

L'HISTOIRE DE LA PHARMACIE HOSPITALIÈRE

Samedi 30 mai 2015



Bref historique de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
L'évolution de la thérapeutique au cours des siècles



Bref historique de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris

L'Assistance Publique est l'héritière directe de trois importantes institutions de l'Ancien Régime à Paris : l'Hôtel-Dieu dont l'existence est attestée dès le IX^e siècle, le Grand Bureau des Pauvres, fondé par François 1^{er} et l'Hôpital Général, fondé par Louis XIV.

L'Hôtel-Dieu

L'Hôtel-Dieu était à l'origine un simple refuge relevant de l'évêché sur l'Île de la Cité, près du Chapitre « de Notre-Dame », accueillant les pauvres et les pèlerins, mais également les malades, les infirmes et les vieillards. Son règlement intérieur voulait que le pauvre y fût traité comme « maistre de maison ». Son développement fut considérable au cours du Moyen Âge.

En 1505 et à la suite de graves désordres, l'administration de l'Hôtel-Dieu fut sécularisée et placée sous l'autorité municipale (8 notables constituant le « Bureau de l'Hôtel-Dieu de Paris »). Son Personnel demeurait toutefois essentiellement religieux.

Plusieurs hôpitaux furent progressivement créés pour le désencombrer : Saint-Louis (1607) et les « Incurables » (le futur hôpital Laennec, édifié entre 1635 et 1649).

Le Grand Bureau des Pauvres

Le rôle du Grand Bureau des Pauvres, créé en 1544, consistait en l'administration des secours à domicile. Placé sous l'autorité du Parlement de Paris, il était géré par 32 hautes personnalités parisiennes et possédait à son origine un pouvoir de police qu'il conserva jusqu'en 1656. Dans le Paris du XVI^{ème} siècle, qui était envahi par un grand nombre de mendiants, l'assistance envers les pauvres répondait en grande partie à un souci d'ordre public.

L'hôpital Général

Le Grand Bureau des Pauvres assura très imparfaitement l'ordre public pour lequel il avait été en parti créé. Louis XIV décida, par un édit royal du 27 avril 1656, du « renfermement » de tous les mendiants, sans exception, et fonda un vaste dépôt de mendicité qui prit le nom d' « Hôpital Général ».

L'Hôpital Général, qui fut également placé sous l'autorité du Parlement de Paris, était à l'origine ouvert à tous les pauvres, malades, infirmes et vieillards, exception faite des malades graves qui devaient, en principe, se faire soigner à l'Hôtel-Dieu.

Il était constitué de plusieurs établissements : principalement la Pitié (créée en 1612), la Salpêtrière (1656) et Bicêtre (1657). Son régime intérieur s'apparentait fortement à celui des prisons.

C'est à cette époque que les enfants trouvés furent rattachés à l'Hôpital Général par un édit royal de juin 1670. Cette situation se maintint pratiquement sans interruption jusqu'au milieu du XX^{ème} siècle (on parle encore des enfants de l'Assistance Publique).

La fin de l'Ancien Régime

A la veille de la Révolution, ces trois institutions étaient coordonnées entre elles, depuis 1690, par un Conseil supérieur composé de leurs représentants respectifs et qui était l'amorce de l'organisation ultérieure. Leurs ressources provenaient pour l'essentiel de la dîme, des aumônes individuelles, de subventions royales, des quêtes dans les églises et à domicile, mais également des confiscations, des amendes, des droits d'octroi et des impôts sur les spectacles.

La Révolution

L'ensemble de cette organisation hospitalière fut bouleversé par les premières années de la Révolution. Le « Comité de la mendicité » de l'Assemblée constituante, dont les travaux ont été résumés dans le rapport de La Rochefoucauld-Liancourt, préconisa tout d'abord de remplacer la charité par l'assistance, de nationaliser les biens hospitaliers et de faire de l'Etat la source unique de financement des établissements.

Ceci prit forme un peu plus tard, sous la Convention : les biens hospitaliers furent alors vendus et dispersés (D.23 Messidor An II) et la laïcisation proclamée (l'Hôtel-Dieu devint « Hospice de l'Humanité »). La situation des hôpitaux, privés de ressources et de personnel, prit un tour catastrophique.

A l'issue de cette période révolutionnaire, en 1796 puis en 1801, les hôpitaux parisiens furent de nouveaux organisés : le Directoire leur rendit l'autonomie juridique et les plaça sous le contrôle de l'autorité municipale.

Plusieurs hôpitaux furent créés dans d'anciens bâtiments ecclésiastiques (l' « Hospice des enfants trouvés » à l'Oratoire, aujourd'hui hôpital Saint-Vincent-de-Paul ; Port-Royal ; Saint-Antoine).

L'arrêté consulaire du 27 Nivôse An IX (17 janvier 1801) créa à Paris un « Conseil Général d'administration des Hospices de Paris » qui annonce, un demi-siècle en avance, la fédération d'hôpitaux que constituera l'Assistance Publique. Composé de onze personnalités, il était chargé des 48 bureaux de bienfaisance de Paris, du service des enfants trouvés, des asiles d'aliénés et de la curatelle des personnes « interdites ».

Une brève loi du 10 janvier 1849 modifia cette organisation en instituant une direction personnelle. Elle confia la direction de « l'administration Générale de l'Assistance Publique à Paris » (nom que conserva l'établissement jusqu'à la loi du 31 juillet 1991) à un directeur, devenu ultérieurement Directeur Général (1921), assisté d'un conseil de surveillance à rôle consultatif. L'AP de Paris, « administration communale autonome » était née.

L'Evolution de la thérapeutique au cours des siècles

Jusqu'au XIXème siècle

La majorité des remèdes est d'origine végétale. Ils se présentent pour la plupart sous des formes galéniques traditionnelles et quasi immuables : tisanes héritées des recettes d'herboristerie, infusions, décoctions, sirops, vins, vinaigres, onguents, emplâtres, pilules...

Les plantes médicinales indigènes qui sont utilisées pour préparer les remèdes sont achetées à des droguistes ou des ramasseurs, soit cultivées dans un jardin botanique comme le Jardin des plantes. L'objet de référence pour la préparation est le mortier.

A cette époque, peu de médicaments chimiques sont utilisés. Cependant, quelques sels minéraux actifs et dangereux y occupent une place importante comme ceux d'Arsenic, de Bismuth, d'Etain ou d'Antimoine (Kermès) et les Vitriols. Enfin, quelques médicaments d'origine animale ainsi que la célèbre Thériaque complètent l'arsenal thérapeutique. Ces préparations sont réalisées localement dans les Hôtels Dieu et les Hospices. Les premiers formulaires voient le jour. Le Code Pharmaceutique d'**Antoine Augustin Parmentier** à l'usage des hospices civils, des secours à domicile, des infirmeries et des maisons d'arrêt est le premier ouvrage de référence, en quelque sorte une des premières Pharmacopée.

Le XIXème siècle

Verra l'isolement à l'état pur des principaux alcaloïdes et Hétérosides (Morphine, Quinine, Digitaline, Atropine, Cocaïne, Ergotamine...) et l'obtention par synthèse des principaux médicaments organiques (Protoxyde d'Azote, Chloroforme, Trinitrine, Aspirine...).

**CHRONOLOGIE DE L'ISOLEMENT A L'ETAT PUR DES PRINCIPAUX ALCALOIDES ET HETEROSIDES
(D'après J. Marchand)**

Date	Nom	Découvreur
1817	MORPHINE	SERTUNER
1817	EMETINE	PELLETIER
1819	STRYCHNINE	PELLETIER et CAVENTOU
1820	QUININE	PELLETIER et CAVENTOU
1820	CAFEINE	RUNGE
1826	DIGITOXINE	CLOETTA
1826	HORDENINE	LEGER
1832	CODEINE	ROBIQUET
1832	NARCEINE	PELLETIER
1832	GAIACOL	REICHENBACH
1833	QUINIDINE	HENRY et DELONDRE
1833	ATROPINE	GEIGER et HESSE
1835	THEBAINE	THIBOURMERY
1844	DIGITALINE	HOMOLLE et QUEVENNE
1848	PAPAVERINE	MERCK
1851	SPARTEINE	STENHOUSE
1857	COLCHICINE (amorphe)	OBERLIN
1859	COCAINE	NIEMANN
1862	ACONITINE	GROVES
1884	COLCHICINE (cristallisée)	HOUDE
1887	EPHEDRINE	YAMANGUCHI et NAGAI

C'est dans ce contexte que dans les grands centres (Lyon, Marseille, Paris), les activités hospitalières de pharmacie sont regroupées dans des Pharmacies Centrales.

La Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris voit le jour le 6 juin 1795 dans les locaux de l'Hôtel-Dieu puis dans celui des enfants trouvés sur proposition d'A.A. Parmentier afin de centraliser les activités d'approvisionnement et de fabrication des différents hôpitaux dans un souci d'économie et de régularité de la qualité des préparations réalisées. Cet Etablissement était au départ constitué principalement d'un Préparatoire et d'un Laboratoire.

Elle est transférée en 1812 quai de la Tournelle sur ordre de l'Empereur Napoléon I et va ainsi participer à des découvertes pharmaceutiques en développant d'une part des Laboratoires d'analyse et de synthèse organique et d'autre part un outil industriel de Production.

Cette recherche sera récompensée par la découverte du Chloroforme en 1831 par Eugène Soubeiran, alors Directeur de la Pharmacie Centrale, en traitant l'alcool éthylique par le « chlorure de chaux ». Il en rend compte dans une publication modestement intitulée « Recherches sur quelques combinaisons du chlore » qui paraît dans les Annales de Chimie et de Physique.

Cette découverte est attribuée également à Justus von Liebig, célèbre chimiste allemand, et à l'américain Samuel Guthrie. Si l'on s'en tient aux dates de publication des travaux de ces derniers, 1832, la priorité de la découverte revient à Soubeiran.

En fait, Soubeiran et Liebig se sont mépris tous deux sur la nature du produit qu'ils ont décrit, et c'est Jean Baptiste Dumas qui, plus tard, lui a donné le nom de chloroforme et en a décrit la constitution et les propriétés physico-chimiques.

En outre, le chloroforme s'altère rapidement à l'air en oxychlorure de carbone toxique. Jules Regnault, successeur de Soubeiran à la Pharmacie Centrale, proposa, après une étude complète des dérivés du méthane, la stabilisation du chloroforme par de faibles quantités d'alcool éthylique.

Synthèse du chloroforme

1) oxydation de l'éthanol



2) chloruration de l'acétaldéhyde en chloral



3) dédoublé de l'hydrate de chloral en chloroforme et formiate de calcium



L'intérêt médical du chloroforme apparaît lorsque le Docteur James Young Simpson d'Edimbourg l'utilise comme anesthésique obstétrical pour la première fois le 19 janvier 1847. Son succès définitif est acquis le 7 avril 1853, jour où John Snow l'administre à la Reine Victoria, qui met ainsi au monde sans douleur son quatrième enfant, le prince Léopold, et lance par là même la mode de « l'anesthésie à la Reine ».

L'isolement des principes actifs des plantes et l'obtention des premiers médicaments organiques de synthèse, dans lesquels les pharmaciens et les médecins hospitaliers ont pris une large place, allaient transformer considérablement la thérapeutique en donnant naissance à la chimiothérapie terme qui actuellement dans le langage courant est attribué à tort au seul traitement du cancer.

CHRONOLOGIE DE L'OBTENTION DES PREMIERS MEDICAMENTS ORGANIQUES DE SYNTHESE (D'après J. Marchand)

Date	Nom	Découvreur
1799	PROTOXYDE D'AZOTE	DAVY
1818	ETHER	FARADAY
1822	IODOFORME	SERULLAS
1831	CHLOROFORME	SOUBEIRAN, LIEBIG, GUTHRIE
1832	BROMOFORME	LOVIG
1844	NITRITE D'AMYLE	BALARD
1852	DERIVES AZOIQUES	ROUSSIN
1853	ACIDE ACETYL SALICYLIQUE (IMPURE)	GERHARDT
1860	UROTROPINE	BUTLEROW
1868	FORMOL	HOFMANN
1869	CHLORAL	LIEBIG, BYASSON
1871	PHENOLPHTALEINE	BAEYER
1879	TRINITRINE	MURREL
1880	PHENACETINE	DUISBERG
1883	ANTIPYRINE, PYRAMIDON	KNORR
1885	TERPINE	
1886	SALOL	
1888	SULFONAL	
1889	BROMURE D'ETHYLE	
1891	PIPERAZINE, BENZONAPHTOL	
1896	SALICYLATE DE METHYLE	
1899	ASPIRINE (PURE)	HOFFMANN
1902	P.A.S.	
1903	VERONAL	FISCHER, MERING
1904	STOVAINE	FOURNEAU
1905	ATOXIL	
1910	SALVARSAN	EHRlich
1920	STOVARISOL	FOURNEAU
1926	PAMAQUINE	
1926	MEPACRINE	
1926	CHLOROQUINE	

Cette nouvelle étape dans le développement de la thérapeutique nécessite le développement de Laboratoires d'analyses et d'essais afin d'identifier et de quantifier les principes actifs présents dans les nouvelles formes pharmaceutiques.

Forme	Inventeur	Date
PILULES	ROMAINS-ARABES	
	DESMARETS	1832
	VIEL	1848
CAPSULES MOLLES	MOTHES ET DUBLANC	1834
COMPRIMES	BROCKEDON	1840
	FEDIT	1900
GELULES	MURDOCH	1848
GRANULES	HOMOLLE ET QUEVENNE	1848
	ADRIAN	1888
CACHETS	GUILLERMOND	1853
	LIMOUSIN	1873
COLLYRES	EGYPTIENS - ARABES	
SOLUTES INJECTABLES	LAFARGUE	1838
	WOOD	1840
	LIMOUSIN	1886
	PASTEUR	1860/90
ONGUENTS - POMMADES	EGYPTIENS	
OVULES		
SUPPOSITOIRES	GRECS - EGYPTIENS	
SPARADRAPS	DEBUCHY ET CLOUET	1840
SERINGUES	PRAVAZ	1849

Au début du XX^{ème} siècle

Les préparations réalisées par la Pharmacie Centrale et les prescriptions hospitalières, manifesteront des écarts de plus en plus accentués avec celles fabriquées en ville, en raison de la différenciation des maladies traitées et de la spécialisation des services avec le développement de nouvelles disciplines comme la Réanimation, la Cancérologie et les techniques médicales spécialisées.

Albert Goris, alors Directeur de la Pharmacie Centrale des Hôpitaux, procède de 1926 à 1932 à une refonte complète de l'outil de production, restructuration des locaux, modernisation de l'outillage, extension des fabrications. Il fait construire le bâtiment baptisé plus tard « pavillon Soubeiran ». Il dira « j'ai trouvé, en assurant la reconstruction et la réorganisation de cet établissement, un champ élargi d'applications pratiques de la Pharmacie, car aux études théoriques sont venues s'ajouter les préoccupations d'ordre industriel complétant les recherches de laboratoire ». Il fait éditer un premier formulaire en 1932.

Il jette ainsi les bases du futur Etablissement Pharmaceutique des Hôpitaux de Paris qui verra le jour 70 ans plus tard.

Les besoins seront couverts d'une part par la fabrication de médicaments spécifiquement hospitaliers (solutions injectables de grand volume, solutions concentrées pour hémodialyse...) ainsi que du matériel pour les administrer, tubulures, gants, kits de soin (Dispositifs Médicaux) et d'autre part par l'approvisionnement des spécialités pharmaceutiques auprès des laboratoires pharmaceutiques.

La dernière période

La dernière période qui se poursuit actuellement correspond à une nouvelle orientation en termes de recherche. En effet, la fin du XX^{ème} siècle se caractérise par la mise sur le marché par les laboratoires pharmaceutiques privés de spécialités efficaces vis à vis de toutes les pathologies classiques nécessitant une thérapeutique.

CHRONOLOGIE D'APPARITION DES SPECIALITES PHARMACEUTIQUES QUI MARQUERENT L'HOPITAL

Date	Spécialités	Date	Spécialités
1921	LIPIODOL [®]	1962	METHYL-DOPA
1929	NEMBUTAL [®]	1963	VALIUM [®]
1933	INSULINE	1963	CLOFIBRATE
1934	NESDONAL [®]	1964	PROPRANOLOL
1940-44	PENICILLINE	1965	TOTAPEN [®]
1942-46	MOUTARDES à l'azote	1966	RIFAMPICINE-KEFLIN [®]
1943	P.A.S. GARDENAL [®]	1967	INTRALIPIDE [®] -GENTALLINE [®]
1944	GLUCOSE	1969	CLONIDINE
1946	CORTISONE	1970	STREPTASE [®]
1947	HEPARINATE de Na	1977	CIMETIDINE
	(1939 Découverte de la structure)	1983	CICLOSPORINE
1948	OESTRONE	1987	A.Z.T.
1948	METHOTREXATE	1988	CYMEVAN [®] -TRIFLUCAN [®] - EPREX [®] - OMEPRAZOLE- MIFEGYNE [®]
1950-54	STREPTOMYCINE	1989	PROLEUKIN [®] -NAVELBINE [®] DAKIN stabilisé [®]
1951	NOR ETHINDRONE	1990	RECORMON [®] -ZOPHREN [®]
1952	LARGAGTIL [®]	1991	FOSCAVIR [®] -NEUPOGEN [®] KYTRIL [®] -SURFEXO [®] -ZECLAR [®]
1953	RESERPINE	1992	VIDEX [®] -IMUKIN [®] - TAZOCILLINE [®] -CUROSURF [®]
1954	CELOCURINE [®]	1993	LEUCOMAX [®] -GRANOCYTE [®] TAXOL
1955	MEPROBAMATE	1994	HIVID-COGNEX-ZAGAM SURRANE
1956	FLUOTHANE [®]		
1957	TOFRANIL [®]		
1960	« pilule »		
1960	LIBRIUM [®]		

En revanche, l'émergence de maladies dites rares allait donner à l'hôpital la possibilité de mettre en avant ses capacités de recherche et de développement dans la fabrication de médicaments orphelins. L'AP-HP avait mis en place en effet dès 1990 une structure centralisée de recherche clinique (DRCD) afin de gérer les essais cliniques du CHU, et de la Pharmacie Centrale qui a réorienté sa recherche sur de nouveaux médicaments orphelins. Elle ouvrira en 1999, à l'initiative de son Directeur de l'époque, Martin HIRSCH, un Etablissement Pharmaceutique de droit commun avec comme double objectif, celui d'assurer une qualité irréprochable des préparations hospitalières fabriquées et de conduire à l'enregistrement les médicaments orphelins développés. Ces travaux ont été couronnés de succès. Plusieurs médicaments ont ainsi été développés et ont obtenu une autorisation de mise sur le marché en France mais aussi en Europe.

L'AP-HP s'est vue remettre en 2001 le prix de la recherche pharmaceutique en 2001 pour le Fomépizole, antidote de l'intoxication à l'éthylène glycol.

Elle a développé la 3,4 Diaminopyridine dans la maladie de Lambert Eaton qui a obtenu une AMM européenne en 2010.

Elle a été à l'initiative du développement de l'Orphacol indiqué dans certaines formes de déficits de synthèse des acides biliaires primaires et ainsi permis au laboratoire CTRS d'obtenir le prix de la recherche pharmaceutique en 2014.

L'histoire continue

Docteur Dominique PRADEAU
Pharmacien des Hôpitaux
Membre de l'Académie nationale de Pharmacie

Éléments de bibliographie

- Cinq siècles de Pharmacie Hospitalière, 1495-1995.
F. Chast, et P. Julien, Editions Hervas, 1995.
- La Pharmacie Hospitalière dans les Hôpitaux de Paris.
A. Dauphin, D. Pradeau et O. Lafont, Editions Boehringer Ingelheim, 1995.
- Traité de Pharmacie Théorique et Pratique.
E. Soubeiran, Edition Masson et Fils, 6^{ème} édition, 1863.
- Les solutés de perfusion.
Ch. Giraud et D. Adam
Edition Arnette, 1998.
- Code Pharmaceutique à l'usage des hospices civils, des secours à domicile, des infirmeries,
des maisons d'arrêt.
A. A. Parmentier, Edition Méquignon, Paris, 1807.
- Tables de corrections alcoométriques ou de richesse en alcool des liquides spiritueux.
Dujardin et Salleron, Edition Dujardin, 1930.
- Nomenclature des Produits Médicamenteux délivrés par la Pharmacie Centrale des
Hôpitaux et Hospices Civils.
Edition Ecole d'Alembert, 1932.
- Manipulations de Physique.
H. Buignet, Edition JB Baillière & fils, 1877.
- Codex (Pharmacopée française), Tome I et II, 6^{ème} édition, Edition Oberthur, Rennes, 1937.

