

Sommaire

Introduction

Le remède des origines

- ▶ Prélude : automédication animale et traces préhistoriques
- ▶ Données paléo-pharmaceutiques : pratiques chamaniques et traditions orales
- ▶ Pharmacopées archaïques et thérapeutiques codifiées de l'Orient ancien
- ▶ Pharmacopées des mondes grecs et romains

La mythologie grecque et les remèdes homériques

Vers le remède hippocratique

Pharmacie à Athènes

L'apport alexandrin

La thérapeutique gréco-latine à Rome : Dioscoride et Galien

Byzance et le développement du galénisme

- ▶ Conclusion

La littérature savante du médicament : synthèses, transmissions, apports thérapeutiques médiévaux

- ▶ La pharmacopée en pays d'Islam

Des sources arabiques, grecques, syriaques, persanes et sanskrites

Une floraison pharmaceutique

- ▶ L'éveil thérapeutique de l'Occident médiéval

L'héritage païen ou la médecine des druides

La médecine monastique

La renaissance médicale scolastique

- ▶ Voyage vers l'Orient lointain : la pharmacopée chinoise

Prélude : les commencements de la médecine chinoise

Les sources de la pharmacopée chinoise

Principes physiologiques et physiopathologiques

Principes et méthodes thérapeutiques

Propriétés pharmacologiques des plantes

Codifications et modes de prescription des remèdes traditionnels

- ▶ Conclusion

L'invention de la pharmacie (XVI-XVIIIe siècles)

- ▶ La Renaissance thérapeutique

Humanisme médical et efflorescence thérapeutique

Le Nouveau Monde et le renouveau de l'histoire naturelle

L'alchimie et ses remèdes

- ▶ La raison et les remèdes : l'éveil critique et le déclin du galénisme

- ▶ Les systèmes physiologiques et le médicament

Remèdes des chimiatres et iatrochimistes

Remèdes des iatrophysiciens et solidistes

Remèdes vitalistes

Remèdes homéopathiques

- ▶ La pharmacie des Lumières

L'esprit expérimental

Les pharmaciens et les nouvelles sciences

- ▶ Conclusion

L'essor de la pharmacologie moderne (XIXe-XXe siècles)

- ▶ Purifier, ou l'extraction des principes actifs et la révolution des substances pures

- ▶ Inventer, ou les premiers médicaments de synthèse

Antiseptiques locaux

Anesthésiques généraux

Hypnotiques et antiépileptiques

Antiangoreux et vasodilatateurs

- ▶ Rectifier, ou quelques développements hémisynthétiques

De la morphine aux analgésiques centraux

De la cocaïne aux anesthésiques locaux

- ▶ Expérimenter, ou l'essor de la pharmacologie expérimentale

- ▶ Théoriser, ou le nouveau contexte scientifique

Le nouveau contexte pharmacochimique : les relations structure-activité (RSA)

Le nouveau contexte biologique

La rationalisation de la thérapeutique

- ▶ Exploiter, mimer et moduler, trier ou les stratégies industrielles de la recherche

L'exploitation du hasard

La pharmacochimie et le développement des séries chimiques

Le tri systématique des molécules naturelles et de synthèse

- ▶ Quelques exemples de développement historique de classes médicamenteuses

Analgésiques antipyrétiques et anti-inflammatoires

Chimiothérapie anti-infectieuse

Médicaments affectant le système nerveux central

- ▶ Conclusion

Genèse et développement des conceptions moléculaires

- ▶ La notion de récepteur

Le problème du mode d'action des médicaments

Naissance du concept de récepteur : Paul Ehrlich et John

Newport Langley

Neurotransmetteurs et récepteurs en question

- ▶ Théories des récepteurs et pharmacologie quantitative

Loi d'action de masse et affinité

Phénomènes d'agonisme et d'antagonisme
Théorie de l'occupation des récepteurs
Modèle allostérique et caractérisation chimique des récepteurs

▶ L'extension cérébrale de la neurotransmission chimique et la pharmacologie du système nerveux central

Le modèle moléculaire de la synapse
L'ère des amines cérébrales : Sérotonine et dopamine ;
antiparkinsoniens et psychotropes ; perspectives étiologiques
Diversité et hétérogénéité des récepteurs
L'ère des acides aminés et les antiépileptiques
L'ère des peptides et les morphiniques

▶ L'extension du concept de récepteur et la notion de cible moléculaire

La multiplication des cibles moléculaires
Le renouvellement de la classification médicamenteuse

▶ Conclusion

De la pharmacologie moléculaire à la pharmacologie sociale

▶ Des stratégies classiques de conception des médicaments aux approches « rationnelles »

Les stratégies classiques revisitées : hasard, pharmacomodulation et tri systématique

La conception rationnelle des molécules (drug design) et la modélisation moléculaire

L'apport des biotechnologies : les biomédicaments

▶ Le cycle de vie du médicament et le processus de recherche et développement (R&D)

▶ Conclusion

Glossaire pharmaceutique

Bibliographie

Index des noms de personne

Glossaires

Introduction

S'il existe une permanence dans l'histoire des civilisations, c'est bien l'existence du remède. Celui-ci est l'objet d'une littérature aussi abondante que celle de la médecine. Nous disposons, outre des monographies sur l'histoire des substances et des plantes thérapeutiques, d'ouvrages traitant de l'histoire de la pharmacie comme profession ou comme art de préparer les médicaments, de l'histoire de la pharmacologie comme discipline savante, de l'histoire de l'industrie pharmaceutique, d'ouvrages sur les grands chimistes, botanistes, médecins et pharmaciens ayant découvert les principes actifs* ou fait progresser les concepts et les méthodes thérapeutiques...

l'œuvre princeps de François Dagognet (1964). Une des raisons en est que l'histoire du médicament est présentée le plus souvent comme le résultat d'un empirisme qui décourage l'historien ou le philosophe des sciences. L'idée d'une « pharmacologie rationnelle » n'a été prise au sérieux que très tardivement.

Chaque culture crée pourtant au cours du temps ses représentations de la vie, de la santé et la maladie, qui génèrent des théories explicatives cohérentes de l'action et de l'emploi des médicaments. Pendant très longtemps le médicament s'est situé entre magie, religion et science, et est resté plus proche des deux premières. En postulant une logique du remède qui serait présente dès les origines, et qui ne serait pas nécessairement la rationalité au sens strict, on cherche à critiquer l'idée d'un empirisme vague qui, au fond, aurait toujours prévalu parce qu'inhérent à l'histoire du médicament, tant dans sa recherche que dans ses emplois. Les choses apparaissent bien plus complexes. Au cours des inventions et réinventions du médicament au fil des siècles, il s'agit plutôt de comprendre les rôles respectifs qu'ont joués l'empirisme systématique, le hasard heureux et la théorisation, trois facteurs encore intégrés dans les stratégies de découverte des nouvelles substances actives.

Remèdes et thérapeutiques ne sont cependant pas tous fondés sur l'emploi de médicaments. Alors que les termes latins *remedium* et *medicamentum* étaient à peu près synonymes, « remède » prendra à l'usage en français le sens de tout moyen appliqué à titre préventif ou curatif et fera ainsi référence à la multitude des pratiques hygiéniques, médicales ou chirurgicales, tandis que « médicament » renverra plus spécialement l'idée de substance active. Nous réserverons, conformément aux usages premiers, le terme « remède » au cas particulier du remède médicamenteux, « médicament » à celui de substance ou de préparation utilisée en thérapeutique curative ou préventive, et « drogue » à celui de matière première naturelle ou synthétique servant à la fabrication des médicaments. Ces distinctions vont aussi servir à délimiter notre objet : c'est l'histoire du médicament et de la pharmacothérapie qui nous intéresse, et non celle de tous les remèdes et moyens thérapeutiques... On ne se focalisera pas d'ailleurs pas tant sur les substances médicamenteuses elles-mêmes et leur usage, qui sont en constant renouvellement (on considère qu'il y a aujourd'hui environ 1300 molécules actives sur le marché), que sur le rôle que certaines d'entre elles ont pu jouer dans la construction des sciences du médicament et la genèse des grands concepts de la thérapeutique.

Le livre suit le développement chronologique de cette logique du médicament. À l'origine, il n'y avait pas toujours de distinction claire entre ceux qui confectionnaient et ceux qui choisissaient et administraient le remède médicamenteux, qui exerçaient un seul art, soigner. De l'Antiquité à la fin du Moyen Âge, il y a d'abord une longue période au cours de laquelle la pharmacie devient peu à peu une pratique autonome et codifiée, en même temps que prédominent des théories thérapeutiques d'inspiration galénique (chapitre 1). Cette tradition galénique sera transmise et rectifiée à travers le monde médiéval, où musulmans, juifs et chrétiens développent considérablement la littérature des pharmacopées. Un cas à part est celui de la lointaine Chine, dont les conceptions traditionnelles propres, parties intégrantes du patrimoine thérapeutique de l'Humanité, sont parvenues jusqu'à nous, et sont pour certaines encore aujourd'hui appliquées (chapitre 2). De la Renaissance à la fin du XVIIIe siècle, le médicament se lie à l'histoire naturelle, aux prémisses de la chimie et de la physiologie. C'est cependant le galénisme thérapeutique qui prévaut encore à la Faculté, mais d'autres théories sur le mode d'action du médicament se développent, plus en accord avec la physiologie et les sciences du temps, tandis que se multiplient les tentatives expérimentales (chapitre 3).

La période contemporaine, au sens que les historiens français donnent à ce terme (XIXe-XXIe siècles), voit le développement des concepts aujourd'hui opératoires en pharmacologie. Il commence par la philosophie expérimentale de la substance pure prônée par François Magendie. Plutôt que de tenter une histoire exhaustive des substances découvertes et de celle de leurs découvreurs, on se réfèrera sélectivement à quelques exemples et épisodes caractéristiques de cette renaissance thérapeutique (chapitre 4). Non sans difficulté, le XXe siècle voit le développement de la compréhension des mécanismes de l'action physiologique du médicament, avec la naissance du concept de récepteur, puis finalement de cible thérapeutique. Cette période est capitale dans notre perspective puisqu'elle correspond à l'entrée dans une ère nouvelle, celle des explications à l'échelle moléculaire (chapitre 5).

Aujourd'hui, la pharmacologie moléculaire et les biotechnologies ont transformé les pratiques de recherche. L'histoire du médicament comme objet scientifique devient inséparable de celle sa conception et de sa fabrication, en un processus intégré dit de « recherche et développement » (R&D). Le médicament, objet technique et industriel dès le XIXe siècle, résulte désormais de l'interaction étroite entre pratiques académiques et médicales, pratiques industrielles de recherche et développement, pratiques économiques et commerciales, régulations administratives, impliquant donc de nombreux acteurs et institutions. Ces nouveaux rapports institués entre médicament et société ont irrémédiablement fait du médicament un objet « social », désormais aussi étudié comme tel. Le chapitre conclusif (chapitre 6) récapitule brièvement cette évolution, de la pharmacologie moléculaire à la pharmacologie sociale.

On a cherché à orienter cette histoire du médicament vers les idées qui lui sont relatives. On peut traiter du médicament, objet polymorphe, de bien des manières et ce livre n'a pas d'autre prétention que de présenter une vision synthétique des étapes marquantes de son évolution. Les références ont été sélectionnées en cours d'ouvrage pour guider le lecteur curieux vers tel ou tel aspect plus particulier de l'invention du médicament. Ici la perspective se veut conceptuelle. Même si d'autres approches sont possibles, le fil conducteur suivi reste la théorie du médicament, remise autant que possible dans son contexte historique, scientifique et culturel. Il s'agit donc ici d'une histoire du médicament, objet chargé de théorie, et non de l'histoire du (ou des) médicament(s) qui permettrait de le saisir de façon exhaustive dans toutes ses dimensions, œuvre encyclopédique qui ne pourrait être que collective.