « contre », et *bios* : « la vie ») est une molécule *naturelle* ou *synthétique* qui détruit (bactéricides) ou bloque (bactériostatiques) la croissance des bactéries.

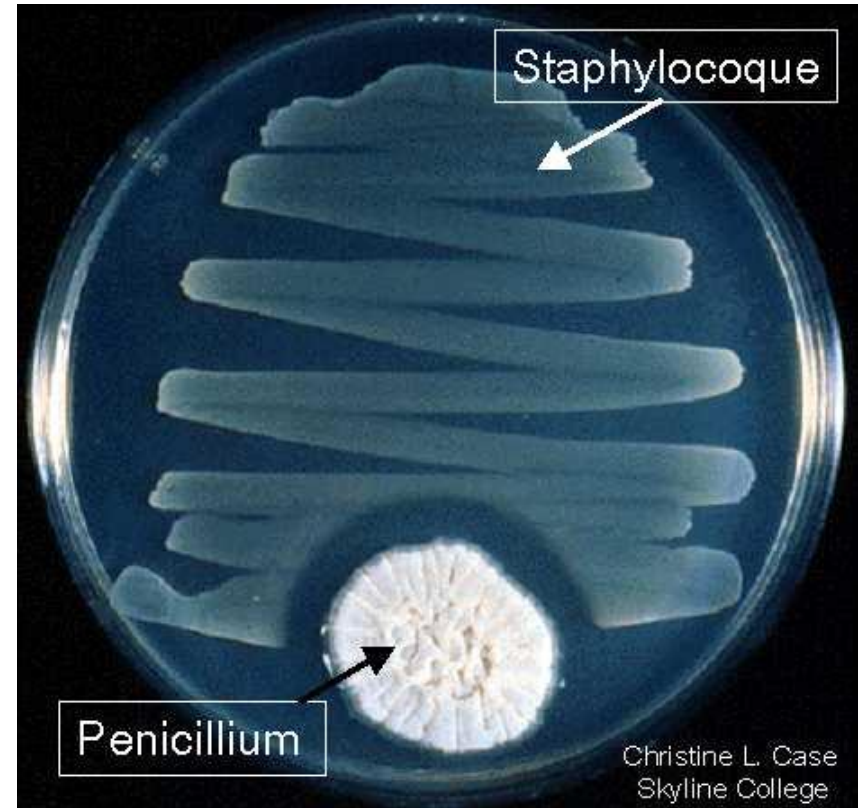
1. **Pénicilline** « le plus beau du hasard »

- Une bêta-lactamine, est le principal chef de file des antibiotiques.
- **1928:** à l'hôpital Sainte-Marie de Londres, le docteur *Alexander Fleming* remarqua dans l'une de ses boîtes de Pétri que les colonies de staphylocoques proches de la moisissure *Penicillium* étaient mortes.

1. **Pénicilline** « le plus beau du hasard »

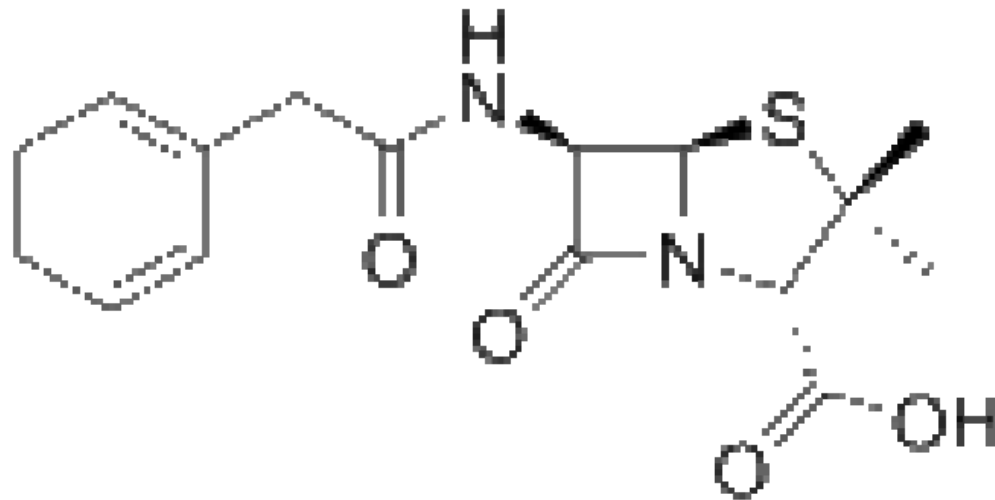


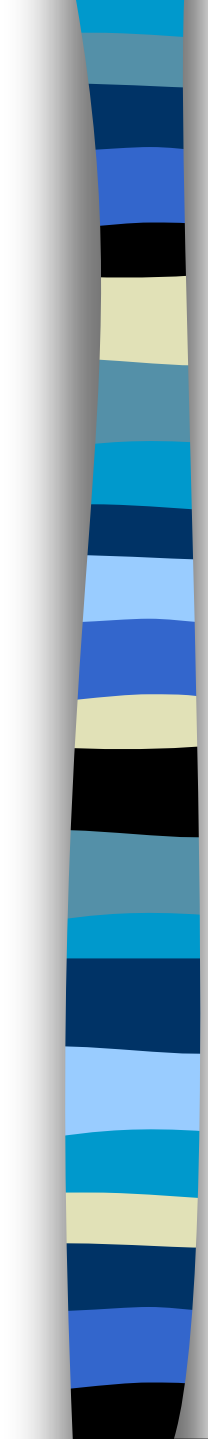
*Alexander Fleming
(1881-1955)*



1. Pénicilline « le plus beau du hasard »

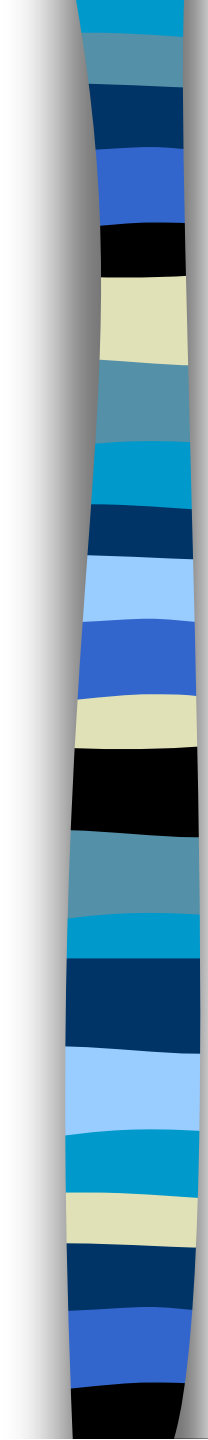
- 1938: *Howard Florey, Ernst Chain* et *Norman Heatley* réussirent à faire produire et à purifier la pénicilline (forme stable), prouvant ainsi son intérêt en tant que médicament.





1. Pénicilline « le plus beau du hasard »

- 1943: *Florey* l'injecte à des blessés de guerre britanniques condamnés par infection.
- 1944 : Streptomycine (Vaksman) Produite par un micro organisme vivant dans le sol, *Streptomyces griseus*
- Après les sulfamides, les antibiotiques sont nés: le monde va changer.



III. Digitaliques

Médicaments de l'appareil cardio-vasculaire

1. La digitaline

- Digitale: un poison connu depuis la nuit des temps
- Propriétés bradycardisantes et tonicardiaques reconnues et utilisées depuis l'Antiquité.
- 1785: Description de l'effet de la digitale dans l'insuffisance cardiaque par *Whitering*.
- 1867: Extraction de la *digitaline* de la *digitale pourpre* par *Claude Adolphe Nativelle*
- 1872: *Claude Adolphe Nativelle* préparait une digitaline cristallisée pure.



Whitering décrit
l'effet de la digitale
dans l'insuffisance
cardiaque
(1785)

Mise en évidence
des effets anti-angineux
de la trinitrine
(1878)

Découverte des
antivitamines K
(1920)

Identification du
mécanisme d'action
de la trinitrine
(1980)

Découverte du
premier antagoniste
calcique
(1966)

XVIII^{ème} siècle

XIX^{ème} siècle

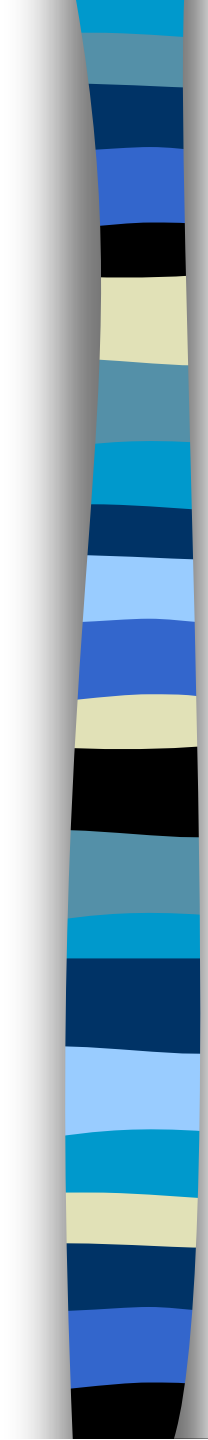
XX^{ème} siècle

La digitaline est extraite
de la digitale pourpre
par Nativelle
(1867)

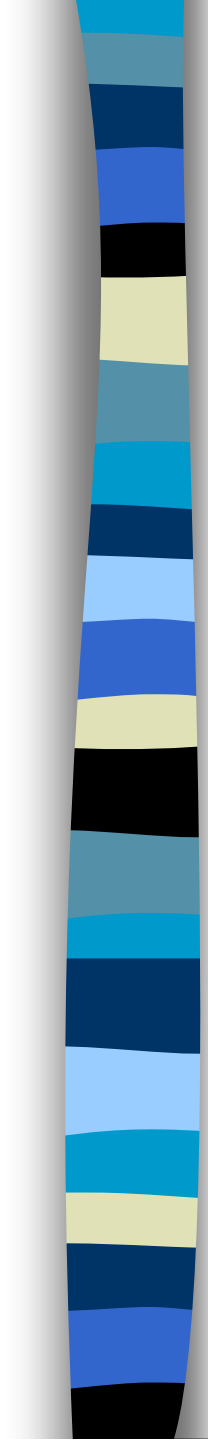
Extraction de
l'héparine
d'un foie de chien
(1916)

Découverte
du premier
béta-bloquant
(1958)

Découverte
des inhibiteurs
de l'enzyme
de conversion
(1967)

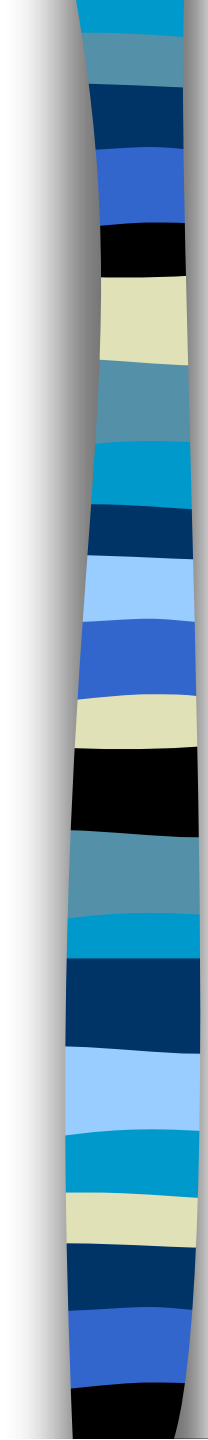


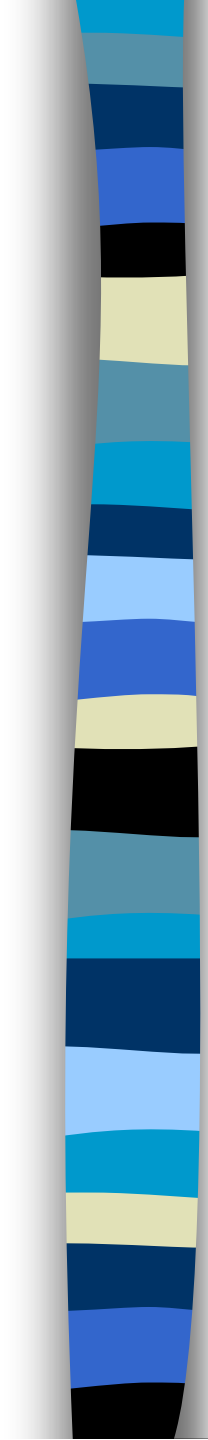
IV. Psychotropes

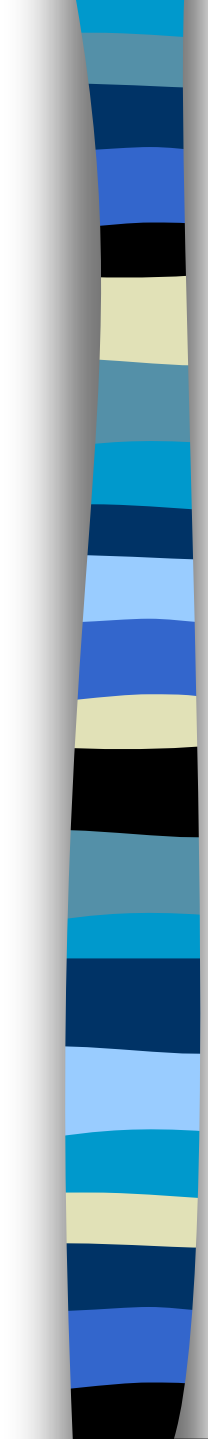


Définition:

Un psychotrope est une substance susceptible de *modifier l'activité psychologique et mentale*. Cette modification peut aller dans le sens d'une augmentation, d'une diminution ou être une perturbation anarchique de la vigilance et/ou de l'humeur.

- 
- **1883**: synthèse par des chimistes de Heidelberg de la *phénothiazine* comme colorant
 - Molécules dérivées essayées sans succès dans diverses applications thérapeutiques (ex: paludisme)
 - **1933**: Après la découverte du rôle de l'histamine dans l'allergie, le laboratoire Rhône-Poulenc cherche à développer, des « anti-histaminiques ».
 - **1947**: les chimistes de ce laboratoire synthétisent un *dérivé phénothiazinique*, la *prométhazine*, possédant (hélas) des propriétés sédatives marquées.

- 
- **1948**: le chirurgien Pierre Huguenard l'utilise dans un cocktail lytique pour provoquer sédation et indifférence chez les opérés.
 - **1950**: Paul Charpentier synthétise le *chlorpromazine* dont les propriétés « stabilisantes » et sédatives sont confirmées chez le rat (Simone Courvoisier)
 - **1951**: le *chlorpromazine* est mise à la disposition des médecins pour des essais:
 - Jean Delay et Pierre Deniker (Hôpital Saint Anne) l'essaient chez 38 psychotiques (injections quotidiennes): succès foudroyant.
 - **1953**: Rhône-Poulenc licencie la *chlorpromazine* (Largactil*) au laboratoire Smith-Kline.

- 
- La concurrence veut sa part du marché.
 - Le laboratoire suisse Ciba demande à ses chimistes de travailler sur des dérivés chimiques de la *chlorpromazine*.
 - Le pont sulfure est remplacé par une chaîne à 2 atomes de carbone.
 - 1957: la nouvelle molécule *imipramine* est confiée pour essais au psychiatre Kuhn.
 - La surprise est de taille (efficacité non pas dans les psychoses mais dans la dépression = Tofranil).

Un petit changement qui change tout: de la chlorpromazine à l'imipramine.

