

Chapitre 1 : Histoire du médicament

1. INTRODUCTION ET DEFINITIONS

Depuis plus de 7 000 ans, l'Homme cherche à **lutter contre la douleur**. C'est dans ce contexte qu'est racontée l'histoire du médicament, plus particulièrement à travers celle de l'**opium**, de la **morphine** et des **opioïdes**. Il s'agit notamment de décrire leur découverte ainsi que leurs usages et mésusages et d'évoquer la pharmacologie moléculaire et l'évaluation de la douleur.

La **douleur** est définie par une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à un dommage tissulaire existant ou potentiel ou décrite en termes d'un tel dommage. L'**antalgie**, ou **analgésie**, correspond à la lutte contre la douleur. Cette notion est à distinguer de l'**anesthésie**, c'est-à-dire l'abolition de la sensation douloureuse, qui est une procédure visant à permettre des actes invasifs douloureux et qui est la résultante de trois composantes : l'analgésie, la narcose (ou sédation, correspondant à une perte de la conscience) et la relaxation musculaire.

L'**opium** est une substance d'origine végétale, issue du suc (ou latex) du pavot, une plante originaire d'Asie mineure. Le latex du pavot est obtenu par incisions de la capsule de pavot (fruit) et déshydraté en pains d'opium comprenant toutes les substances actives de l'opium, dont la **morphine**. Ainsi, le terme « **opiacés** » est attribué aux substances naturelles dérivées de l'opium agissant sur les récepteurs dits récepteurs aux opiacés. Le terme « **opioïdes** » est quant à lui consacré aux substances synthétiques ou endogènes agissant sur ces mêmes récepteurs.

2. DE LA PREHISTOIRE A LA CHIMIE : LES PREPARATIONS D'OPIUM

De nombreuses traces témoignent de l'utilisation de l'opium depuis des siècles. En effet, des graines et des capsules de pavot ont été retrouvées dans des habitats **néolithiques** européens datant de **5 000 ans av. J.C.** Par ailleurs, dès **2 000 ans av. J.C.** les **sumériens** qualifiaient le pavot de « plante de joie » et l'opium de « graisse de lion ». Dans l'**Egypte ancienne**, l'opium était utilisé comme analgésique et comme sédatif et de nombreuses préparations sont décrites sur des papyrus datant de **1 550 ans av. J.C.** et découverts par Georg Ebers en 1872 à Thèbes.

La tradition de l'opium est également relatée dans des textes de la **Grèce Antique** : Homère écrit notamment dans « l'Odyssée », au **VIII^e s. av. J.C.**, que l'opium était absorbé par les guerriers pour ne pas craindre le danger ; Théophraste décrit, au **III-IV^e s. av. J.C.** dans « *Historia plantarum* », les modalités de la récolte de l'opium ; quant à Hippocrate, il propose l'usage du méconium (jus de pavot) dans les maladies utérines et reconnaît ses effets constipants et hypnotiques.

Cette tradition de l'opium perdure pendant l'**Antiquité gréco-romaine** avec, au **I^{er} siècle**, Pline l'Ancien qui décrit les propriétés antalgiques de l'opium dans « Histoire Naturelle » et Dioscoride, dans « *De materia medica* », l'action somnifère, calmante et digestive du latex du pavot. Et c'est au **II^e siècle** que Galien confectionne la thériaque impériale, remède conseillé contre la plupart des

maladies, considéré comme la première préparation pharmaceutique faisant l'objet d'un descriptif complet (matières premières, préparation et conservation).

Au **Moyen-Age**, la lutte contre la douleur est mise de côté en raison de la religion chrétienne. Pour l'Occident chrétien, la vie, la douleur et la mort sont l'effet de la volonté de Dieu. La douleur est jugée expiatoire, il n'est donc pas du ressort de l'Homme de la soulager. C'est Dieu qui inflige la douleur, c'est à lui seul de la soulager. L'utilisation des analgésiques est alors interdite par l'Eglise, les remèdes analgésiques sont considérés comme de la sorcellerie et les médecins sont punis d'excommunication.

Il faut attendre la fin du Moyen-Age et la **Renaissance** pour voir réapparaître l'utilisation de l'opium, plus précisément au **XVI^e siècle**, grâce à Paracelse qui expérimente les propriétés médicinales des solutions produites à partir d'opium, le laudanum par exemple. L'usage de l'opium se répand dans le monde entier avec les grands voyages et le développement du commerce maritime, les routes de l'opium vont alors de l'Ouest vers l'Est.

Au cours des **XVII^e et XVIII^e siècles**, les préparations d'opium se diversifient. A la thériaque et au laudanum s'ajoutent la thébaïque (teinture d'opium), l'élixir parégorique (teinture d'opium benzoïque), la poudre de Dower (poudre d'ipécacuanha composée) ou encore le sirop diacode (sirop d'opium). Les mérites de l'opium sont reconnus et vantés par Thomas Sydenham tandis qu'Herman Boerhaave en fait les premières descriptions pharmacocinétiques.

Les **philosophes** ont tenté de modifier la pensée sur la douleur et sa prise en charge. Montaigne s'intéresse au maintien de la dignité, de l'autonomie et du psychisme de l'Homme qui souffre, il est en quête d'un « mieux souffrir ». Pour Pascal, douleur et plaisir sont liés, il est ainsi plus apte à accepter la douleur, voire à la rechercher. Quant à Descartes, il entame une démarche scientifique en analysant la transmission douloureuse et en décrivant la douleur des membres fantômes.

La lutte contre la douleur reste longtemps un mythe médical et chirurgical. L'analgésie n'est pas acceptée avant le XIX^e siècle pour la chirurgie (1^{ère} anesthésie générale en 1846 à Boston) et le XX^e siècle pour l'obstétrique.

3. LA CHIMIE EXTRACTIVE : LA PRODUCTION DE MORPHINE

Le **XIX^e siècle** marque le début de l'emploi des substances pures. En effet, l'opium, extrait naturel du pavot, est un mélange de plusieurs substances actives. La purification de ce mélange permet notamment d'extraire la morphine : substance pure qui reproduit les propriétés antalgiques de l'opium.

C'est le pharmacien **Friedrich Sertürner** qui découvre la morphine (principal principe actif de l'opium) en **1805**. Il l'appelle *Principium Somniferum* et la teste sur des animaux puis chez l'Homme. C'est alors la naissance de la chimie et de la pharmacologie expérimentale animale ainsi que le début de l'emploi en clinique de la morphine. Gay-Lussac est à l'origine de la nomenclature : le principe actif est appelé *Morphium* (référence à Morphée) puis morphine (du fait de sa composition alcaline). Meissner classe la morphine parmi les alcaloïdes. La morphine donne lieu à la première thèse de Médecine en 1817 et son usage se développe rapidement.

La morphine est progressivement intégrée dans le milieu médical. En 1819, **François Magendie** prescrit les sels de morphine pour calmer les névralgies, puis il rédige un **formulaire**, en **1821**, pour l'emploi et la préparation de plusieurs médicaments tels que la morphine, l'acide prussique, la strychnine, la vératrine, les alcalis des quinquinas... Les préparations galéniques de morphine, notamment les gouttes calmantes (1822) et la chlorodyne (1860), entrent alors en concurrence avec les préparations d'opium. D'autres alcaloïdes sont retrouvés dans l'opium : **Robiquet** découvre la **codéine** en **1832** et **Merck** découvre la **papavérine** en **1848**. L'invention de la seringue par Charles Pravaz et l'invention de l'aiguille creuse par **Alexander Wood** vont permettre à ce dernier de réaliser les **premières injections de morphine** dans les années 1850. A noter que ces injections vont être à l'origine du mésusage des opiacés et entraîner le début du développement de la toxicomanie.

4. LA CHIMIE DE SYNTHÈSE : LES DERIVES DE LA MORPHINE

A la **fin du XIX^e siècle**, la chimie de synthèse a pour objectif de découvrir un médicament aussi actif que la morphine (voire plus actif), mais présentant moins d'effets indésirables et surtout dénué d'effets toxicomanogènes.

C'est ainsi que **A. Wright** découvre en **1874 l'héroïne**, un dérivé di-acétylé de la morphine obtenu par hémisynthèse. R. Stockmann souligne sa puissance analgésique en 1887 et H. Dreser (Bayer) commercialise ce médicament « héroïque » en 1898. L'héroïne est banalisée bien qu'elle soit hautement toxicomanogène. Dès 1929, la fondation Rockefeller entreprend une recherche de dérivés non toxicomanogènes. Malheureusement, cette recherche est vaine.

De nombreux **morphiniques de synthèse** sont découverts : codéthyline (1899), hydromorphone (1923), péthidine (1943), **méthadone** (1947), pholcodine (1950), dextromoramide (1954), fentanyl (1963), **buprénorphine** (1968). La méthadone et la buprénorphine sont actuellement utilisées pour la substitution de l'héroïne.

Des **antagonistes morphiniques** sont également recherchés pour s'opposer aux effets secondaires de la morphine (sédation parfois jusqu'au coma et dépression respiratoire pouvant aller jusqu'à un arrêt respiratoire, responsables des décès par overdose). La découverte des **allyles** capables de stimuler la respiration permet le développement de différents composés antagonistes morphiniques. Les mises au point successives de la N-allylnorcodéine (Pohl, 1915), de la N-allylnormorphine (E. McCawley, 1940) et de la **nalaxone (1970)** permettent de sécuriser l'emploi des opioïdes. La naloxone est actuellement utilisée contre l'overdose d'héroïne.

5. LA PHARMACOLOGIE MOLECULAIRE : LA DECOUVERTE DES MECANISMES D'ACTION

La découverte des **récepteurs opioïdes** en **1973** constitue une révolution. Ces récepteurs de la superfamille des récepteurs couplés à une protéine G présentent une topologie à sept domaines transmembranaires et comportent trois parties : la zone externe d'interaction avec le ligand (sélectivité du récepteur), la zone transmembranaire (transduction du signal vers la protéine G) et la zone intracellulaire d'interaction avec les protéines G (transduction du signal et régulation de la réponse).

Trois types de récepteurs hautement homologues ont été identifiés (μ , δ et κ). Principalement localisés au niveau du cerveau, ils ont des sélectivités différentes mais sont tous capables d'interagir avec les différents morphinomimétiques et d'avoir un **effet analgésique**. Les **récepteurs μ** sont toutefois les principaux récepteurs de l'analgésie, ils présentent une capacité plus importante à interagir avec la morphine et les β -endorphines. Ils sont principalement impliqués dans les phénomènes de récompense. Les **récepteurs δ** interagissent surtout avec les enképhalines et jouent un rôle plus important dans la transmission des émotions. Enfin, les **récepteurs κ** présentent une capacité plus importante à interagir avec les dynorphines et sont principalement impliqués dans les processus de dysphorie. Il existe également un récepteur associé, le récepteur OPRL1 dont le ligand est la nociceptine, une molécule endogène.

En 1975, Hans Kosterlitz et John Hugues découvrent deux peptides opioïdes endogènes présents dans le cerveau : la **Met-enképhaline** et la **Leu-enképhaline**. Les enképhalines, endorphines endogènes impliquées dans la modulation des messages nerveux, interagissent avec les récepteurs opioïdes pour participer aux phénomènes de la douleur, du plaisir, du stress, de l'analgésie et de l'addiction. Cependant l'effet analgésique est insuffisant avec ces opioïdes endogènes et est bien plus puissant avec les opiacés exogènes tels que la morphine, la codéine, la méthadone et l'héroïne, mais l'addiction est aussi plus importante.

6. MESUSAGES, MENTALITES ET BON USAGE : LA TOXICOMANIE ET LA LUTTE CONTRE LA DOULEUR

L'opium et la morphine sont utilisés de façon non-contrôlée comme antalgiques mais aussi pour tout type de pathologies, ainsi que de manière récréative, aboutissant à une forte toxicomanie dès le XIX^e siècle.

Les **conflits armés**, notamment la guerre de Sécession et la guerre franco-prussienne de 1870-1871, ont joué un rôle important dans le développement de la toxicomanie à la morphine chez les soldats.

Les **colonies**, qualifiées de pourvoyeuses de drogue, ont également contribué à la toxicomanie. Au XVIII^e siècle, la culture du pavot se développe en Asie et l'utilisation de l'opium est très répandue en Chine. En 1882, la France instaure une **Régie de l'opium** en Cochinchine. En 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. En 1914, les gains de la Régie en Indochine représentent plus d'un quart du budget de la colonie.

Jusqu'au début du XX^e siècle, on assiste à une **expansion de la consommation d'opium en société**. Au XIX^e siècle, les **fumeries d'opium** se multiplient, phénomène dénoncé par le Petit Journal (1903). Les **intellectuels** consomment de l'opium (ou ses dérivés) et en décrivent les effets dans leurs œuvres. Ainsi, Thomas de Quincey décrit l'utilisation de l'opium dans « the confessions of a english opium-eater » (1821), Charles Baudelaire écrit « les paradis artificiels » (1845) probablement en consommant de l'opium et Sir Conan Doyle décrit les sensations de Sherlock Holmes consommant de l'héroïne. Cette consommation d'opium par la **bourgeoisie** est illustrée le tableau « les morphinées » de Moreau de Tours (1886).

Outre son usage récréatif, la morphine est également utilisée à des **fins médicales** comme panacée ultime contre les névralgies. Comme le laudanum, la morphine est prescrite avec insouciance et enthousiasme contre le diabète, l'anémie, l'angine de poitrine, la nymphomanie, la syphilis, la folie, l'alcoolisme... Le développement de son usage médical s'étend même à la pédiatrie.

Ainsi, entre 1900 et 1912, une forte croissance du nombre de toxicomanes à l'héroïne est observée aux Etats-Unis. L'héroïne d'abord banalisée, est ensuite considérée comme médicament inutile, puis dangereux et finit par être proscrite.

Avec la toxicomanie, c'est la naissance de l'**addictologie**. Trois composantes à l'addiction peuvent être citées : la dépendance, la tolérance et le sevrage. En 1877, Eduard Levinstein et Louis Lewin attirent l'attention sur la **dépendance** physique associée à la dépendance psychique (théorie de l'appétit morbide : besoin irrésistible de consommer de la drogue). La **tolérance** entraîne une nécessité pour le patient d'augmenter progressivement les doses pour obtenir l'effet qu'il souhaite. Le **sevrage** correspond à une souffrance psychique ou physique que ressent le consommateur lorsqu'il est en manque de substance. L'équilibre entre psychiatrie et délinquance est donc difficile à trouver.

Sur le **plan international**, on assiste à une prise de conscience et à la mise en place de mesures pour lutter contre la toxicomanie. En 1909, les européens, les américains et les asiatiques se réunissent à Shanghai : les prohibitionnistes (Chine, Etats-Unis) s'opposent aux coloniaux (France, Royaume-Uni). Vers **1911-1912**, la **Convention de la Haye** permet le contrôle de la production, du commerce et de l'usage de l'opium, de la morphine et de la cocaïne. De même, la **Loi Harrison de 1914** aux Etats-Unis entraîne la suppression de l'emploi extra-médical de la cocaïne, de l'opium et de la morphine.

Durant la guerre 1914-1918, la morphine est encore massivement utilisée sur les théâtres d'opérations militaires, blessures et amputations deviennent supportables. En 1916, le sénateur Dominique Delahaye dénonce à la tribune du Sénat une des invasions les plus dangereuses de nos « amis les boches ». On s'inquiète de l'effet délétère des « poisons boches » et une loi de prohibition est votée par le Parlement à l'unanimité. Cette **loi du 12 juillet 1916** fait écho à la loi Harrison et marque un tournant important. On réprime l'usage en société, le commerce et la détention frauduleuse de substances vénéneuses, réservant leur seul usage légal à une médecine sous haute surveillance. Cette loi et les décrets de 1916 entraînent une **réglementation** et permettent le **classement des substances vénéneuses** en trois catégories : le tableau A concerne les substances dites vénéneuses, le tableau B concerne les stupéfiants (extraits et poudre d'opium, morphine et ses sels, héroïne et ses sels, cocaïne et ses sels, haschich), et le tableau C concerne les substances dites dangereuses. En 1948, le **carnet à souches** devient obligatoire pour la prescription des **stupéfiants**. Il sera supprimé en 1999. La **Convention de l'ONU** (1961) réunit 183 pays et a pour objectif de limiter le commerce de l'opium et des stupéfiants. L'Organisation Internationale du Commerce des Stupéfiants est créée.

Entre 1916 et 1976, la consommation médicale de stupéfiants décline. Depuis 1903, la cocaïne est facilement remplacée par les anesthésiques de synthèse mais la morphine n'a pas d'équivalent pour traiter les douleurs sévères (paracétamol et aspirine ne suffisent pas).

La **substitution** constitue une nouvelle approche de la lutte contre la toxicomanie aux opiacés. Grâce à l'introduction de la **méthadone** (1995) et de la **buprénorphine** (1996) comme produits de substitution, le nombre de décès par surdose d'héroïne est fortement diminué en France.

Concernant les **Etats-Unis**, une étude du CDC (« prescription painkiller overdoses »), entre 1990 et 2008, a montré une augmentation des décès dus à une **surdose d'analgésique prescrit**. En 2009, les surdosages d'analgésiques ont été à l'origine de 475000 recours aux urgences hospitalières et 15500 décès. Pour la moitié de ces décès, on notait une association à l'alcool, à une benzodiazépine ou à l'héroïne. A noter que ce nombre de décès est supérieur au nombre de décès liés à l'usage illicite de l'héroïne et de la cocaïne. Dans 30 % des cas, la **méthadone** joue un rôle central (en France, la méthadone ne peut pas être vendue comme analgésique, elle est uniquement utilisée comme produit de substitution de l'héroïne). Les autorités américaines s'inquiètent car trois quarts des surdoses de médicaments sont dus aux analgésiques de palier 2 et 3. 12 millions d'américains ont recours aux opiacés en automédication. La quasi-totalité des médicaments impliqués provient de prescriptions en bonne et due forme. Mais une fois prescrits et dispensés, les médicaments sont souvent utilisés par d'autres personnes que celles auxquelles ils étaient initialement destinés. Ceci montre qu'un **accès trop facile aux analgésiques** représente un réel **danger**.

La **fin du XX^e siècle** est marquée par une **évolution des mentalités** et une **réhabilitation de la morphine**, de ses dérivés et de son **bon usage**. De nouveaux concepts sont établis : la mise en place d'équipes pluridisciplinaires, la création de centres d'évaluation et de traitement de la douleur, la mise en place de l'**échelle de la douleur** par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 1987, ou encore le développement des soins palliatifs en fin de vie (mouvement initié par Cicely Saunders et Robert Twycross en 1940). L'usage des opioïdes est dédramatisé avec la libéralisation de la prescription et de la dispensation de la morphine. De plus, les modalités de prescription sont diversifiées. Ainsi, la morphine peut être administrée par voie orale sous forme de gélules (administration facile et adaptable), par voie transdermique (administration facile, indolore et de longue durée) ou par injection, avec notamment le développement de pompes à morphine qui permettent une gestion optimisée de la douleur post-opératoire, une responsabilisation du patient, une amélioration des suites opératoires tout en présentant des risques très faibles.

7. BILAN DE 7 000 ANS D'HISTOIRE

L'usage des médicaments a été réglementé en ayant à l'esprit le trafic des stupéfiants. Il ne faut pourtant pas confondre médicament et drogue, analgésique et stupéfiant, consommation et trafic. En réalité, la toxicomanie est une maladie et aucun analgésique n'est anodin.

L'opium et les substances qui en sont extraites constituent un très bon exemple illustrant la **dualité médicament-poison**. Ce médicament connu depuis des millénaires et dont le mécanisme d'action n'a été décrit que dans les années 1970 apporte des **bienfaits** (traitement de la douleur), mais également des **méfais** (toxicomanie).

Annales corrigées

Concours 2015

1. Parmi ces substances, laquelle (ou lesquelles) appartient (appartiennent) aux morphiniques de synthèse ?

- A. La buprénorphine.
- B. La codéthyline.
- C. La méthadone.
- D. La cocaïne.
- E. La met-enképhaline.

Concours 2014

1. Parmi les propositions suivantes concernant l'opium et le pavot lesquelles sont fausses ?

- A. L'opium est issu du latex du pavot.
- B. L'opium résulte de processus de raffinage complexe du latex de pavot.
- C. Le pavot est une plante originaire d'extrême orient.
- D. La création de la Régie de l'opium remonte au 19^{ème} siècle.
- E. L'usage du pavot et de ses extraits a été importé de Chine au Moyen Age.

2. Parmi les propositions suivantes concernant la morphine, lesquelles sont fausses ?

- A. La morphine est une substance pure qui reproduit les propriétés antalgiques de l'opium.
- B. La morphine est un extrait naturel d'un pavot.
- C. La morphine a été utilisée plus d'un siècle après sa découverte.
- D. La découverte de la morphine date du début du 18^{ème} siècle.
- E. C'est le pharmacien Sertürner qui décrit le premier ses principales caractéristiques.

3. Parmi les propositions suivantes concernant François Magendie, lesquelles sont justes ?

- A. Il a découvert la morphine.
- B. Il a rédigé un Formulaire mettant en valeur l'emploi de la morphine.
- C. Il propose une préparation à base de morphine pour calmer les névralgies.
- D. Il a découvert la codéine.
- E. Il est le premier à avoir utilisé la morphine en clinique.

Concours 2013**1. Concernant les produits de substitution de l'héroïne, lesquelles de ces propositions sont fausses ?**

- A. Les produits de substitution de l'héroïne sont des dérivés des endorphines.
- B. Les produits de substitution de l'héroïne ont été développés dans les années 60.
- C. La Méthadone et la buprénorphine sont les deux morphiniques de synthèse prescrits en France au titre de la substitution pour lutter contre la toxicomanie aux opiacés.
- D. La met-enkephaline est utilisée comme produit de substitution à l'héroïne.
- E. La prescription des produits de substitutions de l'héroïne a permis une réduction des décès par surdose.

2. A propos du commerce de l'opium au XIX^e siècle, lesquelles de ces propositions sont vraies ?

- A. La France avait créé une Régie de l'opium en Cochinchine.
- B. A partir de 1897, l'état français avait le monopole de la fabrication d'opium dans ses colonies du Sud-est asiatique.
- C. Les fumeries d'opium ont rapidement disparu au début du XIX^e siècle en France, en raison de la reconnaissance de leurs risques sur la santé.
- D. Les intellectuels du XIX^e siècle se sont opposés au commerce de l'opium.
- E. La convention de la Haye a permis le contrôle de la production d'opium au plan international.

Concours 2012**1. Parmi ces médicaments, certains sont utilisés comme traitement de substitution en cas d'héroïnomanie. Lesquels ?**

- A. La naxolone.
- B. La buprénorphine.
- C. La thériaque.
- D. La méthadone.
- E. La Met-enképhaline.

Concours 2011**1. Lesquelles de ces propositions concernant l'héroïne (diacétylmorphine) sont vraies ?**

- A. C'est un alcaloïde naturel de l'opium.
- B. C'est une préparation galénique à base d'opium.
- C. C'est une substance d'hémisynthèse préparée à partir de la morphine.
- D. C'est un isomère optique de la morphine.
- E. C'est une substance hautement toxicomanogène.