

Discours de réception de Madame Colette KELLER-DIDIER



De la thériaque à la thérapie cellulaire ou comment le médicament spécialisé prit la place de la panacée galénique

En préambule à ce discours, je souhaite rendre hommage aux deux présidents qui m'accueillirent, il y a 7 ans, jeune sociétaire intimidée, que j'étais.

Le président Gilles Fabre laissait alors son fauteuil au regretté Jacques Delivré.

L'élégante bonté du premier et la brillante simplicité du second atténuèrent mon émotion.

Je souhaite également remercier le président François Le Tacon, les membres du bureau et l'ensemble de mes confrères qui me portèrent au rang d'académicienne. A cet instant, je m'appête à résumer deux millénaires de thérapeutique humaine.

J'appuierai mon propos sur quelques uns des remèdes les plus significatifs et l'introduirai par la présentation du caducée pharmaceutique, emblème officiel des pharmaciens depuis 1942.

Le caducée perpétue la représentation de Hygie, déesse de la mythologie grecque vouée à la Santé. Cette déesse nourrit le serpent qui s'enroule autour de son bras et boit dans la coupe qu'elle lui tend.

Le serpent qui orne les caducées des médecins et des pharmaciens symbolise tout à la fois le danger mortel et le remède salvateur.

Animal qui renouvelle chaque année la peau qui le recouvre, le serpent était vénéré comme symbole de la santé. Aussi, afin de sublimer des remèdes prétendus universels, il fut réduit en pièces et intégré à leur préparation.

Cet animal venimeux résume à lui seul l'ambiguïté des thérapeutiques ancestrales.

Le poison était alors, tout autant cause de mort et source de vie. C'est pourquoi la Thériaque, cette célèbre panacée, contenait entre autres substances végétales, minérales et animales, des morceaux de vipères censées combattre les poisons. Cet électuaire composé pour la première fois par Andromaque, médecin de Néron, est sans doute le remède le plus complexe que l'homme ait jamais imaginé de préparer .

Son précurseur, le Mithridate, du nom de ce souverain aux multiples ennemis et père du mithridatisme, contenait déjà 54 ingrédients. Mithridate s'était en effet immunisé contre tous les poisons en absorbant quotidiennement une petite quantité de ce mélange.

L'on prétend que voulant s'empoisonner, lorsqu'il se sentit en danger imminent de tomber entre les mains de son ennemi Pompée et d'être mené prisonnier à Rome, Mithridate n'y réussit point, immunisé qu'il était par son remède qui anéantissait la force des poisons ! Néron qui s'était emparé de la bibliothèque de Mithridate chargea son médecin Andromaque de parfaire ce remède.

Quelques ingrédients supplémentaires y furent ajoutés au nombre desquels de la chair de vipère et c'est ainsi que naquit la très célèbre Thériaque capable de juguler tous les maux !

Dans la Thériaque se retrouvaient mêlés de l'opium, de la scille, des racines d'aristoloché, du gingembre, de l'iris de Florence, de la cannelle, de la semence de navet, des substances minérales comme le bitume de Judée et des matières animales comme le castoréum et ainsi jusqu'à concurrence d'une centaine de substances.

Le grand nombre et la diversité des matières mélangées garantissaient l'efficacité de la Thériaque en lui conférant un nombre considérable de vertus. L'ajout de miel et de très bon vin devait rendre la composition plus «acceptable» pour le goût.

Il était recommandé de la laisser vieillir quelques années avant de la consommer, car selon les écrits anciens, les ingrédients ayant fermenté, ils se seraient subtilisés et exaltés. Les vases qui servaient à la conserver évoluèrent avec les modes et les techniques, car cette panacée traversa allégrement les siècles, empreinte qu'elle était, d'une réputation résistante à l'épreuve du temps.

Au cours des XVIII^{ème} et XIX^{ème} siècles, elle était conservée dans de très beaux vases de faïence, de porcelaine ou d'étain. Les contrefaçons étant fréquentes, eu égard au nombre de substances à réunir, les confréries d'apothicaires, au

Moyen-Age, préparaient le précieux remède sur les places publiques après annonce par le «crieur public» et exposition de tous les composants !

De nombreuses variétés de Thériaque furent mises au point au cours des siècles et notamment la Thériaque diatessaron ou Thériaque des pauvres dont la formule ne comportait que 4 composants : gentiane, aristoloche, baies de laurier ainsi que de la myrrhe.

La Thériaque d'Andromaque, conservera sa réputation pendant près de 2000 ans et ne disparaîtra de la Pharmacopée qu'en 1908.

Ernest Renan, dans son discours de réception à l'Académie Française le 3 avril 1879 rapporte en ces termes l'étonnement vécu par Claude Bernard, jeune préparateur en Pharmacie : «toutes les fois que Bernard apportait à l'apothicaire des produits gâtés : gardez cela lui répondait ce digne homme, ce sera bon pour faire de la Thériaque». Si elle reste un remède légendaire elle est surtout l'exemple type du concept de «Polypharmacie» qui prétend que plus un remède comprend de principes actifs plus il sera efficace !

Ce concept défendu par Galien, médecin Grec du 1^{er} siècle de notre ère et père de la Pharmacie Galénique, s'oppose à la médecine spagyrique chère à Paracelse. Médecin alchimiste au XVI^{ème} siècle, ce dernier était surnommé «doctor opiatus» en raison de sa prédilection à l'usage de l'opium.

Il avait inventé «le spécifique anodin», l'adjectif anodin étant pris au sens de privation de la douleur.

Ce calmant était composé d'opium thébaïque (c'est-à-dire provenant de la région de Thèbes en Egypte), de suc d'orange et de coing, de cannelle, de girofle, de safran, de musc, d'ambre de corail et de perles .

L'usage de l'opium était né en Egypte, c'est à elle que les Grecs et les Romains avaient emprunté nombre de remèdes.

Homère rapporte dans son récit de l'Odyssée, qu'Hélène, fille de Zeus, jeta, à l'arrivée de Télémaque chez Ménélas, «une drogue dans le cratère où l'on puisait à boire : cette drogue calmant la douleur, la colère, et dissolvant tous les maux». Il s'agissait sans doute du fameux Pharmacon Népentès, composé essentiellement d'opium.

Mais Paracelse était surtout connu pour sa théorie de la «quintessence» qui exhortait à l'extraction des principes actifs et à l'abandon des mélanges.

C'est le début de l'usage des teintures, alcoolats, esprits et autres extraits et il faut reconnaître que jusqu'au XVII^{ème} siècle l'essentiel de la thérapeutique était constitué par les plantes.

Pour faciliter l'approvisionnement en matières premières chaque monastère possédait son «hortulus», chaque monarque commandait la construction de son jardin botanique, ce fut le règne des Plantes Médicinales.

Ces dernières furent «source de chimie» et le sont toujours à travers l'extraction de leurs alcaloïdes dont les noms sont gravés dans le marbre de l'histoire de la Pharmacie : quinine issue de l'écorce de quinquina, digitaline extraite de la digitale, morphine isolée des sucs du pavot, strychnine soustraite à la noix vomique, ou encore atropine séparée de la belladone...

Les plantes médicinales furent une seconde fois «source de chimie» à travers les essais effectués par des scientifiques, souvent pharmaciens, pour synthétiser ces molécules et échapper à l'indispensable et aléatoire cueillette.

L'acide acétylsalicylique illustre parfaitement cette démarche : un Italien, Fontana, isole en 1825 la salicine de l'écorce de saule, un français, Pierre Leroux, parvient à la purifier, puis un autre français, Charles Gerhardt suivi de Félix Hoffmann, allemand, exercent leur talent de chimiste pour aboutir, par acétylation de l'acide salicylique, à ce qui allait s'appeler «aspirine». Un détail important a porté cette grande découverte : ces hommes de génie étaient tous pharmaciens.

C'est à cette époque que les termes «Pharmacie Galénique» et «Pharmacie Chimique» prennent tout leur sens, le premier caractérisant l'ensemble des médicaments préparés à l'officine et le second s'appliquant à l'usage des éléments ou composés chimiques, d'origine végétale, minérale ou animale et dont on venait de découvrir et d'isoler les composants spécifiques et porteurs des bienfaites propriétés.

Après le règne des pilules dont on masquait la saveur parfois désagréable par un enrobage déposé en leur imprimant un mouvement rotatoire dans une boîte contenant quelques feuilles d'or ou d'argent, de nouvelles formes pharmaceutiques apparaissent comme le cachet. Imaginé par le curé de Pérols pour dissimuler l'amertume du sulfate de quinine à l'aide de deux hosties accolées, cette forme pharmaceutique reçut ses lettres de noblesse de Stanislas Limousin, pharmacien parisien qui mit au point le «cacheteur», appareil permettant d'enfermer entre deux disques concaves de pain azyme la quantité précise de poudre désirée.

Vinrent ensuite les comprimés, plus pratiques et moins gros, suivis des gélules dont l'absorption était bien plus aisée. Ces nouvelles formes signent la fin des préparations officinales ! Simultanément apparaissent les premières spécialités pharmaceutiques et en 1914 leur premier dictionnaire est publié par Vidal et George.

Le XIX^{ème} siècle connaît les grandes découvertes pharmacologiques et l'arsenal pharmaceutique s'enrichit de molécules primordiales pour combattre les grands fléaux mondiaux

En 1880, Pasteur annonce à l'Académie des Sciences son programme de production de remèdes d'un nouveau genre, en ces termes : « nous possédons maintenant des virus cultivables à volonté et dont la virulence est susceptible d'être atténuée ». Avec l'arrivée des vaccins, la thérapeutique atteint une nouvelle philosophie du remède qui devient tout à la fois individuel et collectif.

C'est l'apparition d'une nouvelle culture de la prévention contre les fléaux nommés variole, diphtérie, typhoïde, tétanos puis poliomyélite dont le vaccin est préparé après la seconde guerre mondiale.

Au milieu du XX^{ème} siècle la recherche pharmaceutique explose littéralement avec la découverte des antibiotiques, des interférons, des analgésiques, des anxiolytiques, ou encore des hormones au rang desquelles la salvatrice cortisone. Mais c'est aussi le désastre des accidents qui s'appellent : Thalidomide, Distilbène... Ces catastrophes dues à une expérimentation pas encore suffisamment encadrée ont conduit les états à organiser la recherche et à réglementer la mise sur le marché des médicaments.

La plupart des pays occidentaux ont créé une structure administrative de contrôle qui s'applique à établir un juste équilibre entre « recherche et développement » et « sécurité de la Santé Publique ».

Tous cherchent à réduire les innombrables et redoutables effets secondaires. Ils parviennent le plus souvent à minimiser le « risque inévitable ». Certaines questions émergent, elles concernent toujours la sécurité du patient et la remise en cause des dogmes. Est il normal d'administrer le même comprimé à un homme ou à une femme ?

Ne doit-on pas revoir les posologies indiquées aux personnes âgées ?

Ne doit-on pas aider la recherche pour les médicaments destinés à soigner les maladies rares encore appelées si tristement « orphelines », ou encore favoriser la mise sur le marché de molécules strictement réservées à la pédiatrie ?

Ces domaines peu appréciés des grandes firmes car pas assez porteurs de développement doivent trouver une solution dans une prise en charge collective. Toutes ces questions trouveront sans doute une réponse dans les années à venir, eu égard à l'émergence du sentiment de solidarité entre les Hommes.

Cette première décennie du XXI^{ème} siècle est à tous points de vue prometteuse !

En février 2001 les généticiens présentent la première cartographie du génome humain et ouvrent la voie de la thérapigénie. Même si pour l'instant le décodage du génome humain n'a pas tenu toutes ses promesses, il permet d'entrevoir l'arrivée de médicaments personnalisés.

Il sera possible de déterminer si le médicament réputé traiter la pathologie dont souffre le patient lui conviendra en fonction du polymorphisme de son ADN.

Ce mode de recherche appelée «pharmacogénomie» permet d'éviter un traitement inutile chez le patient dont le génome n'est pas adapté. En effet l'expression anormale d'un gène peut induire une résistance au traitement ; corriger cette anomalie rendra le médicament efficace.

Au contraire une anomalie génétique peut réduire l'apparition de certaines maladies. Le traitement consiste alors à agir sur la transmission des informations dans le gène. Cette perspective d'individualisation de la thérapeutique s'apparente au principe du «sur mesure» par opposition à celui du «prêt à porter».

Elle permettra de potentialiser l'efficacité des traitements en réduisant les hospitalisations iatrogéniques et bénéficiera à tous, par la réalisation d'économies dans le budget de la santé.

D'autres espoirs se font jour avec une nouvelle race de médicaments à l'étude dans les laboratoires des Facultés de Médecine et de Pharmacie, ce sont les «nanomédicaments». Le principe actif est «éclaté» en nanoparticules dont la répartition dans l'organisme va être «vectorisée» vers les organes ou les cellules malades. Des nanocapsules contenant des anticorps vont aller se fixer sur les cellules à détruire, comme celles d'une tumeur cancéreuse, par exemple.

Les doses utilisées peuvent donc être augmentées sans risquer de dangereux effets collatéraux. Si les espoirs se concrétisent, l'industrie Pharmaceutique s'intéressera à ces travaux pour mettre sur le marché les nouveaux médicaments du XXI^{ème} siècle.

Actuellement les techniques et procédures de laboratoires sont très strictes car les nanoparticules très convoitées par l'industrie spatiale, aéronautique, automobile voire cosmétique peuvent s'avérer dangereuses pour la santé des manipulateurs.

Une autre technique thérapeutique innovante prend forme dans les laboratoires, celle des «cellules souches» encore appelée «thérapie cellulaire». Elle consiste à remplacer des cellules déficientes ou disparues par des cellules saines. Il s'agit par exemple de mettre en culture des cellules prélevées dans la moelle osseuse du patient.

Ces cellules, multipotentes, vont tout d'abord être purifiées, puis modifiées avant d'être «amplifiées» plus d'un million de fois !

Réinjectées chez le patient par voie intraveineuse ou à proximité du site à traiter, elles ont tendance à se fixer là où les tissus sont lésés. Les cellules greffées achèvent leur maturation et établissent des connexions avec le système nerveux hôte afin de devenir fonctionnelles.

L'objectif scientifique étant d'obliger les cellules souches d'un tissu donné à se différencier en un autre tissu, les chercheurs se tournent naturellement vers les cellules embryonnaires, dites cellules pluripotentes, très prometteuses puisque capables d'engendrer tous les tissus de l'organisme dans leur infinie diversité. Cette voie de recherche est très strictement encadrée. Interdite par la loi relative à la bioéthique, elle bénéficie cependant d'une dérogation pour une durée de cinq années.

La technique des cellules souches ouvre des espoirs dans des secteurs très divers. Par exemple, pour réaliser des greffes de peau sans suture, soulager les patients atteints de dystrophie musculaire, aider à la reconstruction d'os et de cartilage, réparer des tissus vasculaires et cardiaques, etc ...

Ces travaux sont menés actuellement dans nos facultés et laboratoires de recherche nancéiens.

Les cellules souches sont devenues un enjeu économique considérable pour la recherche pharmaceutique. Le nombre de brevets déposés dans ce domaine est important et majoritairement américain et chinois.

Même si ces techniques peuvent paraître encore éloignées pour la pratique médicale et pharmaceutique de demain, l'espoir qu'elles engendrent tient du rêve de pseudo éternité chéri par tout être humain. La recherche pharmaceutique et médicale a atteint un paradoxe : plus elle avance dans la compréhension de la complexité de l'organisme humain, moins elle trouve le médicament universel mais plus elle offre une thérapeutique personnalisée et ciblée.

Aujourd'hui il n'y a plus de savant isolé, les équipes de recherche sont pluridisciplinaires, associant pour un même but, la chimie, la robotique, la biologie, la pharmacologie et l'informatique. Les avancées médicales profitent au plus grand nombre et le droit au médicament tend à devenir universel, même dans les pays où il n'y a pas de protection sociale.

Les grands chantiers à venir vont tenter d'améliorer le niveau sanitaire de l'humanité toute entière. Les projets passeront par la prise en compte de l'hygiène de vie pour prévenir les maladies contagieuses ou les affections induites par des addictions acquises au cours de la vie.

Education à la santé et prévention devront être placées en amont de la thérapeutique.

Depuis le milieu du XIX^{ème} siècle l'espérance de vie a pratiquement doublé. Pourtant l'homme demeure en recherche effrénée et permanente d'un perpétuel bien être et d'une éternelle jeunesse. Il poursuit depuis des millénaires l'ambition de posséder le remède qui améliorera ses performances physiques et intellectuelles et qui les pérennisera au delà de toutes limites qui se nomment vieillesse et handicap. Ce philtre magique appartient au rêve le plus ancestral de l'humanité.

Il fait l'objet d'une quête éternelle dirigée vers un talisman miraculeux qui serait tout puissant et redoutable mais toujours convoité ! L'homme voudrait être ce magicien qui ferait disparaître les ciseaux de la Parque Atropos, divinité romaine, maîtresse de la durée de la vie. Ainsi démunie, elle ne couperait plus le fil mythique, symbole de l'existence humaine, devenue alors infinie.



Bibliographie

- Dictionnaire des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques*, Académie Nationale de Pharmacie, Editions Louis Pariente 1997
- Dictionnaire d'Histoire de la Pharmacie*, Sous la direction d'Olivier Lafont, Editions Pharmathèmes 2^{ème} édition 2007
- La Coupe et le Serpent*, Christiane Burnand, Presses Universitaires de Nancy 1991
- Histoire de la Pharmacie en France des origines à nos jours*, Maurice Bouvet 1937
- Histoire de la Pharmacie*, Patrice Bousset et Henri Bonnemain 1977
- Histoire contemporaine des Médicaments*, François Chast, Editions La Découverte 1995
- Naissance et Evolution de 15 formes pharmaceutiques*, Liliane Pariente, Editions Louis Pariente 1996
- Pharmacopée Universelle*, Nicolas Lémery 5^{ème} édition 1764 Tomes I et II
- La Revue du Praticien*, Georges Uzan (Inserm unité 602). «Utilisation thérapeutique des cellules souches, les cellules souches embryonnaires», volume 54 n°14 ; 15 septembre 2004
- La Revue du Praticien*, Georges Uzan (Inserm unité 602) «Utilisation thérapeutique des cellules souches, les cellules souches adultes» Volume 54 n° 14 ; 30 septembre 2004