



EnvA
École nationale vétérinaire d'Alfort

Année 2021

LA PHARMACIE AU XIX^e SIÈCLE : DE LA PLANTE AU PRINCIPE ACTIF

THÈSE

pour obtenir le diplôme d'État de

DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement devant

la Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)

le 27 octobre 2021

par

Caroline, France, Marianne ROBINE--DECOURCELLE

née le 17 mai 1997 à Athis-Mons (Essonne)

sous la direction de

Matthias KOHLHAUER

JURY

| | | |
|-----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Président du jury : | M. Henry CHATEAU | Professeur à l'EnvA |
| Directeur de thèse : | M. Matthias KOHLHAUER | Maître de Conférences à l'EnvA |
| Examineur : | M. Christophe DEGUEURCE | Professeur à l'EnvA |

Liste des personnes intervenant dans l'enseignement



Directeur : Pr Christophe Degueurce
 Directeur des formations : Pr Henry Chateau
 Directrice de la scolarité et de la vie étudiante : Dr Catherine Colmin

Professeurs émérites : Pr Pascal Fayolle, Pr Bernard Paragon
 Directeurs honoraires : MM. les Professeurs C. Pilet, B. Toma, A.-L. Parodi, R. Moraillon, J.-P. Cotard, J.-P. Mialot & M. Gogny

Département d'Elevage et de Pathologie des Équidés et des Carnivores (DEPEC)

Chef du département : Pr Grandjean Dominique - Adjoint : Pr Blot Stéphane

| | |
|--|---|
| <p>Discipline : anesthésie, réanimation, urgences, soins intensifs - Pr Verwaerde Patrick</p> <p>Discipline : cardiologie - Pr Chetboul Valérie - Dr Saponaro Vittorio, Praticien hospitalier contractuel</p> <p>Discipline : nouveaux animaux de compagnie - Dr Pignon Charly, Ingénieur de recherche - Praticien hospitalier - Dr Volait Laetitia, Praticienne hospitalier contractuelle</p> <p>Discipline : dermatologie - Dr Cochet-Faivre Noëlle, Praticienne hospitalier contractuelle</p> <p>Discipline : ophtalmologie - Dr Chahory Sabine, Maître de conférences</p> <p>Unité pédagogique de clinique équine - Pr Audigé Fabrice - Dr Bertoni Léila, Maître de conférences - Dr Coudry Virginie, Praticienne hospitalier contractuelle - Pr Denoix Jean-Marie - Dr Giraudet Aude, Ingénieure de recherche - Praticienne hospitalier - Dr Jacquet Sandrine, Ingénieure de recherche - Praticienne hospitalier - Dr Mespoulhès-Rivière Céline, Ingénieure de recherche-Praticienne hospitalier* - Dr Moiroud Claire, Praticienne hospitalier contractuelle - Dr Tallaj Amélie, Praticienne hospitalier contractuelle - Dr Tanquerel Ludovic, Chargé d'enseignement contractuel</p> | <p>Unité pédagogique de médecine et imagerie médicale - Dr Benchekroun Ghita, Maître de conférences - Pr Blot Stéphane* - Dr Canonne-Guibert Morgane, Maître de conférences - Dr Freiche-Legros Valérie, Praticienne hospitalier contractuelle - Dr Maurey-Guénéec Christelle, Maître de conférences - Dr Mortier Jérémy, Maître de conférences associé</p> <p>Unité pédagogique de médecine de l'élevage et du sport - Dr Cabrera Gonzales Joaquin, Chargé d'enseignement contractuel - Pr Fontbonne Alain - Pr Grandjean Dominique* - Dr Maenhoudt Cindy, Praticienne hospitalier contractuelle - Dr Nudelmann Nicolas, Maître de conférences - Dr Ribeiro dos Santos Natalia, Praticienne hospitalier contractuelle</p> <p>Unité pédagogique de pathologie chirurgicale - Dr Decambon Adeline, Maître de conférences - Pr Manassero Mathieu - Dr Maurice Emeline, Assistante d'Enseignement et de Recherche Contractuelle - Pr Viateau-Duval Véronique*</p> |
|--|---|

Département des Productions Animales et de Santé Publique (DPASP)

Chef du département : Pr Millemann Yves - Adjoint : Pr Dufour Barbara

| | |
|---|---|
| <p>Unité pédagogique d'hygiène, qualité et sécurité des aliments - Dr Bolnot François, Maître de conférences* - Pr Carlier Vincent - Dr Gauthier Michel, Maître de conférences associé - Dr Mtimet Narjes, Chargée d'enseignement contractuelle</p> <p>Unité pédagogique de maladies réglementées, zoonoses et épidémiologie - Dr Crozet Guillaume, Chargé d'enseignement contractuel - Pr Dufour Barbara* - Dr Guélin Poirier Valentine, Chargée d'enseignement contractuelle - Pr Haddad/Hoang-Xuan Nadia - Dr Rivière Julie, Maître de conférences</p> <p>Unité pédagogique de pathologie des animaux de production - Pr Adjou Karim - Dr Belbis Guillaume, Maître de conférences* - Dr Delsart Maxime, Maître de conférences associé - Pr Millemann Yves - Dr Plassard Vincent, Praticien hospitalier contractuel - Dr Ravary-Plumioën Bérangère, Maître de conférences</p> | <p>Unité pédagogique de reproduction animale - Dr Constant Fabienne, Maître de conférences* - Dr Denis Marine, Chargée d'enseignement contractuelle - Dr Desbois Christophe, Maître de conférences (rattaché au DEPEC) - Dr Mauffré Vincent, Maître de conférences</p> <p>Unité pédagogique de zootechnie, économie rurale - Dr Arné Pascal, Maître de conférences - Dr Barassin Isabelle, Maître de conférences - Dr De Paula Reis Alline, Maître de conférences* - Pr Grimard-Ballif Bénédicte - Pr Ponter Andrew</p> <p>Rattachée DPASP - Dr Wolgust Valérie, Praticienne hospitalier contractuelle</p> |
|---|---|

Département des Sciences Biologiques et Pharmaceutiques (DSBP)

Chef du département : Pr Desquilbet Loïc - Adjoint : Pr Pilot-Storck Fanny

| | |
|--|--|
| <p>Unité pédagogique d'anatomie des animaux domestiques - Pr Chateau Henry - Pr Crevier-Denoix Nathalie - Pr Robert Céline*</p> <p>Unité pédagogique de bactériologie, immunologie, virologie - Pr Boulouis Henri-Jean - Pr Eloit Marc - Dr Lagrée Anne-Claire, Maître de conférences - Pr Le Poder Sophie - Dr Le Roux Delphine, Maître de conférences*</p> <p>Unité pédagogique de biochimie, biologie clinique - Pr Bellier Sylvain* - Dr Deshuillers Pierre, Maître de conférences</p> <p>Unité pédagogique d'histologie, anatomie pathologique - Dr Cordonnier-Lefort Nathalie, Maître de conférences - Pr Fontaine Jean-Jacques - Dr Jouvion Grégory, Professeur associé - Dr Reyes-Gomez Edouard, Maître de conférences*</p> <p>Unité pédagogique de management, communication, outils scientifiques - Mme Conan Muriel, Professeur certifié (Anglais) - Pr Desquilbet Loïc, (Biostatistique, Épidémiologie) - Dr Legrand Chantal, Maître de conférences associée - Dr Marnignac Geneviève, Maître de conférences* - Dr Rose Hélène, Maître de conférences associée</p> | <p>Unité de parasitologie, mycologie - Dr Blaga Radu, Maître de conférences (rattaché au DPASP) - Pr Guillot Jacques - Dr Polack Bruno, Maître de conférences* - Dr Risco-Castillo Veronica, Maître de conférences</p> <p>Unité pédagogique de pharmacie et toxicologie - Dr Kohlhauer Matthias, Maître de conférences - Dr Perrot Sébastien, Maître de conférences* - Pr Tissier Renaud</p> <p>Unité pédagogique de physiologie, éthologie, génétique - Dr Chevallier Lucie, Maître de conférences (Génétique) - Pr Crépeaux Guillemette, Maître de conférences (Physiologie, Pharmacologie) - Pr Gilbert Caroline (Ethologie) - Pr Pilot-Storck Fanny (Physiologie, Pharmacologie) - Pr Tiret Laurent (Physiologie, Pharmacologie)* - Dr Titeux Emmanuelle (Ethologie), Praticienne hospitalier contractuelle</p> <p>Rattachée DSBP - Mme Dalaine Stéphanie, Professeur agrégée (Sciences de la Vie et de la Terre)</p> <p>* responsable d'unité pédagogique</p> |
|--|--|

Remerciements

À M. Henry CHATEAU, Président du Jury de cette thèse, Professeur à l'EnvA,

Pour avoir accepté de présider ce jury de thèse, hommages respectueux.

À M. Matthias KOHLHAUER, Maître de conférences à l'EnvA,

Pour avoir accepté d'encadrer cette thèse, sincères remerciements.

À M. Christophe DEGUEURCE, Directeur de l'EnvA,

Pour m'avoir proposé ce sujet, pour vos conseils éclairés et pour avoir accepté de m'accompagner tout au long de ce travail de thèse, sincères remerciements.

À Maman, aux Fraires, et à tous ceux que j'ai croisés et qui m'ont permis de devenir ce que je suis aujourd'hui.

À Noémie DEPAIN.

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| Liste des Figures | 5 |
| Liste des Tableaux..... | 7 |
| Introduction..... | 9 |
| I.Le rejet de la polypharmacie | 11 |
| A.Les principes de la polypharmacie : assemblage de substances variées aux effets supposés complémentaires | 11 |
| B.La nécessité d'éprouver par l'expérience les vertus des substances médicamenteuses | 13 |
| C.La volonté d'user de formules raisonnées et simplifiées | 14 |
| 1.Les substances composant un médicament ont chacune un rôle bien défini..... | 14 |
| 2.L'oligopharmacie : la simplification des formules à son paroxysme | 15 |
| D.L'évolution de la thérapeutique en médecine vétérinaire..... | 16 |
| 1.La transposition de la pharmacopée humaine à la pharmacopée vétérinaire | 16 |
| 2.Les réformes dans l'enseignement vétérinaire | 17 |
| E.La méthode expérimentale, sa marche, son intérêt..... | 18 |
| 1.L'évolution de la notion d'expérience et de ses implications | 18 |
| 2.La vulgarisation de l'expérimentation animale | 19 |
| 3.Le développement de la méthode expérimentale | 20 |
| 4.Le scepticisme quant à la méthode expérimentale | 20 |
| II.Le développement d'une monopharmacie raisonnée | 21 |
| A.L'extraction des principes actifs | 21 |
| B.L'opium : des plants de pavot à ses alcaloïdes | 22 |
| 1.Les utilisations de l'opium au fil des siècles | 22 |
| 2.L'isolement du premier alcaloïde de l'opium, la morphine | 23 |
| C.Les intérêts de l'extraction | 25 |
| 1.Les différences d'action entre les différents principes d'une même plante | 25 |
| 2.Les avantages en matière de précision de la dose et de l'effet | 25 |
| 3.L'émancipation de l'import de plantes | 26 |
| III.La compréhension des mécanismes de l'absorption et la détermination de nouvelles voies d'administration..... | 27 |
| A.L'histoire de la découverte des circulations sanguine et lymphatique..... | 27 |
| 1.La circulation du sang | 28 |
| 2.La circulation du chyle..... | 29 |
| 3.Des anciennes théories de l'absorption à l'absorption sanguine | 29 |
| 3.1L'absorption par le système lymphatique : théorie de William Hunter | 29 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 3.2 | L'action directe des substances sur les nerfs | 30 |
| 4. | <i>L'évolution des idées et des théories concernant l'absorption</i> | 31 |
| 4.1 | L'absorption n'est pas <i>que</i> lymphatique | 31 |
| 4.2 | L'absorption se fait par les veines | 31 |
| 4.3 | Tout est <i>in fine</i> absorbé dans le sang..... | 32 |
| 5. | <i>Les facteurs influençant l'absorption</i> | 33 |
| 5.1 | Les facteurs propres à la surface absorbante | 33 |
| 5.2 | Les facteurs propres à la substance absorbée..... | 33 |
| B. | La recherche de nouvelles voies d'administration des médicaments..... | 34 |
| 1. | <i>Les voies d'administration en usage jusqu'alors présentaient des limites</i> | 34 |
| 1.1 | L'administration per-os | 34 |
| 1.2 | L'administration trans-cutanée de médicaments topiques..... | 35 |
| 2. | <i>L'injection intra-veineuse</i> | 35 |
| 2.1 | Les expériences de Wrey et de Fabricius au 17 ^e siècle | 35 |
| 2.2 | La voie intra-veineuse : technique d'introduction..... | 36 |
| 2.3 | Les avantages de l'injection intra-veineuse | 37 |
| 2.4 | L'indécision quant à l'utilisation de la voie intra-veineuse | 37 |
| 3. | <i>L'injection sous-cutanée, au temps où il n'y avait pas de seringues hypodermiques</i> | 38 |
| C. | L'absorption et la formulation des médicaments : l'importance de l'effet prompt et sûr en vétérinaire | 39 |
| IV. | La médecine dosimétrique, en application de tous ces nouveaux concepts | 40 |
| A. | Les principes de la méthode dosimétrique | 41 |
| 1. | <i>L'administration de granules contenant la seule substance active à une concentration précisément connue</i> | 41 |
| 2. | <i>A chaque symptôme est opposé un principe actif</i> | 42 |
| B. | La méthode dosimétrique en médecine vétérinaire | 43 |
| 1. | <i>Une pharmacie portative et une administration aisée</i> | 43 |
| 2. | <i>Les économies inhérentes à la promptitude de la guérison</i> | 43 |
| V. | L'ensemble des progrès réalisés au cours du XIX^e siècle ont connu des opposants, des freins | 44 |
| A. | Les charlatans et empiriques, concurrents directs des médecins, des vétérinaires et des pharmaciens..... | 45 |
| 1. | <i>Qu'est-ce que l'empirisme ?</i> | 45 |
| 2. | <i>Qui sont les empiriques ?</i> | 45 |
| 3. | <i>De quoi est faite la thérapeutique des empiriques ?</i> | 46 |
| 4. | <i>Pourquoi ont-ils tant de succès ?</i> | 47 |
| B. | La prolifération des empiriques, frein au développement de la médecine vétérinaire | 49 |
| 1. | <i>La difficulté pour les vétérinaires d'asseoir leur place auprès des propriétaires d'animaux</i> | 49 |
| 2. | <i>La concurrence des empiriques pour les vétérinaires</i> | 49 |
| 3. | <i>La nécessité d'une loi sur l'exercice de la médecine vétérinaire</i> | 50 |

| | |
|--|-----------|
| C.L'homéopathie, une nouvelle forme d'empirisme ? | 52 |
| 1.Les fondements et origines de l'homéopathie..... | 52 |
| 2.Les principes de l'homéopathie..... | 52 |
| 2.1La guérison par les semblables..... | 52 |
| 2.2L'homéopathie, une thérapeutique de symptomatologie..... | 53 |
| 2.3La formulation et la préparation des médicaments homéopathiques | 54 |
| 3.La critique de l'homéopathie | 55 |
| 3.1La critique des principes mêmes de l'homéopathie..... | 55 |
| 3.2Les essais infructueux de l'homéopathie..... | 56 |
| 3.3L'homéopathie, une illusion ? | 56 |
| 3.4Le scepticisme des médecins eux-mêmes quant à la thérapeutique | 57 |
| VI.Vers une industrialisation de la pharmacie | 58 |
| A.De l'apothicaire épicier au pharmacien..... | 58 |
| B.De la droguerie à l'usine, de la préparation officinale à la préparation industrielle..... | 59 |
| 1.Les origines de la production industrielle | 59 |
| 2.Le monopole des industries pharmaceutiques dans la fourniture des officines | 61 |
| C.De l'officine à la boutique | 62 |
| 1.Les spécialités et le développement des formes galéniques..... | 62 |
| 2.De préparateur à commerçant : perte de prestige du métier de pharmacien | 64 |
| D.Les pharmaciens et la délivrance de médicaments vétérinaires..... | 64 |
| 1.De la délivrance des médicaments | 64 |
| 2.La prescription des médicaments vétérinaires par les vétérinaires | 65 |
| VII.Le développement d'une chimiothérapie ; la synthèse de principes actifs grâce à la chimie organique | 67 |
| A.Les premiers médicaments de synthèse : l'antipyrine et le pyramidon | 67 |
| 1.Le développement de la thérapie ciblée : à l'aube de la chimiothérapie | 70 |
| 2.Paul Ehrlich : de la sélectivité des colorants à la « magic bullet »..... | 70 |
| 3.De l'Atoxyl au Salvarsan : ressemblance des agents infectieux et analogie de structure médicamenteuse..... | 71 |
| 2.1L'Atoxyl : synthèse et premières indications..... | 71 |
| 2.2La syphilis et la maladie du sommeil | 73 |
| 4.L'utilisation des arsénobenzènes en médecine vétérinaire | 75 |
| B.L'industrialisation de la production médicamenteuse..... | 77 |
| 1.La sensibilisation du peuple au recours à la médecine | 77 |
| 2.La production industrielle, une nécessité | 78 |
| Conclusion | 81 |
| Liste des références bibliographiques..... | 83 |

Liste des Figures

| | |
|---|----|
| <u>Figure n°1</u> : Formule d'une potion purgative contenant une base, un auxiliaire, un correctif et un excipient..... | 14 |
| <u>Figure n°2</u> : Résultats des expériences de Seguin - Composition de l'opium et rapports quantitatifs..... | 24 |
| <u>Figure n°3</u> : Théorie de la sanguinification selon Galien..... | 27 |
| <u>Figure n°4</u> : Généalogie des premiers analgésiques antipyrétiques..... | 68 |
| <u>Figure n°5</u> : Brevet protégeant l'antipyrine, première drogue synthétique – déposé à Erlangen le 22 juillet 1883..... | 69 |
| <u>Figure n°6</u> : Formule des principaux composés arsenicaux, selon les recherches de Paul Ehrlich..... | 72 |

Liste des Tableaux

Tableau n°1 : Ventes d'antipyrine et de pyramidon de 1885 à 1899 et de 1920 à 1928.....70

Tableau n°2 : Toxicité et doses curatives de différents dérivés arsenicaux.....76

Introduction

L'état de la thérapeutique au XVIII^e siècle est une synthèse des connaissances et des pratiques en vigueur depuis les origines de la pharmacie : avec les animaux se sont développées les maladies et avec la domestication la recherche de moyens de les guérir. Les premiers remèdes étaient confectionnés à partir de substances des règnes végétal, animal et minéral.

Au XVIII^e siècle, la théorie humorale, fondée aux V^e et IV^e siècles avant J.-C. par Hippocrate¹ était largement en usage en thérapeutique. Cette théorie stipule que le corps vivant est formé de quatre humeurs qui sont le sang, la phlegme, la bile jaune et la bile noire². Les quantités relatives et la qualité de ces fluides déterminent le tempérament de l'individu³, et c'est d'un équilibre de ces quantités que dépend l'état de santé. La thérapeutique reposait alors sur une évacuation des humeurs en excès par des saignées, cataplasmes, cautérisations, fomentations, fumigations, etc.⁴, ou encore sur un refroidissement de ces dernières ; il était en effet présumé qu'un déséquilibre humoral était à l'origine d'une fièvre, à laquelle il convenait d'opposer une substance supposée avoir des qualités contraires⁵.

La thérapeutique était aussi teintée de superstition et de la croyance en l'influence des astres et divinités. Ces derniers étaient supposés influencer non seulement l'état maladif mais aussi l'efficacité de la médication^{6 7}.

L'invention de l'imprimerie vers 1450⁸ a ouvert la voie à une diffusion du savoir, plus rapide et à moindre coût. Cette invention a non seulement permis la démocratisation de la culture, mais aussi de s'affranchir des erreurs inhérentes à la retranscription manuelle. La médecine n'a pas fait exception à ce déferlement de connaissances : à l'augmentation du nombre de traductions ou de transcriptions d'ouvrages existants s'est ajouté l'essor des publications de thérapeutique. La plus

¹ Hippocrate, médecin et philosophe grec (460-377 av. J.-C.), est considéré comme le père de la médecine.

² THIVEL, 1997, p. 103.

³ Un homme pouvait ainsi être de tempérament sanguin, bilieux, mélancolique ou phlegmatique selon l'humeur qui prédominait.

⁴ THIVEL, 1997, p. 101.

⁵ Était ainsi notamment proposée pour traiter la fièvre l'écorce de saule blanc, arbre se développant à proximité des cours d'eau froide. De cette écorce fut extraite au début du XIX^e siècle la silicine, qui sera à l'origine de la synthèse d'acide acétylsalicylique, mieux connu sous le nom d'*Aspirine* et pour, entre autres, ses propriétés antipyrétiques. (LAFONT, 2007, p.209)

⁶ CADET DE GASSICOURT, 1812, pp. i-ij.

⁷ DORVAULT, 1850, p. 28.

⁸ Johannes Gutemberg (1400-1468) a inventé vers 1450 la presse mécanique et ses caractères alphabétiques métalliques mobiles.

grande facilité d'accès aux ouvrages de référence a également permis d'unifier les connaissances et les pratiques du corps médical.

Dès le XI^e siècle avec les premières croisades et le XVI^e siècle avec l'expansion du territoire par la colonisation, de nouvelles plantes et matières premières ont été introduites en France pour la confection des médicaments. L'enrichissement des pharmacopées a d'autant plus participé à l'accumulation de formules au sein des dictionnaires des drogues et autres traités de matière médicale.

Les ouvrages se sont multipliés et avec eux le nombre de formules proposées pour s'opposer à une même maladie. Ces formules étaient constituées de plusieurs composés selon l'hypothèse que l'on pourrait en sommer les propriétés : les médicaments auraient ainsi des effets mixtes ou multiples tels que leurs indications seraient également multipliées. Les patients étaient demandeurs d'un grand nombre de substances médicamenteuses, et les médecins étaient jugés à la longueur de leur ordonnance⁹ ; c'est l'avènement de la *polypharmacie*.

Jusqu'au XVII^e siècle étaient ainsi employés des simples minutieusement choisis et conservés au fil des saisons. Au sein des pharmacopées étaient amoncelés des médicaments aux formules toujours plus complexes qui avaient pour but de rétablir l'équilibre des humeurs de l'organisme malade.

Au siècle des lumières, siècle de réformes et d'innovations, la pharmacie prit un nouvel essor ; aux anciennes théories humorales et aux thérapeutiques ésotériques furent opposées de nouvelles doctrines éminemment scientifiques où l'entendement et l'observation occupaient une place de choix. Cette nouvelle tendance pragmatique et iconoclaste va pousser pharmaciens et chimistes de l'époque à repenser la formulation des médicaments et à comprendre *pourquoi* et *comment* la thérapeutique a-t-elle une efficacité ; pour cela, ils approfondirent l'étude de la physiologie et testèrent leurs remèdes. L'épistémophilie des scientifiques tout au long du XIX^e siècle n'aura d'égal que les avancées en thérapeutique dont ils auront été les pionniers.

Cette thèse a pour ambition de décrire la façon dont les progrès en chimie et en physiologie survenus au cours des XVIII^e et XIX^e siècles ont permis de révolutionner la thérapeutique, en écartant les plantes et autres produits « naturels » pour aboutir à l'utilisation de molécules d'abord extraites des plantes puis issues de la chimie de synthèse.

⁹ CADET DE GASSICOURT, 1812, p. vi.

I. Le rejet de la polypharmacie

A. Les principes de la polypharmacie : assemblage de substances variées aux effets supposés complémentaires

La polypharmacie était le fait d'assembler des remèdes à partir de nombreux principes actifs, sans aucune autre rationalité que des considérations fondées sur l'analogie¹⁰. Les recettes usitées en polypharmacie étaient pour la plupart des recettes en usage depuis fort longtemps, dont les propriétés étaient prises pour acquies sans que les polypharmaceuticiens ne prennent la peine d'en éprouver ni même d'en vérifier les vertus. Ces derniers, par facilité, se fiaient à l'expérience d'autrui et à l'habitude. Une même maladie pouvait être traitée par des dizaines de remèdes prétendus propres à la guérir¹¹. La médecine pratiquée par les empiriques n'avait pour guide que l'observation ; un remède était administré pour contrer les symptômes d'une maladie. Telle substance était considérée comme débilitante, excitante, purgative ou diurétique, et elle était mobilisée car étant considéré avoir eu des succès dans des cas pathologiques analogues¹². Du reste, les catégories de médicaments traduisaient leurs effets.

C'est au cours du XVIII^e siècle que la polypharmacie, alors largement en usage, commença à être remise en question. L'abus des médicaments et surtout leur assemblage en formules aussi complexes qu'improbables était alors systématique¹³. En associant une foule de substances, le praticien espérait que l'une d'entre elles au moins réduirait la maladie ; en somme, le soignant déclenchait une décharge de mitraille, dont quelques éclats pourraient, par hasard, frapper l'ennemi¹⁴. Personne ne connaissait la nature de la substance curative au sein d'un médicament ni les effets respectifs de ses différents principes.

¹⁰ FORGET, 1860, p. 277.

¹¹ DELAFOND et LASSAIGNE, 1841, p. IX-X.

¹² MOIROUD, 1843 p. 37.

¹³ FORGET, 1860, p. 8.

¹⁴ Ibid, p. 279.

Louis Vitet, auteur d'un traité de médecine vétérinaire en trois tomes, mena des attaques virulentes contre la polypharmacie et ses partisans ; il qualifiait notamment les pommades, onguents, baumes et autres médications couramment employées à cette époque de « *monstres pharmaceutiques* », de « *mélanges grossiers d'une multitude de médicaments de différentes vertus* »¹⁵. Du reste figurait en première page du tome consacré à la matière médicale une citation très explicite :

« *La multitude des médicaments et les formules compliquées sont les enfants de l'ignorance.* »¹⁶

La polypharmacie empêchait toute compréhension des effets des substances, qui n'avaient jamais été éprouvées seules¹⁷. Les praticiens administraient des médicaments dont ils ne faisaient que supposer l'action du mélange et, si cette drogue complexe créait de multiples effets, aucun ne pouvait être rapporté à une substance ou distingué des propres expressions de la maladie¹⁸. Mais les polypharmaceutes étaient bien loin de théoriser ces limites, de comprendre l'action des remèdes qu'ils utilisaient, persuadés qu'ils guérissaient¹⁹. Le constat qui s'installa progressivement de l'absurdité de la polypharmacie conduisit à la volonté de simplifier les remèdes.

Outre l'impossibilité de déterminer les actions respectives de chacun des principes constituant un médicament composé, les opposants à la polypharmacie soulignèrent les risques inhérents aux mélanges de substances. L'association de plusieurs substances était considérée comme pouvant, dans de rares cas, être telle que l'effet du médicament composé équivalait à la somme des substances prises séparément. Mais, au-delà de cette vision fragmentaire de l'effet de cet assemblage, le mélange était considéré comme susceptible de potentialiser l'effet des corps mêlés. Les transformations qui étaient supposées s'opérer expliquaient que l'effet du médicament puisse être annulé, voire modifié de telle sorte que cette modification soit délétère²⁰. Les auteurs considéraient souvent que les substances isolées n'avaient pas les mêmes effets que lorsqu'elles étaient couplées à d'autres drogues²¹.

La réunion de deux ou d'un plus grand nombre de substances était supposée donner naissance à un nouveau corps dont les propriétés et qualités étaient différentes de celles des substances qui avaient servi à le former. L'oxyde de mercure, par exemple, combiné avec l'acide muriatique oxygéné, produisait le chlorure de mercure, mieux connu sous le nom de *sublimé corrosif*,

¹⁵ VITET, 1771, p. 17.

¹⁶ VITET, 1771, p.1.

¹⁷ Ibid, p. 2.

¹⁸ FONSSAGRIVES, 1875, p. 48.

¹⁹ FORGET, 1860, p. 279.

²⁰ MILHE, 1845, p. PCCLXXXVI.

²¹ BAUMÉ, 1795, p. 176.

un des plus fameux médicaments du XVIII^e siècle ; le sublimé corrosif n'était ni du mercure, ni de l'acide chlorhydrique, et ses propriétés ne participaient ni des propriétés de l'un, ni des propriétés de l'autre. De la même façon, l'eau, composée d'oxygène et d'hydrogène ne présentait aucun des caractères propres à ces deux gaz. Mais toutes les substances ne se comportaient pas entre elles de la même manière²². Cadet de Gassicourt remarquait par exemple en 1812 encore que l'opium et le quinquina, lorsqu'ils sont unis, agissent d'une manière différente que lorsqu'ils sont séparés²³.

Les auteurs du XVIII^e siècle expliquaient cette différence d'action par une altération mutuelle des substances au sein d'un mélange²⁴. L'effet d'un principe pouvait également, s'il n'était pas affecté par le mélange, être simplement masqué « *par l'addition d'une trop grande quantité d'ingrédients inertes* »²⁵.

B. La nécessité d'éprouver par l'expérience les vertus des substances médicamenteuses

Une volonté d'éprouver les remèdes naquit de pair avec cette volonté de comprendre et de rationaliser l'utilisation des médicaments ; dès la seconde moitié du XVIII^e siècle, les plus grands écuyers insistaient au sein de leurs ouvrages sur la nécessité grandissante de cette expérimentation. L'acte thérapeutique était précédé de l'étude de la maladie elle-même ; les médicaments étaient administrés un par un, après l'examen attentif des effets du remède précédemment administré, de telle sorte que l'on pouvait déterminer les effets respectifs des différentes drogues. Les essais étaient multipliés afin de déterminer le plus précisément possible effets et vertus, réactions de l'organisme malade et puissance du médicament.

Les circonstances de ces expériences étaient rigoureusement relevées : les variations inhérentes au patient (âge, tempérament, espèce, etc.), à l'environnement (degré de chaleur, pesanteur, etc.) ou au médicament administré (dose, forme, etc.) étaient minutieusement prises en compte pour conclure en les propriétés médicamenteuses d'une préparation expérimentée et les relativiser²⁶.

²² LE BAS, 1809, p. 191.

²³ CADET DE GASSICOURT, 1812 p. XV.

²⁴ BOURGELAT, 1805, p. 328.

²⁵ LE BAS, 1809, p. 203.

²⁶ VITET, 1771, p. 200.

Au sein de leurs ouvrages, des écuyers émérites tels que Solleysel²⁷ ou De la Guérinière²⁸ étaient acteurs de la sensibilisation du public à la notion d'expérimentation, en l'alertant sur les risques inhérents à l'utilisation des pharmacopées jusqu'alors usitées, aux multiples formules sophistiquées. On retrouvait encore cependant au sein de leurs publications des recettes complexes composées de multiples ingrédients : la polypharmacie n'était alors pas tout à fait abandonnée, mais la conscience de la nécessaire réforme pharmaceutique était bien présente.

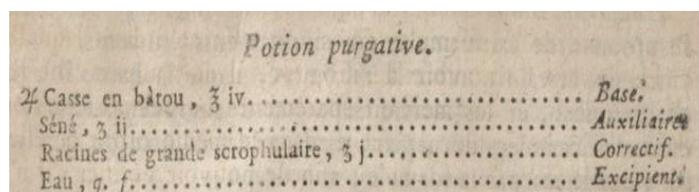
De ces mises en garde ressortait une réelle volonté de simplification de la pharmacopée, basée sur l'expérimentation et la compréhension des interactions entre les substances chimiques ; nous avons bien ici les prémices de ce qui sera plus tard la méthode expérimentale, dont nous aborderons plus loin les fondements, les tenants et les aboutissants.

C. La volonté d'user de formules raisonnées et simplifiées

1. Les substances composant un médicament ont chacune un rôle bien défini

La compréhension de l'effet de chacune des substances en usage en pharmacie a ouvert la voie à une formulation où la connaissance des interactions chimiques permet de définir de façon raisonnée un rôle à chacun des corps médicamenteux soigneusement élus. On retrouvait ainsi des formules composées d'une base, unique, en laquelle réside l'effet escompté. Un adjuvant, de même vertu que la base et augmentant son activité. Au besoin, un excipient, qui facilitait l'administration du remède en lui conférant une forme galénique permettant d'en potentialiser l'effet et d'en rendre la prise agréable était ajouté, et était choisi de telle sorte qu'il n'interfère pas avec la base, ou alors seulement pour en augmenter l'effet. Un correctif pouvait être adjoint, de sorte qu'il n'interagisse avec la base que pour en annuler les éventuels effets délétères²⁹. La Figure n°1 est un exemple d'une telle formule, comportant une base, un auxiliaire, un correctif et un excipient.

Figure n°1 : Formule d'une potion purgative contenant une base, un auxiliaire, un correctif et un excipient³⁰



²⁷ Jacques de Solleysel (1617-1680) fut notamment écuyer ordinaire de la Grande Ecurie de Louis XIV à partir de 1664, année de publication de son *Parfait Mareschal*, ouvrage dédié à la connaissance et aux soins aux chevaux.

²⁸ François Robichon de La Guérinière (1688-1751) fut nommé écuyer ordinaire du manège des Tuileries en 1730 et publia en 1731 son *Ecole de Cavalerie*, ouvrage de référence contenant les plus grands principes de l'équitation et faisant de de La Guérinière le pionnier de l'équitation moderne.

²⁹ BAUMÉ, 1795, pp. 178-179.

³⁰ Ibid, p. 180.

L'assemblage des substances n'était plus le fruit de suppositions et d'accumulation ; les formules étaient réfléchies, et les galéniques optimisées³¹. Au sein des ouvrages de pharmacie étaient également adjoints à ces formules des conseils de conservation, de préparation et d'administration ; tout était prévu pour ne pas altérer les vertus du remède³² et potentialiser la prise médicamenteuse.

2. L'oligopharmacie : la simplification des formules à son paroxysme

Outre la composition raisonnée des formules médicamenteuses, de la simplification de la pharmacopée est née une nouvelle forme de pharmacie, diamétralement opposée à la polypharmacie : l'*oligopharmacie*³³. L'oligopharmacie consistait en une monopharmacie stricte, une simplification de la formule poussée à son extrême de telle sorte que la formule médicamenteuse ne comportait plus qu'une seule et unique substance. Certains auteurs blâmèrent cet « extrémisme » en condamnant l'absence de demi-mesure entre l'utilisation de recettes composées d'une multitude d'ingrédients, et celles ne comptant qu'un unique principe médicamenteux, et appelèrent sur ses dangers³⁴. François Tabourin, professeur de physique, chimie, toxicologie, matière médicale et pharmacie à l'École vétérinaire de Lyon de 1846 à 1876, stigmatisa ce nouveau système pharmaceutique, en affirmant que « *sous prétexte de simplifier la thérapeutique, elle l'a complètement annulée* »³⁵.

La monopharmacie « absolue » faisait disparaître adjuvants et correctifs, c'était « *le règne des quintessences pharmacologiques* », la « *décadence de l'art de formuler* »³⁶. Elle niait les récentes réflexions autour de la formulation d'un remède et la compréhension des interactions des substances au sein des médicaments et refusait l'idée de la potentialisation mutuelle des substances placées ensemble. Fut ainsi proposée, à nouveau, une alternative, à mi-chemin entre la polypharmacie et la stricte monopharmacie ; la polypharmacie ne fut alors pas abandonnée mais modérée, en en gardant les formules éprouvées tant que des remèdes moins complexes n'avaient pas été expérimentés³⁷. Une nuance fut, par suite, établie entre la polypharmacie où les substances étaient accumulées sans réflexion et les associations médicamenteuses raisonnées.

³¹ VITET, 1771, pp. 28-29.

³² Ibid, p. 3.

³³ Terme utilisé par Cadet de Gassicourt, (1769-1821), chimiste et pharmacien français.

³⁴ MOIROUD, 1843, p. 488.

³⁵ TABOURIN, 1853, p. 747.

³⁶ FONSSAGRIVES, 1875, pp. 53-54.

³⁷ CADET DE GASSICOURT, 1812, pp. V-XVIJ.

D. L'évolution de la thérapeutique en médecine vétérinaire

1. La transposition de la pharmacopée humaine à la pharmacopée vétérinaire

Les grands changements dans la façon d'envisager la pharmacie se mirent en place dès la seconde moitié du XVIII^e siècle ; ils concernèrent non seulement la médecine humaine, mais aussi la médecine vétérinaire. Ces deux sciences évoluaient de concert, à tel point que les formules de la pharmacopée vétérinaire étaient parfois transposées directement de la pharmacopée humaine.

Claude Bourgelat, écuyer français et fondateur des écoles et de la profession vétérinaires, rédigea un ouvrage de *Matière médicale*³⁸ au sein duquel il admit que sont présentes des recettes issues des ouvrages de médecine humaine, avec notamment une transposition des travaux de Baumé et de James^{39 40 41}. Il le justifia en soulignant les rapports qui existent entre les physiologies humaine et animale, et appela à une mutualisation des progrès des deux sciences.

Une des conséquences néfastes de cette transposition directe résidait en la détermination incertaine des doses ; les posologies étaient déterminées de manière grossière, en ne considérant que la masse des animaux et en appliquant, pour chaque animal, un coefficient multiplicateur de la dose usitée en médecine humaine fonction de son espèce. Ainsi, les doses utilisées chez les moutons devaient être diminuées de trois-quarts par rapport aux doses administrées aux chevaux ou aux boeufs⁴². Cet analogisme exempt d'essais était parfois remis en question, tant pour la véracité des effets sur l'économie animale que pour les doses employées. Friedrich Wilhelm Adam Sertürner, pharmacien allemand qui publia le premier des travaux sur la découverte de la morphine, soulignait ainsi la difficulté à tirer des conclusions des expériences faites sur les animaux pour s'assurer de l'action d'un corps. A ce titre, il n'expérimentait non pas sur les animaux, mais sur lui-même⁴³.

³⁸ Bourgelat, *Elemens de l'art vétérinaire. Matière médicale raisonnée, ou précis des médiamens considérés dans leurs effets.*

³⁹ DELAFOND et LASSAIGNE, 1841, p. XVI.

⁴⁰ Antoine Baumé (1728-1804), pharmacien et chimiste français, est notamment reconnu pour ses travaux en sciences physiques et l'invention de l'aéromètre (instrument permettant de déterminer la masse volumique d'un corps selon le principe d'Archimède). Auteur de multiples ouvrages de chimie, il fut également à l'origine de la première forme d'industrie chimique, avec la production à grande échelle de chlorure d'ammonium. Ses *Elemens de pharmacie théorique et pratique* ont connu un grand succès compte tenu de la multiplicité des expériences et des observations sur lesquels ils se basent.

⁴¹ Robert James, de Londres.

⁴² BOURGELAT, 1795, p. XVI.

⁴³ SERTÜRNER, 1817, pp. 27-28.

2. Les réformes dans l'enseignement vétérinaire

La première école vétérinaire au monde fut fondée en 1761 à Lyon, sur l'initiative de Claude Bourgelat, écuyer du roi, en réponse à l'épidémie de peste bovine qui ravageait les campagnes françaises⁴⁴. Au sein des règlements régissant les Écoles royales vétérinaires était alors présent un cours de matière médicale, où étaient dispensés notamment histoire des médicaments, formules, indications, etc. Dans un premier temps, la chimie était exclue et rejetée des programmes des écoles. Bourgelat disait en effet que l'étude de la chimie était une perte de temps et qu'elle n'était pas viable économiquement en médecine vétérinaire :

« Les lumières, le temps & le travail qu'exigent celles-ci, les dépenses dans lesquelles elles entraînent, la médiocrité de la fortune des Élèves, la misère du Cultivateur, la modicité fréquente de la valeur des animaux à traiter, sont autant de raisons de bannir à jamais des Écoles l'étude de la chimie, plus propre à détourner les Artiste à former de l'attention qu'ils doivent aux autres objets utiles & importants qu'on y enseignera, qu'à leur procurer des ressources dont ils puissent souvent faire usage. »⁴⁵

L'enseignement de la matière médicale au sein des écoles vétérinaires a été complètement réformé par Dupuy, vétérinaire remarquable nommé professeur de botanique, chimie pharmaceutique et matière médicale à l'école d'Alfort en 1798 ; dans un premier temps étaient enseignées les bases de la chimie, de l'anatomie, de la physiologie, et le vocabulaire de la matière médicale. Étaient ensuite étudiés les phénomènes consécutifs à l'administration d'un médicament au sein de l'économie. Enfin étaient considérées les applications thérapeutiques, les indications des remèdes et les mesures de prévention des maladies⁴⁶. Cet examen méthodique de l'anatomo-physio-patho-pharmacologie des animaux était basé sur les prémices d'une médecine expérimentale. Dupuy expérimentait en effet les formules qu'il citait sur des animaux sains, à des doses variées et par différentes voies, et c'est l'appréciation des symptômes produits qui permit de déterminer des indications en l'état pathologique⁴⁷.

On tendait alors vers une médecine expérimentale, où l'on n'utilisait qu'une substance active dont on avait vérifié l'effet et à la dose déterminée par l'expérience.

⁴⁴ DEGUEURCE, 2012.

⁴⁵ BOURGELAT, 1777, p. 171.

⁴⁶ ANONYME, 1822-1827, p. 32-33.

⁴⁷ BOULEY, 1850, pp. 713-735.

E. La méthode expérimentale, sa marche, son intérêt

Jusqu'à la fin du XVIII^e siècle, l'expérimentation suscitait la méfiance ; certains condamnaient la présomption des médecins qui « *croient imposer silence à tout le monde* »⁴⁸ en évoquant l'expérimentation. Ils reprochaient également l'absence de raisonnements tangibles dans la démarche expérimentale : étaient en effet prétendus éprouvés des remèdes dont les effets n'avaient été observés qu'une fois⁴⁹.

1. L'évolution de la notion d'expérience et de ses implications

Claude Bourgelat fut un des premiers hippiatres de son époque à insister sur la nécessité d'expérimenter les remèdes avant de les appliquer ; sa *Matière médicale* fut rédigée dans le dessein d'abandonner les nombreux ouvrages de thérapeutiques présents, souvent inexacts tant dans les formules que dans les doses proposées. La nécessité croissante d'un ouvrage de référence a contraint Bourgelat à publier son œuvre avant d'avoir pu soumettre suffisamment ses formules à l'expérience ; cette précipitation sera blâmée par la suite et les assertions de Bourgelat quant à la vérification des vertus des remèdes proposés remises en question. On lui reprochera en effet d'affirmer avec autorité que ses formules ont été vérifiées, quand il admettait lui-même ce manque d'expérimentation⁵⁰.

En 1771, dans son traité de médecine vétérinaire, Vitet proposa un protocole pour juger de l'effet d'un médicament ; il insista sur la nécessaire reproductibilité de l'expérience et l'importance de la prise en compte de la variabilité individuelle des individus sur lesquels il est testé :

« Vous qui entreprenez l'examen particulier des médicaments, attachez-vous à les choisir dans toute leur pureté ; administrez plusieurs fois le même médicament à différents sujets de la même espèce ; augmentez la dose du médicament par gradation , jusqu'à ce que vous vous aperceviez qu'il produise des effets sensibles ; ayez toujours égard à l'âge, au tempérament & à l'espèce du sujet , à l'air , au pays, aux exercices, à la nourriture & à la saison. Les animaux, tant qu'ils sont jeunes , étant plus délicats & plus sensibles que les adultes ; éprouvent de la part des remèdes une irritation plus grande ; aussi la dose des médicaments doit être relative à l'âge, & augmenter à mesure que les animaux approchent de l'état adulte & de la vieillesse. Les médicaments agissent avec plus de force chez les animaux vifs , impétueux & colères , que chez les animaux lâches & insensibles. La variété de l'âge & du tempérament n'a jamais causé

⁴⁸ LEMERY, 1675, p. vj.

⁴⁹ GROGNIER, 1805 p. 96.

⁵⁰ Ibid, pp. 96-97.

des différences aussi considérables dans les effets sensibles des rémedes, que la diversité des espèces d'animaux. »⁵¹

La nécessité d'observations pratiques sur des individus sains et sur des individus malades était également soulignée. Elle permettrait en effet de s'affranchir des altérations produites sur l'économie par la maladie dans l'observation des résultats inhérents à l'administration d'un médicament⁵².

2. La vulgarisation de l'expérimentation animale

Jadis, les remèdes étaient expérimentés « *sur des personnes de peu d'importance* »⁵³. L'évolution des mœurs de l'époque fut telle que ces pratiques n'étaient plus éthiquement acceptables, et la question de l'expérimentation sur les animaux pour s'affranchir de l'expérimentation sur l'Homme a commencé à se poser. Claude Bernard⁵⁴, considéré comme le fondateur de la médecine expérimentale, loua l'apport de François Magendie à l'expérimentation ; dans sa *Leçon d'ouverture du cours de Médecine du collège de France* où il ne tarit pas d'éloges sur ce grand Homme, il expliqua ainsi que l'expérimentation animale était désormais possible car Magendie avait vulgarisé auprès du public et rendu acceptable l'expérimentation sur des animaux vivants⁵⁵.

François Magendie (1783-1855), médecin et physiologiste français, fut initié dès ses seize ans à l'anatomie et la dissection par un ami de son père, chirurgien. Reçu brillamment docteur en médecine en 1808, il créa en 1821 le premier journal consacré à la physiologie, le *Journal de physiologie expérimentale*. Il prônait l'unité scientifique et insistait sur la nécessité pour les différentes branches des sciences de travailler de concert pour atteindre leur but commun : la connaissance. Il fut à l'origine de la démocratisation de l'expérimentation et fut un des pionniers de la compréhension des mécanismes physiologiques du vivant. Il consacra sa vie à ces expérimentations, avide de savoir et de progrès de la science^{56 57}. Il partait lui-même du postulat selon lequel les observations faites chez les animaux permettraient de « *supposer que quelque chose d'analogue se produira chez l'homme* »⁵⁸.

⁵¹ VITET, 1771, pp. 10-11.

⁵² RUCCO, 1850, p. 82.

⁵³ FURETIÈRE, 1690, à « expérimentation ».

⁵⁴ Claude Bernard (1813-1878), médecin, physiologiste et épistémologue français, professeur au Collège de France dès 1853 et membre de l'Académie des sciences dès 1854, a notamment, parmi ses nombreux apports à la physiologie, créé le concept d'homéostasie .

⁵⁵ BERNARD, 1856, p. 14.

⁵⁶ CHAUFFARD, 1864, p. 25.

⁵⁷ BURGGRAEVE, 1883, p. 308.

⁵⁸ FONSSAGRIVES, 1875, p. 279.

3. Le développement de la méthode expérimentale

Le développement de la méthode expérimentale a été intimement lié aux travaux de Magendie, qui ne pouvait envisager d'admettre des faits non prouvés par des expériences répétables. Tout était questionné, tout était remis en question, et seuls les idées et concepts ayant bravé cette épreuve de l'expérimentation étaient acceptés⁵⁹. Il n'a pas établi de théories mais prouvé des faits, objectivement et sans empreinte de l'imagination ou de l'interprétation ; il était fermement opposé à tout système ou doctrine⁶⁰.

C'est Claude Bernard qui développera par la suite la méthode expérimentale, dénonçant le dogmatisme des scientifiques de son époque, qui avaient tendance, lorsque les résultats de leurs expériences ne répondaient pas à la théorie qu'ils avaient formulé, à changer les faits au lieu de revoir leur idée. L'expérimentation qu'il proposa avait pour ambitions de vérifier une idée préconçue dans l'esprit du scientifique⁶¹, cette vérification, ce constat argumenté de l'action physiologique et thérapeutique des médicaments⁶² permettant *in fine* de définir les applications possibles de ce médicament, et d'en déterminer les doses et les indications⁶³.

La méthode expérimentale reposait sur une marche systématique, où les expériences étaient multipliées dans des conditions identiques. La multiplication des expériences permettait notamment de vérifier que la guérison soit bien le fait de l'administration du médicament et non pas que la maladie ait guéri seule en l'absence de traitement⁶⁴. Les expériences devaient être réalisées dans des conditions identiques, connues et contrôlées pour pouvoir en tirer des conclusions ; l'expérimentateur devait ainsi tenir compte non seulement des conditions instrumentales, mais aussi et surtout des conditions physiologiques de l'organisme vivant⁶⁵.

4. Le scepticisme quant à la méthode expérimentale

Certains auteurs restèrent cependant sceptiques quant à l'intérêt de l'expérimentation sur des individus sains, prônant l'expérience clinique et remettant en doute l'utilité et la pertinence de la méthode expérimentale. Ils affirmaient que l'expérimentation n'était qu'une illusion, et que, étant donné l'incapacité dans laquelle nous sommes d'avoir à notre disposition un échantillon de vrais malades suffisant et étudiant alors des maladies « *artificielles* », il était impossible de prétendre

⁵⁹ FLOURENS, 1857, p. 17, p.25.

⁶⁰ BERNARD, 1856, p. 11.

⁶¹ BERNARD, 1858, p. 5.

⁶² BÉCLARD et AXENFELD, 1867, p. 71.

⁶³ FONSSAGRIVES, 1875, p. 278.

⁶⁴ MAGENDIE, 1837, pp. 196-197.

⁶⁵ BERNARD, 1858, pp. 8-11.

à conclure sur l'action thérapeutique des médicaments. De la même façon, ils déclaraient que pour que les effets produits par les médicaments soient palpables, il fallait que les effets produits sur l'économie soient très importants ; on se retrouverait ainsi à faire des études toxicologiques plutôt que des études de thérapeutique⁶⁶.

Dans le courant du XVIII^e siècle naquit une volonté de comprendre, de rationaliser et de simplifier l'utilisation des médicaments ; la méthode expérimentale se mit en place, et ouvra la porte à une nouvelle thérapeutique née de l'union de l'expérimentation et de l'observation, où l'empirisme trouvait malgré tout encore sa place⁶⁷.

II. Le développement d'une monopharmacie raisonnée

A. L'extraction des principes actifs

« L'origine de la préparation des extraits, autrement dit l'idée de concentrer sous un petit volume le principe actif des substances médicamenteuses, semble remonter à une époque extrêmement reculée. »⁶⁸

Paracelse, médecin, alchimiste, philosophe et théologien suisse du début du XV^e siècle, fut un des premiers à proposer la chimie au service de la thérapeutique. Il souligna l'importance de la connaissance de l'élaboration des médicaments et de leurs effets physiologiques avant de les prescrire⁶⁹. Visionnaire, il proposa également de rationaliser la thérapeutique par la mise à l'épreuve des remèdes par l'expérience⁷⁰.

L'idée de l'extraction des principes actifs est exposée dans son *Paragrane*, où il évoquait déjà ce qui constituera quelques siècles plus tard les fondements de l'abandon de la polypharmacie. Il appela à l'importance d'extraire ce qu'il appelle alors les « *essences* » ou les « *quintessences* » des corps, pour leurs vertus qu'il nommait « *arcanes* » ou encore « *mystère* ». Paracelse fut largement tourné en ridicule par ses contemporains et les générations suivantes, qui ne voyaient en

⁶⁶ DUJARDIN-BEAUMETZ, 1885, p. 5.

⁶⁷ FONSSAGRIVES, 1875, pp. XXI-XXII.

⁶⁸ ADRIAN, 1889, p. 2.

⁶⁹ HOEFER, 1842-1843, p. 10.

⁷⁰ PENNÈS, 1869, p. 3.

lui qu'un alchimiste mystique aux chimères aberrantes. Les arcanes et quintessences de Paracelse ne désignaient pourtant rien d'autre que les principes actifs des corps⁷¹.

Paracelse proposa non seulement l'idée de l'extraction de ses quintessences mais également des procédés pour y parvenir, avec l'humble conscience que les connaissances chimiques de son temps n'étaient pas assez développées pour y parvenir⁷². Il faudra attendre la popularisation de la notion d'extraction de principe actif pour que les idées de Paracelse soient reconnues et son image redorée.

C'est à compter du XVIII^e siècle qu'émerge à nouveau une volonté de comprendre *pourquoi*. *Pourquoi* est-ce qu'un remède guérit⁷³? *Pourquoi* y a-t-il une différence d'action entre les extraits et les plantes dont ils sont issus⁷⁴?

Les scientifiques de l'époque avaient conscience que les progrès de la médecine étaient astreints aux progrès de la chimie. L'impossibilité d'isoler les différents éléments composant un médicament a retardé l'avancée de la matière médicale, par l'inaptitude à appliquer et à développer les nouvelles idées et doctrines en vigueur⁷⁵. La volonté d'extraire les principes actifs était bel et bien présente et était confrontée aux limites techniques du laboratoire.

B. L'opium : des plants de pavot à ses alcaloïdes

1. Les utilisations de l'opium au fil des siècles

L'histoire de l'opium, du pavot dont il exsude à la morphine qui en est extraite, reflète pleinement les différentes étapes qui ont conduit de la plante au principe actif.

L'usage du pavot et de l'opium⁷⁶ à des fins médicales remonte au moins aux III^e et IV^e siècles avant J.-C. Dans le *Corpus Hippocratique* sont en effet présentes des mentions de l'utilisation de pavot pour ses vertus curatives. Il faudra attendre Sérapion d'Alexandrie, à la fin du III^e siècle av. J.-C., pour voir apparaître l'opium en thérapeutique. Les propriétés du pavot étaient cependant connues depuis bien longtemps : Morphée, dieu du sommeil et des songes dans la mythologie grecque, est représenté tenant d'une main un miroir et de l'autre du pavot somnifère qui lui confère

⁷¹ BOUCHUT, 1864, p. 378.

⁷² Ibid, p. 384.

⁷³ FORGET, 1860, p. 279.

⁷⁴ ADRIAN, 1889, p. 16.

⁷⁵ MAGENDIE, 1821. p. V.

⁷⁶ L'opium est le latex du pavot somnifère - *papaver somniferum*, liquide circulant dans ses canaux lactifères et obtenu par simple incision de la capsule.

le pouvoir d'endormir quelqu'un simplement en le touchant. Cette représentation métaphorique du rêve signe la connaissance des propriétés soporifiques du pavot dès la Grèce Antique⁷⁷.

L'emploi de l'opium s'est progressivement répandu. C'est Paracelse, au XVI^e siècle, qui en a vulgarisé l'usage⁷⁸; il était ainsi qualifié de *Doctor opiatus*, tant son utilisation de l'opium était étendue⁷⁹.

2. L'isolement du premier alcaloïde de l'opium, la morphine

Au cours du XVIII^e siècle apparaît l'idée selon laquelle pour permettre à une substance curative d'exprimer pleinement son potentiel, il faut la « corriger » pour en supprimer les substances superflues ou délétères^{80 81}.

A la fin du XVIII^e siècle, chimistes et pharmaciens replacent la notion d'extraction au sein de leur réflexion ; l'idée selon laquelle ce n'est non pas l'extractif, issu de la simple préparation de la plante par macération, infusion, décoction... mais bien des substances au sein de ce dernier qui portent les propriétés curatives émerge⁸². Les expériences chimiques hasardeuses sur les extraits de plantes se multiplièrent, avec l'ambition de discerner le principe actif des substances inertes qui l'entourent. Les essais foisonnèrent, et les scientifiques avaient déjà conscience de l'influence du mode de préparation sur les vertus des substances médicamenteuses. Ainsi, on savait déjà qu'en les principes volatils de l'opium résident les propriétés calmantes, et que son odeur et ses propriétés narcotiques sont le fait de ses principes huileux et résineux⁸³.

Antoine Baumé, en 1777, isola pour la première fois de l'opium un cristal, qu'il nomma alors « *sel essentiel d'opium* »⁸⁴. En 1803, Charles Derosne, pharmacien et chimiste français, isole à nouveau ce cristal, qu'il nomme alors « *sel d'opium* » et qui portera longtemps le nom de « *sel de Derosne* ». Ce dernier se révélera n'être rien d'autre que la narcotine, un alcaloïde que Baumé avait également isolé quelques années auparavant. En 1804, Armand-Jean-François Seguin, chimiste français, isola à son tour un acide de l'opium⁸⁵. Son mémoire, lu à l'académie des sciences en 1804, faisait également état d'un « *principe cristallisable, amer, insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et les acides* »⁸⁶. L'ambition de Seguin était de parvenir à décomposer l'opium, à déterminer les

⁷⁷ CHARVET, 1826, p. 1-3.

⁷⁸ PAGÈS-LALANNE, 1853, p. 22.

⁷⁹ MÉRAT et DE LENS, 1833, p. 52.

⁸⁰ COLLARD, 1913, p. 53.

⁸¹ Ibid, p. 53.

⁸² ADRIAN, 1889, pp. 36-37.

⁸³ BAUMÉ, 1795, p. 250, 253.

⁸⁴ Ibid, pp. 253-254.

⁸⁵ COLLARD, 1913, pp. 15-16.

⁸⁶ CHARVET, 1826, pp. 9-10.

actions respectives de ses différents principes afin de n'utiliser plus que ceux qui présenteraient un intérêt en thérapeutique⁸⁷. La Figure n°2, résultant des expériences de Seguin, décrit la composition de l'opium ainsi que les quantités relatives des différents composants.

Figure n°2 : Résultats des expériences de Seguin - Composition de l'opium et rapports quantitatifs⁸⁸

| D E C H I M I E. 241 | |
|--|------|
| On y trouvera : | |
| Substance végétale cristalline pure. | 4 |
| Acide jouissant de propriétés particulières. | 10 |
| Amer insoluble. | 12 |
| Amer soluble. | 20 |
| Huile. | 20 |
| Substance analogue à l'amidon. . . | 10 |
| Débris de végétaux. | 12 |
| Eau. | 10 |
| Acide acéteux. | 2 |
| Total. | 100. |

Friedrich Wilhelm Adam Sertürner, pharmacien allemand, publia en 1805 un rapport reprenant la composition de l'opium, si peu de temps après le mémoire de Seguin et avec des résultats si comparables qu'on eut pu croire à une usurpation ! C'est finalement à Sertürner que l'on attribuera la découverte du premier alcaloïde de l'opium auquel il donnera en 1817 le nom de *morphine*, son premier mémoire sur le sujet n'ayant pas fait grand bruit^{89 90}.

Une analyse plus fine de l'opium fit suite à la découverte de ce premier alcaloïde qu'est la morphine. Furent ainsi découverts en 1832 la codéine et la narcéine, en 1835 la thébaïne ou encore en 1848 la papavérine⁹¹; au fur et à mesure de l'isolement de ses principes actifs étaient déterminées et comparées leurs actions respectives sur l'économie du vivant ; on commençait alors à apercevoir les intérêts de l'extraction.

⁸⁷ SEGUIN, 1814, p. 226.
⁸⁸ SEGUIN, 1814, p. 241.
⁸⁹ COLLARD, 1913, p. 16.
⁹⁰ CHARVET, 1826, pp. 9-10.
⁹¹ COLLARD, 1913, pp. 16-17.

C. Les intérêts de l'extraction

1. Les différences d'action entre les différents principes d'une même plante

L'extraction eut pour but premier de comprendre et d'optimiser l'utilisation des principes médicamenteux. Magendie mit ainsi en évidence par l'expérience que la morphine et la narcotine, tous deux extraits de l'opium, avaient des actions opposées pouvant expliquer les effets variables de l'opium administré dans son entièreté⁹².

C'est grâce à la séparation des différents éléments constituant les plantes jadis usitées que l'on put en étudier les propriétés respectives⁹³ en s'affranchissant des « *substances inertes, qui en diminuent ou en masquent les effets* »⁹⁴: ce sont ces principes actifs qui sont à l'origine du principe curatif. Magendie, pionnier de la méthode expérimentale, s'empressait de vérifier l'action de chaque nouvel alcaloïde connu sur l'économie animale⁹⁵; les expériences se faisaient désormais directement avec les principes actifs.

*« La chimie a imprimé une nouvelle et louable impulsion à la matière pharmaceutique en réduisant le plus grand nombre des médicaments au seul principe curatif qui était neutralisé par son union à d'autres substances étrangères et oisives. »*⁹⁶

2. Les avantages en matière de précision de la dose et de l'effet

Non seulement l'extraction a permis l'analyse et la détermination des effets de chacun des principes actifs contenus au sein d'une plante, mais elle a également permis de rationaliser l'utilisation des principes médicamenteux; les alcaloïdes isolés présentaient en effet l'avantage d'une énergie constante, à des doses plus faibles et avec des résultats « *moins aléatoires, plus comparables* »⁹⁷⁹⁸. La possibilité de déterminer avec précision la quantité de substance active administrée, la sûreté dans la dose employée conférait une assurance en les effets escomptés.

Certains auteurs étaient néanmoins sceptiques quant à l'administration des seules substances actives, comparant cela à l'alimentation par l'ingestion des seuls principes nutritifs⁹⁹. Ils

⁹² MAGENDIE, 1829, pp. 60-61.

⁹³ ROBIQUET, 1821, p. 33.

⁹⁴ ANDRAL, 1821, p. 64.

⁹⁵ ANDRAL, 1821, p. 66

⁹⁶ RUCCO, 1850, pp. 86-87.

⁹⁷ TABOURIN et SAUNIER, 1852, pp. 446-447.

⁹⁸ BÉCLARD et AXENFELD, 1867, p. 70.

⁹⁹ MOIROUD, 1843, p. 13.

considéraient qu'il convient, pour qu'une substance soit efficace, de l'unir à d'autres principes qui en potentialisent l'effet et en facilitent l'usage.

3. L'émancipation de l'import de plantes

La possibilité d'extraire des plantes leur principe actif permettrait également de s'affranchir des contraintes saisonnières, de l'export et des difficultés de conservation associées.

L'opium et ses alcaloïdes sont, à nouveau, un parfait exemple de cette émancipation ; le pavot exotique, importé d'Asie ou d'Égypte, a longtemps été préféré au pavot indigène, sa qualité étant prétendue supérieure¹⁰⁰. Magendie contredit cette idée reçue en montrant par l'expérience que la morphine issue du pavot exotique avait les mêmes propriétés chimiques et médicales que celle issue du pavot indigène¹⁰¹. Ce n'était donc pas par une différence de qualité mais par une différence de quantité de principe actif que s'expliquait alors la différence de puissance d'action entre les pavots exotiques et indigènes. Ainsi, les capacités à isoler les principes actifs permit de se passer de l'export et de ses contraintes ; on obtenait, lors de l'extraction des alcaloïdes de l'opium indigène, un rendement tel qu'il était désormais plus intéressant économiquement de cultiver du pavot plutôt que d'importer du pavot exotique, quand bien même ce dernier aurait une concentration plus importante en alcaloïdes¹⁰². L'opium indigène, plus rentable, fut désormais préféré à l'opium exotique.

La découverte de la morphine, alcaloïde de l'opium, a été l'impulsion à l'origine de la recherche et de la découverte des principes curatifs au sein des plantes alors usitées en thérapeutique¹⁰³ ; les plus grands expérimentateurs de l'époque tels que Magendie s'affairaient à constater l'effet de chaque nouvel alcaloïde découvert¹⁰⁴. Le développement de la chimie a donc permis de simplifier la thérapeutique et d'y faire un tri, en ne gardant des substances médicamenteuses que leurs principes curatifs, extraits par l'analyse chimique et à l'effet vérifié par l'expérience. Cette simplification offrit à la thérapeutique plus de lucidité, de clairvoyance en l'utilisation des remèdes, et permit d'abolir l'utilisation de médicaments dépourvus d'action.

¹⁰⁰ COLLARD, 1913, pp. 15-16.

¹⁰¹ MAGENDIE, 1829 p. 39.

¹⁰² TROUSSEAU et PIDOUX, 1877, p. 144.

¹⁰³ OPPERMAN, 1845, p. 15.

¹⁰⁴ ANDRAL, 1821, p. 66.

III. La compréhension des mécanismes de l'absorption et la détermination de nouvelles voies d'administration

Jusqu'au début du XIX^e siècle, les médicaments étaient administrés exclusivement par voie orale. La méconnaissance des mécanismes de la circulation et de son lien avec l'assimilation des médicaments ne permettait alors pas d'envisager d'autres voies d'administration. C'est la compréhension des processus physiologiques en vigueur lors de l'administration d'un médicament qui ouvrira la voie au développement des modes d'administration encore en usage de nos jours.

A. L'histoire de la découverte des circulations sanguine et lymphatique

Dès les II^e et III^e siècles, Galien¹⁰⁵, médecin grec, démontrait que les artères contiennent du sang, contredisant l'idée d'Erasistrate¹⁰⁶ qui affirmait que ces dernières contenaient de l'air¹⁰⁷ et que seules les veines contenaient du sang ; Galien mit en évidence la présence de deux types de sang, le sang artériel et le sang veineux, et établit la théorie de la sanguinification (Figure n°3)^{108 109}.

Figure n°3 : Théorie de la sanguinification selon Galien¹¹⁰

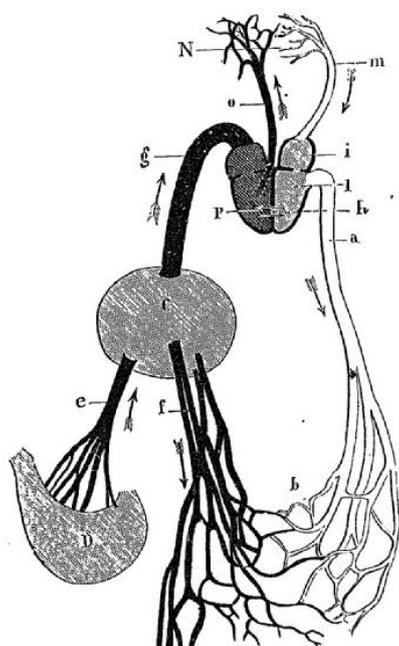


Schéma destiné à faire comprendre les théories de Galien sur la circulation du sang.

LÉGENDE DU SCHÉMA

- a. Artère aorte se divisant en une multitude de branches et distribuant aux parties le sang pneumatisé et la chaleur.
- b. Anastomoses des artères et des veines.
- c. Foie.
- d. Estomac d'où partent les aliments modifiés pour se rendre au foie par la veine porte e.
- f. Veines partant du foie pour se rendre aux diverses parties du corps et y distribuer le sang.
- g. Veine cave apportant au cœur les aliments, déjà presque complètement transformés en sang par le foie.
- h. Cloison interventriculaire, qui fait communiquer les ventricules droit et gauche et permet au sang alimentaire de passer dans la cavité gauche, au pneuma de passer dans la cavité droite.
- i. Oreillette gauche, dépendant de la veine pulmonaire m. Le cœur attire l'air du poumon, mais en même temps, par suite de l'insuffisance normale de la valvule de ce côté, les humeurs corrompues sont souvent chassées par là dans le poumon en sens inverse.
- l. Ventricule gauche plein de sang spiritueux, et de pneuma.
- m. Veine pulmonaire qui apporte l'air du poumon.
- n. Poumon.
- o. Artère pulmonaire, plus petite que la veine cave, qui nourrit le poumon.
- p. Ventricule droit. Une partie du sang qui y pénètre par la veine cave se rend dans l'artère pulmonaire; l'autre partie se rend par la cloison perforée dans le ventricule gauche.

¹⁰⁵ Galien est un médecin Grec du II^{ème} siècle avant J.-C., auteur de l'axiome *Contraria contrariis curantur*. Les nombreux écrits qui lui ont survécu furent une référence en médecine jusqu'au XVI^{ème} siècle. Il donna également son nom à la *galénique*, qui décrit la forme sous laquelle un médicament est administré.

¹⁰⁶ Erasistrate est un médecin grec du III^{ème} siècle avant J.-C., co-fondateur de l'École de médecine d'Alexandrie et l'un des premiers à réaliser des dissections sur corps humain.

¹⁰⁷ C'est la présence d'air dans les artères qui, selon Erasistrate, expliquait le pouls.

¹⁰⁸ FLOURENS, 1857, p. 10, 23, 32-33.

¹⁰⁹ MOYAT et DOYON, 1879 p. 1.

¹¹⁰ HARVEY, 1879, pp. 16-17.

Galien distinguait la circulation gauche et la circulation droite. Le ventricule gauche recevrait des poumons le *pneuma*¹¹¹ et enverrait dans les artères du sang pneumatisé qu'elles distribueraient dans tout le corps. La circulation droite place le foie au centre de la circulation ; depuis le tube digestif, les aliments, via le chyle, seraient conduits au foie qui élaborerait le sang ensuite conduit aux organes périphériques, aux poumons et au ventricule gauche où il se mêlerait au *pneuma* pour former le sang pneumatisé.

1. La circulation du sang

La découverte de la circulation du sang, attribuée à William Harvey, médecin anglais du XVII^e siècle, est dans les faits une succession de découvertes et de déconstructions de faits établis et erronés.

La circulation pulmonaire fut découverte par Michel Servet, médecin et théologien espagnol, en 1553. Ce dernier mit en évidence que la communication entre les deux ventricules du cœur n'est pas directe mais que le sang passe par les poumons où il est « *préparé* »¹¹².

Les valvules des veines furent découvertes en 1574 par Girolamo Fabrizi d'Acquapendente - anatomiste italien mieux connu sous le nom de Jérôme Fabrice¹¹³. C'est Andrea Cesalpino, philosophe, médecin, naturaliste et botaniste italien, qui prononcera en premier le terme de *circulation* en 1583¹¹⁴. Il ajoutera aux découvertes de Servet et de Fabrice la notion de la direction du sang au sein des vaisseaux, mettant ainsi en évidence la « *circulation toute entière* »¹¹⁵.

En 1628, Harvey combina les données connues pour en faire la synthèse :

« Les raisonnements et les démonstrations expérimentales ont confirmé que le sang passe par les poumons et le coeur, qu'il est chassé par la contraction des ventricules, que, de là, il est lancé dans tout le corps, qu'il pénètre dans les porosités des tissus et dans les veines, qu'il s'écoule ensuite par les veines de la circonférence au centre, et des ptites veines dans les grandes, qu'enfin il arrive à la veine cave et à l'oreillette droite du coeur »

¹¹¹ Galien distingue le *pneuma* psychique du cerveau, responsable de la rationalité, le *pneuma* vital du cœur, responsable des émotions et le *pneuma* naturel du foie à l'origine du désir. Le sang veineux permettrait de nourrir le corps à partir du foie. Le sang artériel, mêlé au *pneuma*, permettrait de distribuer la chaleur vitale.

¹¹² FLOURENS, 1857, pp. 23-24.

¹¹³ Ibid, p. 36.

¹¹⁴ MOYAT et DOYON, 1879, p. 2.

¹¹⁵ HARVEY, 1879, p. 29.

Chez les animaux le sang est animé d'un mouvement circulaire qui l'emporte dans une agitation perpétuelle, et que c'est là le rôle, c'est là la fonction du coeur, dont la contraction est la cause unique de tous ces mouvements. »¹¹⁶

Ainsi fut établie la circulation sanguine.

2. La circulation du chyle

Le conduit thoracique, plus large vaisseau du système lymphatique et drainant la majorité de la lymphe du corps, fut découvert en 1563 par Bartolomeo Eustachi, anatomiste et médecin italien. Les vaisseaux lactés, ou chylifères, le furent en 1622 par Gaspare Aselli, chirurgien et anatomiste italien. En 1648, Jean Pecquet, médecin français, découvrait la citerne du chyle, intumescence à la base du conduit thoracique formant une réserve de chyle permettant d'en réguler le débit¹¹⁷. Il nia aussi la théorie de la sanguinification de Galien en montrant que les vaisseaux lactés ne se rendent pas au foie, et qu'ainsi le chyle ne peut pas y être transformé en sang¹¹⁸. Les vaisseaux lymphatiques furent enfin découverts par Rudbeck et Bartholin, de 1650 à 1652, qui firent la synthèse de la circulation lymphatique, plaçant le cœur au centre de la fonction circulatoire :

« Les vaisseaux lymphatiques et les vaisseaux lactés ont donc un tronc, un réservoir commun, le réservoir, le canal du chyle ; et, par ce canal, ils arrivent, ils aboutissent tous aux veines sous clavières ; et, par ces veines, au cœur. Le cœur est donc le rendez-vous commun, le centre du système circulatoire. »¹¹⁹

3. Des anciennes théories de l'absorption à l'absorption sanguine

3.1 L'absorption par le système lymphatique : théorie de William Hunter

Les anciennes théories de l'absorption stipulaient que l'absorption des substances introduites dans l'organisme étaient le fait du système lymphatique, aussi désigné sous le nom de « système absorbant »¹²⁰.

William Hunter, anatomiste et chirurgien d'origine écossaise, avait établi cette théorie en isolant de la vascularisation sanguine un bout d'intestin ; observant que, lors de l'injection de lait

¹¹⁶ HARVEY, 1879, pp. 145-146.

¹¹⁷ FLOURENS, 1857, p. 12, 84.

¹¹⁸ Ibid, p. 104.

¹¹⁹ Ibid, p. 108.

¹²⁰ DELABÈRE BLAINE, 1803, p. 76.

chaud, les vaisseaux lymphatiques se remplissaient tandis que les vaisseaux sanguins n'étaient point affectés, il en conclut l'absorption par ces mêmes vaisseaux. L'hypothèse avancée était que les vaisseaux lymphatiques étaient le siège de l'absorption, et que la substance absorbée était conduite vers le canal thoracique puis aux veines sous clavières où elle rejoignait la circulation sanguine¹²¹.

Dans son *Précis élémentaire de physiologie*, ouvrage en deux tomes ayant pour vocation d'éclairer la physiologie par la méthode expérimentale, Magendie critiqua l'expérience de Hunter en notant que rien ne prouvait que le liquide contenu dans les vaisseaux lymphatiques à la fin de l'expérience était bien du lait. Magendie et Flandrin¹²² auraient aussi réitéré l'expérience sans obtenir de tels résultats. Gustave-Antoine Richelot, médecin français traducteur et commentateur des *Œuvres complètes de John Hunter*, relativisa en outre les conclusions de Hunter en énonçant que la preuve de l'absorption lymphatique n'exclue pas la possibilité pour les veines d'absorber également¹²³.

3.2 L'action directe des substances sur les nerfs

Une autre hypothèse en vigueur était celle d'une absorption directe par les nerfs, soumis à l'influence des substances par imbibition et transmettant eux-mêmes l'état maladif au cerveau¹²⁴. Cette théorie était soutenue, au moment où seule la théorie de l'absorption lymphatique était en vigueur, par la rapidité des effets lors d'un empoisonnement, le mouvement dans les vaisseaux lymphatiques étant très lent et aucune expérience n'ayant étayé l'hypothèse de l'absorption par les veines. Une expérience de Deguise, Dupuy et Leurret, isolant le nerf crural¹²⁵ d'un chien et le plongeant dans de l'acétate de morphine renforça cette hypothèse de l'action directe des substances sur les nerfs¹²⁶ : la latence entre l'application de la substance et les signes cliniques, la persistance dans le temps de ces derniers et la promptitude avec laquelle les mêmes substances étaient à l'origine de la même expression clinique en les administrant dans les veines étaient autant d'arguments en défaveur d'une absorption directe par les nerfs.

D'autres auteurs stipulaient que l'action de certaines substances était bien le fait d'un trouble nerveux, mais que ce dernier était causé non pas par l'action directe des substances mais par la

¹²¹ MAGENDIE, 1809, pp. 1-2.

¹²² Pierre Flandrin (1752-1796), vétérinaire et anatomiste français, professeur anatomiste à l'École d'Alfort lorsque son oncle, Philibert Chabert, y était directeur.

¹²³ HUNTER, 1841, p. 495

¹²⁴ DEGUISE, DUPUY et LEURET, 1824, pp. 50-51.

¹²⁵ Aussi appelé *nerf fémoral*.

¹²⁶ CHARVET, 1826, pp. 184-185.

compression des nerfs occasionnée par la dilatation des vaisseaux sanguins, eux-mêmes dilatés par l'action de la substance en question¹²⁷.

4. L'évolution des idées et des théories concernant l'absorption

4.1 L'absorption n'est pas *que* lymphatique

Jusqu'au début du XIX^e siècle, la théorie de l'absorption lymphatique était en vigueur. Dupuytren et Flandrin réalisèrent une expérience consistant en la ligature du canal lymphatique et en l'administration de liquides depuis l'origine du canal ; cette expérience mit en évidence que les liquides arrivaient bien aux veines sous-clavières, prouvant ainsi l'existence d'anastomoses, de communications vasculaires autres que le canal entre ce dernier et les veines¹²⁸.

Magendie et Delille¹²⁹ ont ensuite réalisé des expériences afin de vérifier l'existence d'une voie autre que la voie lymphatique pour parvenir au système veineux¹³⁰ : une anse intestinale fut exclue de la circulation lymphatique par des ligatures, et isolée de la circulation sanguine de telle sorte que seules une artère et une veine mésentériques irriguaient cette portion d'intestin. L'anse fut replacée dans l'abdomen, une substance fut administrée et ses effets observés peu de temps après, « *comme si l'anse d'intestin eût été dans son état naturel* »¹³¹. Cette expérience permit de nier l'exclusivité des vaisseaux lymphatiques dans les phénomènes de l'absorption, et cette idée nouvelle fut appuyée par d'autres observations. Parmi elles, la lenteur de la circulation au sein des vaisseaux lymphatiques, ne pouvant expliquer par leur seule absorption la promptitude de l'effet des substances administrées¹³². L'idée selon laquelle l'absorption lymphatique n'était pas exclusive et que les substances sont, tout ou en partie, absorbées directement par les veines voyait le jour.

4.2 L'absorption se fait par les veines

Magendie, avide de la compréhension des mécanismes de l'absorption, ne s'arrêta pas à la seule observation d'une *potentielle* absorption par les veines. Avec Delille, il effectua une expérience consistant en la séparation de la cuisse d'un chien du corps de ce dernier, de telle sorte que la cuisse ne communique plus avec le tronc que par les artère et veine crurales, en s'assurant de l'absence de vaisseaux lymphatiques. Du poison fut administré dans la patte, et les symptômes apparurent aussi rapidement et avec la même intensité que chez un chien dont le membre n'eut pas

¹²⁷ LEMERY, 1675, pp. 764-769.

¹²⁸ MAGENDIE, 1809, pp. 4-5.

¹²⁹ Alire Raffeneau-Delille (1778-1850), botaniste français et membre de l'Académie nationale de médecine

¹³⁰ MAGENDIE, 1809, pp. 5-6.

¹³¹ Ibid, pp. 8-9.

¹³² MAGENDIE, 1809, p. 2-3.

été disséqué. Magendie et Dellile montrèrent ainsi que l'absorption s'effectue aussi par les veines, en montrant que c'est bien par l'intermédiaire du système sanguin que va se produire l'action d'un poison sur un organisme¹³³.

L'expérience décrite plus haut par Magendie et Delille au cours de laquelle une anse intestinale a été exclue de la circulation lymphatique et pour laquelle l'absorption était malgré tout effective fut réalisée à nouveau par Segalas, qui ligatura non pas les vaisseaux lymphatiques mais les veines et les artères. Cette contre-expérience, ne permettant pas d'observer l'empoisonnement escompté par l'administration du poison, constitua une preuve de l'exclusivité de l'absorption par le système vasculaire sanguin¹³⁴.

Dans ses *Leçons sur les phénomènes physiques de la vie*, Magendie exposait l'absence d'absorption lorsque la circulation sanguine est interrompue ; il nota aussi que cette notion, comme beaucoup en physiologie, était connue depuis bien longtemps sans que l'on ne l'ait conceptualisée. Ce phénomène était notamment illustré par la pose d'une ligature lors d'une morsure de serpent, qui permet de freiner la diffusion du venin en freinant la circulation sanguine. La connaissance des conditions de l'absorption, bien que non conscientisée, était déjà bien présente¹³⁵.

4.3 Tout est *in fine* absorbé dans le sang

L'expérience permit de prouver que l'absorption était le fait des vaisseaux sanguins. Mieux encore, ces expériences permirent de montrer que tout finit, *in fine*, par être absorbé par le sang, et ce peu importe la voie d'administration. Ainsi, dans l'expérience de Magendie et de Delille évoquée plus haut et qui consistait en la séparation de la cuisse d'un chien de son corps pour ne laisser pour seul lien les artère et veine crurales, l'injection du poison s'était faite dans le muscle de la cuisse ; cette expérience mit en évidence que les produits injectés par voie intra-musculaire rejoignent effectivement la circulation sanguine¹³⁶.

François Tabourin, dans son *Nouveau traité de matière médicale, de thérapeutique et de pharmacie vétérinaire*, montra de la même façon qu'une substance introduite par voie per-os finissait également par se retrouver dans le sang et autres fluides de l'animal¹³⁷.

¹³³ Ibid, pp. 9-12.

¹³⁴ MAGENDIE, 1836, pp. 203-208.

¹³⁵ MAGENDIE, 1837, p. 25.

¹³⁶ MAGENDIE, 1809, pp. 9-10.

¹³⁷ TABOURIN, 1853, p. 347.

5. Les facteurs influençant l'absorption

5.1 Les facteurs propres à la surface absorbante

La compréhension du mécanisme de l'absorption a été suivie de l'étude des paramètres conditionnant cette absorption. L'idée que la densité de vaisseaux sanguins présents sur une surface absorbante puisse influencer sur la vitesse de l'absorption a fait suite aux observations de l'absorption par ces mêmes vaisseaux. Ainsi, des expériences comparant la vitesse des effets obtenus suite à l'introduction d'une solution alcoolique de noix vomique au sein de la plèvre, du tissu cellulaire et du péritoine ont été réalisées. Il était admis que la concentration vasculaire de ces différentes surfaces est, de façon décroissante la plèvre, le péritoine puis le tissu cellulaire. La rapidité d'action de la substance administrée fut effectivement corrélée à la densité de vaisseaux sanguins présents¹³⁸.

De la même manière, la conception que l'absorption s'effectue par les vaisseaux sanguins a ouvert la voie à une réflexion sur son lien avec la quantité de sang présente dans ces mêmes vaisseaux. Magendie a ainsi réalisé une série d'expériences consistant en l'ajout ou en le retrait de fluides au sein du système vasculaire d'animaux, via des saignées ou via l'introduction d'eau dans la veine jugulaire. Ainsi, plus la volémie était importante et les vaisseaux sanguins distendus, plus la vitesse d'absorption était lente. Magendie attribua cela non seulement à cette distension mais aussi, dans une moindre mesure, à l'effet de dilution des substances comprises dans un volume de sang plus important. Il fut ainsi montré que la vitesse d'absorption est bien inversement proportionnelle à la volémie^{139 140}. Le remplissage ou la vidange du réseau vasculaire sanguin fut alors proposé afin de moduler la vitesse d'absorption des substances¹⁴¹.

5.2 Les facteurs propres à la substance absorbée

Xavier Bichat, médecin et anatomo-pathologiste français de la seconde moitié du XVIII^e siècle, auteur notamment de traités d'anatomie appliquée à la physiologie ou encore d'un traité sur les membranes qui nous intéresse ici, théorisait une sélectivité de l'absorption, où les pores feraient le choix conscient des substances qu'elles laissent passer. La substance absorbante saurait déterminer ce qui lui est bénéfique et ce qui lui est délétère, et ne laisser passer que les substances favorables à l'économie. Dans ses *Leçons sur les phénomènes physiques de la vie*, Magendie réfutait cette théorie, en soulignant l'absurdité de ces potentiels choix et du laisser-passer des

¹³⁸ MAGENDIE, 1837, pp. 24-46.

¹³⁹ MAGENDIE, 1836, pp. 273-274.

¹⁴⁰ MOIROUD, 1843 p. 31.

¹⁴¹ TABOURIN, 1853, p. 32.

poisons les plus nocifs. Pourquoi des pores dotés d'une telle intelligence laisseraient-ils pénétrer dans l'organisme ces substances toxiques ? Il ne réfutait cependant pas une certaine sélectivité, un choix des substances absorbées. En revanche, ce dernier ne serait pas le fait des propriétés néfastes ou bénéfiques des substances, mais celui de leur nature physico-chimique.

Ainsi, la solubilité était une *condition favorable* à l'absorption des substances¹⁴²; plus encore, la solubilité ou la liaison à une substance rendant l'ensemble soluble était *nécessaire*¹⁴³. Une autre condition pour la réalisation de l'absorption était la miscibilité au sang¹⁴⁴, pour les substances solubles ayant déjà passé la barrière des surfaces absorbantes ou les substances directement placées dans le courant circulatoire sanguin. Au sein de l'organisme, les corps subissaient de multiples transformations afin d'être éligibles à l'absorption¹⁴⁵, et certains nécessitaient même une décomposition stomacale pour pouvoir être absorbés.

Le choix de l'agent vecteur ou véhicule qui accompagnait la substance médicamenteuse avait aussi une importance pour son absorption ; il devait être sélectionné de telle sorte que le principe actif y soit dissout, sans que les réactions chimiques qui occurred n'en altèrent les propriétés, et que le mélange obtenu passe effectivement les membranes.

La température était également un facteur conditionnant la vitesse d'imbibition, de telle sorte que plus la température est élevée, plus l'absorption est rapide¹⁴⁶.

Les médicaments furent désormais formulés de telle sorte que le véhicule qui accompagne la substance active non seulement ne la décompose pas¹⁴⁷ mais lui permette également un passage dans le sang plus aisé en optimisant sa solubilité¹⁴⁸.

B. La recherche de nouvelles voies d'administration des médicaments

1. Les voies d'administration en usage jusqu'alors présentaient des limites

1.1 L'administration per-os

Jusqu'au début du XIX^e siècle, la voie de prédilection pour l'administration des médicaments était la voie per-os, par laquelle étaient administrées émulsions, électuaires, pâtes, sirops, pilules, etc.

¹⁴² DEGUISE, DUPUY et LEURET, 1824, p. 50.

¹⁴³ MIALHE, 1845, pp. XXII-XXIII.

¹⁴⁴ MOIROUD, 1843, p. 31.

¹⁴⁵ MAGENDIE, 1837, p. 149.

¹⁴⁶ Ibid, p. 35.

¹⁴⁷ MAGENDIE, 1821, p. 289.

¹⁴⁸ TABOURIN, 1853, p. 31.

L'ingestion des médicaments présentait une grande incertitude quant aux quantités de substance effectivement absorbées et actives au sein de l'organisme, notamment chez les ruminants, dont le tube digestif altérait largement les médicaments ingérés¹⁴⁹. Les effets de ces derniers étaient tantôt altérés, tantôt modifiés, tantôt complètement annulés¹⁵⁰.

Non seulement l'administration par voie per-os présentait des difficultés quant à la constance et de prédictibilité des effets des médicaments, mais elle présentait aussi des difficultés quant à l'administration des remèdes, en particulier en médecine vétérinaire ; les animaux pouvaient être impatients ou peu conciliants quant à l'ingestion d'un médicament, et rendre ainsi l'observance des traitements délicate¹⁵¹.

1.2 L'administration trans-cutanée de médicaments topiques

Au temps où n'étaient point encore pratiquées les injections, outre l'administration par voie per-os, des cataplasmes, onguents, huiles, pommades etc., étaient appliqués sur le corps.

Cette administration topique présentait la particularité de nécessiter une effraction cutanée pour être effective ; à moins que la substance appliquée ne soit elle-même à l'origine d'une altération de la peau, l'absorption par simple application était quasi nulle. Cette limite était contrecarrée par les frictions, par des frottements prolongés, en choisissant en priorité des zones où l'épiderme est fin¹⁵².

Les substances actives administrées par voie transcutanée étaient réputées avoir les mêmes effets que par toute autre voie d'administration, avec cependant une vitesse d'action plus faible et une quantité de médicament nécessaire plus importante¹⁵³.

2. L'injection intra-veineuse

2.1 Les expériences de Wrey et de Fabricius au 17e siècle

Les premières injections de substances directement dans les veines remontent à la seconde moitié du XVII^e siècle, avec notamment les expériences de Christophe Wrey, savant et architecte britannique, professeur à l'université d'Oxford. Ce dernier réalisa pour la première fois en 1665 des expériences consistant en l'injection de narcotiques à l'aide d'une plume à laquelle était fixée une

¹⁴⁹ TABOURIN et SAUNIER, 1852, p. 440.

¹⁵⁰ BOULEY, 1850, pp. 734-735.

¹⁵¹ BOURGELAT, 1795, p. 260.

¹⁵² MAGENDIE, 1837, p. 40.

¹⁵³ VITET, 1803, p. 261.

vessie, dans les veines superficielles de postérieurs de chien qui succombèrent alors à une profonde stupeur^{154 155}. Quelques années plus tard, en 1677, Fabricius, de Dantzic, réitéra ces expériences en injectant des substances médicamenteuses à des hommes, dans les veines de leurs bras, et obtint une guérison¹⁵⁶.

Les premiers essais d'injection intra-veineuse dans un but thérapeutique en médecine vétérinaire furent réalisés vers 1734 par Domingo Roya, hippiatre espagnol, qui injecta de l'ammoniaque en vue de guérir des chevaux morveux^{157 158}. Plus tard, Philippe Chabert, professeur puis successeur de Claude Bourgelat à son poste de directeur de l'école vétérinaire d'Alfort en 1780, réitéra ces expériences. Cette méthode fut finalement véritablement introduite en médecine vétérinaire par Viborg Erich Nissen, naturaliste et vétérinaire danois, professeur et directeur de l'école vétérinaire de Copenhague, qui réalisa de multiples expériences en introduisant extraits de plantes et alcaloïdes directement dans les veines¹⁵⁹.

2.2 La voie intra-veineuse : technique d'introduction

La technique d'introduction de médicaments par voie intra-veineuse en usage au début du XIX^e siècle fut décrite par Dupuy dans un article publié dans le *Journal général de médecine, de chirurgie et de pharmacie françaises et étrangères* en 1822 :

*« Il consiste à faire une ouverture à la veine au moyen d'une flamme, comme on l'exécute pour une saignée ordinaire, à introduire dans la veine la canule d'une seringue qui renferme la dissolution, et à pousser cette dernière avec lenteur : on arrête la saignée avec une épingle ; on voit que ce procédé est aussi simple que commode. »*¹⁶⁰

Certains auteurs recommandaient également, lors d'une injection intra-veineuse, de retirer le volume de sang équivalent au volume de substance administrée¹⁶¹.

La technique décrite ci-dessus est proche des méthodes directes d'injection intraveineuse que l'on utilise encore de nos jours¹⁶². Elle impliquait cependant une importante effraction de la paroi

¹⁵⁴ GENTILI, 2014, pp. 391-393.

¹⁵⁵ ANONYME, 1866, p. 738.

¹⁵⁶ ANONYME, 1841, p. 67.

¹⁵⁷ TABOURIN, 1853, p. 22.

¹⁵⁸ Nous n'avons pas de précisions quant aux résultats de ces expériences.

¹⁵⁹ JONES, 2002, pp. 7-15.

¹⁶⁰ DUPUY, dans GAULTIER DE CLAUBRY, 1822, p. 185.

¹⁶¹ TABOURIN, 1853, p. 24.

¹⁶² A l'aide d'une seringue, par opposition aux méthodes indirectes via une perfusion.

veineuse qui sera par la suite contrecarrée par l'utilisation d'aiguilles creuses plus fines que les canules et permettant de s'affranchir de la suture vasculaire post-injection.

2.3 Les avantages de l'injection intra-veineuse

Magendie effectua des expériences consistant en l'injection intra-musculaire de substances dans la cuisse de lapins ; ces dernières montrèrent un certain délai entre l'introduction du poison et la présentation clinique, plus important que lorsque ce dernier est introduit directement dans les veines : Magendie mit ainsi en évidence la latence qui existe entre l'injection intra-musculaire et l'absorption¹⁶³.

La voie intra-veineuse présentait ainsi tout d'abord l'avantage d'une promptitude de l'absorption, les substances étant directement placées dans le réseau vasculaire sanguin. Il n'y a pas la latence que l'on peut observer lors d'une administration par voie intra-musculaire, ou pis encore par voie per-os¹⁶⁴. L'absorption est rapide et intégrale, ce qui permettait une économie dans la quantité de substance médicamenteuse utilisée et une moindre période de convalescence. Cela permettait également de combattre efficacement des maladies à l'évolution rapide¹⁶⁵ en utilisant des doses plus faibles. Outre ces considérations pharmacocinétiques, l'administration d'un médicament dans les veines présentait également l'avantage d'être réalisable peu importe le niveau de conscience de l'animal.

Dupuy comme Magendie soulignèrent ainsi l'intérêt de la voie intra-veineuse dans les essais médicamenteux, non seulement pour la rapidité et l'intensité de l'action, mais aussi parce qu'elle permet de s'affranchir de toutes les modifications physico-chimiques que subissent les médicaments lors de leur introduction dans l'économie par voie entérale^{166 167}.

2.4 L'indécision quant à l'utilisation de la voie intra-veineuse

Les thérapeutes étaient néanmoins fébriles à l'idée de pratiquer des injections par voie intra-veineuses. La technique était en effet réputée dangereuse, avec une attention particulière portée aux risques de thrombose, de phlébites, d'introduction d'air dans le réseau vasculaire, d'abcès, et de surdosage étant donnée l'intensité des effets obtenus¹⁶⁸. Les risques inhérents à l'injection d'une substance qui s'assimile mal au sang étaient également soulignés, l'introduction directe dans les

¹⁶³ MAGENDIE, 1837, pp. 23-24.

¹⁶⁴ MAGENDIE, 1809, p. 1.

¹⁶⁵ GAULTIER DE CLAUBRY, 1822, pp. 185-186.

¹⁶⁶ MAGENDIE, 1836, p. 434.

¹⁶⁷ BOULEY, 1850, pp. 732-733.

¹⁶⁸ TABOURIN, 1853, pp. 23-24.

veines s'affranchissant du filtre que constitue la surface absorbante dans le cadre des autres voies d'administration et pouvant avoir des conséquences funestes¹⁶⁹. Les thérapeutes de l'époque relevaient également que les injections pouvaient être à l'origine d'une distension vasculaire telle qu'en entravant la circulation, elle conduise inéluctablement à la mort¹⁷⁰.

Certains étaient convaincus que la méthode d'injection intra-veineuse serait un jour la méthode de référence d'administration des médicaments et que la matière médicale s'en verrait grandement simplifiée¹⁷¹, tandis que d'autres voyaient en cette innovation un trop grand danger pour qu'elle ne soit utilisée dans la pratique courante, jugeant la pratique propre à n'être utilisée qu'en dernier recours, pour des causes perdues¹⁷².

3. L'injection sous-cutanée, au temps où il n'y avait pas de seringues hypodermiques

La première administration sous-cutanée d'une substance médicamenteuse a été réalisée en 1836 par Lafargue, médecin de Saint-Emilion, qui s'auto-administra de la morphine à l'aide d'une lancette. Il fut ainsi le premier individu à guérir du fait d'une inoculation sous-cutanée, de multiples injections étant venues à bout d'une névralgie dès la première séance¹⁷³.

La compréhension de la nécessité de l'effraction cutanée dans l'administration de médicaments par voie topique a ouvert la voie au développement de la *méthode endermique*, prélude à l'injection sous-cutanée. Cette dernière consistait en un soulèvement de l'épiderme de façon à pouvoir placer directement la substance médicamenteuse en contact avec le réseau sanguin sous-cutané. L'absorption était ainsi prompte et sûre, sans qu'il y ait besoin de s'insinuer dans le réseau sanguin¹⁷⁴.

L'injection sous-cutanée, moins délabrante que la méthode endermique, était dans un premier temps réalisée par dilacération du tissu cellulaire sous-cutané de manière à former une poche, un godet au sein duquel était injecté le médicament à l'aide d'un verre ou d'un entonnoir. La peau était ensuite refermée à l'aide d'une épingle ou de points de suture¹⁷⁵.

L'injection par la voie sous-cutanée permettait d'obtenir des effets semblables à ceux obtenus par la méthode endermique¹⁷⁶, soit des effets plus intenses que par voie per-os, en

¹⁶⁹ GOURDON, 1854, p. 345.

¹⁷⁰ VITET, 1771, pp. 13-14.

¹⁷¹ GAULTIER DE CLAUBRY, 1822, pp. 185-186.

¹⁷² TABOURIN, 1853, p. 24.

¹⁷³ LAFARGUE, 1836, p. 16.

¹⁷⁴ MAGENDIE, 1837, pp. 37-39.

¹⁷⁵ TABOURIN, 1853, p. 21.

¹⁷⁶ LAFARGUE, 1836-07, pp. 397-398.

s'affranchissant des altérations médicamenteuses produites par les voies digestives et de la sélectivité de l'absorption. Les quantités de médicament utilisées étaient moindres et l'action plus rapide, permettant ainsi d'administrer des médicaments plus efficaces - au prix habituellement plus élevé¹⁷⁷.

L'injection sous-cutanée présentait cependant l'inconvénient d'être parfois à l'origine d'une inflammation locale voire de la formation d'abcès¹⁷⁸. Elle constituait malgré tout l'alternative idéale entre une administration per-os où l'action des médicaments était trop faible et l'injection intra-veineuse où les effets étaient induits avec trop de violence¹⁷⁹.

Les thérapeutes de l'époque avaient conscience que la voie intra-veineuse était la voie d'administration possédant le plus d'avantage *en théorie*, mais étaient trop circonspects pour se résoudre à la vulgariser dans la pratique courante. La voie sous-cutanée lui sera alors d'abord préférée, comportant des avantages qui la rapprochent le plus de la voie intra-veineuse et présentant moins de dangers.

C. L'absorption et la formulation des médicaments : l'importance de l'effet prompt et sûr en vétérinaire

La compréhension des mécanismes de l'absorption s'est accompagnée de réflexions autour du devenir des médicaments dans l'organisme suite à leur administration. Ainsi, les expérimentateurs de l'époque avaient conscience que les médicaments étaient absorbés, transportés, transformés puis éliminés, sans vraiment comprendre les tenants et les aboutissants de ces préceptes pharmacocinétiques.

La compréhension du fait qu'une substance médicamenteuse ait besoin de subir une transformation chimique pour être efficace et que la durée de séjour d'un médicament au sein de l'organisme est fonction de la nature de ce même médicament ont conduit à la précision des doses et des fréquences d'administration. Les posologies étaient dès lors raisonnées non seulement en fonction de l'intensité de l'action recherchée, mais aussi en fonction de la durée d'action d'un principe actif et de sa vitesse d'élimination. Bourgelat, dans ses *Eléments de l'art vétérinaire*, en 1805, précisait ainsi non seulement la dose journalière à administrer, mais aussi la dose à administrer à chacune des prises¹⁸⁰.

¹⁷⁷ TABOURIN et SAUNIER, 1852, p. 444.

¹⁷⁸ TABOURIN, 1853, p. 22.

¹⁷⁹ TABOURIN et SAUNIER, 1852, pp. 445-446.

¹⁸⁰ BOURGELAT, 1805, p. 329.

Au XIX^e siècle, les agriculteurs portaient une attention particulière à la valeur économique de leurs bêtes, qui constituaient à la fois leur patrimoine financier et leur outil de travail. Leurs choix thérapeutiques se portaient ainsi sur une médication en faveur de l'avantage pécunier qu'ils pourraient tirer de l'exploitation de leurs animaux. En médecine vétérinaire plus encore qu'en médecine humaine, une médication à l'effet prompt et sûr était alors essentielle, afin d'assurer que la perte inhérente à la guérison de l'animal soit rentable *in fine*. Chaque jour de convalescence de l'animal était à l'origine d'une perte économique pour son propriétaire¹⁸¹.

L'arrivée dans la thérapeutique des nouveaux modes de médication que constituent les injections, aux effets plus rapides et plus certains, constitua ainsi une révolution en médecine vétérinaire. La synthèse des mécanismes de l'absorption en vigueur lors de l'administration d'une substance médicamenteuse permet de déterminer de nouvelles voies d'administration, plus efficaces, fiables et économiques : les injections. D'abord discutées compte tenu des effets secondaires inhérents aux défauts techniques initialement présents, elles furent rapidement démocratisées pour devenir les voies d'administration de référence, tant en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire.

IV. La médecine dosimétrique, en application de tous ces nouveaux concepts

Le rejet de la polypharmacie et l'utilisation directe de principes actifs extraits et soumis à l'épreuve de l'expérimentation ont conduit au développement de nouvelles théories thérapeutiques. La médecine dosimétrique est une doctrine qui fut imaginée par Adolphe Burggraeve, chirurgien et professeur de médecine à l'université de Gand. L'émergence de la médecine dosimétrique reposait sur une déception de ses partisans à l'égard de la thérapeutique officielle ; ces derniers regrettant l'absence de mise en application des récents progrès, ils proposèrent une médecine qui se voulait en accord avec les concepts nouvellement établis.

A. Les principes de la méthode dosimétrique

1. L'administration de granules contenant la seule substance active à une concentration précisément connue

¹⁸¹ LE BAS, 1809, pp. 192-193.

La médecine dosimétrique était une thérapeutique de « symptomatologie raisonnée », d'observation des signes cliniques fonctionnels, reposant sur l'enrayement de la fièvre supposée à l'origine de toute maladie¹⁸².

Les grands principes thérapeutiques étaient semblables à ceux de la médecine conventionnelle, à savoir soigner *Contraria contrariis curantur*¹⁸³. Contrairement à cette dernière, la médecine dosimétrique considérait chacun des éléments morbides afin de leur opposer un traitement ciblé. Il y avait une véritable décomposition de la maladie et du remède, afin de simplifier au maximum la médication¹⁸⁴. La médication était alors centrée sur la seule substance active¹⁸⁵ et les alcaloïdes, compte tenu de la simplicité de leur action¹⁸⁶ et selon le principe que plus la formulation d'un médicament est succincte, plus son effet va être précis et puissant, étaient préférés¹⁸⁷.

Les partisans de la dosimétrie blâmèrent ainsi la thérapeutique officielle, qui reconnaissait les actions opposées des substances composant l'opium notamment, mais qui l'employaient quand même dans son entièreté, « *comme si les autres effets cessaient de se produire suivant la volonté du thérapeute* »¹⁸⁸.

Les galéniques en usage en médecine dosimétrique étaient adaptées à une ingestion aisée ; de petits granules, permettant une protection de la substance active de l'air, de la lumière et de l'humidité¹⁸⁹. Cette présentation permettait également un dosage précis¹⁹⁰, une bonne observance du traitement¹⁹¹, et l'assurance que les effets produits par la prise médicamenteuse n'étaient imputables qu'au médicament lui-même¹⁹².

La médecine dosimétrique utilisant des alcaloïdes, à l'action puissante pour des doses faibles, les volumes de principe actif nécessaires étaient réduits. Étant donnée l'intensité de leur

¹⁸² MORICE, 1879, p. 2, pp. 21-22.

¹⁸³ La médecine « traditionnelle », suit l'axiome de Galien, *Contraria contrariis curantur* : « *Les contraires se guérissent par les contraires* »

¹⁸⁴ OLIVEIRA CASTRO, 1884, p. 41.

¹⁸⁵ MORICE, 1879, p. 3.

¹⁸⁶ OLIVEIRA CASTRO, 1884, p. 42.

¹⁸⁷ Ibid, p. 43.

¹⁸⁸ OLIVEIRA CASTRO, 1884, p. 42.

¹⁸⁹ Ibid, p. 52.

¹⁹⁰ MORICE, 1879, p. 8.

¹⁹¹ OLIVEIRA CASTRO, 1884, p. 51.

¹⁹² BURGGRAEVE, 1883, p. 10.

action, les granules devaient contenir des doses précisément définies¹⁹³. Les granules étaient parfaitement solubles et contenaient un principe d'une « *pureté irréprochable* »¹⁹⁴.

Contrairement à l'ancienne médecine dont l'efficacité de la médication était fonction de la quantité de principe actif, inconnue, au sein de la plante médicinale, les granules dosimétriques présentaient l'avantage d'une posologie précise. Les granules étaient administrés à effet, selon la marche de la médication¹⁹⁵ et selon la réponse de l'organisme, afin d'être assuré de ne pas surdoser. Le corps vivant était considéré comme une « *balance de précision que la moindre différence de poids fait trébucher* » et à laquelle il fallait administrer de très petites doses, successivement, jusqu'au rétablissement de l'équilibre¹⁹⁶.

Aussi, les petites doses administrées successivement facilitaient l'absorption des remèdes, contrecarraient les lacunes du médecin en la connaissance de la pharmacodynamie des substances administrées et permettaient d'adapter la médication à chacun des patients¹⁹⁷.

2. A chaque symptôme est opposé un principe actif

La formulation des médicaments dosimétriques reposait sur une décomposition de la maladie et du remède, en accord avec les principes d'une thérapeutique de symptomatologie. On reconnaissait ainsi une « *dominante* », s'opposant aux causes de la maladie, et une « *variante* », s'opposant à ses effets¹⁹⁸. Les médicaments dosimétriques avaient des formulations simples, contrairement aux médicaments composés jadis usités. On retrouvait néanmoins des associations médicamenteuses, plusieurs symptômes coexistant parfois au sein d'une même affection¹⁹⁹.

Une réflexion autour du retour à la polypharmacie par l'association médicamenteuse en dosimétrie fut menée ; est-ce que le fait de prescrire plusieurs principes actifs en même temps et pour la même affection n'était pas en soi un retour à la polypharmacie ? A cette assertion, les partisans de la dosimétrie opposaient que leur médication n'était non pas une médication complexe, mais une association de médications simples. L'allopathie de l'époque, en prescrivant, par exemple, de l'opium seul, et paraissant ainsi faire de la monopharmacie, niait en réalité la présence de multiples principes au sein de ce latex.

¹⁹³ Ibid, p. 6, p. 14.

¹⁹⁴ SERTÜRNER, 1817, p. 8.

¹⁹⁵ BURGGRAEVE, 1883, p. 10.

¹⁹⁶ MORICE, 1879, p. 5.

¹⁹⁷ GUBLER, 1868, p. 122.

¹⁹⁸ BURGGRAEVE, 1883, p. 11.

¹⁹⁹ MORICE, 1879, p. 203.

Les dosimètres insistaient alors sur le fait qu'il « *faut chercher la simplicité du remède dans la simplicité de ses effets, et non dans la simplicité de sa formule* »²⁰⁰. Les principes dosimétriques permettaient alors d'unir précision des doses et de l'effet grâce à des formules simples et à une administration aisée.

En médecine dosimétrique, l'ensemble des nouveaux médicaments étaient expérimentés afin d'attester de leur efficacité et de leur innocuité²⁰¹. De ces expériences étaient déterminées des « *indications positives, ou indications proprement dites, et des indications négatives, ou contre-indications* »²⁰². Non seulement les remèdes eux-mêmes mais aussi le choix – ou non – de leur administration était soigneusement réfléchi.

B. La méthode dosimétrique en médecine vétérinaire

Selon les partisans de la médecine dosimétrique, les vétérinaires avaient perdu toute foi en la médecine officielle et en ses médications ; ils ne se contentaient alors que de prescrire des mesures hygiéniques, ou de pratiquer des méthodes empiriques désuètes telles que des saignées ou des sétons^{203 204}.

1. Une pharmacie portative et une administration aisée

La médecine dosimétrique était présentée comme comportant de multiples avantages comparativement à la médecine officielle, en particulier en médecine vétérinaire. L'administration de granules en lieu et place de breuvages ou autres traitements, au volume proportionnel à la masse des animaux, permettait non seulement une administration aisée mais aussi un confort du vétérinaire dont la pharmacie était plus facile à transporter. La pharmacie du vétérinaire devenait alors une pharmacie portative, et l'observance des traitements était plus grande, étant donnée la facilité de tromper les animaux en leur donnant les petits granules avec une poignée de son ou de carottes²⁰⁵.

2. Les économies inhérentes à la promptitude de la guérison

La médecine dosimétrique, en assurant une médication qui prenait en compte la marche de la maladie et de sa guérison, et dont la puissance médicatrice des granules était importante, assurait une guérison prompte et sûre, qui permettait à l'éleveur de réaliser des économies. Ces économies

²⁰⁰ OLIVEIRA CASTRO, 1884, p. 45.

²⁰¹ MORICE, 1879 p. 190.

²⁰² DUJARDIN-BEAUMETZ, 1885, p. 65.

²⁰³ MORICE, 1879, p. 10.

²⁰⁴ Les sétons étaient des drains sous-cutanés composés de crins et dont chacune des extrémités sortait par une incision cutanée, permettant ainsi le maintien d'un exutoire.

²⁰⁵ MORICE, 1879, p. 11.

reposaient non seulement sur la diminution de la durée du traitement et sur la guérison plus rapide de l'animal - dont l'état de convalescence était en soi une perte pécuniaire, mais aussi sur le fait que la médecine dosimétrique se voulait supprimer la convalescence.

Les dosimètres justifiaient le nécessaire recours des vétérinaires à leur médecine par le proverbe « le temps, c'est de l'argent » : ils insistaient sur le fait que, malgré un coût journalier des remèdes plus important, la convalescence de l'animal était de plus courte durée, et l'éleveur pouvait ainsi espérer des économies²⁰⁶.

Le vétérinaire ne pouvait se permettre de rester au chevet de son patient comme cela était réalisable en médecine humaine. A force d'habitude, celui-ci savait le nombre approximatif de granules à prescrire, et la médication étant fonction de l'évolution des symptômes de l'animal, il pouvait conseiller l'éleveur sur le nombre de granules à administrer pour obtenir l'effet recherché²⁰⁷.

La médecine dosimétrique utilisait directement les principes actifs et les doses administrées prenaient en compte leur absorption ; la formulation était simplifiée au maximum, de telle sorte que chacun de ces granules ne contenait qu'une seule substance médicamenteuse, à l'effet connu et à la dose précisément contrôlée. La puissance d'action inhérente à l'administration de la seule substance active induisait une guérison prompte aux effets maîtrisés.

V. L'ensemble des progrès réalisés au cours du XIX^e siècle ont connu des opposants, des freins

« Un décret du 18 août 1792 avait supprimé les universités, les facultés et les corporations savantes. Le Codex, les pharmacopées, les ouvrages de médecine furent interprétés par le premier venu ; la patente seule fut suffisante pour exercer la médecine; elle fut délivrée sans discernement. L'empirisme le plus dangereux, le charlatanisme le plus éhonté abusèrent partout de la crédulité publique et de la bonne foi des citoyens, Les maréchaux experts eux-mêmes traitaient bêtes et gens. »²⁰⁸

²⁰⁶ Ibid, p. 17.

²⁰⁷ Ibid, p. 11.

²⁰⁸ MIRAMONT-GRAUX, 1863, p. 10.

A. Les charlatans et empiriques, concurrents directs des médecins, des vétérinaires et des pharmaciens

1. Qu'est-ce que l'empirisme ?

Avant toute considération sur l'empirisme, il convient de définir ce que l'on entendra plus loin par ce terme. Nombreux sont les auteurs, dont Armand Trousseau qui en fait l'exposé lors de ses *Conférences sur l'empirisme* données en 1862 devant l'Académie de médecine, qui distinguent le « bon empirisme » du « mauvais empirisme ». Ce terme, désignant initialement l'« *expérience* » ou encore en médecine la « *médecine de l'expérience* » a progressivement été détourné pour désigner « *la médecine de hasard, de secrets et de formules, à la médecine des matrones, des bonnes femmes et des charlatans* »²⁰⁹.

Ce « mauvais empirisme » a cependant rendu parfois de bons services à la médecine. Prenons l'exemple du roi Louis XIV, atteint en 1680 de fièvre intermittente. Le quinquina était alors rejeté par la Faculté de Médecine. Robert Talbot, un empirique anglais, fut appelé au chevet du roi, et cette « *espèce de décoction très puissante* »²¹⁰, qui n'était d'autre que du quinquina, l'a guéri avec succès. Le quinquina fut alors adopté par la Faculté et immédiatement popularisé. Nombreuses sont les substances (kermès, ipécacuanha, etc.)²¹¹ dont l'utilisation n'eut été vulgarisée sans le concours de l'empirisme.

Nous entendrons ainsi par empirisme cet empirisme charlatanesque et non pas l'aspect purement expérimental de ce terme.

2. Qui sont les empiriques ?

Les empiriques de l'époque se revendiquaient tantôt rebouteurs, tantôt sorciers... et avaient pour point commun une absence d'instruction et une profonde ignorance des sciences médicales. Ils prescrivaient des remèdes de manière aléatoire, en ignorant tout de leur nature et de leurs propriétés.

« *Dans le commerce cela s'appellera la fraude ; en médecine l'ignorance vendue pour la science de bon aloi, se nommera charlatanisme.* »²¹²

²⁰⁹ TROUSSEAU, 1862, p. 2.

²¹⁰ Ibid, pp. 28-29.

²¹¹ CRÉTIN, 1863, p. 18.

²¹² VIAL, 1862, p. 6.

3. De quoi est faite la thérapeutique des empiriques ?

La thérapeutique des empiriques reposait sur des ouvrages de référence du siècle précédent, désuets dans la pratique courante, tels que *Le Parfait Maréchal* de Solleysel²¹³ ou encore *Le Nouveau Parfait Maréchal* de Garsault²¹⁴ ²¹⁵. L'utilisation de ces textes, chefs d'œuvres des hippocrates éminents du siècle passé, asseyait leur légitimité auprès des naïfs qui les employaient et ils pratiquaient ainsi saignées, infusions, fumigations, emplâtres et frictions au milieu du XIX^e siècle, et ce malgré les récents progrès en pharmacie²¹⁶. Ils utilisaient des formules caduques, y opéraient une petite modification, en changeaient le nom pour qu'il soit plus vendeur, l'emballage pour qu'il soit plus séduisant et les vendaient à des prix exorbitants²¹⁷.

Certains empiriques ne cherchaient même pas à prétendre exploiter des théories médicales ; leur thérapeutique n'était parfois qu'une « *préparation saturée de cérémonies bizarres* »²¹⁸ et ils administraient leurs médications selon des rituels précis, avec des incantations ésotériques et des sortilèges. Ces « guérisseurs », ces « sorciers » exploitaient la crédulité du peuple, ignorant, qui avait cependant plus confiance en ces ensorceleurs qu'en de véritables médecins²¹⁹.

La loi du 21 germinal an XI (11 avril 1803), réformant les dispositions relatives à la pharmacie, faisait pourtant état de l'interdiction des remèdes secrets :

« *Toute distribution de drogues et préparations médicamenteuses sur des théâtres ou étalages, dans les places publiques, foires et marchés, toute annonce et affiche imprimée qui indiquerait des remèdes secrets, sous quelque dénomination qu'ils soient présentés, sont sévèrement prohibés.* »²²⁰

Certains reprochaient cependant à cette loi un manque de sévérité envers les abus de l'empirisme et un manque de précision quant à sa formulation, laissant la porte ouverte au charlatanisme le plus éhonté²²¹.

Les remèdes secrets constituaient alors l'ensemble des remèdes qui n'avaient pas été composés par un pharmacien selon l'ordonnance d'un médecin - pour les préparations officinales,

²¹³ La première édition du *Parfait Maréchal* est parue en 1664.

²¹⁴ TISSERANT, 1855, p. 28.

²¹⁵ La première édition du *Nouveau Parfait Maréchal* est parue en 1741.

²¹⁶ MIALOSQUE, 1867, pp. 5-6.

²¹⁷ EBRARD, 1858, p. 10.

²¹⁸ MIALOSQUE, 1867, p. 8.

²¹⁹ Ibid, p. 8.

²²⁰ Loi du 21 germinal an XI, 1803, article 36.

²²¹ GUIBOURT, 1852, p. 5.

ou qui n'avaient pas été *en particulier* autorisés par le gouvernement - qui ne faisaient donc pas partie du Codex pharmaceutique. C'est un médicament « *dont le nom ne met[tait] pas immédiatement les praticiens sur la voie de connaître sa nature ou sa composition* »²²².

Ces remèdes secrets, outre leur illégalité, portaient atteinte aux médicaments du Codex, qui semblaient aux yeux du public désuets, surannés. Le Codex pharmaceutique, adopté en 1818 et constituant la pharmacopée de référence, avait déjà perdu de son éclat avec la découverte des alcaloïdes, non-inscrits au Codex ; leur utilisation croissante avait été une première raison de cet abandon. L'arrivée sur le marché du médicament de la méthode d'Hahnemann et de ses médicaments homéopathiques²²³ a également contribué au rejet des formules officielles.

4. Pourquoi ont-ils tant de succès ?

« *Oui, Messieurs, en plein dix-neuvième siècle, nous trouvons encore des hommes dont les moyens d'existence ne sont qu'une exploitation continuelle de la crédulité publique.* »²²⁴

Comment expliquer que les empiriques avaient tant de succès, à une époque d'ébullition intellectuelle et de progrès des sciences telle que le XIX^e siècle ?

Les charlatans exploitaient tout d'abord la faiblesse d'esprit des pauvres gens, des individus du peuple, et en particulier à la campagne²²⁵. On retrouvait malgré tout ces empiriques au sein des villes, auprès des « classes élevées » qui, malgré leur éducation, étaient tout autant ignorants en médecine que les gens de la campagne²²⁶.

Le succès des charlatans résidait dans leur confiance implacable en eux-mêmes et en leur pratique. Ignorant tout de leurs actes, ils étaient persuadés de leur marche, et cette bonne foi leur conférait plus d'assurance encore²²⁷.

En atteste notre Histoire, l'Homme a *naturellement* besoin de *surnaturel*, de spiritualité, de « hors du commun ». Le rapport des Hommes au divin pour expliquer les maladies était tel que, si l'on part du principe que la santé et la maladie en sont le fruit, seules des prières qui lui seraient

²²² Ibid, p. 200.

²²³ Cf. V. C.

²²⁴ VIAL, 1862, pp. 5-6.

²²⁵ Jusqu'en 1882 et la loi Jules Ferry rendant l'instruction obligatoire, l'éducation des enfants de la campagne est bien souvent relayée au second plan, la main d'œuvre que ces derniers représentent étant trop importante et essentielle pour que la famille subvienne à ses besoins.

²²⁶ TROUSSEAU, 1862, p. 38.

²²⁷ Ibid, p. 39.

adressées pourraient être à l'origine d'une guérison²²⁸. Les hommes de peu d'esprit en particulier avaient « *un singulier penchant à croire aux sortilèges, le seul nom de sorcier excit[ait] l'anéantissement de leur raison* »²²⁹. Les premiers empiriques joignaient ainsi à leurs médications absurdes enchantements et superstitions qui plaisaient tant au commun²³⁰. L'Homme *veut* être trompé, volé, il se complait dans l'impénétrable et raffole de ce qui lui est inaccessible²³¹.

Les empiriques tiraient leur succès non seulement des chimères avec lesquelles ils éblouissaient leurs partisans, mais aussi et surtout en raison de leur communication sans égal. Les charlatans communiquaient beaucoup, et ils le faisaient bien. Ils utilisaient des stratégies commerciales incomparables pour l'époque : ils offraient leurs conseils, mais faisaient payer leurs remèdes au prix fort ; ils affirmaient encore ne se faire payer qu'après guérison du malade²³². Quand ils soignaient, ils en faisaient beaucoup de bruit - par opposition à un médecin pour qui il était dans ses prérogatives de soigner et qui n'en était même pas remercié.

Toute forme de publicité était proscrite par la Loi de germinal. Pourtant, les charlatans n'hésitaient pas à user de brochures, annonces et autres tracts pour faire leur propagande.

Outre ces stratégies de vente, la manipulation dont faisaient preuve les charlatans était telle que le propriétaire avait l'impression, étant donné les bas prix pratiqués, de faire des économies... sans réaliser que la perte pécuniaire de l'animal, lorsqu'il succombait à l'absence de traitement efficient, était plus grande encore que les prix pratiqués par d'honnêtes soignants²³³.

Toutes ces manœuvres commerciales adroitement menées étaient à l'origine d'une confiance aveugle, d'une dévotion de la part des propriétaires séduits par les empiriques. Quand bien même le traitement fourni par un charlatan ne serait pas suffisant pour endiguer une maladie, celui-ci, beau parleur, arrivait à convaincre son client qu'il ne pouvait en être autrement et que cette issue était inéluctable²³⁴ ; éloquence et séduction étaient le secret d'un charlatan accompli.

²²⁸ Ibid, p. 22.

²²⁹ CHABERT, 1804, p. 12.

²³⁰ MIALOSQUE, 1867, p. 5.

²³¹ TROUSSEAU, 1862, pp. 41,44.

²³² EBRARD, 1858, pp. 5-6.

²³³ Les connaissances de l'époque en médecine vétérinaire n'étaient que sommaires ; quand bien même l'animal eût certainement succombé de la même manière entre les mains de vétérinaires diplômés, ces derniers avaient le mérite d'être au fait des connaissances actuelles.

²³⁴ CHABERT, 1804, p. 10.

B. La prolifération des empiriques, frein au développement de la médecine vétérinaire

1. La difficulté pour les vétérinaires d'asseoir leur place auprès des propriétaires d'animaux

Les écoles vétérinaires furent créées tardivement, et les soins aux animaux était d'ores et déjà dispensés par de nombreux acteurs : charlatans, maréchaux ferrants, hippiatres... de très nombreuses professions exerçaient déjà la médecine vétérinaire, bien qu'elle ne fût pas définie comme telle ; les écoles vétérinaires furent ainsi d'abord considérées comme étant superflues.

Outre la malhonnêteté de certains empiriques profitant du manque de connaissances des gens du peuple, le public ne parvenait pas toujours à faire la distinction entre les vétérinaires diplômés et les soigneurs d'antan ; les multiples changements de statut de ces derniers et de leur diplôme semaient la confusion dans leur esprit, si bien qu'ils ne savaient plus à qui se fier²³⁵.

2. La concurrence des empiriques pour les vétérinaires

La concurrence que représentaient les empiriques pour les vétérinaires était avant tout une concurrence numérique ; il y aurait en effet, au début du XIX^e siècle, vingt fois plus d'empiriques que de vétérinaires²³⁶. Cette supériorité numérique allait de pair avec une absence de reconnaissance de la profession vétérinaire, qui constituait alors « *à peu près la seule dans laquelle le savoir et le zèle demeurent sans récompense* »²³⁷.

L'outrecuidance des charlatans était exacerbée, galvanisée par l'absence de confiance du peuple en la médecine vétérinaire. Ces derniers n'hésitaient pas à dénigrer les vétérinaires²³⁸, leurs actes et leurs coûts, en contredisant leurs dires et en déconsidérant leur médication. La mésutilisation du Codex avec l'arrivée sur le marché pharmaceutique des alcaloïdes et autres médications nouvelles et efficaces était un argument supplémentaire pour discréditer la médecine officielle.

²³⁵ Les vétérinaires furent d'abord qualifiés d'*artistes vétérinaires* – à l'exception des vétérinaires militaires qui prirent le titre de *maréchaux experts*. En 1813, Napoléon introduisit la notion d'écoles de première et de seconde classe, formant respectivement des *médecins vétérinaires* et des *maréchaux vétérinaires*, titre auquel pouvait également prétendre les maréchaux-ferrants munis d'une patente. C'est seulement en 1825 que les statuts des écoles et des vétérinaires diplômés furent harmonisés. (GASCHET, 2011, pp. 17-18)

²³⁶ Ibid, p. 9.

²³⁷ MIALOSQUE, 1867, p. 10.

²³⁸ Ibid, p. 12.

Le vétérinaire n'était ainsi plus appelé auprès des cultivateurs que lorsque les charlatans avaient usé de toutes les cartouches dont ils disposaient et que l'animal était sur le point de trépasser ; cela discréditait plus encore les vétérinaires qui, n'étant sollicité que très tardivement dans l'évolution des affections, étaient bien souvent impuissants²³⁹.

Les calomnies des empiriques et leurs stratégies de manipulation auprès du public étaient telles que la profession vétérinaire était largement concurrencée et inestimée. Un manque d'intérêt pour la profession en raison de ce manque de considération et de reconnaissance était à l'origine d'une pénurie de vétérinaires, et la supériorité numérique des empiriques amplifiait encore ce phénomène.

3. La nécessité d'une loi sur l'exercice de la médecine vétérinaire

Le développement et l'entretien de l'empirisme en France était avant tout le fait d'une absence de réglementation de la profession vétérinaire. En effet, au milieu du XIX^e siècle encore, aucune loi n'interdisait d'exercer cette profession sans diplôme²⁴⁰.

Les vétérinaires de l'époque luttaient pour la promulgation d'une loi restreignant l'exercice de la médecine vétérinaire, au même titre que la loi de 1803 restreignant l'exercice de la médecine humaine :

« A compter du premier vendémiaire de l'an XII, nul ne pourra embrasser la profession de médecin, de chirurgien ou d'officier de santé, sans être examiné et reçu comme il sera prescrit par la présente loi. »²⁴¹

A défaut de supprimer l'empirisme, une telle loi permettrait de réserver le titre de vétérinaire aux vrais vétérinaires, afin que la distinction entre le savant et l'ignorant soit claire, d'ouvrir les yeux du public sur l'absence de connaissances et de formation des charlatans, et de rétablir la confusion entre vétérinaires et empiriques, qui portait sérieusement atteinte à l'égard du public envers les vétérinaires²⁴².

Les opposants à une telle loi invoquaient une volonté égoïste de la part des vétérinaires de s'octroyer l'exclusivité de la médecine des animaux, sans compter sur leur bienveillance et leur volonté altruiste de préserver la santé animale et la santé publique. Certains sceptiques avançaient

²³⁹ CHABERT, 1804, p. 14.

²⁴⁰ VIAL, 1862, p. 2.

²⁴¹ Loi du 19 ventôse an XI, 1803, article 1.

²⁴² GARREAU, 1860, pp. 29-30.

que la réglementation de la profession vétérinaire et la restriction de l'empirisme priverait la société de leurs bons services et serait elle-même à l'origine d'un « désert médical vétérinaire ». D'autres défendaient au contraire qu'une loi réglementant la profession vétérinaire permettrait de pallier au délaissement de la profession^{243 244} ; le manque de confiance en la profession rebutait les jeunes gens de s'engager dans les écoles, tant le fossé entre les efforts fournis et la reconnaissance du public était large.

Une telle loi permettrait également de contrecarrer le manque de contrôles de police de la pharmacie, et ainsi d'endiguer les dangers inhérents à la facilité des empiriques à se procurer des substances dangereuses²⁴⁵. Elle était également nécessaire à des fins de santé publique, « *pour que les mesures prescrites par la science et la police sanitaire, soient appliquées en temps utiles lorsqu'une maladie épizootique menace de se répandre dans une contrée toute entière.* »²⁴⁶

L'élevage français, au cours du XIX^e siècle, était un des secteurs d'activités les plus importants au point de vue économique. L'intérêt public était donc compromis par l'absence de vétérinaires au sein des campagnes et la multiplication des empiriques. La nécessité que les vétérinaires deviennent plus acteurs qu'ils ne l'étaient dans l'accompagnement des éleveurs en vue du progrès agricole et pour la prospérité de l'économie française était sans conteste²⁴⁷.

En employant des médications jadis usitées, au hasard, et en faisant sciemment concurrence à la seule thérapeutique raisonnable qu'est celle des vétérinaires diplômés, les charlatans et empiriques en tout genre ont retardé la mise en place des progrès récents au sein de la thérapeutique vétérinaire. Ces charlatans, qui exerçaient déjà avant la création des écoles vétérinaires, avaient l'adhésion du peuple, qui se plaisait à croire à ces thérapeutiques occultes. Certains vétérinaires se résignaient même à l'empirisme pour vivre, abandonnant la science, tant la concurrence était importante et leur profession non reconnue^{248 249}. Les auteurs de l'époque, outre l'absence de législation de la profession vétérinaire, soulignaient que l'empirisme est était fatalité et que celui-ci « *aura sa place en thérapeutique jusqu'à ce que la physiologie normale et la physiologie pathologique n'aient plus d'obscurités* »²⁵⁰.

Nombreuses furent les tentatives de la part des vétérinaires de protéger leur profession par l'instauration d'une loi en définissant le cadre et en restreignant le titre. La répression des abus de

²⁴³ VIAL, 1862, p. 8.

²⁴⁴ MIALOSQUE, 1867, p. 13.

²⁴⁵ GARREAU, 1860, p. 51.

²⁴⁶ VIAL, 1862, pp. 7-8.

²⁴⁷ Ibid, pp. 7-8.

²⁴⁸ GARREAU, 1860, pp. 18-19.

²⁴⁹ CHABERT, 1804, pp. 15-16.

²⁵⁰ FONSSAGRIVES, 1875, pp. XXI-XXII.

l'empirisme, la revalorisation du métier de vétérinaire contre sa désertion, le manque de contrôles de police de la pharmacie, la santé publique et la dimension économique de l'élevage français furent autant d'arguments avancés par les vétérinaires aux instances politiques pour justifier leur requête. Il faudra attendre 1881 pour qu'une loi réserve aux seuls vétérinaires l'exercice de la police sanitaire dans le cadre de la lutte contre les maladies contagieuses. Enfin, en 1938 puis en 1947 avec la création d'un Ordre national des vétérinaires, l'exercice de la chirurgie et de la médecine des animaux est enfin réservé aux vétérinaires diplômés sous peine de sanctions.

C. L'homéopathie, une nouvelle forme d'empirisme ?

1. Les fondements et origines de l'homéopathie

Le concept de l'homéopathie fut imaginé dès 1796 par Samuel Hahnemann, médecin, chimiste, traducteur et écrivain allemand. Ce dernier, peu convaincu de l'efficacité de la médecine traditionnelle, négligeait souvent la pratique médicale. C'est à partir de 1796, insatisfait de la façon dont l'on justifiait alors le mode d'action du quinquina, qu'il montra par l'expérience que chez l'homme sain, le quinquina produisait les effets qu'il était prétendu combattre. Hahnemann avait alors expérimenté cette substance sur lui-même, afin d'en apprécier au mieux les symptômes. Sujet à une fièvre intermittente suite à ces essais, il se demanda alors si les capacités du quinquina à combattre la fièvre ne viendraient pas de ses capacités à la produire²⁵¹.

Hahnemann multiplia les expériences, et vérifia ses hypothèses avec d'autres substances. Ainsi naquirent les principes de l'homéopathie et de la guérison par les semblables.

Les partisans de l'homéopathie en revendiquaient les fondements scientifiques ; ils basaient leur raisonnement sur « *un rapport entre l'action physiologique ou pathogénétique du médicament et son action curative, un rapport de similitude* »²⁵², ce qui niait toute forme d'empirisme. Quand bien même les crédos homéopathiques seraient erronés, l'erreur ne serait que *scientifique* et non pas *empirique*, elle serait liée à un défaut dans le raisonnement et non pas à un défaut dans la démarche expérimentale.

2. Les principes de l'homéopathie

2.1 La guérison par les semblables

Les expériences de Hahnemann ont ouvert la voie à un nouveau concept en thérapeutique : celui de la guérison par les semblables, de la guérison par analogie. La marche de la médication

²⁵¹ BLANC DE JAUNAGE, 1836, p. 7.

²⁵² CRÉTIN, 1863, p. 136.

homéopathique repose sur une « *aggravation momentanée des symptômes morbides* »²⁵³ pour favoriser la guérison naturelle, selon le principe que dans l'état de maladie, les mouvements vitaux tendent eux-mêmes vers la guérison²⁵⁴.

La méthode homéopathique se sert de remèdes qui produisent des symptômes semblables à ceux de la maladie que l'on souhaite combattre. Afin de déterminer quels symptômes produisent les remèdes usités, ceux-ci sont expérimentés sur l'homme sain²⁵⁵.

L'homéopathie s'opposait à la méthode conventionnelle qui, selon les partisans de la méthode de Hahnemann, ne faisait que neutraliser les maux en vigueur dans l'état de maladie, sans en endiguer le cours ; une fois l'action du médicament épuisée, la maladie recouvrirait sa pleine puissance. En l'état maladif, le corps tendrait de lui-même à rétablir ses fonctions vitales²⁵⁶.

La méthode conventionnelle aurait tendance à ne reposer que sur des considérations purement théoriques, en faisant abstraction de la marche naturelle du corps et de sa lutte contre le mal, et en allant à l'encontre de la force auto-médicatrice du corps. Le « principe des contraires » aurait donc tendance à amplifier les maux, en s'opposant frontalement aux mouvements vitaux²⁵⁷.

2.2 L'homéopathie, une thérapeutique de symptomatologie

L'homéopathie est une thérapeutique de symptomatologie, ne considérant en aucun cas les causes de la maladie à l'origine de ces symptômes. Les homéopathes justifient ce principe en affirmant que lorsque l'on est face à une manifestation morbide, les phénomènes qui en sont à l'origine sont déjà évanouis. Giulio Rucco, auteur d'un livre comparant les fondements de l'homéopathie à ceux de la médecine traditionnelle, établit la métaphore suivante pour justifier la méthode symptomatologique :

*« Lorsqu'une maladie quelconque est développée, qu'elle suit son cours accoutumé, sa cause primitive n'existe déjà plus ; soutenir le contraire, ce serait prétendre que la balle traversant les airs porte toujours avec elle l'empreinte de l'impulsion qui l'y a lancée. Veut-on la rendre à son premier état d'inertie, il faut, par une force équivalente, détruire son mouvement actuel et l'obliger à suivre la direction contraire. Ainsi, pour guérir une maladie, on doit attaquer ses symptômes ou son côté visible. »*²⁵⁸

²⁵³ BLANC DE JAUNAGE, 1836, p. 8.

²⁵⁴ RAPOU, 1844, pp. 17-18.

²⁵⁵ RUCCO, 1850, p. 176.

²⁵⁶ GUEYRARD, 1834, p. 17.

²⁵⁷ RAPOU, 1844, pp. 17-18.

²⁵⁸ RUCCO, 1850, p. 181.

Ce n'est donc pas la ressemblance de nature mais la ressemblance de l'expression apparente qui importe en homéopathie ; peu importe l'essence, tant que l'apparence est la même²⁵⁹. L'importance de l'établissement d'un diagnostic est niée au profit de la seule considération des manifestations tangibles de la maladie.

2.3 La formulation et la préparation des médicaments homéopathiques

La médecine homéopathique repose sur l'utilisation de doses infinitésimales, déterminées par l'expérience²⁶⁰, par des réductions successives.

Etant donnée la puissance supposée de l'aggravation momentanée du mal inhérente à l'administration des remèdes homéopathiques, l'homéopathe se doit d'être circonspect dans le choix des doses administrées²⁶¹. Les doses infinitésimales permettent de favoriser le travail de la nature sans le troubler. Ce principe va de pair avec l'idée selon laquelle l'énergie à déployer pour suivre une impulsion est moindre que pour s'y opposer²⁶². L'utilisation de telles doses permet aussi de prévenir l'éventuelle apparition d'effets secondaires. Plus besoin, comme en allopathie, de guérir les maladies artificielles secondaires à l'administration du médicament ; les remèdes homéopathiques progressant de concert avec les mécanismes mis en œuvre par le corps pour contrer la maladie, ils disparaissent aussi dans un même souffle²⁶³. La seule conséquence de l'administration d'un remède homéopathique réside alors en l'arrêt des symptômes²⁶⁴.

Les principes actifs sont mélangés à des grains de sucre puis formulés en granules ou globules, d'administration aisée, à la dose précisément définie, et apprêtés selon un mode de préparation bien défini. Hahnemann recommande notamment, au sein de son *Organon*, ouvrage de référence qui établit les fondements de la doctrine homéopathique, de secouer les mélanges un nombre précis de fois – sous peine, si les secousses sont trop importantes, d'exalter à outrance la puissance des remèdes²⁶⁵. Il remarqua en effet que la trituration des substances accompagnée d'un mélange selon un protocole soigneusement déterminé exaltait leurs propriétés et déployait leur pleine puissance²⁶⁶.

²⁵⁹ Ibid, p. 190.

²⁶⁰ RAPOU, 1844 p. 25.

²⁶¹ BLANC DE JAUNAGE, 1836, p. 128.

²⁶² RAPOU, 1844, p. 24.

²⁶³ Ibid, p. 202.

²⁶⁴ Ibid, p. 10.

²⁶⁵ HAHNEMANN, 1834, p. 278.

²⁶⁶ BLANC DE JAUNAGE, 1836, p. 8, 15.

3. La critique de l'homéopathie

3.1 La critique des principes mêmes de l'homéopathie

Hahnemann, dès les premiers fondements de l'homéopathie, a trouvé de fervents opposants à sa doctrine. Ces derniers rejetaient tout d'abord le principe de la guérison par les semblables ; Alphonse Crétin, médecin français ayant rédigé un traité sur l'empirisme, a énoncé la dialectique suivante à propos du principe d'analogie :

« Le contraire de la maladie c'est la santé. Le moyen, pour revenir de la maladie à la santé, ne peut être la santé, sans quoi il n'y aurait pas maladie. Les effets semblables à ceux d'une maladie ne peuvent être que des phénomènes pathologiques ; s'ils sont produits par un médicament, on les appelle pathogénétiques; s'ils sont différents de la maladie, ils ne peuvent être son contraire, c'est-à-dire la santé. »²⁶⁷

Ce raisonnement succinct mais précis se suffit à lui-même pour envisager l'absurdité même des rudiments homéopathiques.

Les adversaires à l'homéopathie soulignaient également l'aberration de l'utilisation de quantités infinitésimales, contraire à tout raisonnement cartésien ; ils niaient l'hypothèse selon laquelle plus une dose est faible, plus son effet sera important, de la même façon que le « faux » ne peut être mis en lieu et place du « vrai » et que le « plus » ne peut être égal au « moins »²⁶⁸.

A propos de ces doses, les homéopathes insistaient sur le danger inhérent à un surdosage de médicaments ; malgré ces mises en garde, aucun antidote n'était prévu ! L'absurdité de ces doses était encore montrée par l'impossibilité de retrouver les principes présents dans les médicaments homéopathiques par l'analyse chimique²⁶⁹. Les homéopathes faisaient ainsi passer leurs médications « à l'état de mythe »²⁷⁰.

²⁶⁷ CRÉTIN, 1863, p. 145.

²⁶⁸ DELAFOND, 1843, pp. 147-148.

²⁶⁹ MIRAMONT-GRAUX, 1863, p. 58.

²⁷⁰ BURGGRAEVE, 1883, p. 328.

3.2 Les essais infructueux de l'homéopathie

Les opposants à la médecine homéopathique ne se contentaient pas d'en nier les principes, ils la rejetaient après l'avoir expérimentée²⁷¹.

Quand bien même les effets curatifs de l'homéopathie étaient remis en question, l'effet placebo était quant à lui bien admis. Armand Trousseau, médecin français de la seconde moitié du XIX^e siècle, qui effectua de nombreuses expériences afin d'éprouver l'efficacité des remèdes homéopathiques, a notamment effectué une expérience consistant à administrer conjointement ou successivement, confiseries et globules homéopathiques. Certains sujets répondèrent au « traitement ». Son expérience lui permit alors de noter qu'il aurait été tenté de conclure en l'efficacité des médicaments homéopathiques s'il n'avait pas de concert administré des substances dont l'inefficacité était incontestable²⁷². Il justifia ainsi que les homéopathes puissent croire innocemment à l'efficacité de leurs remèdes, s'ils n'avaient pas la preuve que la maladie puisse avoir guéri sans médication.

L'innocuité des médicaments homéopathiques était également soulignée ; ils étaient ainsi prétendus tout aussi « *incapables de faire le mal qu'ils le sont d'opérer le bien* ». L'homéopathie n'est pas nuisible *en soi*, mais en ce qu'elle retarde le recours au médecin²⁷³.

3.3 L'homéopathie, une illusion ?

« *Pesez donc les rayons du soleil qui brûle et torréfie la peau, le souffle du chagrin qui fait tomber les cheveux de la tête, sillonne le front de rides ; et cependant nierez-vous le soleil ? Nierez-vous le chagrin ?* »²⁷⁴: voilà la défense mystique des homéopathes aux sceptiques qui niaient les médicaments homéopathiques en raison de l'impossibilité d'en doser le principe actif.

Les homéopathes disaient également des pharmaciens qu'ils rejetaient l'homéopathie car elle représentait une menace pour leur profession et que son développement ne les réduirait qu'à redevenir de vulgaires droguistes²⁷⁵.

La dialectique des partisans de l'homéopathie face aux critiques qui leurs sont proférées conférait autant d'arguments à ses opposants pour voir en elle une science chimérique, une nouvelle

²⁷¹ TROUSSEAU, 1862, p. 51.

²⁷² Ibid, pp. 52-53.

²⁷³ EBRARD, 1858, pp. 55-56.

²⁷⁴ BLANC DE JAUNAGE, 1836, p. 17.

²⁷⁵ Ibid, p. 20.

branche de l'empirisme. Ces derniers étaient même parfois étonnés que les adeptes de l'homéopathie y croient vraiment, tant ses principes leurs semblaient dénués de sens et leur défense saugrenue^{276 277}. L'homéopathie était qualifiée de « science d'illuminés » et comparée à la « découverte de la pierre philosophale »²⁷⁸. Certains de ses partisans vouaient un culte presque divin à Hahnemann : « ô Hahnemann ! permets à un disciple que ta voix puissante a fixé pour toujours dans le droit chemin, de t'offrir ici le juste tribut de sa vénération et de sa reconnaissance éternelles. Incertain, j'errais péniblement dans ces épaisses ténèbres qu'on appelle la médecine, et tu m'as montré la lumière ! »²⁷⁹ ; autant d'arguments pour classer cette médecine au rang de science occulte.

3.4 Le scepticisme des médecins eux-mêmes quant à la thérapeutique

Un scepticisme médicamenteux grandissant et une perte de foi en la nature médicatrice ont également constitué une entrave à la mise en place des progrès récents. Ce scepticisme naquit notamment du manque d'uniformité des opinions relatives aux médicaments et à leur application et à l'inexactitude de la méthode expérimentale²⁸⁰.

« Quand le scepticisme est radical, il mène droit à l'expectation. »²⁸¹

Le public du XIX^e siècle, en encourageant le charlatanisme et autres thérapeutiques occultes dont l'homéopathie n'est qu'un exemple, a retardé la mise en place des progrès récemment faits en thérapeutique. Cet empirisme a même fini par désillusionner médecins et vétérinaires qui ont parfois perdu toute foi en la thérapeutique, se résignant à l'empirisme voire à une médecine expectante, reposant sur la croyance en la nature médicatrice²⁸².

²⁷⁶ TROUSSEAU, 1862, p. 60.

²⁷⁷ CRÉTIN, 1863, p. 22.

²⁷⁸ MIRAMONT-GRAUX, 1863, p. 57, 59.

²⁷⁹ HOFFMANN, 1857, p. 5.

²⁸⁰ FONSSAGRIVES, 1875, pp. 17-18.

²⁸¹ Ibid p. 18.

²⁸² La médecine *expectante*, par opposition à la médecine *agissante*, emploie peu de moyens actifs et laisse faire la nature, selon l'idée que le cours d'une maladie s'endiguera de lui-même.

VI. Vers une industrialisation de la pharmacie

A. De l'apothicaire épicier au pharmacien

Autrefois, médecine et pharmacie ne faisaient qu'un. Les professions étaient confondues et les praticiens de cet art s'attachaient non seulement à la prescription mais aussi à la préparation des médicaments. Au XIX^e siècle, seuls les charlatans pratiquaient encore les deux professions de concert²⁸³.

Le métier d'apothicaire naît au XI^e siècle de l'enrichissement des pharmacies au retour des premières croisades. L'accroissement du nombre d'agents thérapeutiques aux XIII^e et XIV^e siècles laissa progressivement le soin des manipulations pharmaceutiques aux seuls apothicaires. Les apothicaires furent plusieurs fois rassemblés puis séparés des épiciers au sein d'une même corporation, ils « *composaient avec les épiciers, les droguistes et les herboristes, un des quatre corps de marchands* »^{284 285}. Pour exercer le métier d'apothicaire, une maîtrise obtenue après un apprentissage suivi d'un compagnonnage était nécessaire.

Apothicaires et épiciers furent définitivement séparés lors de la création du *Collège de pharmacie*. Une déclaration Royale du 25 avril 1777 stipula ainsi que seuls les apothicaires étaient désormais autorisés à débiter des drogues, les épiciers n'ayant pas les connaissances requises pour en faire commerce²⁸⁶. Les apothicaires porteront désormais le titre de « *Pharmacien* », et leurs boutiques le nom d' « *officines* »²⁸⁷.

L'exercice de la pharmacie tomba à nouveau dans le domaine commun avec la loi d'Allarde de mars 1791 qui abolit l'ensemble des maîtrises et autorisa les personnes qui le souhaitaient à s'établir pharmacien et à délivrer des remèdes, si tant est qu'elles soient munies d'une patente^{288 289}. Compte tenu des risques pour la santé publique que représentait cet accès libre à la délivrance des médicaments, le collège fut rétabli quelques semaines plus tard à titre provisoire. Ce statut provisoire fut remplacé en mars 1796 par la création de la *Société libre des pharmaciens de Paris*, chargée, au même titre que l'était le *Collège de pharmacie*, de former les futurs pharmaciens.

²⁸³ CHAUVEL, 1854, p. VII.

²⁸⁴ LAUGIER et DURUY, 1837, pp. 9-10.

²⁸⁵ Les corporations rassemblaient les individus d'un même corps de métier, hiérarchisant et déterminant les conditions de l'exercice de la profession.

²⁸⁶ LOUIS XVI, 1777, pp. 2-4.

²⁸⁷ CHAUVEL, 1854, pp. 46-47.

²⁸⁸ Loi du 17 mars 1791, 1791, article 7.

²⁸⁹ La détention d'un diplôme n'était plus nécessaire pour prétendre à l'exercice de la pharmacie ; n'importe qui pouvait s'acquitter d'une patente et exercer une profession.

Enfin, la Loi de germinal an XI remplaça la *Société libre des pharmaciens de Paris* par l'*École de pharmacie* et la *Société de pharmacie de Paris*. Le monopole de l'enseignement de la pharmacie était par suite entre les mains des écoles de Paris, Montpellier et Strasbourg, et à la formation purement pratique des apothicaires furent ajoutées des considérations théoriques. La surveillance collégiale de la profession fut abolie et une police de la pharmacie fut établie par l'Etat, avec notamment un registre obligatoire des substances vénéneuses contenant nature, quantités, emploi et date de délivrance. La loi stipulait également que les pharmaciens devraient se soumettre au Codex pharmaceutique, recueil officiel des formules de drogues et médicaments autorisés en France, dont la première édition ne sera publiée qu'en 1818²⁹⁰ ²⁹¹.

B. De la droguerie à l'usine, de la préparation officinale à la préparation industrielle

Jusqu'alors, les pharmaciens s'occupaient de l'ensemble de la chaîne de production des médicaments. Ils choisissaient eux-mêmes les plantes, les rendaient propres à entrer dans une composition par des manipulations chimiques préliminaires et mêlaient les différentes substances médicamenteuses pour formuler le remède. On distinguait alors les médicaments magistraux, que le pharmacien préparait à la demande, et les médicaments officinaux, préparés à l'avance et conservés au sein de l'officine²⁹².

La loi du 21 germinal an XI stipulait que seuls les pharmaciens étaient autorisés à fabriquer et débiter des médicaments, selon les formules contenues dans le Codex pharmaceutique, quand n'importe qui pouvait fabriquer drogues et produits chimiques pharmaceutiques²⁹³.

1. Les origines de la production industrielle

A l'aube des années 1820, Antoine Brutus Menier, industriel et pharmacien français, nota la difficulté pour les pharmaciens de la France reculée de s'approvisionner et de s'assurer de la bonne qualité des produits chimiques pour la confection des médicaments, compte tenu de la quantité de fournisseurs présents sur le marché. Il proposa alors une démocratisation de la droguerie et de faire des droguistes l'intermédiaire entre les pharmaciens et cette multitude de fournisseurs²⁹⁴. Les

²⁹⁰Loi du 21 germinal an XI, 1803, article 38.

²⁹¹ Il faudra attendre 1884 pour que des médicaments vétérinaires soient inscrits au Codex pharmaceutique.

²⁹² BAUMÉ, 1795, p. II, pp. 176-177.

²⁹³ CHAUVEAU, 1995, p. 630.

²⁹⁴ BONNEMAIN, 2016, pp. 19-20.

droguistes seraient alors chargés de garantir l'origine et la qualité des produits achetés par les pharmaciens, en en faisant une étude comparative et en leur en proposant la synthèse²⁹⁵.

Menier suggéra alors l'idée de l'industrialisation de la production des produits chimiques employés pour la confection des médicaments. La mécanisation de la production de ces substances serait ainsi l'assurance d'une homogénéité dans la composition et dans les prix en usage ; le manque d'uniformité dans le coût et dans les qualités organoleptiques des médicaments vendus par les pharmaciens étaient en effet perçus par le public comme un manque de rigueur scientifique et était ainsi un argument supplémentaire dans le manque d'intérêt pour la médication officielle²⁹⁶.

L'uniformisation des productions médicamenteuses inhérente à l'industrialisation de leur élaboration et la garantie de qualité qui lui est associée avait pour dessein de redonner confiance non seulement au public consommateur des médicaments, mais aussi aux pharmaciens qui les délivraient ou encore aux médecins qui les prescrivaient²⁹⁷.

En 1816, Menier fonda ainsi la *Maison Centrale de Droguerie*, spécialisée dans la production à grande échelle de poudres et extraits, et précurseur de la production industrielle des substances chimiques médicamenteuses. Par une mécanisation de la production des poudres, Menier espérait que les pharmaciens, qui les pulvérisaient jadis eux-mêmes, y renoncent, et que sa maison devienne ainsi un véritable centre d'approvisionnement pharmaceutique²⁹⁸. Le succès de cette fabrique fut tel que la *Maison Centrale de Droguerie* fut primée à l'exposition universelle de 1855, dont le rapport du jury stipulait les lignes suivantes, attestant de l'innovation que constituait cette industrialisation de la production :

*« M. Menier est à la tête d'un établissement de pharmacie et de droguerie tout à fait hors ligne. Cet établissement, fondé depuis trente-neuf ans, et qui n'a cessé de s'étendre et de se perfectionner, est le premier en France où ait été introduite la manipulation en grand des produits pharmaceutiques, et notamment des poudres et des extraits. A cet égard, il est permis de dire que les procédés de fabrication inaugurés par M. Menier père ont été l'origine d'une véritable révolution, non-seulement dans l'industrie, mais aussi dans le commerce de la pharmacie. »*²⁹⁹

²⁹⁵ VALENTIN, 1984, pp. 366-368.

²⁹⁶ MIRAMONT-GRAUX, 1863 p. 35.

²⁹⁷ MIRAMONT-GRAUX, 1863, p. 37.

²⁹⁸ Ibid, pp. 20-21.

²⁹⁹ MENIER, 1860, p. 5.

La concurrence économique et qualitative permise par la production industrielle fit le succès de ces nouveaux procédés de fabrication et de la maison Menier.

D'autres maisons suivirent ce nouvel essor : Pelletier et Robiquet, qui découvrirent la quinine en 1820, fondèrent la première usine pharmaceutique en 1830, industrialisant ainsi l'extraction de cet alcaloïde. En 1834, Armand Dausse, pharmacien français, créa la première fabrique d'extraits de plantes ; en coordonnant la production et la récolte des plantes médicinales, elle avait pour but d'optimiser la conservation des extraits et leur quantité de principe actif³⁰⁰. Rapidement, on prit conscience que l'extraction des substances ne pouvait se faire qu'à grande échelle, tant les moyens techniques et les quantités produites nécessaires étaient importants pour que l'industrie soit pérenne. Ainsi, les industries pharmaceutiques prirent progressivement une place majeure dans l'approvisionnement des pharmacies.

2. Le monopole des industries pharmaceutiques dans la fourniture des officines

La *Pharmacie centrale de France* fut fondée en 1852 par François Dorvault, pharmacien français. Son ambition était non seulement de préparer en gros les substances médicamenteuses pour les distribuer par la suite à l'ensemble des pharmacies, mais aussi de défendre les intérêts de la profession³⁰¹. En prévoyant que seuls des pharmaciens diplômés puissent souscrire à cette association, il se voulait garant de la santé publique en assurant la qualité des drogues produites et de la sauvegarde du métier de pharmacien qui conserverait le monopole financier de la production industrielle³⁰². Dès 1860 est fondé un journal, l'*Union pharmaceutique*, qui avait pour vocation de transmettre mensuellement à l'ensemble des pharmaciens français les actualités et autres réformes relatives à leur profession. Il s'inscrivait dans la continuité de *L'officine, ou répertoire général de pharmacie pratique*³⁰³, qui se voulait être le recueil de toutes les informations nécessaires au pharmacien dans sa pratique quotidienne, depuis les prix des médicaments en vigueur et l'ensemble des pharmacopées européennes jusqu'à des mentions de pharmacie légale.

Cette « coopérative pharmaceutique » qu'était la *Pharmacie centrale de France* fusionnera en 1867 avec la Maison Menier. La concurrence de grandes maisons de droguerie³⁰⁴ contre les maisons de pharmaciens était bien réelle, et cette association permit aux pharmaciens de se positionner sur le marché de la vente des produits pharmaceutiques tout en défendant leurs

³⁰⁰ BONNEMAIN, 2016, pp. 18-19.

³⁰¹ MARTIN, 1992.

³⁰² MORY, 1980, pp. 80-82.

³⁰³ Par François Dorvault, première édition en 1844.

³⁰⁴ La Maison Menier était elle-même un grossiste de drogues.

intérêts³⁰⁵. L'ensemble de la chaîne de production des médicaments était ainsi minutieusement contrôlé par des pharmaciens diplômés, garants de la sûreté et de la pureté des produits.

Au-delà de l'industrialisation de la production des substances médicamenteuses, ce fut une véritable « industrialisation » de la profession qui se mit en place : les pharmaciens s'associèrent pour défendre leurs intérêts communs et centralisèrent leurs compétences. Dès 1854 dans son *Essai de déontologie pharmaceutique*, Chauvel souligna l'importante nécessité de fonder des « *caisses de prévoyance et de secours mutuel* » pour lesquelles cotiserait chaque pharmacien, pour unifier la profession³⁰⁶. On ne parlait plus seulement de pharmaciens, mais de « *maisons de pharmaciens* » où travaillaient de concert plusieurs confrères, pour l'achat en commun et la préparation en gros de médicaments au sein d'une profession solidaire et fédérée.

C. De l'officine à la boutique

1. Les spécialités et le développement des formes galéniques

Les droguistes ont alimenté les officines en substances chimiques jusque dans les années 1860, avant que le développement de l'industrie pharmaceutique, aux produits à la qualité constante et à moindre coût ne les supplantent. En réponse au monopole nouveau des industries sur la préparation des remèdes du Codex, les droguistes imaginèrent les « *spécialités* ». « *La "spécialité" est un médicament préparé et conditionné à l'avance, et délivré tel quel dans les officines* »³⁰⁷. Jusqu'alors, les pharmaciens achetaient les produits nécessaires à la confection des médicaments pour les préparer à l'officine.

Ces spécialités, vendues directement à la sortie de l'usine en officine, furent une véritable révolution : formulation constante, galénique optimisée pour leur conservation et présentation soignée, ce sont les médicaments les plus proches de ceux que nous connaissons actuellement³⁰⁸³⁰⁹. Moins chers, produits en très grande quantité, et réduisant le statut du pharmacien à celui d'un simple commerçant, leurs opposants stipulaient que leur efficacité n'était pas prouvée, et ils furent ainsi largement taxés de « remèdes secrets », par opposition aux remèdes « officiels » du Codex. Ces présumés remèdes secrets comportaient cependant sur leur présentation le nom du

³⁰⁵ FAURE, 1996, p. 678.

³⁰⁶ CHAUVEL, 1854, p. 167, 172.

³⁰⁷ CHAUVEAU, 1995, p. 637.

³⁰⁸ Ibid, p. 637.

³⁰⁹ Ibid, p. 638. La *spécialité* ne sera adoptée officiellement que par la loi du 11 septembre 1941.

fabricant, le principe actif voire des précautions d'emploi, et n'étaient généralement que des améliorations des remèdes du Codex³¹⁰.

Au-delà des polémiques concernant le statut des spécialités, ces dernières ont largement contribué au développement des galéniques. Elles nécessitaient en effet un conditionnement permettant leur transport de l'usine à l'officine ainsi que leur conservation au sein de l'officine.

La capsule a été inventée en 1834 par François Mothes, pharmacien français, qui eut l'idée de placer un liquide dans une enveloppe gélatineuse. Ce liquide sera progressivement remplacé par de la poudre, et c'est à partir des années 1860 que furent produites les premières gélules aux Etats-Unis. Les cachets, formés de poudre entourée d'une enveloppe de pain azyme, furent inventés en 1872 par Stanislas Limousin, pharmacien français³¹¹. Chacune de ces nouvelles formes galéniques était accompagnée de la production de machines propres à les fabriquer.

C'est à partir des années 1880 et de la démocratisation des spécialités que se mit en place la mécanisation de la production des médicaments ; on note ainsi notamment le développement du pilulier rotatif pour la production de pilules, inventé par Henri Negré et breveté en 1880³¹² ³¹³. Le comprimé, obtenu par compression de poudre, ne connut le succès qu'au cours du XXe siècle ; il fut d'abord rejeté car il était prétendu difficile à avaler et que l'on ne croyait pas à sa bonne désagrégation stomacale. Les pharmaciens étaient réticents à en détenir car ils n'avaient pas le matériel nécessaire à l'officine pour les confectionner et que ceux-ci étaient commercialisés en tant que spécialités, boycottées par la plupart des pharmaciens d'officine. Son utilisation s'est répandue quand sa production industrielle s'est développée et c'est de nos jours une des formes galéniques les plus utilisées³¹⁴.

Non seulement ces nouvelles formes galéniques confèrent aux médicaments l'assurance d'une bonne conservation, mais elles étaient aussi bien plus facilement administrables aux patients, en masquant le goût et l'odeur de substances répugnantes, et présentables dans un conditionnement attractif. A une époque où la publicité et l'apparence jouaient un rôle clé dans le choix des médicaments, le malade n'était plus seulement un patient mais aussi un consommateur.

³¹⁰ Ibid, p. 638.

³¹¹ FROGERAIS, 2016, p. 4.

³¹² FROGERAIS, 2018, p. 5.

³¹³ CHAUVEAU, 1995, p. 631.

³¹⁴ FROGERAIS, 2013.

2. De préparateur à commerçant : perte de prestige du métier de pharmacien

Le rôle du pharmacien s'étendait jadis du choix des matières premières à la formulation médicamenteuse en passant par la préparation des réactifs et produits chimiques nécessaires. Son prestige reposait sur son savoir-faire et ses capacités à préparer des médicaments. Il n'avait désormais plus la main mise sur le choix des substances utilisées pour préparer des médicaments, et la dimension commerciale du métier l'emportait sur toute autre considération.

Son métier se résumait désormais en le débit de drogues qui n'étaient plus préparées à l'officine ; au laboratoire officinal s'était substitué le laboratoire industriel, au chimiste s'était substitué le commerçant. Les connaissances des pharmaciens n'étaient cependant pas perdues, ces derniers retrouvant un devoir de conseil et d'explications auprès du client³¹⁵.

D. Les pharmaciens et la délivrance de médicaments vétérinaires

1. De la délivrance des médicaments

Une déclaration royale du 25 avril 1777 conféra aux seuls pharmaciens le droit de délivrer des remèdes. La révolution française eut raison de l'ensemble des corporations : un décret de mars 1791³¹⁶ autorisa les personnes qui le souhaitaient à exercer le métier de leur choix, sans diplôme et sous réserve qu'ils achètent une patente. Ce décret fut rapidement remis en cause compte tenu des risques inhérents au libre exercice de la pharmacie, et dans le même mois, une seconde loi énonce les faits suivants³¹⁷ :

*« Il ne pourra être délivré de patentes pour la préparation, vente et distribution des drogues et médicaments dans l'étendue du royaume, qu'à ceux qui sont ou qui pourront être reçus pour l'exercice de la pharmacie, suivant les statuts et réglemens concernant cette profession. »*³¹⁸

Désormais, il fallait se munir d'une patente pour préparer et débiter des médicaments, mais cette dernière ne pouvait être obtenue que par des pharmaciens.

Le 11 avril 1803, la loi du 21 germinal an XI précisa les conditions de ce débit de médicaments ; les pharmaciens n'étaient en effet plus autorisés à délivrer de médicaments que

³¹⁵ CHAUVEAU, 1995, p. 640.

³¹⁶ Le décret d'Allarde, de mars 1791.

³¹⁷ Cf VI. A.

³¹⁸ Décret n°178 du 14-17 avril 1791, 1791.

selon l'ordonnance de « *docteurs en médecine ou en chirurgie* » ou des « *officiers de santé* », et la vente des remèdes secrets fut prohibée. Ils durent se conformer, pour la préparation des remèdes, au Codex pharmaceutique, rédigé par les professeurs des écoles de médecine et de pharmacie, et dont la première édition sera éditée en 1818³¹⁹. Le nouveau Codex pharmaceutique, mis en vigueur en 1818, fut rapidement rendu désuet par l'arrivée sur le marché pharmaceutique des alcaloïdes, qui trouvèrent rapidement leur place en thérapeutique mais qui n'étaient point inscrits au Codex.

2. La prescription des médicaments vétérinaires par les vétérinaires

En 1777, le monopole des pharmaciens ne faisait état que des médicaments destinés à l'homme :

*« Défendons aux épiciers & à toute autre personnes, de fabriquer, vendre & débiter aucun sels, compositions ou préparations entrantes au corps humain en forme de médicamens, ni de faire aucune mixtion de drogues simples pour administrer en forme de médecine. »*³²⁰

Dans la Loi de germinal, il n'était pas mention de l'espèce de destination des médicaments, ce qui sous-entend que tous les médicaments, humains comme vétérinaires, étaient sous le joug des pharmaciens :

*« Nul ne pourra obtenir de patente pour exercer la profession de pharmacien, ouvrir une officine de pharmacie, préparer, vendre ou débiter aucun médicament, s'il n'a été reçu suivant les formes voulues jusqu'à ce jour, ou s'il ne l'est dans l'une des écoles de pharmacie, ou par l'un des jurys, suivant celles qui sont établies par la présente loi, et après avoir rempli toutes les formalités qui y sont prescrites. »*³²¹

A cette époque, la délivrance des médicaments vétérinaires par les vétérinaires n'était pas envisageable, ceux-ci n'étant pas présumés assez compétents en pharmacie pour prétendre à son exercice³²². Bourgelat avait pourtant prévu en 1777, dans les *Règlements pour les Écoles royales vétérinaires de France*, que ses élèves, ayant reçu à son sens un enseignement suffisant de la pharmacie, puissent dès leur établissement ouvrir leur propre pharmacie³²³.

Les pharmaciens se sont largement opposés à ce que les vétérinaires puissent officiellement délivrer eux-mêmes leurs médicaments ; ils objectaient notamment que les vétérinaires n'ayant pas de privilège légal, leur donner le droit de délivrer des médicaments reviendrait à le conférer au

³¹⁹ Loi du 21 germinal an XI, 1803, article 38.

³²⁰ Louis XVI, 1777, p. 4.

³²¹ Loi du 21 germinal an XI, 1803, article 25.

³²² GUIBOURT, 1852, pp. 188-189.

³²³ BOURGELAT, 1777, pp. 177-178.

premier venu sous couvert qu'il prétende le faire en vue du traitement d'animaux³²⁴. Les pharmaciens soulignaient aussi l'importance de dissocier la profession prescriptrice de la profession délivrante, pour s'affranchir d'un quelconque conflit d'intérêt³²⁵. Le monopole pharmaceutique prévu par la Loi de germinal avait notamment pour but de prévenir les abus de la part des médecins : comment espérer que les vétérinaires soient exempts des tentations inhérentes au monopole de la vente des médicaments qu'ils prescrivent ?

Était également souligné le manque de connaissances en pharmacie des vétérinaires, dont l'enseignement de la pharmacie était jugé insuffisant pour préparer correctement les remèdes³²⁶.

Malgré l'interdiction pour les vétérinaires de tenir officine ouverte par la Loi de germinal, la jurisprudence autorisa progressivement les vétérinaires à formuler et délivrer des médicaments pour leurs propres patients³²⁷. Jusqu'en 1840, les vétérinaires vendaient cependant des médicaments non-inscrits au Codex pharmaceutique, leur thérapeutique étant basée sur des pharmacopées vétérinaires :

*« La Cour royale de Paris rendit, en 1840, un jugement qui autorisait tout vétérinaire breveté à préparer et vendre des médicaments pour les animaux, en concurrence avec les pharmaciens. »*³²⁸

La concurrence de la vente des médicaments vétérinaires, bien que déjà réelle, était désormais officiellement légale.

La concurrence faite au pharmacien quant à la préparation et à la vente des médicaments était non seulement le fait des vétérinaires, mais aussi des herboristes qui, malgré la loi, fabriquaient et débitaient librement des médicaments sans être sanctionnés. Cet exercice illégal de la pharmacie ne prit fin que lors de la suppression du grade d'herboriste, en 1941 - sous le régime de Vichy, afin de mieux contrôler la pharmacie. Le certificat d'herboristerie n'était officiel que depuis la Loi de germinal.

De nos jours, ce mode de délivrance des médicaments vétérinaires par les vétérinaires est encore en vigueur : les vétérinaires n'ont pas le droit de tenir officine ouverte, de telle sorte qu'un

³²⁴ GARNIER, 1841, p. 3.

³²⁵ BURGGRAEVE, 1883, p. 286.

³²⁶ GARNIER, 1841, p. 6.

³²⁷ GALLIER, 1894, p. 171.

³²⁸ MOIROUD, 1843, p. 24.

vétérinaire n'a le droit de délivrer de médicament que selon une ordonnance qu'il ou qu'un vétérinaire exerçant au sein de la même structure aura rédigé³²⁹.

De l'apothicaire épicier qui débite les plantes est né le pharmacien qui prépare les médicaments à l'officine pour revenir au pharmacien qui commercialise des médicaments industriels, délivrés selon les ordonnances de médecins et de vétérinaires, et qui a avant tout un rôle de conseiller auprès des clients. Les médicaments sont maintenant produits en gros et la production est contrôlée, uniformisée. La législation prévoit progressivement de restreindre la fabrication et la délivrance des médicaments afin de mieux les contrôler.

VII. Le développement d'une chimiothérapie ; la synthèse de principes actifs grâce à la chimie organique

A. Les premiers médicaments de synthèse : l'antipyrine et le pyramidon

Le développement exponentiel de la chimie organique dans la seconde moitié du XIX^e siècle a ouvert la voie au développement de la synthèse de molécules à des fins médicales. Dès lors, la recherche de nouvelles drogues par réactions chimiques sur des drogues en usage était de mise, selon l'hypothèse que les composés nouvellement formés auraient, en raison de la similitude de leur structure chimique avec celle de molécules aux effets connus, une action physiologique analogue. Ces composés produits artificiellement étaient systématiquement expérimentés afin d'attester leur action sur l'économie animale.

Le quinquina fut utilisé dès le XVII^e siècle en Europe pour ses propriétés anti-pyrétiques³³⁰. C'est en 1820 que Pelletier et Caventou ont extrait la quinine du quinquina et cet alcaloïde remplaça rapidement l'écorce de quinquina pour le traitement des fièvres. La quinoline³³¹ fut synthétisée en 1879 par Wilhelm Koenigs, chimiste Allemand ; son efficacité antipyrétique effective mais modérée encouragea les chimistes de l'époque à rechercher d'autres molécules.

Partant du postulat erroné qu'une partie de la structure chimique de la quinine n'était rien d'autre que de la quinoline hydratée et que ce serait de cette portion de la molécule que proviendrait ses propriétés antipyrétiques, Otto Fischer, un chimiste allemand, synthétisa en 1882 une molécule qu'il nommera la kairine. C'est la première drogue « semi-synthétique », obtenue par un ensemble

³²⁹ Code de la santé publique, articles L5143-2 et L5243-6.

³³⁰ BRUCE-CHWATT, 1988.

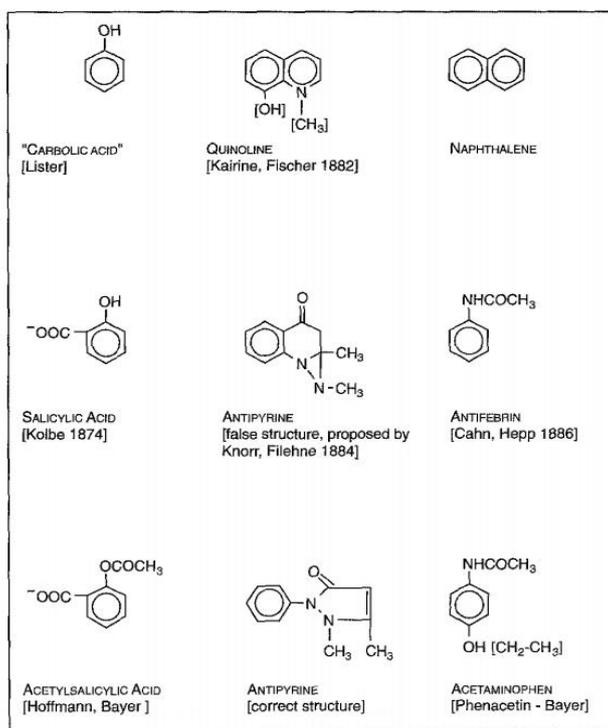
³³¹ Ou quinoléine, noyau aromatique hétérocyclique.

de modifications chimiques sur une autre drogue en vue d'en potentialiser les effets. La kairine fut expérimentée et s'est effectivement révélée efficace dans le traitement de la fièvre - elle ne sera cependant que peu utilisée en raison de sa toxicité hématologique³³².

Cette découverte d'analogie de l'effet entre la kairine et la quinine a ouvert la voie à une expérimentation systématique de produits obtenus par modification chimique de produits naturels à la structure et la fonction connues, et a permis de prouver que c'est bien de la structure chimique des molécules que viennent leurs propriétés curatives.

Suite à la démonstration du lien entre la structure et la fonction des médicaments, les essais de dérivations de la quinine se multiplièrent dans le but de de lui substituer de nouvelles drogues comportant moins d'effets secondaires que la kairine. Des expériences mirent en évidence que parmi les dérivés de la quinine, seuls ceux qui comportent un groupement méthyle ont des effets antipyrétiques semblables à ceux de la quinine³³³. Ainsi, Ludwig Knorr, élève de Otto Fischer, synthétisa à partir de la phénylhydrazine l'antipyrine, une molécule comportant un noyau pyrazolone et un noyau benzène. La Figure n°4 retrace la généalogie des premiers médicaments analgésiques antipyrétiques et illustre l'analogie de structure chimique de ces différents composés.

Figure n°4 : Généalogie des premiers analgésiques antipyrétiques³³⁴



³³² RODNAN et BEDENEK, 1970, p. 157.

³³³ BRUNE, 1997, p. 36.

³³⁴ BRUNE, 1997, p. 34.

L'efficacité de l'antipyrine était sans appel et ce nouveau médicament a rapidement dominé le marché de l'industrie pharmaceutique et a fait de l'Allemagne le leader du marché des antipyrétiques jusque dans les années 1920³³⁵. Dès 1885, l'antipyrine était déjà vendue à hauteur d'environ 6000 kg annuels et dépassait les 40 000 kg annuellement vendus à la fin des années 1920^{336 337}.

Wilhelm Filehne, pharmacologiste allemand ayant travaillé à Erlangen avec Otto Fischer pour constater les effets de la kairine et avec Ludwig pour les effets de l'antipyrine, était très concerné par la question de ces médicaments antipyrétiques. La structure de l'antipyrine était protégée par un brevet déposé par Knorr et détenu par la firme Allemande Hoechst³³⁸. Filehne demanda à Eduard Von Gerichten, alors à la tête de la branche pharmaceutique de la firme, de changer le nom d'antipyrine en un nom moins équivoque, afin de ne pas promouvoir la prescription abusive de cette drogue pour ses propriétés anti-pyrétiques alors qu'elle comportait également une valence analgésique. L'antipyrine fut ainsi renommée phenazone³³⁹

Figure n°5 : Brevet protégeant l'antipyrine, première drogue synthétique – déposé à Erlangen le 22 juillet 1883³⁴⁰



³³⁵ TAINTER, 1948, p. 9.

³³⁶ BRUNE, 1997, p. 38.

³³⁷ Tableau n°1

³³⁸ La firme, fondée par un chimiste (E. Lucius) et deux commerçants (C. Meister et L. Müller) dans la ville de Hösch d'où elle tire son nom, était alors spécialisée dans la production de colorants de synthèse.

³³⁹ BRUNE, 1997, p. 35-36.

³⁴⁰ BRUNE, 1997, p. 37.

L'antipyrine comportait malgré tout certains défauts encourageant les pharmacologistes de l'époque, perfectionnistes, à chercher encore de nouvelles drogues. Les excellents résultats des ventes d'antipyrine obtenus incitèrent d'autant plus les chimistes de la firme Hoechst à améliorer ce médicament. L'aminopyrine, à la structure proche de celle de l'antipyrine, aux effets plus puissants et mieux connue sous le nom de *Pyramidon* fut ainsi synthétisée en 1896 par Knorr et Stolz.³⁴¹, toujours d'après le postulat de Filehne selon lequel la méthylation améliorait l'efficacité des médicaments antipyrétiques. Le *Pyramidon*, trois fois plus efficace que l'antipyrine, trouva alors rapidement sa place sur le marché³⁴². Ces dérivés de la pyrazolone et ceux qui ont suivi sont encore largement utilisés de nos jours pour leurs effets antipyrétiques et analgésiques.

Tableau n°1 : Ventes d'antipyrine et de pyramidon de 1885 à 1899 et de 1920 à 1928³⁴³

| Year | Antipyrine | Pyramidon |
|------|------------|-----------|
| 1885 | 5932 kg | -kg |
| 1886 | 6441 kg | -kg |
| 1887 | 12130 kg | -kg |
| 1888 | 30379 kg | -kg |
| 1890 | 51346 kg | -kg |
| 1891 | 41757 kg | -kg |
| 1892 | 39658 kg | -kg |
| 1893 | 31192 kg | -kg |
| 1894 | 30128 kg | -kg |
| 1895 | 34124 kg | -kg |
| 1896 | 39515 kg | 38 kg |
| 1897 | 30698 kg | 25 kg |
| 1898 | 49139 kg | 209 kg |
| 1899 | 798219 kg | 253 kg |
| 1920 | 157264 kg | 35657 kg |
| 1921 | 104825 kg | 41382 kg |
| 1922 | 225085 kg | 88544 kg |
| 1923 | 212711 kg | 94524 kg |
| 1924 | 156094 kg | 67044 kg |
| 1925 | 160412 kg | 41595 kg |
| 1926 | 232396 kg | 74749 kg |
| 1927 | 326328 kg | 110193 kg |
| 1928 | 402845 kg | 174754 kg |

1. Le développement de la thérapie ciblée : à l'aube de la chimiothérapie
2. Paul Ehrlich : de la sélectivité des colorants à la « magic bullet »

Paul Ehrlich fut reçu docteur en médecine en 1878 avec une thèse portant sur « *Les apports à la théorie et à la pratique de la coloration histologique* ». Poursuivant ses études sur les colorants, il

³⁴¹ TAINTER, 1948, p. 9.

³⁴² BRUNE, 1997, p. 38.

³⁴³ BRUNE, 1997, p. 38.

montra notamment qu'ils peuvent être classés en *basophile*, *neutrophile* ou *acidophile*, selon leurs affinités respectives pour les tissus avec lesquels ils sont en contact. Il en fit l'application à la médecine, et supposa qu'un colorant capable de cibler un pathogène pourrait tuer ce même pathogène si on l'administrait à de fortes doses.

En 1887, il devint professeur à la faculté de médecine de Berlin et s'intéressa alors à l'immunologie et à l'interaction entre les antigènes et les anticorps. En 1897, il soumit la théorie des chaînes latérales, qui proposait la structure chimique comme explication de la réponse immunitaire. Les chaînes latérales sont des structures chimiques à la surface des anticorps, grâce auxquelles ces derniers se lient aux antigènes. Une cellule donnée aurait, par hasard, une chaîne latérale dont la structure moléculaire lui permettrait de se fixer *spécifiquement* sur un antigène donné. En 1900, il proposa le terme de « récepteur » pour remplacer celui de « chaîne latérale réceptrice ». De ces notions d'appariement spécifique naquit ce qui sera la base de la thérapie ciblée que nous utilisons encore de nos jours. Ehrlich, inspiré par le modèle de « clé-serrure » proposé par Emil Fischer pour expliquer les interactions enzyme-substrat, imagina une « magic bullet », une drogue qui serait capable de cibler et de détruire spécifiquement un agent infectieux. Grâce à leur grande sélectivité, ces balles magiques seraient capables de n'atteindre que les agents infectieux contre lesquels elles ont été spécifiquement formulées, sans atteindre les cellules de l'organisme, la toxicité des médicaments étant largement attribuable à leur affinité pour certains organes de l'organisme cible et le manque de spécificité de leur action. Ehrlich partit du postulat *corpora non agunt nisi fixata* : une drogue non fixée à son récepteur ne pourrait être efficace et il faudrait donc une grande affinité entre ces deux entités. Il souligna ici l'importance de l'étude de la relation entre la composition chimique des drogues et leur mode d'action au sein de l'organisme³⁴⁴.

3. De l'Atoxyl au Salvarsan : ressemblance des agents infectieux et analogie de structure médicamenteuse

2.1 L'Atoxyl : synthèse et premières indications

En 1859, Pierre Jacques Antoine Béchamp, biologiste français, isola de l'arsenic l'arsalinate de sodium, d'abord utilisé dans le traitement de dermatoses. Dès 1904, ce dernier fut commercialisé sous le nom d'*Atoxyl* en raison de sa faible toxicité en comparaison aux autres dérivés arsenicaux³⁴⁵³⁴⁶ ou encore de *Trypoxyl* en raison de son efficacité contre les trypanosomes³⁴⁷. L'utilisation de cette molécule était néanmoins limitée par un important risque de cécité par atrophie du nerf optique lors

³⁴⁴ BOSCH et ROSICH, 2008, pp. 174-175.

³⁴⁵ L'Atoxyl est prétendu 40 à 50 fois moins toxique que l'acide arsenique.

³⁴⁶ SNEADER, 2005, p. 50.

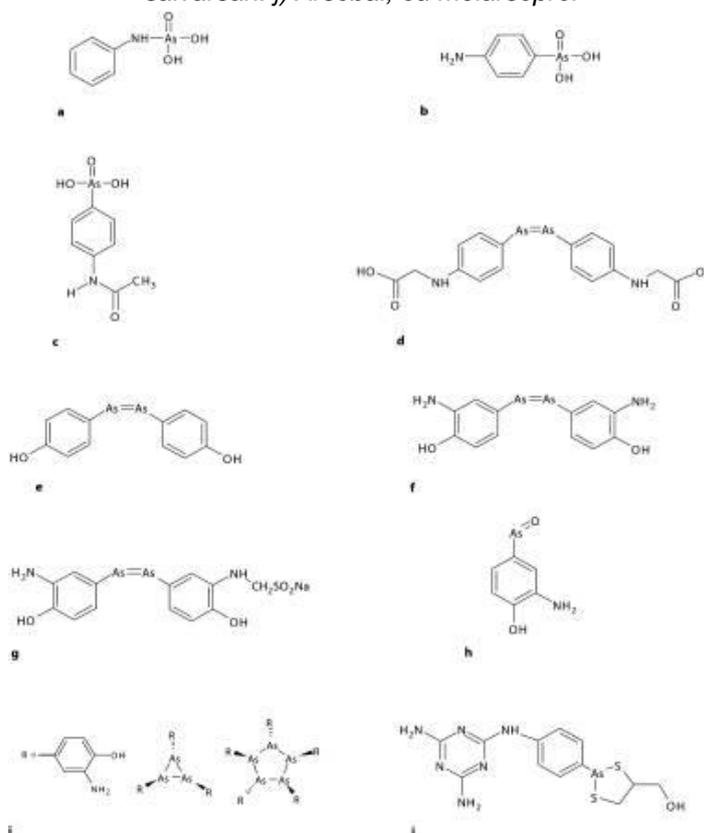
³⁴⁷ Trypanosome Brucein, protozoaire agent de la maladie du sommeil. La première épidémie de cette maladie eut lieu entre 1896 et 1906 en Afrique, principalement en Ouganda et au Congo.

d'une utilisation prolongée à doses élevées. Robert Koch³⁴⁸ avait en effet réalisé des essais en Afrique de l'Est consistant en une injection d'arsinate de sodium toutes les 8h pendant 6 mois, et avait mis en évidence que les patients traités de la sorte présentaient des dommages au nerf optique dans 2 % des cas³⁴⁹.

Grâce au développement de la chimie organique et à l'élucidation de la formule des médicaments jusqu'alors usités, Ehrlich chercha à synthétiser des médicaments dont la structure chimique et donc les effets médicamenteux se rapprocheraient de ceux de l'*Atoxyl*, sans en avoir les effets secondaires non désirables. En 1905, il découvrit avec Alfred Bertheim, chimiste Allemand, la véritable structure de l'*Atoxyl* dont Béchamp avait donné une formule erronée³⁵⁰.

Figure n°6 : Formule des principaux composés arsenicaux, selon les recherches de Paul Ehrlich³⁵¹

a) Formule originale mais incorrecte de l'*Atoxyl*, selon Béchamp. b) Structure de l'*Atoxyl*, ou acide aminophenylarsénique. c) Arsacetine, acetylatoxyl – composé No. 306. d) *Spirarsyl*, ou arsenophénylglycine – composé No. 418. e) *Arsenophenol*. f) *Salvarsan*, ou arsephamine – composé No. 606. g) *Neosalvarsan*, ou neoarsphenamine – composé No. 914. h) *Mapharsen*, ou oxophenarsine. i) Principaux constituants du *salvarsan*. j) *Arsobal*, ou melarsoprol



³⁴⁸ Robert Koch (1843-1910), médecin Allemand, est connu pour sa découverte de la bactérie de la tuberculose, ou « bacille de Koch, grâce à laquelle il fut lauréat du prix Nobel de physiologie ou médecine en 1905.

³⁴⁹ SNEADER, 2005, p. 50-51.

³⁵⁰ BOSCH et ROSICH, 2008, p. 175.

³⁵¹ BOSCH et ROSICHp. 176.

L'élucidation de cette formule chimique a ouvert la voie à une série de synthèses de dérivés arsenicaux. Ehrlich et Bertheim obtinrent ainsi l'acetylatoxyl ou composé No. 306³⁵². Ce nouveau composé présentait à première vue une toxicité moindre que l'*Atoxyl*, mais les souris testées présentaient malgré tout des signes d'atteinte vestibulaire lors de l'administration des fortes doses nécessaires au traitement.

En 1906, Erlich supposa que l'efficacité des arsenicaux reposait sur une réaction de réduction et Bertheim obtint par différents procédés de réduction deux groupes de dérivés, les arsénioxides et les arsénobenzènes. Les arsénioxides étaient très efficaces contre les trypanosomes mais présentaient de nombreux effets secondaires ; les arsénobenzènes, moins puissants, présentaient une moindre toxicité.

En 1907 fut synthétisé l'arsénophénylglycine, ou composé No. 418. Cet arsénobenzène s'est révélé efficace dans le traitement de la trypanosomose, non seulement chez les souris mais aussi chez l'homme. Ce nouveau composé fut à ce moment-là considéré comme traitement de référence contre la maladie du sommeil³⁵³.

2.2 La syphilis et la maladie du sommeil

La syphilis est apparue en Europe à la fin du XV^e siècle. Un traitement mercuriel lui fut tout d'abord opposé compte tenu de sa supposée nature parasitaire. Au fil des siècles furent progressivement allongées les durées de traitement, selon l'hypothèse que la saturation du corps en mercure tout au long de la vie était nécessaire au traitement de l'individu malade. Le traitement consistait alors en des emplâtres, lavages et fumigations de mercure, et présentait une forte toxicité et un important taux de récidives³⁵⁴.

La syphilis, maladie vénérienne, était entretenue par la prostitution et ce malgré l'émergence de nouvelles mesures d'hygiène au XIX^e siècle. Les prostituées étaient alors considérées comme le « vecteur » des maladies sexuellement transmissibles³⁵⁵. La prostitution était une fatalité, et la propagation de la syphilis faisait suite. La nécessité de la découverte d'un traitement efficace contre cette maladie devint une préoccupation de premier ordre pour les scientifiques de l'époque.

³⁵² Ehrlich synthétisa plus de 900 dérivés arsenicaux différents en les numérotant dans l'ordre de leur synthèse.

³⁵³ Bosch et Rosich, 2008, pp. 175-177.

³⁵⁴ Tilles et Wallach, 1996, p. 347-349.

³⁵⁵ Le 03 mars 1802, un arrêté a mis en vigueur une inscription obligatoire sur des registres ainsi que des visites sanitaires périodiques obligatoires pour les prostituées, afin d'endiguer l'épidémie de syphilis. Le directoire avait déjà tenté de limiter la prostitution en 1796 en la faisant passer à l'état de délit. Cette première tentative fut vaine, compte tenu de la difficulté à définir la prostitution.

En 1905, Erich Hoffmann, médecin Allemand et Fritz Schaudinn, zoologiste prussien, découvrirent que l'agent infectieux responsable de la syphilis était non pas un parasite, mais une bactérie de l'ordre des spirochètes, *Treponema pallidum*. La ressemblance entre les spirochètes et les trypanosomes est telle que ces bactéries furent longtemps considérées comme des protozoaires.

Etant donnée les analogies morphologiques entre les trypanosomes et les spirochètes, Hoffmann suggéra à Ehrlich d'essayer les traitements qu'il expérimentait jusqu'alors contre la maladie du sommeil pour traiter la syphilis. Travaillant de concert avec Sahachiro Hata, bactériologiste japonais qui avait trouvé une méthode pour inoculer la syphilis à des lapins, Ehrlich expérimenta à nouveau l'ensemble des molécules qu'il avait jusqu'alors éprouvé pour traiter la trypanosomose. Ce n'était plus de la pharmacologie expérimentale mais de la pharmacologie thérapeutique : l'efficacité d'un traitement était évaluée chez des individus chez qui la maladie a été reproduite plutôt que de l'étudier sur un individu sain.

L'arséphamine, ou composé No. 606, s'est révélé être efficace dans le traitement de la syphilis et ne présenter que peu d'effets secondaires. Cette nouvelle molécule sera commercialisée sous le nom de *Salvarsan*³⁵⁶. Paul Ehrlich avait enfin trouvé la « *balle magique* » qu'il avait théorisé quelques années auparavant. Le *Salvarsan* n'a cependant pas échappé aux critiques envers sa prétendue toxicité, et son insolubilité rendait impossible une administration par injection. En 1915 fut ainsi synthétisée la néoarsphénamine, ou composé No. 914, mis en vente dès lors sous le nom de *Néosalvarsan*, exempt des inconvénients du *Salvarsan* et impliquant des durées de traitement plus courtes. Il présentait en outre l'avantage « *d'être très soluble extemporanément dans une petite quantité d'eau distillée, sans addition préalable de soude* »³⁵⁷, pouvant ainsi être administré par voie injectable.

A partir du *Salvarsan*, la synthèse chimique des molécules fut la méthode de choix pour la recherche de nouveaux agents thérapeutiques. La thérapeutique expérimentale en vigueur jusqu'alors consistait en le simple essai de molécules selon l'idée que l'on avait de son action. Dès lors, les substances étaient spécialement formulées en vue d'une thérapeutique : c'est une véritable thérapie ciblée qui vaudra à Paul Ehrlich le surnom de « père de la chimiothérapie ».

³⁵⁶ Le nom *Salvarsan* vient de « salva- », le sauveur et du suffixe « -arsan », pour arsenic.

³⁵⁷ ROBIN, 1927, p. 681.

4. L'utilisation des arsénobenzènes en médecine vétérinaire

L'utilisation des arsénobenzènes en médecine vétérinaire a fait suite à la démocratisation de leur utilisation en médecine humaine. Jusqu'alors, l'acide arsénieux, l'arséniate de soude et l'arsénite de potassium représentaient les arsenicaux au sein de la pharmacopée vétérinaire, et étaient notamment utilisés pour le traitement de la pousse et autres affections pulmonaires^{358 359}.

En 1911, Ehrlich lui-même suggère à Rips, vétérinaire Allemand, d'utiliser le *Salvarsan* dans le cadre du traitement de la pleuro-pneumonie contagieuse équine. Ses résultats concluants et ceux qui suivirent encouragèrent l'armée Allemande, au cours de la Première Guerre mondiale, à utiliser largement les arsénobenzènes sur les chevaux de la cavalerie touchés par cette affection ; ce n'est non pas le *Salvarsan* mais le *Néosalvarsan*, d'utilisation plus aisée, qui fut utilisé lors de la guerre³⁶⁰. Au sein des hôpitaux vétérinaires militaires français, les arsénobenzènes furent également utilisés pour traiter des chevaux atteints de lymphangite épizootique, avec succès³⁶¹. Ces expériences réalisées au cours de la guerre permirent de faire des injections intra-veineuses de novarsénobenzol le traitement de référence de cette affection³⁶².

Les arsénobenzènes ne furent pas tout de suite utilisés pour le traitement des trypanosomoses animales. Au sein de son essai de 1923 traitant *Des Arsénobenzènes et des Néoarsénobenzènes dans les affections des animaux domestiques*, Maurice Douville, titulaire de la chaire de pathologie chirurgicale de l'École vétérinaire de Lyon, s'étonnait du peu de papiers portant sur ce sujet et du peu d'utilisation de ces molécules pour cette indication. Il souligna notamment cette absurdité en rappelant que les expériences ayant conduit à l'utilisation de ce traitement contre les trypanosomoses humaines avaient été effectuées avec des trypanosomes touchant les animaux, sur des animaux. Il était également surpris que ce traitement ne soit pas plus utilisé en médecine vétérinaire étant donné les multiples espèces de trypanosomes touchant les animaux et que cette affection leur était inéluctablement fatale³⁶³.

C'est l'*AtoxyI* qui fut tout d'abord utilisé pour traiter les trypanosomoses animales ; Holmes³⁶⁴ réalisa une série d'expériences pour comparer l'efficacité de différents arsenicaux dans le traitement d'une trypanosomose équine. Cette étude mit en évidence que les doses d'*AtoxyI* nécessaires au

³⁵⁸ ROBIN, 1927, p. 680.

³⁵⁹ TARRIDE, 1875, p. 50.

³⁶⁰ *Recueil de médecine vétérinaire* p. 681.

³⁶¹ DOUVILLE, 1923, p. 113.

³⁶² BRIDRÉ, 1916, p. 142.

³⁶³ DOUVILLE, 1923, p. 104.

³⁶⁴ John Dalrymple Edgar Holmes (1867-1915) est un vétérinaire britannique reconnu pour son travail sur le vaccin contre la peste bovine.

traitement étaient très proches des doses toxiques et qu'à l'arrêt du traitement, on trouvait toujours des parasites dans la circulation sanguine^{365 366}.

Le tableau n°2, issu d'une étude de Voegtlin et Smith, illustre la haute toxicité des arsenicaux utilisés auparavant et celle de l'*Atoxyl* en comparaison avec celle de l'arsénobenzène et du néoarsénobenzène.

Tableau n°2 : Toxicité et doses curatives de différents dérivés arsenicaux³⁶⁷

| COMPOSÉS | TENEUR EN ARSENIC | Dose mortelle minima pour le rat | Dose curative minima (*) | Rapport de la dose toxique et de la dose curative |
|--|-------------------|----------------------------------|--------------------------|---|
| Acide arsénieux..... | 53 | 50 | 37,5 | $\frac{T}{C} = 1$ |
| Atoxyl | 27,2 | 150 | 37,5 | 4 |
| Acide arsénique.... | 69 | 7 | 7 | 1 |
| Para oxy-mono-amino - phényl - arsénoxyde..... | 31,8 | 10 | 0,75 | 13 |
| Arsénobenzène (606) | 34 | 75 | 2 | 37 |
| Néoarsénobenzène.. | 31,8 | 100 | 3 | 33 |

(*) Rats infectés par Tryp. Equiperdum (dourine du cheval).
Les doses sont exprimées en cent. cubes d'une solution au $\frac{N}{10}$ par kilo de poids vif.

La toxicité de l'*Atoxyl*, notamment inhérente à la dose utilisée, se traduisait par des troubles variés : troubles nerveux, diarrhée, lésions oculaires jusqu'à la mort de l'animal³⁶⁸. Le néoarsénobenzène quant à lui présentait non seulement une quasi-innocuité, mais était également à l'origine de modifications hématologiques telles qu'une hyperglobulie et une hyperleucocytose favorables à l'organisme pour combattre la maladie³⁶⁹.

Une étude fut menée par Velu, vétérinaire marocain, qui traita des chevaux atteints de trypanosomose avec de l'arsénobenzène ou avec de l'*Atoxyl*; les chevaux traités à l'*Atoxyl*

³⁶⁵ HOLMES, 1910, p. 305.

³⁶⁶ DOUVILLE, 1923, p. 107.

³⁶⁷ DOUVILLE, 1923, p. 41. D'après VOEGLIN et SMITH, 1920.

³⁶⁸ DOUVILLE, 1923, p. 109.

³⁶⁹ Ibid, p. 187.

succombaient plus vite encore que ceux du groupe témoin, quand les chevaux ayant reçu de l'arsénobenzènes survivaient quelques semaines³⁷⁰.

La supériorité thérapeutique des arsénobenzènes sur les dérivés arsenicaux utilisés jusqu'alors était sans conteste et ces derniers ont rapidement trouvé de multiples indications en médecine vétérinaire, chez toutes les espèces ; trypanosomoses des solipèdes et des bovidés, lymphangite cryptococcique des équidés, coryza gangréneux des ruminants, spirilloses aviaires, anémies cryptogénétiques des carnivores, etc.³⁷¹ Les arsénobenzènes étaient également utilisés dans le traitement des spirochètoses des lapins, après que l'on eut découvert l'analogie morphologique entre l'agent responsable de ces maladies et celui responsable de la syphilis humaine³⁷².

Les arsénobenzènes ont très vite trouvé leur place en thérapeutique humaine et vétérinaire, non seulement pour leurs effets anti-parasitaires mais également en raison de leur moindre toxicité que les dérivés arsenicaux jadis utilisés. Contrairement à ces derniers qui ne faisaient disparaître l'agent infectieux que temporairement, ils permettaient de l'éliminer définitivement.

B. L'industrialisation de la production médicamenteuse

Le développement de la thérapie ciblée et l'utilisation de molécules de synthèse à des fins thérapeutiques, associés à l'évolution des mœurs envers la médecine, ont conduit à la nécessité de réformer la production médicamenteuse.

1. La sensibilisation du peuple au recours à la médecine

La loi du 19 ventôse an XI (10 mars 1803) réorganisa la profession médicale. Elle reconnaissait le monopole d'exercice des titulaires de diplômes de médecine, qui étaient alors les seuls qui disposaient d'un libre exercice en matière de soins. Ce monopole était partagé entre les médecins titulaires d'un doctorat en médecine, qui exerçaient en ville auprès des élites aisées, et les officiers de santé³⁷³ qui palliaient au manque de médecins dans les campagnes³⁷⁴. La loi du 30 novembre 1892 supprimera par la suite ce titre d'Officier de santé et réservera l'exercice de la médecine aux Docteurs.

³⁷⁰ DOUVILLE, 1923, p. 107.

³⁷¹ Ibid, p. 188.

³⁷² Ibid, pp. 156-157.

³⁷³ Les officiers de santé, non diplômés, étaient soumis à un jury délivrant un certificat d'aptitude. Ils ne pouvaient exercer que dans le département où ils ont été reçus, et n'avaient pas l'autorisation de pratiquer seuls de grandes opérations chirurgicales.

³⁷⁴ Loi du 19 ventôse an XI, 1803, article 1.

Les deux lois sus-citées avaient notamment pour but de redorer l'image de la profession médicale, en la réservant aux seules personnes diplômées ou reconnues par l'Etat, afin de limiter l'exercice illégal et que la population retrouve confiance en la médecine.

Le XIX^e siècle fit également grand pas dans les domaines de l'hygiène, de la santé publique et de la médecine préventive ; l'ensemble des lois adoptées au cours du siècle sensibilisèrent le public à l'importance de la prophylaxie et de l'asepsie. Citons notamment la loi du 3 mars 1822, qui instaura des contrôles sanitaires aux frontières avec la mise en place de quarantaines au sein de lazarets pour se prémunir de l'introduction de maladies épidémiques sur le territoire français³⁷⁵ ; la création, le 10 août 1848, des Comités consultatifs d'hygiène publique de France³⁷⁶ chargés de rassembler des données statistiques concernant la santé publique de leur département³⁷⁷ et d'assurer l'hygiène alimentaire et la salubrité des industries³⁷⁸ ; la mise sur le marché de virus atténués et de sérums thérapeutiques à compter du 25 avril 1895³⁷⁹, ou encore la loi du 15 février 1902, prévoyant notamment des mesures d'isolement pour limiter la propagation de maladies contagieuses³⁸⁰ et rendant obligatoire le vaccin contre la variole^{381 382}.

L'ensemble de ces nouvelles mesures d'hygiène et l'avènement de la médecine préventive, notamment à partir des années 1880 avec Louis Pasteur³⁸³ contribuera largement à avertir le public sur la nécessité de la médicalisation.

2. La production industrielle, une nécessité

L'accès à la médecine devenant plus abordable financièrement, le peuple se sensibilisant à l'importance d'une bonne prévention médicale et avec l'arrivée sur le marché des médicaments des spécialités³⁸⁴, promues par la publicité et à la galénique attractive, la demande en médicaments à la fin du XIX^e siècle connut un essor sans précédent. L'assistance sociale fit que la médicalisation n'était plus un luxe mais une nécessité accessible à tout un chacun.

³⁷⁵ Louis XVIII, 1822.

³⁷⁶ Initialement présidée par Magendie et composée de 13 membres, il en comportera 54 à compter de la loi du 29 janvier 1906 qui changera également son nom en *Conseil supérieur d'hygiène publique de France*.

³⁷⁷ Notamment les décès liés aux épidémies.

³⁷⁸ « Conseil supérieur d'hygiène publique de France ».

³⁷⁹ DUPUY, 1896, p. 7.

³⁸⁰ Loi du 15 février 1902, article 1.

³⁸¹ Loi du 15 février 1902, article 6.

³⁸² Vaccin obligatoire dans les première, onzième et vingt-et-unième années.

³⁸³ La théorie des germes de Pasteur de 1878, son vaccin contre le charbon en 1881, contre la rage en 1885 ou encore la découverte du bacille de la tuberculose par Koch en 1882 sont autant de révolutions dans la compréhension des maladies infectieuses et de la prophylaxie.

³⁸⁴ VI. C. 1.

La nécessaire industrialisation de la production médicamenteuse fut tout d'abord attribuée à la demande croissante en médicaments, l'extraction des principes actifs en vigueur jusqu'alors ne permettant pas de produire les médicaments en quantité suffisante pour y répondre et la plupart des pharmaciens ne disposant pas des moyens techniques nécessaires à la synthèse des molécules utilisées pour confectionner un médicament.

Elle fut également attribuable à la nouvelle nature des médicaments produits : les molécules produites par la chimie étaient nécessairement produites au sein d'un laboratoire. Etant donnés les processus inévitables et le matériel indispensable, la difficulté de certaines manipulations et la nécessaire production de masse pour que l'investissement du laboratoire soit rentable, la production en usine de ces nouveaux médicaments s'est imposée comme une évidence : de nouveaux procédés furent mis en place pour transposer ce qui se faisait à l'officine à une échelle permettant de répondre à la médicalisation croissante.

Au tout début du XX^e siècle, des sociétés telles que la *Pharmacie Centrale de France*³⁸⁵ synthétisaient donc des produits chimiques tels que le bicarbonate de soude, le chloral... utilisés tels quels en pharmacie, ainsi que des médicaments directement sous la forme galénique sous laquelle ils étaient vendus. La mécanisation de l'ensemble de la production n'était pas encore effective, certaines manipulations semblant en effet trop dangereuses pour être automatisées. Ce n'étaient plus seulement les produits destinés à la confection de médicaments qui étaient produits industriellement mais bien les principes actifs, et selon une synthèse totale. Le *Salvarsan* évoqué en VII. B. 2. sera par exemple produit en France par l'usine Poulenc³⁸⁶, à Ivry. Cette entreprise, tout comme la *Pharmacie Centrale de France*, produisait non seulement des matières premières pour la confection de médicaments mais aussi directement des médicaments³⁸⁷.

Les avancées en chimie médicale ont permis l'utilisation en thérapeutique de molécules de synthèse, aux effets plus puissants et plus reproductibles que les drogues jadis utilisées, et répondant à la médicalisation croissante. L'effusion produite par le gain de confiance du peuple envers les médecins, sa sensibilisation à la santé publique, son attrait pour les spécialités et la nécessaire production industrielle des médicaments synthétiques a ainsi ouvert la voie à une industrialisation de masse, où la production s'est progressivement automatisée et qui a posé les bases de l'industrie pharmaceutique telle que nous la connaissons actuellement.

³⁸⁵ Cf VI. B. 2.

³⁸⁶ La maison Poulenc synthétise dès 1852 des produits photographiques puis des réactifs chimiques dès 1859. Un service de recherche pharmaceutique est opérationnel en 1903 et conduira notamment à la commercialisation de la *stovaine*, premier anesthésique local.

³⁸⁷ CHAUVEAU, 1995, p. 629-630.

Conclusion

Au cours du XIX^e siècle, une véritable révolution de la pharmacie était en marche. Les scientifiques de l'époque ont uni leurs efforts dans un but commun : le progrès de la thérapeutique. Le vétérinaire, n'existant sous ce nom que depuis la fin du XVIII^e siècle, fut un acteur central de ces différents progrès et un de ses premiers usagers. En moins d'un siècle, la thérapeutique naturelle en vigueur depuis plus de deux millénaires fut remplacée par une pharmacie chimique à la production industrielle de médicaments de synthèse.

Après avoir remis en question les us et doctrines alors en usage, l'extraction des principes actifs des plantes, grâce aux progrès de la chimie, permit de repenser la formulation des médicaments et de déterminer précisément l'effet de chacune des molécules utilisées. Le développement de l'expérimentation de ces médicaments permit de simplifier les pharmacopées et de déterminer des doses et des indications. Les progrès en physiologie permirent de déterminer de nouvelles voies d'administration ; les injections sous-cutanée et intra-veineuse furent désormais utilisées. Enfin, la chimie organique permit, à la fin du siècle, la synthèse complète de molécules à des fins thérapeutiques. Les procédés en vigueur pour l'extraction des principes actifs puis pour la confection de ces médicaments de synthèse et la médicalisation croissante imposèrent une véritable industrialisation de la pharmacie : les médicaments étaient désormais produits au sein d'usines, et le pharmacien, qui préparait jusqu'alors les médicaments à l'officine, redevint le commerçant d'antan.

La pharmacie chimique qui vit le jour au début du XX^e siècle a conduit à la pharmacie que nous connaissons actuellement ; le développement des arsénobenzènes a permis le développement du concept de chimiothérapie ciblée, qui mènera dès 1935 à la découverte des propriétés antibiotiques des sulfamides et dès 1940 à l'isolement de la pénicilline ; ce fut l'impulsion à l'origine de la pharmacie moderne.

Liste des références bibliographiques

- ADRIAN L.-A. (1889) Étude historique sur les extraits pharmaceutiques. Paris, Octave Doin
- ANDRAL G. (1821) Expériences sur la vératrine. *Journal de physiologie expérimentale* 1, 64-73
- ANONYME (1822) Comptes rendus de l'École d'Alfort. Paris, Imprimerie de Madame Huzard
- ANONYME (1841) Encyclographie des sciences médicales : répertoire général de ces sciences, au XIXe siècle. Londres, A. Alexandre
- BAUME A. (1795) Éléments de pharmacie théorique et pratique, 7^e ed. Paris, Ch. N. Guillon-d'Assas
- BÉCLARD J.-A., AXENFELD A. (1867) Rapport sur les progrès de la médecine en France. Paris, Imprimerie impériale
- BERNARD C. (1856) Fr. Magendie : leçon d'ouverture du cours de médecine du Collège de France (29 février 1856). Paris, J. B. Baillière
- BERNARD C. (1858) De la méthode expérimentale, de l'expérimentation et de ses perfectionnements, de la critique expérimentale : leçon d'ouverture du cours de M. Claude Bernard au Collège de France. Paris, F. Malteste
- BLANC DE JAUNAGE (1836) L'Homoeopathie, nouvelle méthode en médecine, exposée aux hommes progressifs, aux capacités et aux notabilités sociales. Paris, J. B. Baillière
- BOUCHUT E. (1864) Histoire de la médecine et des doctrines médicales : leçons faites à l'École pratique de la Faculté de médecine en 1862, 1863 et 1864. Paris, G. Baillière
- BOULEY H. (1850) Discours d'ouverture de la cérémonie de distribution des prix et des diplômes aux élèves de l'École nationale vétérinaire d'Alfort. *Recueil de médecine vétérinaire – 3^e série* Tome VII, 706-752
- BOURGELAT C. (1777) Règlements pour les Écoles royales vétérinaires de France, divisé en deux parties ; la première contenant la police & la discipline générale : la seconde, concernant l'enseignement en général, l'enseignement en particulier & la police des études. Paris, Imprimerie Royale

- BOURGELAT C. (1795) *Éléments de l'art vétérinaire. Matière médicale raisonnée, ou précis des médicamens considérés dans leurs effets.*, 3^e ed. Paris, J. B. Huzard
- BRIDRÉ J. (1916) La lymphangite épizootique en France ; diagnostic et traitement. *Bulletin de la Société centrale de médecine vétérinaire* LXIX, 136-142
- BURGGRAEVE A. (1883) La médecine dosimétrique, ses fins et ses moyens. Paris, Institut dosimétrique
- CADET DE GASSICOURT C.-L. (1812) Formulaire magistral, à l'usage des élèves en médecine, en chirurgie et en pharmacie. Paris, D. Colas
- CHABERT P. (1804) Des moyens de rendre l'art vétérinaire plus utile. Paris, Marchant
- CHARVET P.-A. (1826) De l'action comparée de l'opium et de ses principes constituans sur l'économie animale. Paris, F. G. Levrault
- CHAUFFARD P.-E. (1864) Fragments de critique médicale. Broussais, Magendie, Chomel. Paris, G. Baillière
- CHAUVEL aîné (1854) Essai de déontologie pharmaceutique, ou Traité de pharmacie professionnelle, précédé d'un historique de la pharmacie en France. Saint-Brieuc, Ch. Le Maout
- COLLARD E. (1913) Étude de l'opium et des préparations opiacées dans les différentes pharmacopées. Montpellier, Imprimerie générale du midi
- CRÉTIN A. (1863) De l'empirisme et du progrès scientifique en médecine à propos des conférences de M. le professeur Trousseau. Paris, J. B. Baillière et Fils
- Décret relatif à l'exercice de la pharmacie, et à la vente et distribution des drogues et médicamens. (1789) . *In Recueil général des lois, décrets, ordonnances, etc., depuis le mois de juin 1789 jusqu'au mois d'août 1830.* Paris, Administration du Journal des Notaires et des Avocats
- DEGUEURCE C. (2012) Claude Bourgelat et la création des écoles vétérinaires. *Comptes Rendus Biologie* 335(5), 334-342
- DEGUISE, DUPUY A.-C., LEURET F. (1824) Recherches et expériences sur les effets de l'acétate de morphine. Paris, Crevot
- DELABÈRE BLAINE (1803) Notions fondamentales de l'art vétérinaire, Traduit de l'anglais. Paris, C. F. Patris
- DELAFOND O. (1843) Traité de pathologie et de thérapeutique générales vétérinaire. Paris, Labbé
- DELAFOND O., LASSAIGNE J.-L. (1841) Traité de l'histoire naturelle et médicale des substances employées dans la médecine des animaux domestiques. Paris, Bechet jeune et Labe

- DOUVILLE M. (1923) Des Arsénobenzènes et des Néoarsénobenzènes dans les affections des animaux domestiques. Lyon, Imprimerie Jean Deprelle
- DUJARDIN-BEAUMETZ G. (1885) Leçons de clinique thérapeutique. Traitement des maladies du coeur et de l'aorte, de l'estomac et de l'intestin, 4^e ed. Paris, Octave Doin
- EBRARD E. (1858) Du charlatanisme en médecine et en pharmacie durant la période moyenne du dix-neuvième siècle. Bourg / Lyon, Francisque / Savy
- FLOURENS P. (1857) Histoire de la découverte de la circulation du sang, 2^e ed. Paris, Garnier frères
- FONSSAGRIVES J.-B. (1875) Principes de thérapeutique générale ou le médicament étudié aux points de vue physiologique, posologique et clinique. Paris, J. B. Baillière et Fils
- FORGET C.-P. (1860) Principes de thérapeutique générale et spéciale ou nouveaux éléments de l'art de guérir. Paris, J. B. Baillière et Fils
- FURETIÈRE A. (1690) Dictionnaire universel, contenant généralement tous les mots françois tant vieux que modernes, et les termes de toutes les sciences et des arts. La Haye, A. et R. Leers
- GALLIER A. (1894) Intérêts professionnels. *Recueil de médecine vétérinaire – 8^e série* Tome 1(5), 171-178
- GARREAU J. (1860) De l'exercice de la médecine vétérinaire : nécessité d'une loi pour arrêter les progrès toujours croissants du charlatanisme, dans l'intérêt de l'agriculture et de l'hygiène publique. Paris, Renou et Maulde
- GASCHET A. (2011) Hongreurs et maréchaux experts : histoire d'une profession méconnue. Thèse Méd. Vét., École nationale vétérinaire d'Alfort
- GAULTIER DE CLAUDE C.-E.-S. (1822) Journal général de médecine, de chirurgie et de pharmacie françaises et étrangères, ou, Recueil périodique de la Société de médecine de Paris. Paris, Crouillebois
- GOURDON J. (1854) Éléments de chirurgie vétérinaire. Paris, Labbé
- GROGNIER L.-F. (1805) Notice historique et raisonnée sur C. Bourgelat, fondateur des Ecoles Vétérinaires ; où l'on trouve un aperçu statistique sur ces établissements. Lyon, J.M. Barret
- GUBLER A. (1868) Commentaires thérapeutiques du « Codex medicamentarius » : ou Histoire de l'action physiologique et des effets thérapeutiques des médicaments inscrits dans la pharmacopée française. Paris, J. B. Baillière et Fils

- GUEYRARD H.C. (1834) La doctrine homéopathique examinée sous les rapports théorique et pratique. Paris, J. B. Baillière
- GUIBOURT N. (1852) Manuel légal des pharmaciens et des élèves en pharmacie, ou Recueil des lois concernant l'enseignement, les études et l'exercice de la pharmacie. Paris, J. B. Baillière
- HAHNEMANN S. (1834) Exposition de la doctrine médicale homoeopathique : ou organon de l'art de guérir, Traduction de l'allemand par A.-J.-L. Jourdan. Paris, J. B. Baillière
- HARVEY W. (1879) La circulation du sang ; Des mouvements du coeur chez l'homme et chez les animaux : deux réponses à Riolan, Traduction française par Charles Richet. ed. Paris, O. Masson
- HENOCQUE A. (1866) Revue sur le traitement du choléra par les injections veineuses. *Gazette hebdomadaire de médecine et de chirurgie* 47, 738-740
- HIPPOCRATE (1839) Oeuvres complètes d'Hippocrate : traduction nouvelle avec le texte grec en regard, collationné sur les manuscrits et toutes les éditions, accompagnée d'une introduction de commentaires médicaux, de variantes et de notes philologiques, suivie d'une table générale des matières., Traduction par Emile Littré. ed. Paris, J. B. Baillière
- HOEFER F. (1842) Histoire de la chimie, depuis les temps les plus reculés jusqu'à notre époque. Paris, L. Hachette
- HOFFMANN A. (1857) L'homéopathie expliquée aux gens du monde. Paris, Appert et Vavasseur, J.-B. Baillière
- HOLMES J.D.E. (1910) The cure of Surra in horses by the administration of arsenic. *Parasitology* 3(3), 288-306
- HUNTER J. (1841) Oeuvres complètes de John Hunter, Traduction de l'anglais sur l'édition du Dr. J. F. Palmer, avec des notes par G. Richelot. ed. Paris, Bechet jeune et Labe
- LAFARGUE G.V. (1836) Sur l'inoculation de la morphine avec la lancette. *Bulletin de l'académie nationale de médecine* 1, 13-18.
- LAFARGUE G.V. (1836) Note sur les effets de quelques médicaments introduits sous l'épiderme. *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences* 3, 397-398
- LAFONT O. (2007) De la saule à l'aspirine. *Revue d'Histoire de la Pharmacie* n°354, 209-216
- LE BAS J.-P. (1809) Pharmacie vétérinaire, chimique, théorique et pratique. Paris, Chez l'Auteur

- LEMERY N. (1675) Cours de chymie, contenant la manière de faire les opérations qui sont en usage dans la médecine par une méthode facile, avec des raisonnements sur chaque opération. Paris, Chez l'Auteur
- Loi contenant Organisation des Écoles de pharmacie. Du 21 Germinal, an XI de la République une et indivisible. (1803) *In Bulletin des lois de la république française*. Paris, Imprimerie Nationale
- Loi du 15 février 1902 relative à la protection de la santé publique (1902)
- Loi du 17 mars 1791 portant suspension de tous les droits d'aides, de toutes les maîtrises et jurandes et établissement des droits de patente (1791)
- Loi relative à l'exercice de la médecine. Du 19 ventose an XI. (1803) *In Bulletin des lois de la république française*. Paris, Imprimerie de la République
- MAGENDIE F. (1809) Mémoire sur les organes de l'absorption chez les mammifères
- MAGENDIE F. (1821) Formulaire pour la préparation et l'emploi de plusieurs nouveaux médicaments. Paris, Méquignon-Marvis
- MAGENDIE F. (1829) Formulaire pour la préparation et l'emploi de plusieurs nouveaux médicaments, 7^e ed. Paris, Méquignon-Marvis
- MAGENDIE F. (1836) Précis élémentaire de physiologie, 4^e ed. Paris, Méquignon-Marvis
- MAGENDIE F. (1837) Leçons sur les phénomènes physiques de la vie, professées au collège de France. Paris, J. Angé et Cie
- MÉRAT F.V., DE LENS A.J. (1833) Dictionnaire universel de matière médicale et de thérapeutique générale. Paris, J. B. Baillière
- MIALHE L. (1845) Traité de l'art de formuler ou notions de pharmacologie appliquées à la médecine. Paris, Fortin, Masson et Cie
- MIALOSQUE A. (1867) Les vétérinaires dans les campagnes et essai sur l'empirisme. Saint-Affrique, A. Ducornot
- MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ (2020) Code de la santé publique - Partie législative - Article L5143-2. *In LegiFrance*. [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000042815178/#:~:text=2%C2%B0%20Sans%20toutefois%20qu,donnent%20personnellement%20leurs%20soins%20ou] (consulté le 23/09/2021).
- MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ (2020) Code de la santé publique - Partie législative - Article L5143-6. *In LegiFrance*. [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000029595007/#:~:text=Les%20groupements%20reconnus%20de%20producteurs,d%C3%A9fense%20sanitaire%20d%27autre%20part%2C] (consulté le 23/09/2021).
- MIRAMONT-GRAUX (1863) Le passé, le présent et l'avenir de la pharmacie en France ou Considérations sur les Causes de la Décadence de la Pharmacie. Paris, Maillet

- MOIROUD L. (1843) Traité élémentaire de matière médicale, ou de pharmacologie vétérinaire, 2^e ed. Toulouse, Gimet
- MORICE J. (1879) Mémorial de médecine dosimétrique vétérinaire. Paris, Ch. Chanteaud et Cie
- MOYAT J.-P., DOYON M. (1899) Traité de physiologie. Fonctions de nutrition. Circulation, par M. Doyon. Calorification. Paris, Masson et Cie
- OLIVEIRA-CASTRO A.-J. (1884) Défense de la dosimétrie, ou La réforme du Dr Burggraeve justifiée par la raison, par l'expérience et par la tradition, Traduction du portugais par E. Gras. Paris, Institut de médecine dosimétrique
- OPPERMANN C.F. (1845) Considérations sur les poisons végétaux : moyens d'isoler et de caractériser les alcalis végétaux qui peuvent être retrouvés dans les cas d'empoisonnement. Thèse Chimie, Strasbourg. Strasbourg, Imprimerie de G. Silbermann
- PAGÈS-LALANNE J. (1853) Quelques considérations sur l'opium, surtout au point de vue thérapeutique. Paris, Rignoux
- PENNÈS J.-A. (1869) Notice pour servir à l'histoire générale de la pharmacie. Paris, Auteur
- RAPOU P.A. (1844) Ce que c'est que l'homéopathie. Pour servir de réponse aux allégations inconsidérées de ses détracteurs. Paris, Baillière
- ROBIN V. (1927) Les médications nouvelles. *Recueil de médecine vétérinaire* Tome CIII(17), 672-696
- ROBIQUET P.-J. (1821) Note sur un nouvel extrait d'Opium. *Journal de physiologie expérimentale* 1(1), 32-33
- RUCCO G. (1850) L'esprit de la médecine ancienne et nouvelle comparées, 3^e ed. Paris, J. B. Baillière
- SEGUIN A. (1814) Premier mémoire sur l'opium ; lu à la Ire classe de l'institut, le 24 décembre 1804. *Annales de chimie* Tome 92, 225-247
- SERTÜRNER F.W.A. (1817) Analyse de l'Opium. De la Morphine et de l'Acide méconique, considérés comme parties essentielles de l'opium. *Annales de chimie et de physique* Tome V, 21-42
- TABOURIN F. (1853) Nouveau traité de matière médicale, de thérapeutique et de pharmacie vétérinaires. Paris, Librairie de Victor Masson
- TABOURIN F., SAUNIER J. (1852) Journal de médecine vétérinaire publié à l'École de Lyon. Lyon, Imprimerie et Lithographie Nigon

- TARRIDE E. (1875) De la médication arsenicale. Thèse Méd. Vét., École nationale vétérinaire de Toulouse. Toulouse, Imprimerie Centrale
- TISSERANT E. (1855) Histoire abrégée de la médecine vétérinaire, depuis les temps anciens jusqu'à la création des Écoles : discours de réception lu à l'Académie impériale des sciences, belles-lettres et arts de Lyon, dans la séance publique du 3 juillet 1855. Lyon, F. Dumoulin
- TROUSSEAU A. (1862) Conférences sur l'empirisme, faites à la Faculté de médecine de Paris, les 18 et 25 mai. Paris, A. Delahaye
- TROUSSEAU A., PIDOUX H. (1877) Traité de thérapeutique et de matière médicale, 9^e ed. Paris, P. Asselin
- VIAL C. (1862) Rapport à la Société d'agriculture du Vaucluse, sur la nécessité d'une loi relative à l'exercice de la médecine vétérinaire : séance du 7 janvier 1862. Avignon, Imprimerie de Jacquet
- VITET L. (1771) Médecine vétérinaire. Lyon, Perisse
- VITET L. (1803) Matière médicale, ou exposition méthodique des médicaments, la plupart employés par le Médecin actif, très-peu par le médecin expectant, et réduits à leur juste valeur. Lyon, Amable Leroy

LA PHARMACIE AU XIX^E SIÈCLE : DE LA PLANTE AU PRINCIPE ACTIF

AUTEUR : Caroline ROBINE--DECOURCELLE

RÉSUMÉ :

Le XIX^e siècle fut marqué par une évolution majeure de la pharmacie. Jusqu'alors, les thérapeutes, qu'ils soignent les hommes ou les animaux, utilisaient des produits naturels, issus des règnes végétaux, animaux, et minéraux.

A partir du XV^e siècle, les médecins prirent conscience de l'importance de la connaissance de la composition des plantes pour faire progresser la thérapeutique, mais ils étaient astreints aux limites de la chimie. Ce n'est qu'à compter de la fin du XVIII^e siècle que les progrès de cette science permirent aux chimistes de s'atteler à la recherche des principes actifs des plantes. Le développement de l'expérimentation permit de déterminer précisément les effets de chacune des molécules extraites et de mêler judicieusement les corps au sein des formules. L'extraction des principes actifs permit également d'administrer les substances avec plus de précision.

Les médicaments étaient jusqu'alors administrés exclusivement par voie per-os. La compréhension des mécanismes de l'absorption et de la diffusion dans le corps fut à l'origine du développement des injections, qu'elles soient intra-veineuses, sous-cutanées ou intra-musculaires. Les progrès en chimie organique menèrent enfin à la synthèse de molécules à des fins thérapeutiques. La chimiothérapie, une thérapie étiologique ciblée, succédait ainsi à la polypharmacie. La pharmacie connut l'industrialisation indispensable à la production de ces molécules complexes.

MOTS CLÉS :

HISTOIRE, PHARMACIE, PHYTOTHÉRAPIE, PRINCIPE ACTIF, CHIMIOTHÉRAPIE

JURY :

Président : Pr Henry CHATEAU

Directeur : Dr Matthias KOHLHAUER

Examineur : Pr Christophe DEGUEURCE

PHARMACY IN THE 19TH CENTURY: FROM THE PLANT TO THE ACTIVE PRINCIPLE

AUTHOR: Caroline ROBINE--DECOURCELLE

SUMMARY:

The 19th century was marked by a major evolution in pharmacy. Until then, therapists, whether treating humans or animals, used natural products from the plant, animal and mineral reigns.

From the 15th century onwards, doctors became aware of the importance of knowing the composition of plants in order to advance therapeutics, but they were bound by the limitations of chemistry. It is only from the end of the 18th century that the progress of this science allowed chemists to work on the research of the active principles of plants. The development of experimentation made it possible to determine precisely the effects of each of the extracted molecules and to judiciously mix the bodies within the formulas. The extraction of the active ingredients also made it possible to administer the substance with greater precision.

Until then, drugs were administered exclusively by the per-os route. The understanding of the mechanisms of absorption and diffusion in the body led to the development of injections, whether intravenous, subcutaneous or intramuscular. Advances in organic chemistry finally led to the synthesis of molecules for therapeutic purposes. Chemotherapy, a targeted etiological therapy, thus succeeded polypharmacy. Pharmacy experienced the industrialization, essential for the production of these complex molecules.

KEYWORDS:

HISTORY, PHARMACY, PHYTOTHERAPY, ACTIVE PRINCIPLE, CHEMOTHERAPY

JURY:

President: Pr Henry CHATEAU

Director: Dr Matthias KOHLHAUER

Examiner: Pr Christophe DEGUEURCE