

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 24 juin 2019  
Par M. Pierre - Luc Gellens né le 14 octobre 1993**

---

**« Étude comparative des utilisations antiques et modernes des remèdes  
cités dans les Compositiones de Scribonius Largus »**

---

**Membres du jury :**

**Président :**

Professeur Thierry Hennebelle, professeur de pharmacognosie à la faculté de pharmacie de l'Université de Lille.

**Directeur, conseiller de thèse et assesseur :**

Docteur Hélène Lehmann, maître de conférences en droit pharmaceutique et de la santé à la faculté de pharmacie de l'Université de Lille.

**Membres extérieurs :**

- Professeur Yves Lehmann, professeur émérite en langue et littérature latines à l'Université de Strasbourg
- Monsieur Jean-Michel Wargnez, pharmacien titulaire d'officine à Dunkerque



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**





## Faculté de Pharmacie de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

### Université de Lille

|   |                        |
|---|------------------------|
| Président :                                 | Jean-Christophe CAMART |
| Premier Vice-président :                    | Damien CUNY            |
| Vice-présidente Formation :                 | Lynne FRANJIÉ          |
| Vice-président Recherche :                  | Lionel MONTAGNE        |
| Vice-président Relations Internationales :  | François-Olivier SEYS  |
| Directeur Général des Services :            | Pierre-Marie ROBERT    |
| Directrice Générale des Services Adjointe : | Marie-Dominique SAVINA |

### Faculté de Pharmacie

|   |                   |
|---|-------------------|
| Doyen :   | Bertrand DÉCAUDIN |
| Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :  | Patricia MELNYK   |
| Assesseur aux Relations Internationales :                                       | Philippe CHAVATTE |
| Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel : | Thomas MORGENROTH |
| Assesseur à la Pédagogie :  | Benjamin BERTIN   |
| Assesseur à la Scolarité :  | Christophe BOCHU  |
| Responsable des Services :  | Cyrille PORTA     |

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

| Civ. | NOM          | Prénom    | Laboratoire         |
|------|--------------|-----------|---------------------|
| Mme  | ALLORGE      | Delphine  | Toxicologie         |
| M.   | BROUSSEAU    | Thierry   | Biochimie           |
| M.   | DÉCAUDIN     | Bertrand  | Pharmacie Galénique |
| M.   | DEPREUX      | Patrick   | ICPAL               |
| M.   | DINE         | Thierry   | Pharmacie clinique  |
| Mme  | DUPONT-PRADO | Annabelle | Hématologie         |
| M.   | GRESSIER     | Bernard   | Pharmacologie       |
| M.   | LUYCKX       | Michel    | Pharmacie clinique  |
| M.   | ODOU         | Pascal    | Pharmacie Galénique |
| M.   | STAELS       | Bart      | Biologie Cellulaire |

## Liste des Professeurs des Universités

| Civ. | NOM                | Prénom          | Laboratoire                        |
|------|--------------------|-----------------|------------------------------------|
| M.   | ALIOUAT            | EI Moukhtar     | Parasitologie                      |
| Mme  | AZAROUAL           | Nathalie        | Physique                           |
| M.   | BERTHELOT          | Pascal          | Onco et Neurochimie                |
| M.   | CAZIN              | Jean-Louis      | Pharmacologie – Pharmacie clinique |
| M.   | CHAVATTE           | Philippe        | ICPAL                              |
| M.   | COURTECUISSÉ       | Régis           | Sciences végétales et fongiques    |
| M.   | CUNY               | Damien          | Sciences végétales et fongiques    |
| Mme  | DELBAERE           | Stéphanie       | Physique                           |
| M.   | DEPREZ             | Benoît          | Lab. de Médicaments et Molécules   |
| Mme  | DEPREZ             | Rebecca         | Lab. de Médicaments et Molécules   |
| M.   | DUPONT             | Frédéric        | Sciences végétales et fongiques    |
| M.   | DURIEZ             | Patrick         | Physiologie                        |
| M.   | FOLIGNE            | Benoît          | Bactériologie                      |
| M.   | GARÇON             | Guillaume       | Toxicologie                        |
| Mme  | GAYOT              | Anne            | Pharmacotechnie Industrielle       |
| M.   | GOOSSENS           | Jean François   | Chimie Analytique                  |
| M.   | HENNEBELLE         | Thierry         | Pharmacognosie                     |
| M.   | LEMDANI            | Mohamed         | Biomathématiques                   |
| Mme  | LESTAVEL           | Sophie          | Biologie Cellulaire                |
| M.   | LUC                | Gerald          | Physiologie                        |
| Mme  | MELNYK             | Patricia        | Onco et Neurochimie                |
| M.   | MILLET             | Régis           | ICPAL                              |
| Mme  | MUHR – TAILLEUX    | Anne            | Biochimie                          |
| Mme  | PAUMELLE-LESTRELIN | Réjane          | Biologie Cellulaire                |
| Mme  | PERROY             | Anne Catherine  | Législation                        |
| Mme  | ROMOND             | Marie Bénédicte | Bactériologie                      |
| Mme  | SAHPAZ             | Sevser          | Pharmacognosie                     |
| M.   | SERGHÉRAERT        | Eric            | Législation                        |
| Mme  | SIEPMANN           | Florence        | Pharmacotechnie Industrielle       |
| M.   | SIEPMANN           | Juergen         | Pharmacotechnie Industrielle       |
| M.   | WILLAND            | Nicolas         | Lab. de Médicaments et Molécules   |

## Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

| Civ. | NOM      | Prénom          | Laboratoire         |
|------|----------|-----------------|---------------------|
| Mme  | BALDUYCK | Malika          | Biochimie           |
| Mme  | GARAT    | Anne            | Toxicologie         |
| Mme  | GOFFARD  | Anne            | Bactériologie       |
| M.   | LANNOY   | Damien          | Pharmacie Galénique |
| Mme  | ODOU     | Marie Françoise | Bactériologie       |
| M.   | SIMON    | Nicolas         | Pharmacie Galénique |

## Liste des Maîtres de Conférences

| Civ. | NOM       | Prénom       | Laboratoire   |
|------|-----------|--------------|---------------|
| Mme  | ALIOUAT   | Cécile Marie | Parasitologie |
| M.   | ANTHERIEU | Sébastien    | Toxicologie   |

|     |                  |                  |                                  |
|-----|------------------|------------------|----------------------------------|
| Mme | AUMERCIER        | Pierrette        | Biochimie                        |
| Mme | BANTUBUNGI       | Kadiombo         | Biologie cellulaire              |
| Mme | BARTHELEMY       | Christine        | Pharmacie Galénique              |
| Mme | BEHRA            | Josette          | Bactériologie                    |
| M   | BELARBI          | Karim            | Pharmacologie                    |
| M.  | BERTHET          | Jérôme           | Physique                         |
| M.  | BERTIN           | Benjamin         | Immunologie                      |
| M.  | BLANCHEMAIN      | Nicolas          | Pharmacotechnie industrielle     |
| M.  | BOCHU            | Christophe       | Physique                         |
| M.  | BORDAGE          | Simon            | Pharmacognosie                   |
| M.  | BOSC             | Damien           | Lab. de Médicaments et Molécules |
| M.  | BRIAND           | Olivier          | Biochimie                        |
| M.  | CARNOY           | Christophe       | Immunologie                      |
| Mme | CARON            | Sandrine         | Biologie cellulaire              |
| Mme | CHABÉ            | Magali           | Parasitologie                    |
| Mme | CHARTON          | Julie            | Lab. de Médicaments et Molécules |
| M   | CHEVALIER        | Dany             | Toxicologie                      |
| M.  | COCHELARD        | Dominique        | Biomathématiques                 |
| Mme | DANEL            | Cécile           | Chimie Analytique                |
| Mme | DEMANCHE         | Christine        | Parasitologie                    |
| Mme | DEMARQUILLY      | Catherine        | Biomathématiques                 |
| M.  | DHIFLI           | Wajdi            | Biomathématiques                 |
| Mme | DUMONT           | Julie            | Biologie cellulaire              |
| Mme | DUTOUT-AGOURIDAS | Laurence         | Onco et Neurochimie              |
| M.  | EL BAKALI        | Jamal            | Onco et Neurochimie              |
| M.  | FARCE            | Amaury           | ICPAL                            |
| Mme | FLIPO            | Marion           | Lab. de Médicaments et Molécules |
| Mme | FOULON           | Catherine        | Chimie Analytique                |
| M.  | FURMAN           | Christophe       | ICPAL                            |
| Mme | GENAY            | Stéphanie        | Pharmacie Galénique              |
| M.  | GERVOIS          | Philippe         | Biochimie                        |
| Mme | GOOSSENS         | Laurence         | ICPAL                            |
| Mme | GRAVE            | Béatrice         | Toxicologie                      |
| Mme | GROSS            | Barbara          | Biochimie                        |
| M.  | HAMONIER         | Julien           | Biomathématiques                 |
| Mme | HAMOUDI          | Chérifa Mounira  | Pharmacotechnie industrielle     |
| Mme | HANNOTHIAUX      | Marie-Hélène     | Toxicologie                      |
| Mme | HELLEBOID        | Audrey           | Physiologie                      |
| M.  | HERMANN          | Emmanuel         | Immunologie                      |
| M.  | KAMBIA           | Kpakpaga Nicolas | Pharmacologie                    |
| M.  | KARROUT          | Youness          | Pharmacotechnie Industrielle     |
| Mme | LALLOYER         | Fanny            | Biochimie                        |
| M.  | LEBEGUE          | Nicolas          | Onco et Neurochimie              |
| Mme | LECOEUR          | Marie            | Chimie Analytique                |
| Mme | LEHMANN          | Hélène           | Législation                      |
| Mme | LELEU-CHAVAIN    | Natascha         | ICPAL                            |
| Mme | LIPKA            | Emmanuelle       | Chimie Analytique                |
| Mme | MARTIN           | Françoise        | Physiologie                      |
| M.  | MOREAU           | Pierre Arthur    | Sciences végétales et fongiques  |
| M.  | MORGENROTH       | Thomas           | Législation                      |
| Mme | MUSCHERT         | Susanne          | Pharmacotechnie industrielle     |
| Mme | NIKASINOVIC      | Lydia            | Toxicologie                      |
| Mme | PINÇON           | Claire           | Biomathématiques                 |
| M.  | PIVA             | Frank            | Biochimie                        |

|     |            |           |                                  |
|-----|------------|-----------|----------------------------------|
| Mme | PLATEL     | Anne      | Toxicologie                      |
| M.  | POURCET    | Benoît    | Biochimie                        |
| M.  | RAVAUX     | Pierre    | Biomathématiques                 |
| Mme | RAVEZ      | Séverine  | Onco et Neurochimie              |
| Mme | RIVIERE    | Céline    | Pharmacognosie                   |
| Mme | ROGER      | Nadine    | Immunologie                      |
| M.  | ROUMY      | Vincent   | Pharmacognosie                   |
| Mme | SEBTI      | Yasmine   | Biochimie                        |
| Mme | SINGER     | Elisabeth | Bactériologie                    |
| Mme | STANDAERT  | Annie     | Parasitologie                    |
| M.  | TAGZIRT    | Madjid    | Hématologie                      |
| M.  | VILLEMAGNE | Baptiste  | Lab. de Médicaments et Molécules |
| M.  | WELTI      | Stéphane  | Sciences végétales et fongiques  |
| M.  | YOUS       | Saïd      | Onco et Neurochimie              |
| M.  | ZITOUNI    | Djamel    | Biomathématiques                 |

### Professeurs Certifiés

| Civ. | NOM      | Prénom    | Laboratoire |
|------|----------|-----------|-------------|
| M.   | HUGES    | Dominique | Anglais     |
| Mlle | FAUQUANT | Soline    | Anglais     |
| M.   | OSTYN    | Gaël      | Anglais     |

### Professeur Associé - mi-temps

| Civ. | NOM      | Prénom     | Laboratoire                      |
|------|----------|------------|----------------------------------|
| M.   | DAO PHAN | Hai Pascal | Lab. Médicaments et Molécules    |
| M.   | DHANANI  | Alban      | Droit et Economie Pharmaceutique |

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

| Civ. | NOM       | Prénom     | Laboratoire                      |
|------|-----------|------------|----------------------------------|
| M.   | BRICOTEAU | Didier     | Biomathématiques                 |
| Mme  | CUCCHI    | Malgorzata | Biomathématiques                 |
| M.   | FRIMAT    | Bruno      | Pharmacie Clinique               |
| M.   | GILLOT    | François   | Droit et Economie pharmaceutique |
| M.   | MASCAUT   | Daniel     | Pharmacie Clinique               |
| M.   | ZANETTI   | Sébastien  | Biomathématiques                 |
| M.   | BRICOTEAU | Didier     | Biomathématiques                 |

I.

### AHU

| Civ. | NOM     | Prénom  | Laboratoire  |
|------|---------|---------|--------------|
| Mme  | DEMARET | Julie   | Immunologie  |
| Mme  | HENRY   | Héloïse | Biopharmacie |
| Mme  | MASSE   | Morgane | Biopharmacie |

## **Remerciements**

« *Le fruit le plus agréable et le plus utile au monde est la reconnaissance* » - Ménandre

Je tiens tout d'abord à remercier Madame le Docteur Hélène Lehmann pour son écoute et sa disponibilité. Elle parvint à canaliser mon foisonnant intérêt pour l'Antiquité vers le recueil *Compositiones* de Scribonius Largus.

Mes remerciements s'adressent également à Monsieur le Professeur Thierry Hennebelle qui me fait l'honneur de présider mon jury de soutenance.

Je tiens à témoigner en outre ma gratitude à Monsieur le Professeur Yves Lehmann pour les éléments sur la vie et l'œuvre de Scribonius Largus qu'il m'a apportés dans le cadre de son cours d'Histoire de la Pharmacie, ainsi que pour sa participation à ce jury.

Je voudrais enfin remercier Monsieur Jean-Michel Wargnez pour sa grande pédagogie et son attention de chaque instant durant mes stages officinaux, ainsi que pour sa participation à ce jury. Cette expérience professionnelle à ses côtés aura constitué le socle de ma future vie professionnelle.

Je tiens également à témoigner toute ma reconnaissance à l'ensemble de l'équipe de la pharmacie Wargnez à Dunkerque : Florie, Isabelle, Virginie, Isabelle et Monique pour ces mois de travail dans la bonne humeur.

Un grand merci également à tous les professionnels de santé que j'ai pu rencontrer durant mes stages tant officinaux qu'hospitaliers. Je pense tout particulièrement à l'équipe de la pharmacie Tilloy à Watten, ainsi qu'à celle de la pharmacie du Moufia à Saint-Denis de la Réunion, sans oublier les pharmaciens et préparateurs de la Clinique Sainte-Clothilde à Saint-Denis de la Réunion.

Ma reconnaissance s'adresse également à l'ensemble des enseignants-chercheurs de la faculté de pharmacie de l'Université de Lille qui ont contribué à ma formation théorique de futur pharmacien.

Je remercie mes parents pour leur soutien permanent depuis le début de mes études.

Un grand merci à ma grand-mère pour son regard bienveillant sur ces années d'études et une pensée sincère pour mes autres grands-parents qui auraient été heureux de cet aboutissement.

A mes amis de la première heure et à ceux qui changèrent ma vie durant ces études :

Olivier, Maxime, Ambroise, Grégoire, Léo, Franzi, Clémence, Alexandre, Romain, Victor, Marion, Étienne, Mélissa, Kevin, Sana, Pauline, Marion, Mathis, Dany, Fanny.



# Sommaire

|   |    |
|---|----|
| I.Contexte historique et vie de l'auteur.....                                     | 17 |
| A.Contexte historique .....   | 17 |
| 1)Le monde médical antique (35).....  | 17 |
| 2)Le pharmacien antique (1) (6) (7) (35).....                                     | 17 |
| B.Les sectes médicales antiques (5) (6) (35) (58) (68).....                       | 18 |
| 1)Les méthodistes.....  | 18 |
| 2)Les empiristes.....   | 19 |
| 3)Les dogmatistes .....   | 20 |
| 4)Les pneumatistes.....   | 20 |
| C.La pensée médicale de l'époque.....   | 21 |
| 1)La théorie des humeurs (36) (37) (66).....                                      | 21 |
| 2)La théorie des signatures et le soin par la similitude (1).....                 | 22 |
| D.Scribonius Largus et son œuvre.....   | 23 |
| 1)Les origines de l'auteur (1).....   | 23 |
| 2)Ses relations et sa carrière (1).....   | 24 |
| II.Présentation du recueil (1).....   | 27 |
| A.L'épître dédicatoire ou préface de l'ouvrage (1).....                           | 28 |
| 1)L'utilisation des médicaments (1) (5).....                                      | 28 |
| 2)La secte médicale de l'auteur (1).....  | 30 |
| 3)L'appât du gain (1) (5).....  | 31 |
| 4)Une morale médicale moderne (1) (5).....  | 32 |
| 5)Dédicace à Calliste (1).....  | 34 |
| 6)Le public du recueil (1).....   | 34 |
| B.Les sources de Scribonius Largus.....   | 35 |
| 1)Les origines des Compositions (1).....  | 35 |
| 2)Une pharmacopée populaire (1).....  | 36 |
| C.Les Compositions.....   | 36 |
| 1)Présentation (1).....   | 36 |
| 2)Caractéristiques des traitements du recueil (1) (5).....                        | 38 |
| 3)Aspect magique de certaines préparations (1).....                               | 39 |
| III.Substances actives utilisées dans les Compositions.....                       | 41 |
| A.Le saule ( <i>Salix alba</i> L.).....   | 41 |
| 1)Présentation et composition (27).....   | 41 |
| 2)L'histoire de l'aspirine (6).....   | 43 |
| 3)Mécanisme d'action de l'acide acétylsalicylique (4) (38) (39).....              | 44 |
| 4)Utilisation des extraits de saule et de l'aspirine (4) (27) (40) (41) (42)..... | 45 |
| B.L'opium et le pavot somnifère ( <i>Papaver somniferum</i> L.).....              | 47 |
| 1)Présentation (2) (3) (27).....  | 47 |
| 2)Composition de l'opium (2) (3) (27).....  | 48 |
| a)Les dérivés du phénanthrène.....  | 48 |
| b)Les dérivés de la benzyloquinoléine. ....                                       | 49 |
| 3)Une plante mythologique (8) (27) (64).....                                      | 49 |
| a)« Calme toute colère et fait oublier toute douleur »(9) (10).....               | 50 |
| b)Tomber dans les bras de Morphée.....  | 52 |
| c)Calmer les souffrances.....   | 53 |
| 4)Le pavot et ses dérivés chez Scribonius Largus (1).....                         | 53 |
| a)Atteintes respiratoires.....  | 54 |
| b)De multiples indications.....   | 55 |
| 5)La morphine (8).....  | 56 |
| a)Historique.....   | 56 |

|  |    |
|--|----|
| b)Effet de la morphine et mécanisme d'action (8) (27).....                             | 57 |
| i)Le système nerveux central (8) (27).....   | 58 |
| ii)Effets périphériques (8).....   | 59 |
| c)Usage thérapeutique moderne .....  | 60 |
| i)L'opium (27).....  | 60 |
| ii)La morphine (4) (27).....   | 61 |
| d)Un autre usage (15) (16).....  | 61 |
| 6)L'héroïne (8).....   | 62 |
| 7)La codéine .....   | 64 |
| a)Propriétés (8) (27).....   | 64 |
| b)Usage thérapeutique (27).....  | 65 |
| i)Indications.....   | 65 |
| ii)Effets indésirables et contre-indications.....                                      | 65 |
| c)Usage détourné (59) (60).....  | 65 |
| 8)La buprénorphine (27).....   | 66 |
| a)Propriétés.....  | 66 |
| b)Indications.....   | 66 |
| 9)L' apomorphine (27).....   | 67 |
| a)Propriétés .....   | 67 |
| b)Indications.....   | 67 |
| C.Le safran ( <i>Crocus sativus</i> L.) .....  | 68 |
| 1)Présentation (17) (27).....  | 68 |
| 2)Propriétés du safran.....  | 69 |
| a)Propriétés antidépressives (18) (27).....  | 69 |
| b)Propriétés anxiolytiques (20).....   | 70 |
| c)Autres propriétés (20).....  | 70 |
| d)La diméthyl-crocétine et ses propriétés antitumorales (17) (19).....                 | 70 |
| 3)Utilisations antiques (1).....   | 71 |
| a)Les maux de tête.....  | 71 |
| b)Les affections oculaires .....   | 72 |
| c)Les autres utilisations du safran.....   | 72 |
| 4)Utilisations actuelles (1) (17) (20) (27) (67).....                                  | 73 |
| D.L'ail cultivé ( <i>Allium sativum</i> L.).....                                       | 74 |
| 1)Présentation et composition (2) (27).....  | 74 |
| 2)Propriétés d' <i>Allium sativum</i> L. (21) (22) (26) (27) (53) (55).....            | 75 |
| 3)Utilisation de l'ail par Scribonius (1) (53) (54).....                               | 77 |
| 4)Utilisation thérapeutique actuelle et conseil à l'officine (27).....                 | 78 |
| E.La rue fétide ( <i>Ruta graveolens</i> L.).....                                      | 78 |
| 1)Présentation et caractéristiques (28).....   | 78 |
| 2)Utilisation des dérivés de la rue fétide (4) (27) (44) (45) (46) (47) (48) (49)..... | 79 |
| a)Propriété abortive.....  | 79 |
| b)Le rutoside.....   | 79 |
| c)La PUVA-thérapie (4) (28) (50) (51) (52).....  | 80 |
| 3)La rue fétide chez Scribonius Largus. (1).....                                       | 81 |
| F.Les renoncules ( <i>Ranunculus</i> sp. L .).....                                     | 81 |
| 1)Présentation (28).....   | 81 |
| 2)La ranunculine (28).....   | 82 |
| G.Le pompholyx.....  | 82 |
| 1)Présentation (1).....  | 82 |
| 2)Utilisation de l'oxyde de zinc (2) (4).....  | 83 |
| H.Le poisson torpille. (1) (11) (12) (13) (14).....                                    | 83 |

|  |     |
|--|-----|
| 1)Une pratique antique.....  | 83  |
| 2)L'électricité en thérapeutique .....                               | 84  |
| IV.Intoxications et antidotes.....                                   | 87  |
| A.La ciguë ( <i>Conium maculatum</i> L.) .....                       | 87  |
| 1)La ciguë chez Scribonius Largus (1).....                           | 87  |
| 2)Description et composition (2) (28) (29).....                      | 88  |
| 3)L'intoxication (2) (24) (28).....                                  | 89  |
| 4)Une intoxication célèbre (24) (25) (28) (61).....                  | 90  |
| B.La jusquiame noire ( <i>Hyoscyamus niger</i> L.).....              | 92  |
| 1)Présentation (28) (32) (62) (63).....                              | 92  |
| 2)Description et caractéristiques (28).....                          | 93  |
| 3)L'intoxication (28) (33).....                                      | 94  |
| 4)Traitements de l'intoxication et connaissances actuelles (28)..... | 95  |
| a)L'hyoscyamine et l'atropine (27).....                              | 96  |
| b)La scopolamine (4) (27) (28).....                                  | 98  |
| 5)Description antique (1) (34).....                                  | 99  |
| C.L'aconit ( <i>Aconitum napellus</i> L.).....                       | 100 |
| 1)Présentation (1).....  | 100 |
| 2)Description et caractéristiques (28).....                          | 100 |
| 3)L'intoxication (1) (28) (30) (31).....                             | 101 |
| 4)Traitement et utilisation actuelle (28).....                       | 103 |
| 5)Description antique et discussions (1).....                        | 104 |
| a)Symptômes.....   | 104 |
| b)Traitements (1).....   | 104 |
| V.Les prémices d'une pharmacie (56) (57).....                        | 107 |



# Introduction

Depuis la nuit des temps l'Homme a toujours eu besoin de trouver des solutions pour soulager ses maux. La vie laisse des traces sur les corps et les pathologies multiples et variées frappent aveuglement les populations. L'Homme a utilisé ce qui l'entourait pour concevoir ses remèdes ; aussi bien les mondes végétal qu'animal ou encore minéral. Les origines d'une formalisation de ces remèdes se perdent dans les âges les plus anciens où les Mésopotamiens avaient déjà répertorié différents remèdes dès la fin du III<sup>e</sup> millénaire avant notre ère. Puis les Égyptiens, plus de 1500 ans avant J.-C., avaient composé une pharmacopée de plus de sept cent substances médicinales. De nombreuses civilisations de par le monde développèrent leur façon de soigner. Le monde grec montra une forte influence sur les descendants romains. (35)

Pour explorer le monde médical romain, nous allons utiliser comme base l'ouvrage de Scribonius Largus, *Compositiones*, qui a été commenté et traduit par Joëlle Jouanna-Bouchet. Ce recueil nous servira de point de départ pour digresser sur divers composés utilisés par Scribonius Largus et qui ont conduit à des utilisations modernes, à de grandes découvertes médicales ou qui posséderaient des propriétés prometteuses. Nous évaluerons aussi l'utilisation de ces composés par Scribonius et plus largement à l'époque romaine.

Nous allons étudier ici ce réceptaire de Scribonius Largus. Les réceptaires sont des recueils modestes, ordonnés, en principe, selon les affections définies dans un certain ordre, *a capite ad calcem*, c'est-à-dire de la tête au talon (6). Nous sommes bien ici en présence de ce type de recueil. Cette classification ne permet pas d'inclure toutes les maladies. On remarque que certaines sont donc énoncées pêle-mêle ce qui peut donner une sensation de désordre. Les compositions peuvent comporter un nom d'auteur dans un réceptaire, pour les autres elles sont souvent constituées de quelques composés seulement, la plupart du temps issus de la pharmacopée locale. La rédaction est empirique et l'auteur donne souvent son avis sur les remèdes qu'il mentionne.

Ces remèdes sont composés de divers produits issus du monde végétal en majorité mais aussi des règnes animal et minéral. Nous allons nous intéresser à certains de

ces composants qui auront été sélectionnés pour leurs intérêts dans la thérapeutique antique et moderne. Nous verrons l'évolution de leurs utilisations au fil des siècles et parfois les découvertes qui sont liées à ces composants. Une partie traitera des poisons et des antidotes proposés par Scribonius et ceux employés de nos jours.

*Les mots marqués d'un « \* » sont explicités dans le lexique.*

# I. Contexte historique et vie de l'auteur

## A. Contexte historique

### 1) Le monde médical antique (35)

L'origine de la profession pharmaceutique se retrouve en partie dans la Grèce Antique. Hippocrate développa vers le V<sup>e</sup> siècle avant J.-C., une médecine fondée sur l'observation clinique. Le *Corpus hippocraticum* compilé après sa mort, présente déjà de nombreuses préparations médicamenteuses faisant appel à des ingrédients issus des trois règnes. Alexandrie, conquis par les Grecs devint un centre du savoir au IV<sup>e</sup> siècle avant notre ère, notamment pour l'art médico-pharmaceutique.

Le développement des écoles de pensées à Alexandrie et la mise en place de nouveaux traitements inspira au II<sup>e</sup> siècle avant J.-C. Nicandre dans la rédaction de deux poèmes : *Thériaka* qui décrit des médicaments à usage interne pour lutter contre des morsures animales et l'*Alexipharmaka* qui constituera une référence pour lutter contre les intoxications notamment pour Scribonius Largus.

Au I<sup>e</sup> siècle après J.-C., Aulus Cornelius Celsus dit Celse décrivit pour la première fois, la division en trois branches de la médecine qui se transmettra dans le monde romain : les maladies curables par la diététique, la pharmaceutique ou médecine médicamenteuse et la chirurgie avec l'utilisation du fer et du feu. Rome devint par la suite un centre d'attraction majeur pour le monde médical où des médecins grecs s'installèrent comme Asclépiade de Bithynie. Ils apportèrent avec eux les principes hippocratiques.

### 2) Le pharmacien antique (1) (6) (7) (35)

Celse, dans le *De medicina* fait la distinction entre les différents pratiquants de la pharmaceutique (*pharmaceutes*). Il identifie les marchands qui vendent des médicaments tout préparés (*pharmacopoles*), les pileurs de drogues (*pharmaceutribes*), les marchands de plantes communes (*herbarii*) et les droguistes (*seplasiarii*).

A l'époque romaine, les successeurs de cet héritage grec, les *pharmacopolae* perdirent de leur superbe. Le *pharmacopola* est un terme assez générique qui peut désigner des pharmaciens, des droguistes, des épiciers ou encore des parfumeurs.

Le *pharmacopola* vend des substances qui entreront dans la composition de certains médicaments et il réalise aussi des préparations à la demande des médecins. Les *pharmacopolae* peuvent aussi préparer par eux-mêmes des préparations dangereuses et ils ont la réputation de ne pas hésiter à éliminer des clients contre une forte somme d'argent.

Ils sont alors très mal considérés devant certaines de leurs pratiques. Ainsi, le titre de « *pharmacopole* », qui était respecté en Grèce, fut rejeté par les marchands de Rome qui ne voulaient être assimilés ni à des mendiants, ni des bouffons.

Dans la littérature de l'époque, ainsi que dans le recueil de Scribonius, on peut voir une opposition entre les *medici* et les *pharmacopolae*. L'auteur aura plutôt tendance à défendre le médecin qu'il définit comme étant toujours du côté du malade et qui ne veut que son bien. Cependant, le médecin n'est pas toujours aussi vertueux que le dit Scribonius, mais la méprise du *pharmacopola* permet d'asseoir le statut de *medicus* que défend l'auteur.

## **B. Les sectes médicales antiques (5) (6) (35) (58) (68)**

Les sectes médicales étaient dans la Rome antique des écoles de pensée qui véhiculaient un enseignement médical. Le terme secte, comme il est employé ici, doit être dépourvu de toute connotation péjorative, puisque le sens que l'on utilise ici est plus proche du mot école employé de nos jours. Les siècles entourant le début de notre ère furent marqués par une discorde entre ces différents groupes de pensées. Ces sectes médicales s'opposaient sur les principes philosophiques de leurs enseignements. Ce qui aboutit à des divergences au niveau de leurs approches de la physiologie et de la thérapeutique. Ces sectes ont leur importance dans l'histoire de la pharmacie devant leurs méthodes curatives parfois très différentes.

A l'époque de Scribonius, on peut distinguer trois principales sectes médicales : les méthodistes, les empiristes et les dogmatistes.

### 1) Les méthodistes

Elle vit le jour sous l'impulsion de Thémison de Laodicée. Le plus célèbre des méthodistes fut Soranos d'Ephèse.

Malgré sa grande popularité à l'époque, il s'agit de la secte qui passa le moins à la

postérité, probablement en raison de certaines réactions négatives qu'elle a suscitées et qui ont quelque peu occulté ses enseignements.

Pour les méthodistes, traiter une maladie ne repose que sur la connaissance des effets de cette dernière. Ils ne cherchent pas à connaître les causes des maladies. Quant à l'expérience, elle est, pour eux, inutile tout comme l'étude de l'anatomie ou de la physiologie. Les états pathologiques sont divisés en trois groupes reposant sur l'examen des excréments du malade. Nous aurons donc des maladies provoquant des « resserrements » qui s'opposeront à des pathologies provoquant un « relâchement », et les maladies intermédiaires seront appelées « mixtes ». Les médicaments sont utilisés selon ce principe : contre une pathologie à effet relâchant, on utilisera un médicament à effet resserrant et inversement. Il s'agit d'une sorte de principe « *contraria contrariis curantur* » : les contraires se guérissent par les contraires.

Les méthodistes s'intéressent aussi à d'autres facteurs pouvant influencer la pathologie du malade comme le moment d'apparition de la maladie, son caractère aigu ou chronique, ou encore la psychologie du malade. Les méthodistes rejetaient les deux autres écoles de pensées que nous verrons plus loin qui sont les empiristes et les dogmatistes. Cette doctrine inspira la thérapeutique jusqu'au Haut-Moyen-Age.

## 2) Les empiristes

L'école empirique est une secte médicale dont la doctrine repose sur l'utilisation principale de l'expérience. Elle aurait été fondée par Philinos de Cos au III<sup>e</sup> siècle avant J.-C. ou par Sérapion d'Alexandrie vers 250 avant J.-C. Mais Galien désigne Acron d'Alexandrie comme le fondateur de cette secte dans l'un de ses textes. Malgré ces tergiversations sur l'origine de ce mouvement, la doctrine empirique est bien connue de Galien qui la résume assez facilement : « *Les empiristes disent que tout est découvert par l'expérience* » et que la médecine empirique repose sur « *l'observation* » et le « *passage au semblable* ». En d'autres termes, l'empiriste observe le malade et utilise sa mémoire pour retrouver des cas semblables qu'il a observés par le passé et appliquer la thérapeutique qu'il a déjà vue réussir. Ils admettent ainsi « *le passage du semblable au semblable* » et ils pratiquent l'analogie entre des maladies et des remèdes. Pour eux, seules les « *choses apparentes* » existent. Ils ne considèrent pas le recours à la raison comme utile puisqu'ils ne

considèrent pas qu'elle permet de découvrir les « causes cachées » des maladies. C'est en ce nommant ainsi et en s'opposant à la médecine hippocratique, que les empiristes ont officialisé le nom de leur opposant, les dogmatistes, qui ne se sont jamais eux-mêmes donné ce nom.

### 3) Les dogmatistes

La naissance des dogmatistes est imputée à Hérophile à Alexandrie.

Ce terme a d'abord été utilisé en philosophie puis a été introduit par Dioscoride\* et Galien pour désigner cette école de pensée médicale. La doctrine de cette secte médicale repose sur l'utilisation du raisonnement plutôt que de l'expérience, à l'inverse des empiristes.

Galien nous parle des dogmatistes dans son ouvrage *Des Sectes* et en donne la définition suivante :

*« la voie qui y va par la raison prescrit de connaître complètement la nature du corps que l'on entreprend de soigner, ainsi que les vertus de toutes les causes par lesquelles le corps, qui y est quotidiennement soumis, devient plus sain ou malade qu'il n'était »*. Il ajoute aussi que le dogmatiste *« doit être capable de comparer les vertus des médicaments, et d'établir rationnellement par quelle espèce de cause la drogue proposée qui a telle propriété produit naturellement tel effet déterminé »*.

Les dogmatistes encouragent donc la connaissance du corps humain. Ils prônent l'étude de l'anatomie avec des recours à la dissection ainsi que l'étude de la physiologie.

En résumé, les méthodes des dogmatistes reposent sur le raisonnement et la recherche des causes cachées des maladies et de l'action des remèdes. Leurs pratiques se rapprocheraient d'un comportement scientifique au sens moderne du terme.

### 4) Les pneumatistes

Cette secte tire son nom de l'élément constitutif que ses adeptes considéraient comme une particule unique constitutive du monde et du corps humain : le *pneuma*. Il s'agit, selon eux, du grand principe de vie et de santé. L'état du *pneuma* ne serait pas visible, il faudrait un raisonnement pour le saisir. Les pneumatistes observeraient ce *pneuma* dans le corps humain grâce au pouls qu'ils décrivent assez précisément.

Ils ont un désir de conciliation. Ils autorisent les rapports avec d'autres sectes et s'intéressent aux écrits des penseurs antérieurs et contemporains. Ils sont donc parfois considérés comme éclectiques. Les pneumatistes rencontrent des succès thérapeutiques notamment en chirurgie.

Archigène d'Apamée est considéré comme l'un des plus illustres représentants de la secte. On remarquera qu'une grande partie de nos connaissances des différentes sectes médicales véhiculées par Galien ou par d'autres auteurs, provient en fait de sources de l'école méthodiste.

## **C. La pensée médicale de l'époque**

### 1) La théorie des humeurs (36) (37) (66)

Pour comprendre la manière de penser des thérapeutes de l'époque, il est intéressant de parler de la théorie des humeurs. Elle trouve ses origines chez Polybe, un disciple d'Hippocrate. Elle connut un développement important notamment sous l'impulsion de Galien et deviendra une référence jusqu'au Moyen Âge.

Le philosophe grec Empédocle d'Agrigente (vers 490 – 435 avant J.-C.), décrit dans son poème *De la nature de l'univers*, les « quatre racines de toutes choses » que l'on appellera par la suite « les quatre éléments » : le feu, l'air, l'eau et la terre. Plus tard, Aristote de Stagire (384 – 322 avant J.-C.) reprit la théorie d'Empédocle en ajoutant des propriétés fondamentales aux quatre éléments : le chaud, le sec, le froid et l'humide. Galien fait partie de ceux qui systématisèrent des correspondances entre les quatre humeurs, les quatre tempéraments (sanguin, flegmatique, cholérique, mélancolique) et les quatre éléments.

Selon cette théorie, la nature du corps est constituée de quatre humeurs : le sang, la bile jaune, la bile noire (ou atrabile) et le phlegme (ou lymphe). Les humeurs varient pour de multiples raisons et la prédominance d'une humeur peut définir le tempérament de la personne. La pathologie était considérée comme causée par la prédominance d'une des humeurs. Suivant le principe hippocratique des contraires, on viendra s'opposer aux qualités de l'humeur prédominante avec un régime qui présente des qualités contraires.

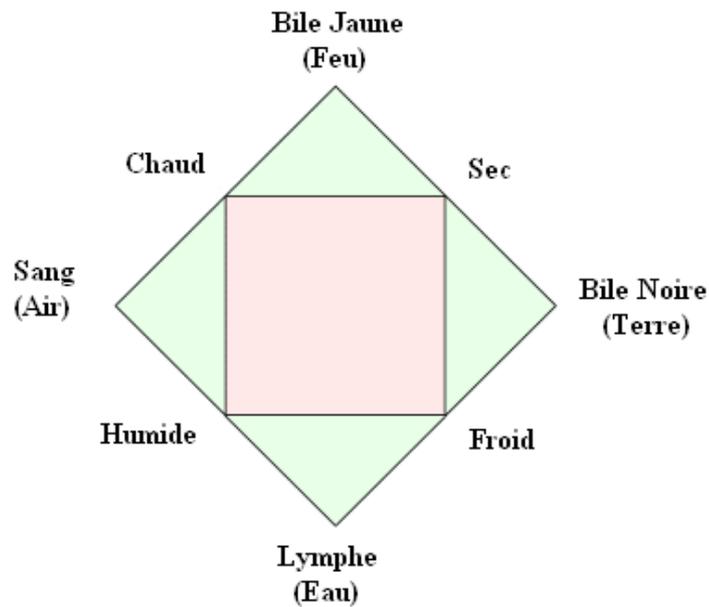


Figure 1 : Correspondance entre humeurs et éléments

## 2) La théorie des signatures et le soin par la similitude (1)

A travers l'étude des *Compositiones*, il convient également de parler d'une théorie aussi employée à l'époque, la théorie des signatures. Selon cette théorie, la morphologie – voire le milieu de vie – des plantes ou animaux susceptibles d'être utilisés en thérapeutique, indiquerait par un signe leurs indications. Ainsi, on utilise des parasites qui vivent sur des pierres pour traiter les calculs qui pourraient être qualifiés de « pierres humaines ». Autre exemple, un remède à base de poumon de renard ou de cerf est recommandé pour traiter l'asthme. Là encore il s'agit du principe de similitude et de contiguïté. L'organe malade de l'humain est soigné par l'organe sain de l'animal.

Dans la thérapeutique populaire relatée par Scribonius, sont décrits les moyens de protection des chasseurs siciliens contre les serpents (c.CLXIII). Ces derniers plaçaient à leur ceinture des excréments provenant du coin des yeux d'un cerf pour se protéger des serpents. Cela repose sur un principe d'antipathie entre les êtres qui est rencontré dans la médecine populaire. Le cerf serait opposé au serpent et selon ce principe, ses excréments protégeraient des serpents.

Scribonius donne aussi des conseils au lecteur pour éloigner les scorpions. L'auteur nous montre encore la logique de l'époque qui était d'employer un antagoniste que l'on trouve dans la nature pour résoudre ce problème. « *En Afrique, ou dans les endroits où les scorpions sont dangereux, il faut porter un stellion desséché à la ceinture* » (c.CLXIV).



Figure 2 : Saurien du genre *Stellagama*, encore appelé stellion

En effet, le stellion est un lézard du pourtour méditerranéen. Il avait la réputation d'être un prédateur pour les scorpions. C'est pourquoi durant la période antique, le principe de contrariété a conduit à la recommandation de le porter sur soi pour se protéger des scorpions. On remarque aussi ce principe d'antipathie dans une autre composition contre la rage (c.CLXXI-CLXXII) où il est recommandé de porter au bras gauche un morceau de peau de hyène. Là encore, cette recommandation résulte de l'opposition entre la hyène et le chien. Ce principe est même étendu au caractère supposé de l'animal puisque l'audace de la hyène est sensée délivrer le patient de sa crainte lors de la rage.

## D. Scribonius Largus et son œuvre

### 1) Les origines de l'auteur (1)

La littérature latine ne fournit que très peu d'informations sur Scribonius Largus. Pline l'Ancien ne le nomme même pas en affirmant que personne avant lui-même n'a abordé en latin le sujet médical. Nous devons nous tourner vers Galien pour voir son nom apparaître. On remarque d'ailleurs quelques nettes ressemblances entre certains chapitres des *Compositiones* et l'œuvre de Galien.

Pour connaître sa vie et sa carrière nous devons nous contenter des informations que nous trouverons dans les *Compositiones*. Le nom même de Scribonius suggère qu'il faisait partie de la *gens*\* Scribonia, célèbre famille de Rome, mais nous n'avons pas plus de renseignements sur sa condition exacte. Certains experts pensent qu'il serait fort probable qu'il soit affranchi ou fils d'affranchi, et porterait le gentilice de son maître. Il s'agit d'une pratique courante à Rome dont nous avons la preuve avec certains autres personnages romains. Cette théorie sur ces origines serviles est renforcée par la forte proportion d'esclaves et d'affranchis qui ont exercé à Rome durant cette époque. Néanmoins, nous ne pouvons pas éliminer la possibilité que Scribonius Largus soit né libre.

Le *cognomen* chez les Romains a pour but de montrer une caractéristique du corps, de l'esprit ou encore du comportement de la personne. Ici Largus renverrait à la générosité, à l'humanité et à la liberté. Certaines analyses donnent, de par ce *cognomen*, des origines étrusques à notre auteur mais c'est difficilement vérifiable. On peut situer sa naissance vers le début de notre ère. On notera aussi que l'auteur a commencé à exercer sous le règne de Tibère avant de se faire des relations à la cour de l'empereur Claude.

## 2) Ses relations et sa carrière (1)

Au fil du recueil, l'auteur livre quelques informations sur sa vie et sa carrière. Il mentionne notamment le nom de quelques médecins dont il tient les formules des compositions qu'il propose. On peut donc apprendre certains éléments sur sa formation. L'auteur dit par exemple avoir eu comme maître Apuleius Celsus de Centuripe, né en Sicile. On remarque aussi qu'il mentionne les techniques utilisées par les chasseurs siciliens pour se protéger des serpents, ce qui confirmerait un séjour d'étude sur cette île méditerranéenne. Scribonius nous dit aussi avoir côtoyé un certain Valens. Ce dernier aurait pu être un de ses condisciples ou un de ses maîtres. On ne peut pas se prononcer sur leur relation. Il semble néanmoins s'agir de Vettius Valens, médecin personnel de Messaline, qui fut exécuté peu de temps avant elle en 48 après J.-C. Cela expliquerait peut être où Scribonius a obtenu la recette du « dentifrice de Messaline » qui est mentionnée dans le recueil. Certains passages permettent d'en apprendre encore davantage sur Scribonius Largus. Lorsqu'il explique le lieu où l'on trouve en abondance de l'*oxytriphylon*, la fameuse plante

utilisée par les chasseurs siciliens pour se protéger des serpents, l'auteur nous parle de ses déplacements : « *dans le port de Luna, alors que nous gagnions la Bretagne avec notre dieu Claude* » (c.CLXIII). Par cette flatterie, Scribonius nous rappelle le succès militaire qu'a été l'expédition en Grande-Bretagne qui se termina en 44 par la prise de Camulodunum en présence de l'empereur Claude. Quelles étaient donc les relations de Scribonius Largus avec le pouvoir en place ?

Il semble peu probable que Scribonius Largus ait été le médecin personnel de l'empereur Claude, puisque ce poste était occupé par Gaius Stertinius Xénophon et que ce dernier accompagna Claude durant son expédition en Grande-Bretagne. Ce médecin fut d'ailleurs accusé d'être un complice d'Agrippine dans l'empoisonnement de l'empereur. Selon les récits divergents de cet assassinat, il aurait participé activement à l'empoisonnement ou aurait fermé les yeux devant les agissements d'Agrippine.

De plus, l'auteur ne semble pas avoir été le médecin de Messaline puisque Vettius Valens était attaché à l'impératrice. Malgré tout, il est possible que la suite de l'empereur eut compté plusieurs médecins et que Scribonius ait suivi l'empereur en Grande-Bretagne à titre de médecin militaire, mais ce ne sont que des suppositions. On remarquera aussi que si l'auteur avait réellement profité d'une situation privilégiée, il n'aurait pas eu besoin de l'appui de Calliste pour remettre son ouvrage au palais. L'auteur n'était vraisemblablement pas un intime de l'empereur Claude, mais il avait des relations avec la bonne société romaine. Scribonius entretenait une bonne relation avec Calliste, un puissant affranchi, influant au palais, qui devint le protecteur de l'auteur. Le recueil est d'ailleurs adressé à ce personnage. Calliste a donc permis la présentation de l'ouvrage à l'empereur de par son statut de *procurator a libellis*\* qui lui conférait une certaine influence dans les hautes sphères du pouvoir. Scribonius semble avoir exercé la médecine à Rome avec succès et avoir eu des patients d'un rang social élevé. Il témoigne de nombreuses réussites tout au long de son recueil. Il ne mentionnera cependant pas les noms de ses illustres patients, respect du secret médical oblige.



## II. Présentation du recueil (1)

*Compositiones* est un recueil de formules de médicaments que l'on peut appeler des compositions. Elles sont précédées d'un index et de l'épître dédicatoire où l'auteur remercie Calliste. Il présente son ouvrage et nous parle de sa vision de la médecine de son temps. Nous rentrons ici dans la définition du réceptaire puisque nous retrouvons l'organisation des compositions selon un plan *a capite ad calcem* (de la tête au talon) dans une partie du recueil. L'ouvrage qui nous sert de référence est ici la traduction et le commentaire du recueil effectué par Joëlle Jouanna-Bouchet. Son remarquable travail permet d'appréhender en détail les thérapeutiques antiques et le contexte de la création du recueil de Scribonius Largus.

Le titre de notre ouvrage de référence mis en place par Joëlle Jouanna-Bouchet, peut être cependant discuté. En effet, le titre original *Compositiones* a été traduit par cette dernière en « Compositions médicales ». Selon le Professeur Yves Lehmann, il serait plus judicieux de parler de « Compositions médicamenteuses » devant l'objet pharmaceutique du recueil.

On peut essayer de définir la période de l'ouvrage en s'intéressant de nouveau au « dentifrice de Messaline ». Lorsque l'auteur nous parle de cette recette, il utilise le présent. On situerait donc la période d'écriture entre 44 et 48 après J.-C., et la publication entre 47 et 48 après J.-C. Il s'agirait de toute façon d'une date précédant la chute de Messaline, car l'auteur ne l'aurait certainement pas mentionnée au risque de s'attirer les foudres de l'empereur devant les agissements de l'impératrice. D'ailleurs dans l'épître dédicatoire, l'auteur mentionne qu'il serait en voyage. Cette absence est sujette à débat, puisque certains spécialistes avancent qu'il s'agirait d'une absence « diplomatique ». En effet, Calliste aurait pu conseiller à Scribonius de s'éloigner de la cour sachant les menaces qui planaient sur Messaline et par extension sur son médecin personnel Vettius Valens que l'auteur devait connaître. Certaines théories avancent que Scribonius aurait été mis à l'écart de Vettius Valens par Calliste pour que ce dernier puisse ensuite proposer Scribonius comme médecin personnel de la nouvelle impératrice.

Les études linguistiques montrent que l'ouvrage a été directement écrit en latin malgré l'utilisation courante du grec par les médecins de l'époque. Ce choix du latin peut être vu comme une demande de Calliste, mais on peut y voir aussi un choix

plus personnel qui aurait permis à Scribonius de toucher un public plus large dans la société de son époque. Le ton polémique de la préface montre bien l'envie de l'auteur de s'adresser au plus grand nombre.

## **A. L'épître dédicatoire ou préface de l'ouvrage (1)**

L'épître dédicatoire est une pièce majeure de l'ouvrage. Elle va permettre d'en apprendre davantage sur l'auteur, sa vie et ses engagements. Philippe Mudry, qui s'intéressa à cette épître dédicatoire, qualifie ce texte de « *fondateur, véritable manifeste d'une transformation qui modèlera en profondeur l'esprit de la profession médicale, dans la suite de son histoire et jusqu'à l'époque contemporaine* ».

L'épître dédicatoire fait office de préface pour l'ouvrage et se révèle être un véritable plaidoyer en faveur de l'utilisation des médicaments. Scribonius en appelle à l'autorité d'Hérophile de Chalcédoine, célèbre médecin grec de la fin du IV<sup>e</sup> siècle avant J.-C. et fervent défenseur des médicaments, qui voit dans ces derniers « *les mains des dieux* ».

L'auteur commence par exposer l'utilité des médicaments et de la pharmacologie en médecine tout en fustigeant ceux qui refusent leur emploi. Il nous parle alors de la responsabilité du médecin vis-à-vis de ses patients. Il insiste sur l'unité de la médecine et sur la nécessité d'en connaître toutes les parties. Il fait alors appel à l'autorité d'Asclépiade de Bithynie et à celle d'Hippocrate. Il s'inscrit donc dans la lignée de la médecine hippocratique en rappelant le respect de la vie que doit avoir le médecin ainsi que le fait de soigner les patients sans discrimination.

Scribonius remercie son protecteur, Calliste, pour sa bienveillance. Il termine par présenter l'ouvrage et le classement des compositions pour en faciliter l'utilisation.

### 1) L'utilisation des médicaments (1) (5)

L'un des thèmes majeurs de cette préface est la défense par l'auteur de l'utilisation des médicaments. Scribonius se dresse contre certains médecins de son temps qui refusent de les utiliser, en proposant un réquisitoire à l'encontre de ces thérapeutes. Il ne nomme pas clairement ces derniers, mais cela pourrait être le reflet des querelles qui existaient à cette époque entre les différentes sectes médicales. Il semblerait que l'auteur s'attaque aux méthodistes, sans pour autant que nous en ayons la certitude.

Pour appuyer sa thèse de l'utilisation indispensable des médicaments, il compare les tergiversations stériles des médecins sur la façon d'agir pour aider un malade avec les résultats probants d'un simple profane qui administre un médicament à un patient. Ce passage montre la médecine exercée par des profanes de façon empirique en utilisant des remèdes qui ont fait leurs preuves. Les autres praticiens sont représentés comme animés uniquement par leur triomphe personnel, entretenant des discussions vides et menant des débats stériles avec leurs confrères. Cela permet à Scribonius d'asseoir l'importance des médicaments en raillant les médecins qui ne les utilisent pas. Ces querelles entre thérapeutes semblent récurrentes et sont décrites aussi par d'autres auteurs. La recherche de la meilleure méthode n'est pas forcément l'objectif de ces médecins, puisqu'on peut aussi y voir l'envie d'imposer leur point de vue en plaçant le patient au second plan. Devant de tels comportements anti-déontologiques, Scribonius considère les médicaments comme indispensables et estime qu'il faudrait « *tenir pour méprisables ceux qui tentent de dépouiller la médecine de l'usage des médicaments* ».

Dans l'épître, on voit un rappel de la hiérarchie des stratégies thérapeutiques que l'on peut retrouver dans la médecine antique. Issu de la médecine hippocratique, ce découpage revisité par Scribonius permet de définir selon lui trois méthodes thérapeutiques majeures : la diététique, la pharmaceutique et la chirurgie. Ces trois disciplines sont considérées comme d'efficacité progressive. L'utilisation des médicaments est aussi mise en regard de l'usage traditionnel du fer et du feu dans l'Antiquité en médecine. En effet, dans l'Antiquité couper et brûler étaient des démarches courantes. Particulièrement redoutées par les patients, ces méthodes étaient très douloureuses et barbares. Scribonius comprend bien l'aspect insupportable de ces traitements et le rejet que les gens en ont. C'est pourquoi, il méprise de nouveau les médecins rejetant la thérapeutique médicamenteuse. L'auteur se dresse comme un grand défenseur de la médecine médicamenteuse en constatant qu'en « *la pratiquant, nous faisons chaque jour davantage le constat de ses succès* ».

L'auteur nous parle aussi dans l'épître de certains grands noms de la médecine antique, comme Asclépiade de Bithynie. Ce dernier semble avoir été l'un des inspirateurs de la secte méthodiste, qui fut mise en place par Thémison de Laodicée.

Scribonius fait preuve de respect envers Asclépiade de par sa grande connaissance médicale et aussi pour son utilisation des médicaments bien que ce dernier y conseille quelques restrictions. Mais Scribonius réfute cela en mentionnant d'ailleurs l'une de ses créations médicamenteuses (c.LXXV). Il s'offusque surtout du comportement des méthodistes qui suivirent Asclépiade en déclarant qu'ils trahissent la pensée d'une de leurs autorités en étant hostile à l'utilisation des médicaments. Il poursuit cette critique des nouvelles générations : « *Et c'est ainsi qu'on n'a plus ressenti le besoin d'étudier et que non seulement certains ignorent les auteurs anciens qui ont porté notre profession à sa perfection, mais poussent même l'audace jusqu'à tenir des propos mensongers à leur sujet.* » En étant du côté d'une autorité de certains méthodistes, Scribonius renforce sa position et affaiblit celle de ses adversaires.

Scribonius nous montre un tableau assez précis de la médecine de son époque avec les diverses querelles entre écoles de pensée. L'opposition entre une médecine profane empirique et une médecine exercée par des thérapeutes reconnus en fait partie. L'auteur reste donc catégorique sur la non utilisation des médicaments. Pour lui les raisons pour lesquelles un médecin n'utilise pas les médicaments ne peuvent être que l'ignorance de ces remèdes ou le désir de nuire à autrui. Cependant, on notera pour terminer que la virulence de l'auteur envers ces derniers, peut être nuancée car à Rome si un médecin tuait son patient, il risquait d'être condamné et sanctionné. La crainte de la toxicité des remèdes peut aussi expliquer la frilosité de certains thérapeutes vis-à-vis des médicaments.

## 2) La secte médicale de l'auteur (1)

Les commentaires et démarches de Scribonius laissent à penser qu'il serait assez proche des empiristes. La querelle décrite entre les thérapeutes dans l'épître concerne en partie la recherche des causes cachées des maladies. L'auteur incriminant ces médecins recherchant les causes cachées des pathologies confirmerait son approche empiriste. En effet, la recherche des causes des maladies n'est que très rarement faite tout au long des *Compositiones*. Il montre aussi qu'il est conscient de l'existence d'un débat sur l'étiologie des pathologies mais confirme aussi son désintérêt pour la recherche de celle-ci. Au détour de la composition CI, on

remarquera qu'il distingue, comme le font les empiristes, les causes évidentes et les causes cachées. S'il s'agit de douleurs de la poitrine et du côté, il décrira les causes évidentes comme la chute du haut d'un arbre, d'une échelle ou d'un char et méprisera les causes cachées de ces douleurs comme les atteintes d'un organe interne par exemple. Malgré cette distinction, le traitement ne change que très faiblement en fonction du type de causes. On peut voir tout au long du recueil un réel intérêt pour la pratique et l'expérience, ce qui le rapproche davantage encore des empiristes. Cependant, certains commentateurs comme K. Deichgräber se refusent à le qualifier d'empiriste devant l'absence de « *passage du semblable au semblable* » et d'analogie entre des maladies et des remèdes.

### 3) L'appât du gain (1) (5)

Au delà des pratiques médicales auxquelles Scribonius ne donne aucun crédit, il remarque aussi l'apparition de médecins peu scrupuleux attirés par le désir du gain et par la gloire plutôt que soucieux de la santé et du bien-être du malade. Cette critique est récurrente, puisqu'on la retrouvera aussi chez Pline et chez Galien.

A l'époque de Scribonius, les malversations peuvent s'observer aussi sur la réalisation des médicaments. La commercialisation des médicaments peut passer par des auxiliaires de pharmacie dont la probité est souvent remise en question. Ils vendent des cosmétiques, des drogues, et parfois réalisent des préparations lorsqu'ils sont sollicités par les médecins. Scribonius les appellent *pigmentarii* ou encore *unguentarii* (c.LXVI c.CXVIII c.CXXIX c.CCVI c.CCLXIX). Le *pharmacopola* est celui que l'auteur pointe tout particulièrement du doigt, accusé de se comporter comme un médecin mais sans en respecter l'éthique (c.CXCIX). Un des exemples les plus frappants est ce qui est relaté dans la composition XXII au sujet de la sélection de l'opium pour la réalisation d'un collyre : « *Mais il faut ajouter dans ce remède, comme dans tout collyre et tout médicament, du vrai opium, celui qui vient du lait même des têtes du pavot sauvage et non du suc de ses feuilles, comme le font les marchands de drogues qui font commerce de ce produit par appât du gain* ». Ce passage témoigne des pratiques permettant de faire diminuer le coût de revient d'une préparation en diminuant la qualité de cette dernière. Ce sont ces pratiques qui sont vivement décriées par Scribonius.

On observe aussi une peur que le savoir soit volé ou détourné comme en témoigne la composition XCVII où l'on nous parle de Paccius Antiochus qui s'enfermait pour réaliser ses préparations sans rien confier à ses collaborateurs. Il en venait même, selon Scribonius, à piler une quantité supérieure de certains composants de sa préparation pour induire en erreur sur les dosages quiconque aurait voulu dérober ses secrets. Scribonius insiste aussi sur l'importance du système de poids et de mesures et sur la sélection rigoureuse des ingrédients afin d'obtenir la préparation de la meilleure qualité possible. Il mentionne aussi régulièrement la nécessité que les plantes soient pures ou « mondées », par exemple dans la composition CXXXIV. Enfin, il accorde de l'importance au stockage de ses préparations avec différents matériaux pour ses boîtes. Le bois par exemple à la composition LXXIV pour une boîte en buis et plusieurs boîtes dans différents métaux comme le cuivre (XXV), le plomb (LXXX), ou encore l'étain (XXX).

L'auteur, contrairement à d'autres, incrimine aussi le patient. En effet, il considère que le choix trop hâtif, sans discernement, d'un thérapeute par le patient favorise aussi l'apparition d'une mauvaise éthique médicale. A la décharge du patient, on peut signaler que ce dernier manquait de points de repère pour choisir un médecin car il n'y avait pas de diplômes officiels qui aurait pu garantir les compétences d'un médecin. On peut donc comprendre que les personnes malades pouvaient se laisser alors bernier par des apparences flatteuses.

Tous ces éléments nous montrent une société romaine florissante, où les notions mercantiles se sont développées laissant place à des pratiques frauduleuses mais qui sont encore décriées par notre médecin pharmacien.

#### 4) Une morale médicale moderne (1) (5)

L'auteur développe une morale médicale nouvelle pour son temps qui repose sur un plus grand respect du malade et une obligation de soigner n'importe qui, même un ennemi. Le médecin doit connaître parfaitement son art et être en mesure de prescrire le bon médicament, au bon patient, au bon moment.

L'auteur nous parle des médecins refusant d'utiliser les médicaments : « *car s'ils n'ont pas l'âme emplie de miséricorde et d'humanité, conformément à l'esprit même de leur profession* ». Il introduit ici une éthique médicale nouvelle, différente de celle de la Grèce Antique. On remarque une certaine dichotomie : la pensée de Scribonius, inspirée par le Serment d'Hippocrate repose sur le fait qu'un médecin doit soigner tout le monde, sans exception, dans l'exercice de sa profession. Cependant, le médecin est un citoyen de Rome et a le devoir de tuer l'ennemi en cas de guerre : « *Aussi, pas même à des ennemis celui qui s'est engagé à respecter la loi du serment médical ne donnera de drogue nocive – mais il les poursuivra, quand la situation l'exige, en tant que soldat et bon citoyen, par tous les moyens –* ». Malgré l'importance capitale de la vie humaine aux yeux de l'auteur, ce passage nous montre bien l'importance et le caractère inaliénable de la citoyenneté romaine. Scribonius est bien conscient de ces deux aspects et ne renie ni l'un ni l'autre.

Au delà même du Serment d'Hippocrate, Scribonius ajoute qu'il ne faut tenir compte ni du rang ni de la fortune pour soigner un patient. Scribonius décrit ici une image d'un médecin miséricordieux et humaniste. Le développement de telles idées peut trouver sa source dans la société romaine influencée par de nouveaux courants de pensée comme on peut le voir avec Sénèque, favorable à l'égalité entre les hommes, mais aussi avec le stoïcisme\* qui imprégnait la société romaine de cette époque. De plus, cette vision égalitaire repose aussi sur le multiculturalisme déjà présent dans la Rome de cette époque suite au grand attrait économique de la cité. Ce brassage culturel n'est pas sans rappeler nos sociétés actuelles où le positionnement humaniste et empathique de la médecine est toujours présent. Cette vision humaniste de la médecine n'a pas échappé à plusieurs commentateurs qui soulignent combien cette figure du médecin rappelle celle du Christ. L'idée d'un Scribonius chrétien peut être séduisante mais il n'y a pas de preuve tangible de son affiliation à cette nouvelle religion. On peut voir aussi dans la noblesse qui est mise par l'auteur dans la profession médicale comme une réponse aux pratiques médicales peu scrupuleuses induites par l'attrait de Rome et la venue de médecin uniquement attirés par la fortune comme nous l'avons vu précédemment.

Scribonius se réfère aussi à Hippocrate en le qualifiant de père fondateur de la médecine, ce qui semble être la première élévation du Serment d'Hippocrate au rang de texte fondateur du monde médical. En s'appuyant sur les textes hippocratiques, il

mentionne qu'il est interdit de donner une substance abortive à une femme. Cela s'inscrit dans la morale qu'il défend ici. L'auteur se distingue de la pensée hippocratique en allant encore plus loin dans les idées humanistes, l'amour du prochain ou encore la compassion. Cette préface est considérée par certains comme un texte majeur et fondateur pour le monde médical romain.

#### 5) Dédicace à Calliste (1)

Le recueil est adressé à Gaius Jullius Calliste, puissant affranchi de l'empereur Claude. Il était très influent à Rome et possédait le statut de *procurator a libellis* qui lui donnait le pouvoir de remettre des ouvrages à son empereur, Claude. Le recueil de Scribonius en fait partie et fut remis à l'empereur en main propre. Calliste a très certainement incité l'auteur à écrire cette collection de recettes. Certains experts estiment qu'il aurait pu avoir un intérêt personnel tout particulier à demander la rédaction d'un tel ouvrage car Calliste était réputé pour souffrir de terribles douleurs stomacales qui l'auraient pratiquement poussé au suicide.

L'auteur, en interpellant son ami dans la fin de l'épître, montre une fois de plus sa fervente défense des médicaments : « *Mais en quoi est-il encore besoin de démontrer qu'il est indispensable de recourir aux médicaments, à toi surtout qui, précisément parce que tu as compris leur utilité, m'as demandé certaines compositions ?* ». La fin de l'épître est caractérisée par un éloge dithyrambique de son ami Calliste pour le remercier d'avoir porté son ouvrage au regard de l'empereur : « *Bienveillance si constante à mon égard* », « *ton âme si éclatante et bienveillante à mon égard* ». Scribonius terminera son épître dédicatoire en s'excusant de ne pas avoir répertorié toutes les maladies et se justifie en disant qu'il est en voyage. Il signale à Calliste qu'il compte bien rassembler de plus nombreux traitements à l'avenir.

#### 6) Le public du recueil (1)

L'ambition de l'auteur va au-delà de Calliste ou d'un public intéressé par la santé. La virulence de l'épître montre bien la volonté de Scribonius de partager son point de vue avec le plus grand nombre et de diffuser sa vision du monde médical.

La plupart des compositions peuvent être réalisées sans grande difficulté sauf pour certaines où le problème réside dans la complexité et le prix de certains ingrédients (de l'encens, de la myrrhe ou encore de l'aloès). Le public serait donc plutôt une population aisée éventuellement de profanes, mais la précision dans les dosages, les ingrédients rares ou encore les indications thérapeutiques ciblées laissent à penser que la réalisation de certaines préparations était réservée à des professionnels. On remarque aussi la présence chez Galien de certaines recettes de Scribonius, ce qui montre bien l'utilisation du recueil par les médecins. Il termine enfin, juste avant l'index, en rappelant la présentation « de la tête au talon » de l'ouvrage.

## **B. Les sources de Scribonius Largus**

### 1) Les origines des *Compositiones* (1)

L'auteur signale au lecteur que les formules des compositions ont été élaborées par lui-même ou par des « amis » dont les compétences et le sérieux lui permettent d'avoir toutes les garanties. L'orientation empiriste de Scribonius est une fois de plus confirmée par cette démarche. Un grand nombre des recettes provient de l'héritage de la médecine gréco-romaine. Lorsqu'il y a lieu, Scribonius indique le nom de l'auteur de la composition. On peut citer de très grands noms comme Hippocrate, Hérophile, Asclépiade de Bithynie ou encore Valens, Apuleius Celsus, Paccius Antiochus. Certains d'entre eux étaient des contemporains de l'auteur, comme Zopyrus de Gortyne par exemple de qui il a obtenu un remède contre la rage.

Les emplâtres sont très souvent affiliés à une personnalité autre que l'auteur de notre recueil. Scribonius rappelle le nom de l'inventeur de l'emplâtre avant d'en expliquer la composition. Il s'agit le plus souvent de chirurgiens qui ont mis en place les emplâtres. La mention de l'inventeur peut être perçue comme une marque de respect et la trace d'un monopole initial sur la réalisation du médicament. La paternité d'un remède était une forme de gloire pour son inventeur. On peut voir cela avec l'« antidote sacré » de Paccius Antiochus par exemple (c.XCVII), où ce médecin garda le secret de son remède de son vivant devant la notoriété que cela lui conférait.

La majeure partie du recueil ne concerne pas des remèdes qui sont attribués à d'autres médecins. Scribonius revendique la paternité d'une grande partie des recettes mais cet élément n'est pas vérifiable. On suppose aussi qu'il s'est inspiré d'autres ouvrages de médecine, antérieurs à son exercice. On remarque par exemple certaines ressemblances avec les *Alexipharmques* de Nicandre de Colophon.

## 2) Une pharmacopée populaire (1)

Scribonius distingue une médecine « scientifique », qui se caractérise par une reconnaissance de ces traitements par le milieu médical et des préparations d'origine populaire ou inventées par des profanes, dont les succès répétés constituent pour lui une preuve d'efficacité. La frontière entre médecine « scientifique » et remède profane est parfois mince puisque certaines recettes d'origine populaire se retrouvent incorporées au recueil sans beaucoup de commentaire de la part de l'auteur (c.XLIII, c.XXXIX). Ce qui compte pour lui, c'est l'efficacité de la recette, démontrée par les témoignages. Ces compositions populaires sont le plus souvent empreintes de superstition, de magie et semblent folkloriques de nos jours. Nous verrons quelques exemples plus loin. Scribonius ne prend pas toujours ses distances avec la pratique magique, mais ce type de formule représente une faible proportion de l'ensemble des recettes (environ quinze sur l'ensemble du recueil). La présence de ces remèdes d'origine extérieure à la médecine peut se justifier au vu du discours tenu dans l'épître : le médecin doit tout mettre en place pour soulager son patient. Ces traitements d'origine extérieure concernent des pathologies réputées comme difficilement curables comme la rage ou l'épilepsie.

## C. Les Compositiones

### 1) Présentation (1)

Les compositions sont réparties en 271 chapitres, qui ne correspondent pas aux nombres de remèdes puisque l'on peut retrouver plusieurs traitements dans le même chapitre, ou qu'à l'inverse, plusieurs chapitres peuvent être consacrés au même

médicament.

L'ouvrage, pour la section concernant le détail des affections traitées, peut être divisé en trois grandes parties :

- La première partie, des chapitres 1 à 162 correspond aux compositions « selon les lieux » / *secundum locos* traitant les pathologies des différents « lieux » du corps selon l'ordre *a capite ad calcem*, typique des réceptaires.
- La deuxième partie, des chapitres 163 à 199, présente différents remèdes et antidotes contre les venins et les poisons.
- La dernière partie s'intéresse à la pharmacologie « selon les genres » / *secundum genera* avec des remèdes à application externe, du type emplâtres. Scribonius mentionne que cela relève du domaine des chirurgiens.

Un titre peut introduire un ensemble de compositions ou une seule composition. Par exemple, *ad capitis dolorem* pour les compositions I à XI ou *emplastrum Aristi chirurgi* pour la composition CCXI.

Malgré les différences qui peuvent exister entre chaque chapitre, on peut déceler une structure globale commune. Scribonius commence par indiquer le nom de la maladie ou les malades qui en sont atteints. C'est souvent une partie très brève. Ensuite, il ajoute quelques symptômes, parfois une brève description, mais l'étiologie des pathologies n'est pas précisée. Cette absence n'a rien d'étonnant puisqu'il s'agit d'un recueil de remèdes à visée pratique, mais surtout cela correspond parfaitement à la doctrine empirique selon laquelle la recherche des causes cachées n'est pas envisagée. L'auteur indique en suite, les différents ingrédients qu'il utilise, leurs dosages, et la façon de les assembler. Le plus souvent, une posologie et un mode d'administration sont mentionnés. Il fournit aussi des informations sur la conservation et le récipient. On remarquera tout au long de l'ouvrage, des anecdotes qui viennent ponctuer les compositions. Elles servent principalement à informer sur la provenance d'un composé ou encore montrer le succès de la préparation chez un précédent patient. Cette méthode permet à l'auteur de donner du crédit à ces préparations. Ces anecdotes permettront au lecteur moderne d'obtenir des informations sur la personnalité et la vie de l'auteur.

Pour mieux appréhender l'ouvrage, nous allons mentionner ici pour exemple une composition type. Il s'agit de la composition XCIV, classée parmi les traitements pour

*« la toux chronique, les catarrhes, les dyspnées, les gonflements avec induration de la région précordiale, pour ceux qui souffrent de la rate et pour les phthisiques ».*

*« Un médicament à absorber à la cuiller, qui donne de bons résultats pour la toux sèche, pour ceux qui ont du mal à expectorer des sécrétions visqueuses et qui semblent parfois suffoquer, mais tout particulièrement pour ceux qui ressentent une douleur au côté, accompagnée de fièvre, que les Grecs appellent pleuríticoi : il les délivre en effet de tout danger. Ce médicament était la propriété d'Apuleius Celsus qui fut mon maître, à Valens et à moi, et qui, de son vivant, n'en a jamais donné à personne la composition, parce qu'il en avait tiré un grand renom. Voici cette composition, qui comprend les trois ingrédients suivants : une livre de miel attique écumé, deux grains de poivre noir excellent et lourd, un denier de myrrhe troglodytique. On pile méticuleusement le poivre et on le passe au crible, on broie soigneusement la myrrhe dans un mortier, après quoi on mélange ensemble les deux ingrédients, puis on ajoute le miel. On en donne cinq ou six cuillers à la fois, pour les pleurétiques davantage encore et à plusieurs reprises, mais il faut le donner par intervalle et surtout quand les malades toussent, semblent suffoquer et respirent avec difficulté, de nuit comme de jour : car aussitôt ils crachent ce qui fait obstacle au passage du souffle, et cessent de tousser. »*

On retrouve ici la majorité des caractéristiques d'une composition classique comme indiqué précédemment.

## 2) Caractéristiques des traitements du recueil (1) (5)

Le recueil de Scribonius présente quelques particularités quant à l'utilisation des remèdes par rapport aux coutumes de son époque. Au niveau de la galénique, la décoction de plantes médicinales est très en vogue durant la période romaine. Cependant, on ne la retrouve pas dans les recettes de notre recueil. La part belle est faite aux pilules. Elles résultent du broyage de diverses drogues ou de sucs que l'on obtient après pression et extraction. Le résultat est une forme pâteuse, parfois appelée « magdaléon » que l'on divise en « pilule ». L'auteur précise à la composition LXXXVII, qu'il s'agit d' « *un médicament qu'on ne dilue pas, mais que l'on absorbe tel quel* ». Il l'emploie par exemple ici pour traiter la toux. La réalisation d'une pilule donnait une valeur supplémentaire à la préparation.

On remarque chez Scribonius l'utilisation du clystère pour quelques traitements, notamment pour quelques pathologies intestinales ainsi que pour l'administration d'antidotes. L'auteur limite l'utilisation de la saignée et des ventouses, très en vogue à son époque. La démarche curative n'étant pas la même qu'aujourd'hui, les recettes de Scribonius se présentent parfois comme des panacées. Ses compositions sont parfois fort complexes et elles sont présentées comme ayant la capacité de soigner un grand nombre de pathologies.

Une partie du recueil s'intéresse à des usages externes. On peut distinguer deux catégories de traitements qui sont les cataplasmes et les emplâtres. La différence majeure réside dans leurs compositions. Les cataplasmes sont majoritairement constitués de produits végétaux avec des résines et de la cire pour aboutir à une consistance pâteuse. Quant aux emplâtres, ils comportent essentiellement des constituants minéraux. Certains de ces traitements sont souvent présentés comme des panacées.

### 3) Aspect magique de certaines préparations (1)

La composition des recettes recourt à des ingrédients d'origine végétale en majorité, mais aussi animale et minérale. L'utilisation de tel ou tel ingrédient à cette époque ne peut pas reposer sur des preuves de l'action du composé sur le corps humain. Au delà même de ce manque d'explication scientifique pour l'observateur actuel, certaines recettes présentent même des aspects magiques. On peut citer quelques exemples :

- La composition XIII, recommande l'utilisation de la présure d'un faon tué avant son neuvième jour à l'aide d'une épée qui a servi à égorger un gladiateur, puis de faire sécher cette présure à l'abri du soleil et de la lune.
- La composition XIV, nous dit d'utiliser des testicules de crocodile pris avec de l'eau pendant trente jours.
- Où encore la composition XVI, qui est un remède à base de sang de tortue et de pigeon ramier, mâles ou femelles suivant le sexe du malade, que ce dernier, qui doit porter un bracelet en ivoire au bras, prendra en fonction des phases de la lune, en augmentant puis en diminuant le nombre de cuillerées.
- Certaines sont plus extrêmes comme la composition XVII où il faut absorber

du sang humain, du crâne d'un mort, ou du foie d'un gladiateur égorgé. Ce type de recette reste très rare dans le recueil, et l'auteur n'insiste pas particulièrement sur ces pratiques. Il admet de telles pratiques dans son ouvrage uniquement parce qu'elles semblent avoir été efficaces.

L'auteur nous montre, malgré tout, certaines démarches mystiques sans les commenter ni les critiquer comme le fait de tracer un cercle autour d'une plante protectrice avant sa cueillette et de l'arracher le lendemain au lever du soleil avec la main gauche. On notera quand même un certain recul critique sur ces pratiques de la part de Scribonius. Une recette du médecin Ambrosius de Pouzzoles devait être réalisée avec précisément un pilon en bois et on ne devait pas porter d'anneau en fer durant sa réalisation. L'auteur de notre recueil ne manque pas de qualifier cette démarche de *superstitio*, c'est à dire relevant de la superstition, ce qui montre un certain rationalisme chez notre auteur.

La présence de recettes magiques dans la culture populaire de l'époque et dans ce recueil montre que la société romaine était encore empreinte de mysticisme et on ne peut pas prêter un raisonnement que l'on qualifierait de scientifique, au sens actuel du terme, à la population de l'époque.

### III. Substances actives utilisées dans les Compositiones

Nous allons parler à présent des différentes substances (d'origines végétale, minérale ou animale) utilisées dans les Compositiones. Il est certain que l'utilisation de certains remèdes à cette époque relevait plutôt d'un effet placebo que d'un réel traitement médicamenteux. Cependant, on peut remarquer tout au long de ce recueil l'emploi de certaines substances que l'on utilise encore de nos jours et qui présentent un intérêt majeur dans le monde médical actuel. Ces substances ont permis de développer des médicaments modernes plus concentrés en principes actifs ou présentant intrinsèquement certaines vertus selon différentes études.

Nous allons nous limiter à quelques substances d'origine naturelle qui ont été sélectionnées pour leur intérêt en thérapeutique moderne et les connaissances scientifiques les entourant.

#### A. Le saule (*Salix alba* L.)

##### 1) Présentation et composition (27)



Figure 3 : *Salix alba* L. – Otto Wilhelm Thomé



Pour 10 g d'écorce, on retrouve 0,15 g de salicine ou 0,072 g d'acide salicylique.

## 2) L'histoire de l'aspirine (6)

Dès 1763, les propriétés de l'écorce de saule, déjà citées dans le *Corpus Hippocraticum*, sont décrites dans une communication à la *Royal Society* de Londres sous l'intitulé « *Compte-rendu des succès de l'écorce de saule dans le traitement de la fièvre* ». En 1825, un pharmacien italien du nom de Fontana isola la salicine mais elle était encore impure. Par la suite, le pharmacien français Pierre Leroux parvint à augmenter le degré de pureté. Il remit deux flacons de salicine à Bernard, chirurgien-major de l'hôpital militaire d' Arras, qui l'utilisa dans des fièvres intermittentes et il relatara en 1830 les résultats avantageux qu'il a obtenus.

En 1839, Raffaele Piria isola l'aldéhyde salicylique de la reine-des-prés (*Spirea ulmaria* L.) et il sépara dans la salicine, un sucre et un reste aromatique qui fut le point de départ pour isoler l'acide salicylique. L'allemand Kolbe en fit la synthèse en 1859, avec son élève von Heyden. Il préconisa son utilisation comme antipyrétique, analgésique, et anti-rhumatismal. Mais le produit ne connut pas un franc succès devant ses effets nocifs sur la muqueuse intestinale, les bourdonnements d'oreilles qu'il provoquait et une certaine répulsion à son administration orale.

C'est en 1852 que Charles Gerhardt acétylait l'acide salicylique en aldéhyde acétylosalicylique produit fugace, par action du chlorure d'acétyle sur le salicylate de sodium. Il obtint l'acide acétylsalicylique mais ses travaux se limitèrent à une expérimentation chimique.

C'est seulement en 1897, que Félix Hoffmann, chez Bayer, reprit les travaux de synthèse de l'acide acétylsalicylique. Eichengrün, qui travaillait avec Hoffmann expérimenta la molécule sur lui-même et il la confia, à titre privé, à un dentiste qui constata une action analgésique et antipyrétique. Dreser, qui considérait la molécule comme cardiotoxique, changea d'avis en 1899, intéressé lui-même, pécuniairement par le succès du produit. L'aspirine entama alors une carrière mondiale.

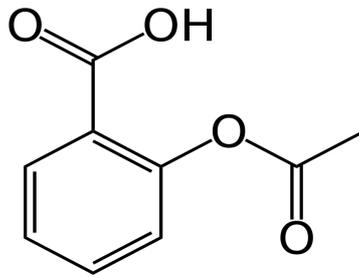


Figure 6 : La molécule d'acide acétylsalicylique

### 3) Mécanisme d'action de l'acide acétylsalicylique (4) (38) (39)

Ce n'est que vers la fin des années 1960 que les propriétés antiagrégantes plaquettaires de l'aspirine ont été mises en évidence, puis à la fin des années 1970, son mécanisme d'action sera mis en lumière par différentes études et le Prix Nobel de Médecine 1982 récompensera les travaux de deux chercheurs suédois (Sune Bergström et Bengt Samuelsson) et un britannique (John Vane) pour « *leurs découvertes concernant les prostaglandines et les substances biologiquement actives associées* ».

L'aspirine est donc un anti-inflammatoire non stéroïdien et elle présente des propriétés antalgique, anti-inflammatoire, antipyrétique et antiagrégante plaquettaire. Le mécanisme d'action de l'aspirine repose sur l'inhibition irréversible des enzymes cyclo-oxygénases (COX) responsables de la transformation de l'acide arachidonique en prostaglandines. On distingue la COX-1 qui est constitutive à de nombreux tissus de l'organisme et la COX-2 qui est inducible en cas de réaction inflammatoire. L'aspirine est une molécule qui inhibe ces deux types d'enzymes. Elle se transforme en acide salicylique qui agit comme donneur de groupement acétyl. La fixation sur le site actif par une liaison covalente inhibe de façon irréversible l'enzyme COX. On aboutit donc à la diminution de la formation des prostanoides (prostaglandines et thromboxane A<sub>2</sub>), et on lutte contre les facteurs de l'inflammation.

Le thromboxane A<sub>2</sub> est une molécule agrégante plaquettaire. La diminution de production de cette molécule au niveau plaquettaire est ainsi responsable de l'action antiagrégante plaquettaire et cela dès de faibles doses (dès 75 à 100 mg/j).

## Comment fonctionnent les AINS n.s. /coxibs?

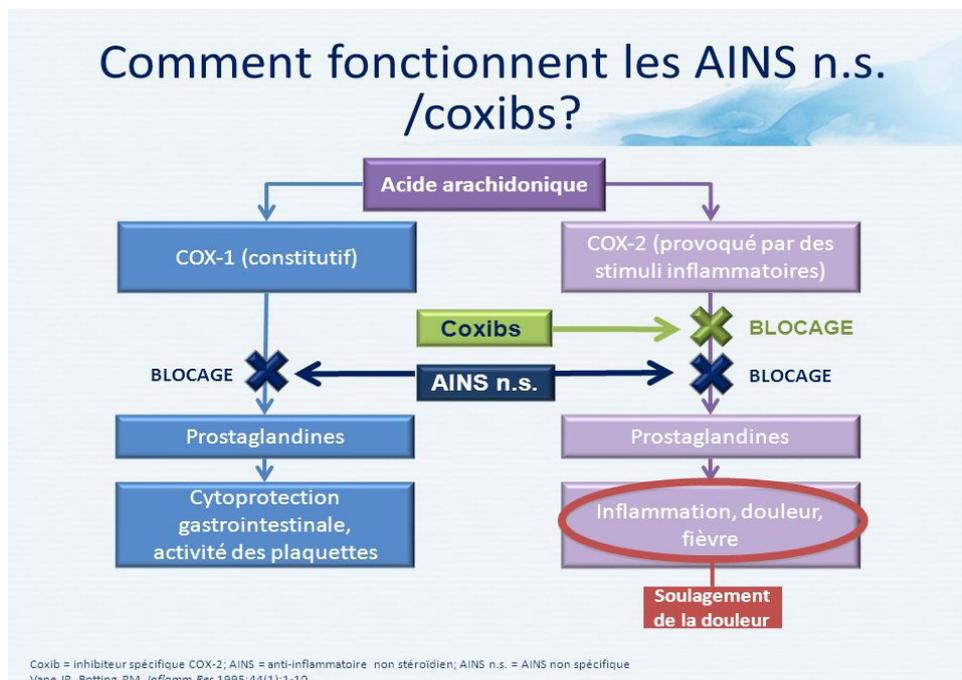


Figure 7 : Mécanisme d'action de l'aspirine

### 4) Utilisation des extraits de saule et de l'aspirine (4) (27) (40) (41) (42)

De nos jours, l'écorce de saule est utilisée pour préparer l'extrait sec d'écorce de saule. Il est obtenu avec de l'eau ou avec un solvant hydro-alcoolique. Il doit contenir au minimum 5% de dérivés salicylés exprimés en salicyline. En France, on admet pour l'écorce de tige de saule les indications traditionnelles suivantes :

- les états fébriles et grippaux ;
- les douleurs faibles à modérées notamment dentaires et les céphalées ;
- les manifestations articulaires douloureuses mineures.

La salicylémie après la prise d'un extrait de saule est très faible. La posologie recommandée pour l'écorce de saule et ses préparations correspond à une posologie en acide salicylique bien inférieure à celle recommandée. Cela laisse penser que l'action anti-inflammatoire n'est pas uniquement due aux dérivés salicylés.

En cas de douleurs dorsales basses, d'après un essai comparatif randomisé en double aveugle, il serait possible que l'extrait de saule exerce un effet antalgique supérieur au placebo : 6% des patients traités par le placebo n'ont pas ressenti, après quatre semaines de traitement, de douleurs pendant au moins cinq jours de la semaine. On sera à 21% avec un traitement à base d'extrait de saule à raison de 120

mg/j de salicoside et 39% avec un traitement à base d'extrait de saule à raison de 240 mg/j de salicoside. On considère aujourd'hui que le niveau de preuve de l'efficacité de l'extrait de saule est modéré. On manque notamment de comparaison avec le paracétamol qui est considéré comme l'antalgique de référence. En cas d'arthrose du genou ou de la hanche, l'efficacité de l'extrait de saule n'est pas démontrée.

Au niveau européen, une monographie communautaire concernant l'extrait hydro-alcoolique à 15% en moyenne de salicoside existe. L'indication correspond à la prise en charge des douleurs dorsales de courte durée (moins de 4 semaines). La posologie recommandée pour l'adulte est de 1572 mg d'extrait par jour. Son usage n'est pas recommandé avant 18 ans. L'extrait est contre-indiqué au cours du troisième trimestre de grossesse, en cas d'asthme, d'hypersensibilité aux salicylés, d'ulcère gastrique ou de déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD). Il ne faut pas l'associer aux AINS ou à d'autres salicylés.

L'acide acétylsalicylique, issu donc du saule est une référence. En 2002, on estimait la consommation mondiale d'aspirine à 40 000 tonnes par an dans le monde. Cela représente 120 milliards de comprimés de 300 mg.

L'aspirine présente aujourd'hui diverses indications :

- Le traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée.
- L'état fébrile.
- Le traitement symptomatique des rhumatismes inflammatoires.

*L'aspirine à faible dose (75 – 100 mg/j), est utilisée lorsque l'on recherche les effets antiagrégants plaquettaires. La molécule est alors indiquée dans :*

- La prévention des complications cardiovasculaires et cérébrovasculaires liées à l'athérosclérose chez les patients à haut risque vasculaire et ayant une pathologie artérielle ischémique confirmée.
- La réduction de l'occlusion des greffons après un pontage aorto-coronaire.
- La prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients ayant une fibrillation atriale pour lesquels le traitement par anti-vitamine K (AVK) est contre-indiqué ou non indiqué.

Depuis peu, l'utilisation de l'aspirine en prophylaxie est remise en cause. Deux études ont fait parler d'elles lors du congrès de la Société Européenne de Cardiologie en août 2018. Elles ont analysé l'intérêt de la prise quotidienne de 100 mg d'aspirine en prophylaxie chez le patient à risque d'événement cardiovasculaire. Les résultats ont montré une absence de bénéfice mais aussi une élévation du risque de saignement digestif.

Une autre étude publiée dans le *New England Journal of Medicine*, démontre l'absence de bénéfice de l'aspirine en prévention cardiovasculaire chez le patient âgé en bonne santé. Cette étude, aussi basée sur la prise quotidienne de 100 mg d'aspirine par jour, nous indique même une augmentation de 14% du risque de mortalité toutes causes confondues et une majoration des hémorragies.

Depuis ses origines végétales, l'aspirine a connu de nombreuses évolutions dans son utilisation et les données actuelles pourraient encore changer la donne.

## **B. L'opium et le pavot somnifère (*Papaver somniferum* L.)**

### 1) Présentation (2) (3) (27)



Figure 8 : *Papaver somniferum* L.

Le pavot somnifère (*Papaver somniferum* L.) est une plante herbacée de la famille des Papavéracées. Cette famille regroupe d'autres espèces comme le coquelicot (*Papaver rhoeas* L.). Ces différentes espèces ne doivent pas être confondues. En effet, elles appartiennent au même genre mais ne présentent pas tout à fait les mêmes caractéristiques morphologiques. De plus, il existe deux variétés de pavot somnifère. La variété qui nous intéresse ici est *Papaver somniferum* var. *album*. Il s'agit de celle qui permet d'extraire le latex. Il peut être également appelé pavot blanc ou pavot à opium. La fleur est à corolle blanche et les graines sont de couleur blanche. L'autre variété est le pavot noir à œillette (*Papaver somniferum* var. *nigrum*).

Le latex est obtenu par incision des capsules gonflées. Cette incision se fait au moment où la capsule passe de la couleur verte à la teinte jaune c'est-à-dire quelques jours après la chute des pétales. L'incision du péricarpe permet de laisser échapper un exsudat blanc et laiteux que l'on va laisser sécher afin d'obtenir une résine brune. Cette résine brune constitue l'opium brut. Le matin suivant l'incision, les écoulements de latex sont recueillis par raclage, agglomérés et séchés à l'air libre. Le produit est alors façonné en pain d'environ 5 kg. Aujourd'hui, il existe des procédés d'extraction directs des alcaloïdes qui permettent d'obtenir les alcaloïdes sans passer par l'opium mais directement à partir des capsules.

## 2) Composition de l'opium (2) (3) (27)

L'opium peut renfermer 10 à 15% d'eau. On retrouve aussi différents sucres (20%) et des acides organiques (acides lactique, fumarique, oxaloacétique, et méconique).

Il existe différents alcaloïdes obtenus à partir de l'opium. Ils constituent différents principes actifs d'intérêt médical.

Nous pouvons distinguer deux groupes pour ces molécules :

### a) Les dérivés du phénanthrène.

Trois molécules sont dérivées du phénanthrène :

#### – **La morphine** (3 à 23%)

La morphine possède des propriétés analgésiques sans effets seuils et sédatives. Elle ralentit aussi le péristaltisme intestinal.

- **La codéine** (0,3 à 3%)

La codéine a une action dépressive du centre de la toux d'où son utilisation dans de nombreux sirops contre la toux sèche. Elle est un plus faible analgésique que la morphine.

- **La thébaine** (0,2 à 0,50%)

Cette molécule présente un intérêt synthétique majeur. Elle permet l'obtention d'agonistes comme l'étorphine et surtout d'agonistes-antagonistes comme la buprénorphine. Elle peut aussi servir de point de départ pour obtenir la codéine ou l'oxycodone.

- b) Les dérivés de la benzylisoquinoléine.

Trois molécules sont dérivées de la benzylisoquinoléine:

- **La papavérine** (moins de 1%)

Elle possède une action antispasmodique sur les fibres lisses.

- **La noscapine** (2 à 8%)

Il s'agit d'un poison convulsionnant qui potentialise les effets de la morphine.

- **La narcéine** (0,1 à 0,4%)

Elle a une action analgésique et hypnotique assez faible.

La prédominance de la morphine fait que l'opium est avant tout un hypnotique. Cependant, au point de vue de leurs applications thérapeutiques, la morphine et l'opium ne sauraient se substituer rigoureusement. Par exemple, les effets anti-diarrhéiques sont plus facilement obtenus avec l'opium qu'avec la morphine.

### 3) Une plante mythologique (8) (27) (64)

Les tablettes sumériennes de Nippur montrent l'utilisation de l'opium déjà trois millénaires avant notre ère en Mésopotamie. Certains vestiges témoigneraient même de la culture du pavot au Néolithique. Toutes les civilisations de l'Antiquité l'ont utilisé et notamment en Grèce Antique. La médecine grecque l'utilise pour soulager les douleurs et Dioscoride fait la distinction entre l'opium, suc de la capsule, et le méconium, obtenu en faisant infuser la plante coupée.

Le pavot s'encre dans la mythologie grecque.

a) « Calme toute colère et fait oublier toute douleur »(9) (10)

L'auteur grec Homère décrit dans son récit mythologie, *'Odyssée*, les pouvoirs d'un breuvage mystérieux.

La mythologie grecque nous raconte la légende d'Hélène, la plus belle femme du monde qui était mariée au roi de Sparte, Ménélas. Mais Pâris, prince de Troie, éperdu de la belle Hélène, l'enleva. Ménélas, en représailles, soulèvera une grande armée grecque et déclenchera la Guerre de Troie entre grecs et troyens.



Figure 9 : Ménélas retrouvant Hélène, cratère attique à figures rouges, 450- 440 av. J-C, musée du Louvre.

Ulysse, roi d'Ithaque prit part au conflit. *L'Odyssée* d'Homère nous décrit le périple d'Ulysse à travers la Méditerranée durant son retour du lieu du conflit vers son île, Ithaque.

Télémaque, fils d' Ulysse, inquiet de n'avoir aucune nouvelle de son père, part à sa recherche. Il se procure un navire et se rend chez le roi Nestor. Ce dernier, ne sachant rien du sort d'Ulysse, conseille à Télémaque de se renseigner à Sparte auprès de Ménélas et la reine Hélène de retour auprès de son mari. C'est lors de cette rencontre avec Télémaque, qu'Hélène verse discrètement un breuvage qu'Homère appel le Népentès : *« Cependant la belle Hélène, fille de Zeus, conçut un autre moyen. Elle mêla au vin du cratère une substance qui dissipait la tristesse, calmait la colère, et faisait oublier tous les maux. » « Celui qui boit une coupe pleine de ce vin ne peut verser une seule larme pendant tout le jour, quand il verrait mourir*

*sa mère ou son père, ou quand même on égorgerait sous ses yeux son frère ou son fils bien-aimé. La fille de Zeus avait reçu de Polydamna l'Égyptienne, épouse de Thôs, ces remèdes préparés avec art. Car la fertile Égypte produit un grand nombre de substances salutaires ou funestes, et l'on trouve dans ce pays beaucoup d'excellents médecins. » (L'Odyssée, IV).*

Quel est donc ce mystérieux breuvage aux vertus si particulières ?

Le népenthès est un terme grec qui signifie « un remède contre la tristesse, le deuil, l'affliction ». Pendant longtemps les commentateurs ont voulu trouver dans le népenthès qu'une seule plante. Mais il semblerait que devant les diverses vertus et la méticuleuse préparation décrite dans le texte, ce philtre était une composition végétale complexe. Les recherches doivent donc s'orienter vers les plantes dont l'usage est connu des Égyptiens et des Grecs et sont susceptibles de provoquer une euphorie comparable à celle rencontrée dans cette scène. Certains témoignages laissent à penser qu'Homère aurait expérimenté ce type de remède en Égypte.

Bien des siècles plus tard, Rouyer, pharmacien membre de la Commission des sciences et des arts d'Égypte sous Napoléon I<sup>e</sup>, décrit l'utilisation d'opiat en Égypte. Selon lui, ils seraient composés d'un mélange d'hellébore, de feuille de chanvre et d'opium. Il décrit le mélange d'hellébore et de chanvre comme causant « *une ivresse plus ou moins longue, quelquefois dangereuse, mais ordinairement gaie et délicieuse* ». Il s'étend sur l'opium : « *Ils en composent divers opiats\* enivrants et narcotiques dont les riches font usage. Les habitants paisibles en usent dans l'intention de dissiper l'ennui et la mélancolie* »

Si l'on en juge d'après ses effets, la drogue mentionnée par Homère et celle décrite par Rouyer présentent des effets assez proches. On notera aussi que la production de suc du pavot était une spécialité de la région de Thèbes en Égypte. L'une des théories les plus probables sur la composition de ce népenthès semble être une association chanvre – opium. Mais certains spécialistes estiment que d'autres plantes auraient pu entrer dans sa composition comme par exemple des solanacées réputés pour leurs effets hallucinogènes. D'autres même pensent que ce breuvage ne serait qu'une métaphore des charmes de la princesse.

Nous ne saurons jamais avec certitude la composition de cette liqueur puisque relevant du domaine mythologique. Ce passage de l'enivrement de Télémaque par la Belle Hélène est le témoignage de la connaissance des drogues par les auteurs antiques grecs. Le Genre *Nepenthes* décrit aujourd'hui des espèces de plantes carnivores.

b) Tomber dans les bras de Morphée

Décrit par Homère dans *'Illiade* ou par Ovide dans *les Métamorphoses*, Morphée est la divinité des rêves. Fils d'Hypnos (le Sommeil) et de Nyx (la Nuit), Morphée a pour vocation d'endormir les mortels. Cette divinité est souvent représentée par un jeune homme ailé tenant à la main un miroir et surtout une fleur de pavot.



Figure 10 : Représentation de Morphée

Morphée plongeait les mortels dans un sommeil propice au rêve en les effleurant de ses fleurs de pavot et en les enlaçant. Le nom de Morphée vient du grec « morphé » qui signifie « forme », ce qui donna aussi morphologie. Ce nom n'est pas anodin puisque Morphée devait avoir la capacité de prendre l'apparence d'un être cher lors de l'endormissement d'un mortel, chacun étant libre de choisir les bras dans lesquels il souhaitait s'endormir.

N'oublions pas que la dénomination du principale alcaloïde de l'opium, c'est à dire la morphine, est issu du nom de Morphée.

### c) Calmer les souffrances

Un dernier exemple permet de montrer l'omniprésence du pavot dans la mythologie grecque.



Figure 11 : Déméter et ses attributs

Déméter, déesse grecque de la chasse et de l'agriculture utilisait l'opium pour soulager sa souffrance après l'enlèvement de sa fille Perséphone par le dieu des enfers Hadès. Le pavot est donc l'un de ses attributs.

On distingue sur la représentation, parmi ses autres attributs que sont les épis et les serpents, les deux tiges de pavot dans chacune de ses mains.

La présence dans la mythologie grecque des propriétés narcotiques du pavot à opium (*Papaver somniferum* L.) montre bien la connaissance du monde grec de cette plante et ses propriétés.

#### 4) Le pavot et ses dérivés chez Scribonius Largus (1)

A la suite du monde hellénistique, l'opium fut utilisé par les Romains. L'utilisation de l'opium est récurrente chez Scribonius puisqu'on la retrouve dans 34 compositions.

On notera que l'auteur mentionne pour la variété « nigrum » du *Papaver somniferum* L., des utilisations dans un remède pour le gonflement et la douleur des reins (c.CXLIII) et pour l'ulcération de la vessie (c.CXLVIII).

On ajoutera à cela l'utilisation des têtes de pavot en décoction pour un médicament

destiné à soigner les affections de la trachée-artère (c.LXXIII) et l'utilisation de la peau de ces têtes pour la réalisation de l'emplâtre de Paccius Antiochus pour lutter contre les carcinomes, brûlures et ulcères (c.CCXX).

#### a) Atteintes respiratoires

L'opium entre dans la composition d'une pastille que l'auteur recommande pour lutter contre les écoulements nasales durant un rhume (c.LII). Après avoir appliqué sur les narines une autre préparation pour éviter leur gonflement, il est conseillé de prendre cette pastille trois fois par jour, contenant notamment de la jusquiame et de l'opium. Par analogie, Scribonius recommande cette pastille pour d'autres types d'écoulement comme la nausée ou encore la diarrhée.

On retrouve l'opium associé à l'alun dans une préparation solide (c.LXXVII). Il recommande de la prendre à jeun et elle permettrait de traiter des toux chroniques, des hémorragies internes et différentes causes de crachats purulents. Le produit du latex du pavot est aussi retrouvé dans huit préparations décrites comme luttant contre la toux. Ces préparations se présentent, dans leur ensemble, sous formes de pastilles ou de pilules.

L'opium est aussi bien présent dans des préparations destinées à lutter contre les toux grasses que les toux sèches. Mais l'auteur étend ses recommandations à d'autres affections comme les dyspnées, les écoulements des yeux, les diarrhées et de nombreuses autres indications. La précision n'est pas de mise ici. Ce qui est intéressant à relever, c'est que pour les dix préparations présentées par l'auteur comme pouvant traiter « la toux chronique » (c. de LXXXVII à XCVI), huit d'entre-elle contiennent de l'opium (c.LXXXVII / LXXXVIII / LXXXIX / XC / XCI / XCII / XCIII / XCV). Devant cette utilisation récurrente, on peut donc supposer que les vertus antitussives des dérivés de l'opium avaient déjà été observées sans pour autant être mentionnées en temps que telles dans le recueil. De la même façon, dans la composition XC, qui contient de la myrrhe, du safran, de l'opium, de la jusquiame, de l'encens et « la plante d'Apollon », et qui nous est présenté comme possédant des propriétés sédatives. « *On en donne pour la nuit dans trois cyathes d'eau. Elles font dormir et apaisent toute douleur, comme je l'ai dit plus haut* ». Malgré les différents autres composants de cette préparation, l'opium était vraisemblablement en partie

responsable des propriétés sédatives de cette composition. De plus, on remarque que ces compositions sont le plus souvent recommandées en prise vespérale (c.LXXXVII / LXXXVIII / LXXXIX / XC / XCI / XCIII / XCV).

Certaines propriétés de l'opium auraient déjà été observées et utilisées dans ces préparations. Mais l'auteur ne mentionne pas expressément l'impact de l'opium sur ses préparations.

#### b) De multiples indications

L'opium est présent dans dix collyres de Scribonius. On le retrouve dans des collyres qui sont qualifiés de « doux » pour traiter des gonflements, des écoulements ou des douleurs oculaires. On voit aussi l'opium dans les collyres que l'auteur qualifie de « piquants » et qui sont des préparations de seconde intention.

On retrouve aussi l'opium dans quatre compositions destinées à lutter contre les coliques. On mentionne là aussi que l'on lutte contre les douleurs (c.CXII / CXV / CXX / CXXI). On remarquera l'utilisation de l'opium dans différents remèdes, contre les hémorragies (c.LXXVII / LXXXV / LXXXVI), pour soulager le foie (c.CXXVI), traiter le ténésme\* (c.CXLII), contre le feu sacré qui est une infection dermatologique pas pleinement caractérisée (c.CCXLVI), contre le zona (c.CCXLVII), ainsi que dans un antidote (c.CLXXIII).

L'opium est un élément majeur des compositions de Scribonius Largus de par sa récurrence dans les différentes préparations mais aussi grâce à sa présence dans la culture gréco-romaine. Les méthodes de culture et les différentes qualités d'opium sont connus, ainsi que leurs effets. Scribonius nous laisse ici entrevoir la connaissance déjà avancée quant à l'utilisation du pavot.

Au XVII<sup>e</sup> siècle, l'opium devient, le principe actif du laudanum de Sydenham qui demeura, jusqu'à la généralisation de l'usage du chlorhydrate de morphine, l'analgésique le plus utilisé.

Nous allons nous intéresser à présent à une sélection de dérivés issus de l'opium.

## 5) La morphine (8)

### a) Historique

En 1804, à Paderborn en Westphalie, Friedrich Wilhelm Adam Sertürner, étudiant en pharmacie, disciple du pharmacien attaché à la Cour, Franz Anton Cramer, décide de s'intéresser aux médicaments à base d'opium. Sertürner était intrigué par l'importante variabilité des effets hypnotiques que présentaient ces produits, malgré tout le soin apporté à leur fabrication. Il fut d'avis que l'isolement du *principium somniferum*, principe actif responsable de l'effet hypnotique, permettrait un meilleur usage de cette thérapeutique. Il isola en premier l'acide méconique, qu'il nomma ainsi en raison du terme grec *mékôn*, pavot. Cette molécule ne se révéla pas efficace comme hypnotique. Il voulut alors isoler un « sel » en s'inspirant des travaux d'un pharmacien français, Charles Louis Derosne. Ce dernier attribuait, à tort, les propriétés hypnotiques de l'opium à un sel qu'il avait isolé en 1803. Ce sel est aujourd'hui connu sous le nom de noscapine que nous retrouvons dans les différents alcaloïdes composant l'opium. Dès 1805, Sertürner isola un sel cristallisable et publia ses travaux en 1806. C'est donc lui qui baptisa sa découverte *morphium*, en référence à Morphée. Il montra l'effet hypnotique de son composé en le testant sur le chien.

Des critiques s'élevèrent contre Sertürner. On lui reprocha de s'être trop inspiré du travail de Desrone bien qu'il ait mentionné ses sources. La paternité de la morphine fut donc quelque peu discutée entre Français et Allemand. Néanmoins, le travail de Sertürner fonda les bases de la chimie des alcaloïdes qui connaîtra un développement important durant tout le XIX<sup>e</sup> siècle. Il termina par publier en 1817 une synthèse générale de ses résultats qui constitue un modèle de recherche pharmacologique.

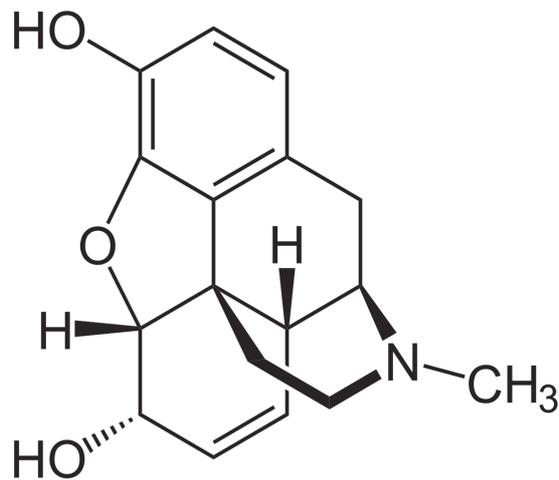


Figure 12 : Formule chimique de la morphine

En 1925, la formule de la morphine fut découverte par Gulland, Robinson et Schöpf. La synthèse totale de la morphine fut réalisée par Gates en 1953 et par Ginsburg en 1954. Devant la complexité de cette synthèse, elle ne peut pas se substituer à l'extraction à partir de l'opium ou des capsules de pavot somnifère.

#### b) Effet de la morphine et mécanisme d'action (8) (27)

La morphine se fixe de façon stéréospécifique, réversible, et avec une grande affinité sur des récepteurs spécifiques normalement stimulés par des molécules endogènes qui sont les endorphines\*.

Il s'agit de récepteurs trans-membranaires couplés à une protéine G.

Ces récepteurs se répartissent en quatre sous-types :

- récepteurs  $\mu$ , spécifiques des endorphines et des enképhalines (principaux récepteurs responsables des effets cliniques) ;
- récepteurs  $\sigma$ , spécifiques uniquement des enképhalines ;
- récepteurs  $\kappa$ , spécifiques uniquement des endorphines ;
- récepteurs  $\delta$ , moins connus.

L'action de la morphine sur ces récepteurs dépend de la dose administrée. L'action se situe au niveau du système nerveux, notamment sur le mésencéphale, le bulbe rachidien et la corne postérieure de la moelle épinière. Les effets pharmacologiques s'exercent sur trois grands systèmes physiologiques :

i) *Le système nerveux central (8) (27)*

- Effet analgésique. La morphine agit ici en provoquant une diminution, voire une suppression de la douleur par une augmentation du seuil de perception de celle-ci. Cette action est due à l'effet agoniste pur de la morphine sur les récepteurs  $\mu$ ,  $\kappa$  et  $\delta$  présynaptiques des fibres myélinisées de faible diamètre véhiculant les informations nociceptives. Il y aura une diminution de la libération de la substance P, neurotransmetteur de la douleur. L'activation de ces récepteurs par la morphine, provoque un état d'indifférence aux stimuli douloureux. Ce mécanisme d'action permet d'expliquer le sevrage qui est l'expression clinique de la dépendance physique. En effet, la morphine inhibe la production d'enképhalines et, parallèlement, le nombre de récepteurs augmente, d'où la tolérance. Lors du sevrage, les récepteurs ne peuvent être saturés par leurs ligands naturels.
- Effets respiratoires. La stimulation des récepteurs  $\mu$  et  $\delta$  peut être responsable d'une dépression respiratoire avec diminution de la fréquence et de l'amplitude des mouvements pouvant aller jusqu'à l'apnée. Elle résulte d'une réduction de la sensibilité des centres respiratoires, au dioxyde de carbone et à l'hypoxie. On remarque une diminution du risque de dépression respiratoire en cas d'administration chronique mais cette dernière reste la cause essentielle de décès en cas d'intoxication aiguë.
- Autres effets centraux. Dès les doses thérapeutiques, on peut voir apparaître une dépression du centre de la toux et une action sur le centre du vomissement pouvant donner des nausées et des vomissements. Certains effets, considérés comme indésirables, sont dus à une action sur le système nerveux central. On remarquera d'abord la présence d'un myosis dû à l'activation des récepteurs  $\mu$  et  $\kappa$  (le myosis est caractéristique de la morphinomanie et à l'inverse une mydriase marque un état de manque ou une overdose). On peut observer aussi lors de l'utilisation de la morphine, une vasodilatation, un prurit cutané, une chute du taux de l'hormone lutéinisante (LH) et de l'hormone folliculo-stimulante (FSH), et une augmentation du taux plasmatique de prolactine et d'hormone de croissance. On peut aussi voir un état d'euphorie et l'apparition de convulsion chez les individus prédisposés.

- Dépendance et accoutumance. L'activité euphorisante, la sensation de bien-être transitoire ou de somnolence expliquent l'apparition de la dépendance psychique bientôt suivie de la tolérance. Lors du traitement de la douleur, on aura donc besoin d'augmenter régulièrement la posologie afin de conserver l'action antalgique. On remarquera alors que le risque respiratoire et émétique est diminué s'il y a accoutumance. En effet, une dose de 30 à 40 mg de morphine chez un patient « naïf » peut donner un effet indésirable respiratoire grave alors qu'une dose de 2 grammes peut être bien supportée chez un patient tolérant. L'arrêt brutal entraîne un syndrome de sevrage caractérisé par une anxiété, une irritabilité, des frissons, une mydriase, des bouffées de chaleur, une sudation, un larmoiement, une rhinorrhée, des nausées et vomissements, des crampes abdominales, des diarrhées et des arthralgies. Une diminution progressive des doses lors de l'arrêt du traitement permettra d'éviter l'apparition de ces symptômes. On notera que la dépendance n'a pas pour seule cause l'administration de morphine. C'est un mécanisme multifactoriel, c'est pourquoi un patient algique auquel on aura prescrit de la morphine verra se développer une accoutumance mais sans pour autant devenir dépendant à la molécule. De nos jours, la morphinomanie est devenu quelque chose de rare. L'usage abusif de la morphine a connu son époque de gloire vers le XIX<sup>e</sup> siècle, où la molécule était prescrite de façon abusive et notamment sous forme injectable. Les toxicomanes adeptes des opiacés utilisent dorénavant plutôt l'héroïne car il s'agit d'un alcaloïde plus puissant.

ii) *Effets périphériques (8)*

- Au niveau gastro-intestinal. L'action de la morphine sur les récepteurs  $\mu$  va provoquer la diminution du tonus et du péristaltisme des fibres longitudinales tout en augmentant le tonus des fibres circulaires. Ce mécanisme est responsable d'une diminution de la vidange gastrique avec des constipations caractéristiques du traitement opiacé. Cela explique aussi l'augmentation de pression dans les canaux biliaires pouvant aboutir à des coliques biliaires. On notera aussi le risque de spasmes des sphincters (pylore, valvule iléo-caecale, sphincter anal, sphincter d'Oddi, sphincter vésical).

- Au niveau du système cardio-vasculaire. La morphine induit une dilatation des artères et des veines provoquant une hypotension orthostatique. On aura aussi une inhibition des récepteurs contrôlant la pression sanguine et une libération d'histamine.

La morphine présente *in vitro* une action sur les cellules de l'immunité. Cela ne donne pas lieu à des effets cliniques délétères qui pourraient être reliés à l'utilisation de la morphine. La morphine franchit la barrière placentaire et passe aussi dans le lait maternel.

c) Usage thérapeutique moderne

i) *L'opium (27)*

L'opium brut obtenu par incision des capsules encore vertes de *P. somniferum* L. est défini comme contenant au minimum 10% de morphine et au minimum 2% de codéine. L'opium brut ne sert que de matière première pour la fabrication de préparations galéniques. La morphine est classée comme une substance stupéfiante.

La poudre titrée d'opium (opium brut pulvérisé et séché, titré à 10% de morphine) entre dans la composition d'associations :

- avec la colchicine et le tiémonium dans le traitement de l'accès aigu de la goutte. Il s'agit de la spécialité Colchimax®.
- avec le paracétamol seul ou associé à la caféine pour le traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée à intense et/ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques de pallier I utilisés seuls. Cette association est jugée parfois par certains auteurs comme aillant une balance bénéfice-risque défavorable. Cependant son SMR est jugé « important ». On peut citer comme exemple la spécialité Lamaline®

En 2014, les formes orales et rectales contenant une dose maximale par unité de prise de 50 mg de poudre d'opium, soit 25 mg d'extrait d'opium, sont passées sur la liste I des substances vénéneuses. L'extrait sec titré d'opium (à 20% de morphine) et la teinture titrée d'opium sont aussi reconnus par la pharmacopée européenne.

ii) *La morphine (4) (27)*

Au niveau mondial, l'utilisation thérapeutique de la morphine augmente régulièrement. La morphine est un antalgique non spécifique utilisé dans la prise en charge de la douleur persistante intense et/ou rebelle aux antalgiques de niveau plus faible : c'est l'opioïde de niveau 3 recommandé par l'OMS en première intention. L'utilisation de cette molécule est indiquée dans la prise en charge des douleurs chroniques d'origine cancéreuse, des douleurs post-traumatiques ou encore des douleurs post-opératoires. L'utilisation d'une forme *per os* est à privilégier, que ce soit sous forme de comprimés ou de gélules de sulfate ou de chlorhydrate de morphine. La voie parentérale peut être envisagée si la voie orale est impossible ou difficile. La prescription de morphine se fait sur une ordonnance sécurisée, la gestion et la dispensation se fait conformément aux règles en vigueur pour les stupéfiants. Il existe des formes orales à libération immédiate, des formes orales à libération prolongée et des formes injectables. Pour les formes à libération immédiate, le traitement est habituellement réparti en 4 à 6 prises par jour. Le traitement par une forme à libération prolongée est le plus souvent consécutif à l'initiation du traitement par une forme à libération immédiate. La posologie usuelle chez l'adulte est de 10 mg par prise et 60 mg par 24 heures. Pour les enfants à partir de 6 mois, la posologie est de 1 mg/kg à répartir sur 24 heures. Il faut noter que ces posologies correspondent aux doses initiales prescrites dans le cadre d'un traitement chronique et que la posologie peut être augmentée jusqu'à obtenir une antalgie satisfaisante. Il n'y a pas de posologie maximale tant que les effets indésirables sont contrôlés. Les augmentations de posologie doivent se faire progressivement par pallier. Pour les formes parentérales sous-cutanée, la posologie usuelle chez l'adulte est de 5 mg par prise soit 30 mg par 24 heures et chez l'enfant à partir de 6 mois, 0,5 mg/kg à répartir sur 24 heures.

d) Un autre usage (15) (16)

On retrouve l'opium dans des formes à usage externe chez Scribonius. Le traitement externe par l'opium aurait donc un certain intérêt.

Le traitement de certaines plaies inflammatoires nécessite l'utilisation de morphine par voie orale. On peut rencontrer des patients qui restent algiques malgré cette morphinothérapie orale tandis que d'autres patients présenteront des effets indésirables empêchant d'augmenter les doses. Il a été montré qu'au niveau d'une plaie inflammatoire, le nombre de terminaisons nerveuses sur les nerfs sensitifs augmentent. De plus, le taux de récepteurs aux opioïdes augmente aussi au niveau de la plaie par migration de ces récepteurs. Ces paramètres permettent de justifier la mise en place d'un traitement topique par la morphine afin de soulager des douleurs nociceptives.

La mise en place d'un protocole utilisant la morphine en topique a permis à une équipe canadienne d'améliorer le cas d'une patiente âgée présentant une plaie nasale. La dose de morphine par voie systémique a pu être drastiquement réduite (de l'ordre de 90%), ce qui a permis de diminuer les effets indésirables de cette thérapie qui étaient mal supportés par la patiente. Cette utilisation locale de la morphine semble être une bonne alternative pour soulager certains patients ne supportant pas bien le traitement systémique. L'idée de l'usage de dérivés opioïdes par voie locale présente donc actuellement encore un intérêt thérapeutique moderne.

#### 6) L'héroïne (8)

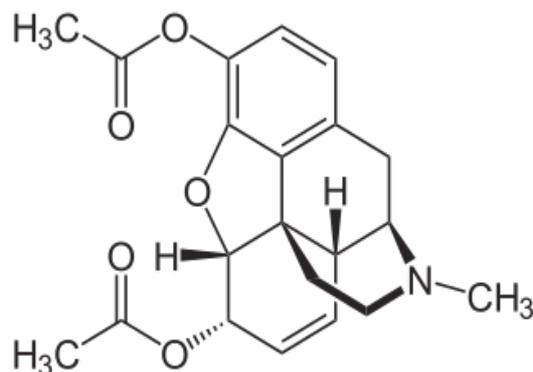


Figure 13 : Formule chimique de l'héroïne.

On peut remarquer les deux groupements acétyles qui sont ajoutés sur la molécule de morphine pour obtenir l'héroïne que l'on appelle aussi diamorphine ou diacétylmorphine. L'héroïne est un opiacé obtenu par synthèse à partir de la morphine. Elle fut synthétisée pour la première fois en 1874 par le chimiste anglais C.R.A Wright,

mais ce n'est qu'en 1898 que Heinrich Dreser, chimiste allemand travaillant pour Bayer recommanda son utilisation comme médication dans la tuberculose. Il qualifia son remède d' « héroïque » pour lutter contre la tuberculose, ce qui détermina le nom futur de cette molécule. Elle fut immédiatement introduite en thérapeutique humaine en tant que médicament susceptible de remplacer la morphine dans la lutte contre la douleur ou encore contre la toux. Mais l'héroïne fut aussi utilisée comme traitement pour désintoxiquer les morphinomanes. Ce produit fut utilisé très largement de par le monde et son utilisation devint rapidement abusive. Dès 1918, devant le nombre croissant de personnes dépendantes à l'héroïne, la Société des Nations s'engagea dans un combat contre l'héroïne. Le corps médical américain voulu aussi en 1920 interdire l'utilisation de cette molécule devant la dépendance rapide qu'elle engendrait. En 1923, un texte réglementant l'usage de l'héroïne au plan international fut édicté par la Société des Nations. A cette époque, le problème de l'héroïnomanie touche encore principalement, dans le monde occidental, les États-Unis plutôt que l'Europe qui n'est pas excessivement impacté, sans commune mesure donc avec la morphine. C'est pourquoi, durant les années 1920-1930, les pays européens ont tenté de garder leur autonomie de jugement sur la question. Les praticiens européens affichèrent leur volonté de pouvoir utiliser l'héroïne en thérapeutique, nombre de médecin la jugeant indispensable. Malgré tout en 1931, les experts européens admirent avec leurs confrères américains que le coût social de l'héroïnomanie était bien trop important face aux bénéfices thérapeutiques attendus. Ils reconnurent aussi que l'héroïne est l'un des opiacés donnant lieu à la plus forte dépendance, et donc source d'importants trafics. Cependant certains pays continuèrent à utiliser la molécule sous couvert de la prescription médicale notamment le Canada, la Grande-Bretagne, la Belgique, les Pays-Bas, l'Islande, Malte et la Suisse. Certains de ces pays interdirent aussi l'usage médical par la suite, alors que d'autres continuèrent à prôner un usage modéré de cette molécule.

L'héroïne peut être prescrite dans certains pays dans deux indications : traitement des douleurs aiguës et chroniques, et traitement de substitution chez l'héroïnomanie dans un cadre médical.

Les propriétés pharmacologiques de l'héroïne sont proches de celles de la morphine. On notera cependant que l'héroïne est plus liposoluble que la morphine. Elle agit donc plus rapidement, plus intensément mais de façon plus brève sur les récepteurs

aux opiacés centraux et médullaires. Elle est rapidement métabolisée en monoacétylmorphine puis en morphine. Si on administre de la diamorphine par voie orale, elle sera totalement métabolisée par le foie en morphine avant même d'atteindre le cerveau. C'est pourquoi l'injection intraveineuse demeure pour les toxicomanes la façon la plus courante de s'administrer l'héroïne.

## 7) La codéine

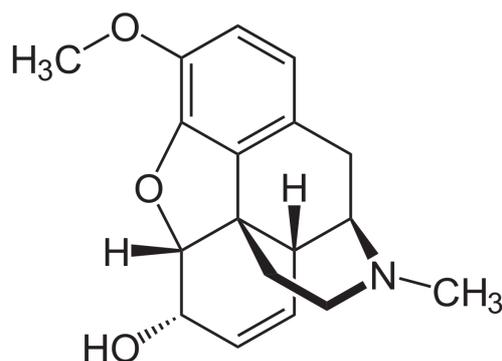


Figure 14 : Formule chimique de la codéine

### a) Propriétés (8) (27)

La codéine est un alcaloïde extrait de l'opium (représentant 0,3 à 3% de l'opium), mais elle s'avère sept fois moins puissante que la morphine. Historiquement, la codéine a été isolée de l'opium par le pharmacien français Robiquet en 1832. La codéine présente une action antitussive accompagnée d'une légère dépression des centres respiratoires, d'une faible bronchoconstriction par effet direct sur le muscle lisse, d'un ralentissement des sécrétions bronchiques et d'un effet histamino-libérateur. La molécule va partiellement subir dans l'organisme une déméthylation en morphine. Cette métabolisation explique l'effet analgésique de la codéine.

La codéine est un analgésique utilisé *per os* et son effet s'additionne à celui du paracétamol. En raison du polymorphisme de l'isoforme 2D6 du cytochrome P450 responsable de la dégradation de la codéine en morphine, la réponse analgésique sera cependant très variable d'un individu à l'autre. Certains seront des métaboliseurs lents (7 à 10% en Europe) chez qui la codéine sera relativement inefficace et d'autres seront des métaboliseurs ultra-rapides chez qui le risque de surdosage sera augmenté.

## b) Usage thérapeutique (27)

### i) *Indications*

La codéine est indiquée comme antalgique dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée à intense ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques en monothérapie. Il s'agit d'un antalgique de pallier II. La dose minimale pour un adulte est de 30 mg toutes les 4 heures (soit 180 mg / 24 heures). On peut atteindre 60 mg toutes les 4 heures. Dans la Pharmacopée française, la dose maximale de codéine base est fixée à 100 mg par prise et à 300 mg par 24 heures. La présentation la plus fréquente en France est l'association de la codéine avec le paracétamol. La codéine est aussi indiquée comme antitussif. Le plus souvent sous forme de phosphate, la codéine entre dans la composition de spécialités indiquées dans le traitement symptomatique des toux non productives gênantes. Très fréquemment il s'agit de sirops où l'on retrouve soit la codéine seule, soit la codéine associée à d'autres substances à visées antiseptique ou encore antitussive.

### ii) *Effets indésirables et contre-indications.*

Du fait de ses propriétés, la codéine est contre-indiquée en cas d'insuffisance respiratoire et dans les toux asthmatiques. En 2015, l'Agence européenne du médicament (EMA) a décidé de contre-indiquer l'utilisation de la codéine dans le traitement de la toux chez les enfants de moins de 12 ans. A doses thérapeutiques, les effets indésirables sont identiques aux autres opiacés : nausées, vertiges, constipation. Il peut exister des cas de réactions cutanées allergiques ; par ailleurs, des cas de dépressions respiratoires chez des métaboliseurs ultra-rapides ont été publiés.

## c) Usage détourné (59) (60)

Les premiers cas d'utilisation détournée de la codéine ont été rapportés aux États-Unis en 1934. Cette observation a été faite chez des patients que l'on a traités par

injection de codéine pour limiter la dépendance à la morphine. Il a été aussi établi, que la dépendance survient aussi lors d'une utilisation abusive par voie orale.

Devant la facilité d'accès des spécialités à base de codéine disponibles en officine de ville à des prix abordables sans ordonnance, la codéine fut largement utilisée en automédication en France. Mais depuis juillet 2017, les spécialités à base de codéine ont été inscrites sur la liste I des substances vénéneuses ; de ce fait, elles relèvent de la prescription médicale obligatoire. Cette décision fait suite à une recrudescence de l'usage détourné des sirops codéinés par les populations adolescentes. Le « Purple drank », mélange de sirop codéiné et d'anti-histaminique à visée récréative, constituait la forme la plus courante de consommation de ces sirops par cette population. Les pharmaciens d'officine doivent dorénavant faire face à de fausses prescriptions de dérivés codéinés utilisées par les consommateurs pour obtenir malgré tout ces produits.

## 8) La buprénorphine (27)

### a) Propriétés

La buprénorphine est un alcaloïde hémisynthétique, dérivé de la morphine, inscrit en liste I des substances vénéneuses. Il s'agit d'une molécule assimilée aux stupéfiants. Elle présente la caractéristique d'être un agoniste-antagoniste des récepteurs aux opiacés. Ce type de molécule présente une affinité plus forte que la morphine pour le récepteur, mais leur activité antalgique est plus faible. Leurs propriétés antagonistes ne se manifestent qu'en présence d'un morphinique agoniste qu'elle déplace de son récepteur, diminuant ainsi son action. Les agonistes activent les récepteurs et entraînent une réponse dose-dépendante. Les antagonistes, peu ou pas intrinsèquement actifs, lèvent l'action des agonistes. Cela minimise donc de façon prolongée les besoins des toxicomanes en stupéfiants. Il s'agit aussi d'un antalgique de longue durée d'action.

### b) Indications

Les comprimés sublinguaux sont utilisés pour le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés, dans le cadre d'une prise en charge

médicale, sociale et psychologique. La spécialité utilisée est Subutex®. On retrouve aussi une indication comme antalgique majeur pour les formes injectables et les comprimés sublinguaux. La spécialité utilisée est Temgesic®. C'est un usage qui est réservé aux situations nécessitant une sédation rapide et efficace d'une douleur intense.

## 9) L' apomorphine (27)

### a) Propriétés

On terminera par mentionner une molécule provenant de la morphine mais possédant des propriétés particulières. L'apomorphine est issue du réarrangement en milieu acide de la morphine. Elle peut aussi être obtenue par synthèse totale. L'apomorphine est un agoniste dopaminergique D2. Elle présente une activité au niveau nigro-strié, ce qui en fait un anti-parkinsonien potentiel. Son administration améliore transitoirement le tremblement et la rigidité. Il s'agit par ailleurs d'un émétique, stimulant la *trigger zone* qui active par la suite le centre du vomissement.

### b) Indications

Le chlorhydrate d'apomorphine est utilisé par voie sous-cutanée comme traitement d'appoint des fluctuations sévères d'activité de la dopa-thérapie au cours de la maladie de Parkinson. Ce traitement permet donc de lutter contre le phénomène « *on-off* » rencontré lors d'une dopa-thérapie. L'apomorphine est contre-indiquée en cas de psychose, de confusion mentale, d'insuffisance hépatique ou de déficience intellectuelle. Le traitement peut induire de la somnolence, des nausées, des vomissements, un prurit au point d'injection, une hypotension orthostatique et des troubles psychiques. Comme pour les autres traitements dopaminergiques, on peut observer des cas de jeu pathologique et d'hyper-sexualité à forte dose.

L'opium est connu et utilisé depuis l'Antiquité. Il a connu par la suite de multiples évolutions dans son utilisation et a conduit à l'extraction et au développement de nombreuses molécules synthétiques.

## C. Le safran (*Crocus sativus* L.)

### 1) Présentation (17) (27)



Figure 15 : *Crocus sativus* L.

Le safran est une petite plante herbacée de la famille des Iridacées. Regroupées dans une gaine membraneuse, ses feuilles très étroites sont parcourues par une lame blanchâtre. Les fleurs, solitaires, régulières, ont un périanthe longuement tubuleux. Le style est divisé en trois stigmates filamenteux, rouge foncé, à l'extrémité distale fendue longitudinalement, enroulés en cornet étroit, à bords finement crénelés. L'odeur du stigmate est aromatique et la saveur est légèrement amère et piquante.

Le safran est actuellement l'épice la plus chère au monde. Il faut 150 000 fleurs pour en faire un kilogramme. La production mondiale de poudre et de stigmates de safran est majoritairement couverte par l'Iran avec 90% du marché.

A l'heure actuelle, on estime à plus d'une centaine le nombre de composés chimiques du safran. Certains sont étudiés de plus près :

- La **crocine** (qui peut représenter 2% du poids sec), la lutéine et les carotènes dont les caroténoïdes responsables de la couleur jaune du safran.
- La **Picrocrocine** (3 à 13%) est un glucoside terpénique responsable du goût amer du safran.
- Les huiles essentielles représentent 0,4 à 1,3% du safran. Le **safranal** est le constituant majoritaire de l'huile essentielle. C'est un aldéhyde responsable de l'odeur du safran qui se forme lors du séchage des stigmates à partir de la picrocrocine. On retrouve aussi des  $\alpha$  et  $\beta$ -pinènes et des isophorones.

- On retrouvera aussi des flavonoïdes, de l'amidon à hauteur de 13% et des huiles grasses.

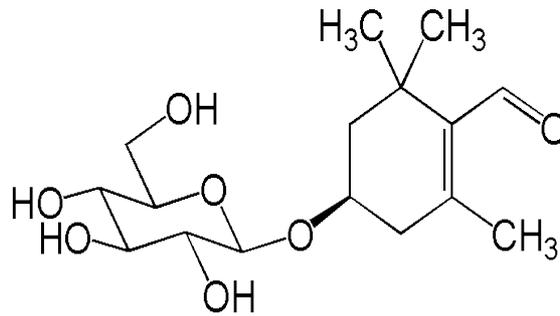


Figure 16 : Formule chimique de la picrocrocine

Lors de la déshydratation, la réaction d'hydrolyse de la picrocrocine va permettre la libération d'une molécule de D-glucose et d'une molécule de safranal.

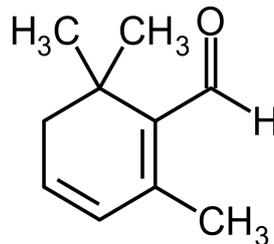


Figure 17 : Formule chimique du safranal

## 2) Propriétés du safran

### a) Propriétés antidépressives (18) (27)

Le safran présente des propriétés antidépressives reconnues. Le safranal et la crocine sont responsables d'une inhibition de la recapture de la dopamine, de la noradrénaline et de la sérotonine. Ces propriétés sont corroborées par des études réalisées en Iran où le safran fait partie des remèdes utilisés par la médecine traditionnelle. Pour des extraits secs hydro-alcooliques titrés en safranal et en crocine à 15 milligrammes, deux prises par jour, on observe dans la dépression légère à modérée, une efficacité supérieure à celle d'un placebo et égale à celle de certains médicaments de référence comme les imipraminiques (à 100 mg/j) ou la fluoxétine (à 10, 20 ou 40 mg/j), mais avec moins d'effets indésirables. Il serait

nécessaire que ces essais soient confirmés par d'autres équipes en dehors de l'Iran. Le safran améliore aussi le fonctionnement érectile chez des patients dépressifs stabilisés par antidépresseurs, et pourrait avoir une action sur des comportements compulsifs alimentaires.

#### b) Propriétés anxiolytiques (20)

Le safran se révèle aussi être un anxiolytique, un sédatif et même un hypnotique à forte dose à cause de sa teneur en safranal. Le mécanisme d'action serait une liaison du safranal au site des benzodiazépines du récepteur GABA-A. On remarque aussi une relaxation musculaire.

#### c) Autres propriétés (20)

Le safran présente des propriétés antalgiques et anti-inflammatoires périphériques. L'action anti-inflammatoire est plus marquée en cas d'inflammation chronique. Les flavonoïdes du safran pourraient jouer un rôle à ce niveau. On remarquera que le safran facilite la digestion, et possède des actions antioxydantes et anti-radicalaires puissantes grâce à la crocine et au safranal. Une action anti-athérosclérotique et hypocholestérolémiant est attribuée à la crocétine. Par ailleurs, le safran contribuerait aussi au ralentissement du déclin cognitif.

Les effets indésirables du safran sont rares en cas d'utilisation classique puisqu'en dessous de 1,5 grammes de safran par jour aucun effet indésirable n'a été noté. En revanche, pour des doses supérieures à 5 grammes par jour, on peut voir apparaître des engourdissements, des étourdissements, des vomissements, une hématurie, des saignements au niveau du nez, des lèvres, des paupières, ou encore de l'utérus, et une coloration jaune de la peau et des muqueuses.

#### d) La diméthyl-crocétine et ses propriétés antitumorales (17) (19)

Ce composé présent dans le safran serait responsable d'effets anticancéreux, antimutagènes et immunomodulateurs. D'après les études, ce composé agirait sur un large spectre puisqu'il exercerait son action aussi bien sur des tumeurs murines

chez le rongeur que sur les lignées cellulaires humaines atteintes de leucémie. De plus, il aurait une capacité à retarder la croissance des cellules malignes des ascites, des carcinomes et des sarcomes.

Dans l'état actuel des connaissances, la diméthyl-crocétine serait capable d'empêcher le bon fonctionnement de l'ADN topo-isomérase de type II. Cette enzyme est responsable de l'assemblage de l'ADN dans les cellules cancéreuses. La perturbation de l'activité de cette enzyme empêche la cellule cancéreuse de synthétiser et de répliquer correctement son ADN. On aura donc une dénaturation des cellules cancéreuses. Les effets anti-cancéreux du safran ont été démontrés lors d'une étude menée sur des souris. L'étude porte sur des souris dont le péritoine est porteur de sarcomes (précisément des sarcomes 180, des ascites du lymphome de Dalton et ascites du carcinome d'Ehrlich). Les effets bénéfiques sont observés pour des administrations orales de 200 mg d'extrait de safran par kilogramme de masse corporelle de souris.

Il ne s'agit ici que d'un exemple des nombreuses propriétés anti-carcinogènes que d'autres études ont démontrées au sujet des composés du safran. Les molécules du safran ont été testées sur diverses lignées cellulaires et semblent être un sujet d'étude conséquent.

### 3) Utilisations antiques (1)

Le safran médicinal utilisé par Scribonius est issu des longs stigmates orangés que possède la fleur de *Crocus sativus* L.

Le produit obtenu à partir de la plante était utilisé pour ses propriétés :

- emménagogues ( stimulation de l'influx sanguin au niveau pelvien et utérin) ;
- anti-inflammatoires ;
- sédatives ;
- antispasmodiques.

Il s'agit de l'ingrédient d'origine végétale le plus employé dans les Compositiones.

#### a) Les maux de tête

On retrouve le safran dans deux compositions :

- (c.V) Une première où l'on utilise « *deux deniers de safran* » avec d'autres ingrédients présentés sous une forme de « pastille ». Ce terme ne correspond pas au terme français traditionnel. Il s'agit en latin d'un médicament destiné à une application externe et qui peut également être dilué en boisson. Ici il sera recommandé de s'enduire le front et les tempes.
- (c.VIII) Ici Scribonius recommande après l'utilisation de sa préparation, un lavage du nez avec de l'eau dans laquelle du safran aura macéré.

#### b) Les affections oculaires

Le safran est très présent dans les préparations ophtalmiques du recueil de Scribonius. On y recense en effet dix compositions incluant du safran.

(c.XXI) On utilise ici « *deux deniers de safran* » dans ce collyre qui est utilisé pour des « *écoulements oculaires récents, ainsi que pour les troubles, les gonflements et les douleurs des yeux* ». L'auteur estime tout particulièrement ce collyre grâce à son absence d'aspérité. En effet, il relève que certains collyres irritent l'œil et peuvent même exacerber les écoulements. Ici, la composition permet de limiter cet effet. Le safran est aussi utilisé dans différents collyres afin de traiter des granulations, des callosités ou encore des excroissances de chair au niveau des paupières. L'agrément de l'utilisation de certains de ces collyres repose en partie sur leur aspect et leur composition.

Le safran est mélangé à de nombreux autres ingrédients dans ces préparations. Il est difficile de déterminer avec précision le rôle de chacun. Néanmoins, la composante anti-inflammatoire du safran est un bon argument pour son utilisation dans ces différents collyres.

#### c) Les autres utilisations du safran.

On retrouvera le safran dans une composition destinée à lutter contre l'enflure de la gorge et de la luette (c.LXV, c.LXXI), contre l'angine (c.LXX), contre l'écoulement de la trachée-artère (c.LXXIV), contre l'hémorragie (c.LXXXVI). On retrouve aussi le safran dans six compositions contre la toux (c.LXXXVII, c.XC, c.XCI, c.XCII, c.XCIII,

c.XCV), le gonflement du côlon et des intestins (c.CVI), la douleur et le gonflement de l'estomac (c.CIX, c.CX), les coliques (c.CXIII, c.CXX), l'induration du foie et de la rate (c.CXXV), le prolapsus du rectum (c.CXLII), la douleur des reins (c.CXLIV, c.CXLV) ainsi que le gonflement et la douleur de la vessie (c.CLXXIII, c.CLXXVI, c.CLXXVII), ou encore contre le feu sacré (c.CCXLVI) et contre le zona (c.CCXLVII). Le safran entre aussi dans la composition d'antidotes et d'émollients.

#### 4) Utilisations actuelles (1) (17) (20) (27) (67)

Pour terminer on notera l'utilisation du safran dans une composition contre les douleurs et les abcès dentaires (c.LXI). Cette composition est à utiliser « *quand la gencive s'est mise à suppurer ou quand elle a formé une excroissance au-dessus de la dernière molaire, ou bien encore en cas de gonflement important des amygdales : on les frotte avec le doigt, en exerçant une certaine pression* ».

Au vu de ses propriétés et de ses indications thérapeutiques, l'aspect anti-inflammatoire du safran semble avoir son importance dans les Compositiones de Scribonius.

Les douleurs anales et les gonflements que l'on rencontre dans les indications du safran chez Scribonius font aussi partie des indications traditionnelles du safran. L'aspect anti-inflammatoire était donc réputé. De nos jours les propriétés anti-inflammatoires ont été testées chez la souris et ont montré un impact faible à modéré sur l'inflammation aiguë et une action sur l'inflammation chronique avec les extraits aqueux et alcooliques de stigmates et de pétales. Une autre étude a montré l'intérêt de la crocine, et du safranal pour ses propriétés anti-inflammatoires et antinociceptives chez le rat auquel on avait induit une inflammation locale par injection de carraghénanes (polysaccharide issu d'algues rouges, utilisé ici pour induire un œdème local). Il semblerait donc que la crocine, le safranal et le diclofénac (non issu du safran, quant à lui), à des doses différentes, présenteraient les mêmes propriétés par inhibition de la cyclooxygénase.

Aujourd'hui, l'indication traditionnelle du safran en France est l'utilisation locale chez l'enfant lors de poussées dentaires douloureuses en voie locale. Ce qui reste assez proche des indications de la composition de Scribonius. Lors de la réalisation d'un

dossier d'enregistrement de l'usage traditionnel, il y a une dispense d'essais cliniques mais des éléments bibliographiques ou des rapports d'experts doivent établir que l'usage médical traditionnel du médicament date d'au moins 30 ans, dont au moins 15 ans dans la Communauté Européenne. Pour ce type de produit un dossier d'AMM par procédure allégée est réalisé avec des exigences de qualité pharmaceutique, une innocuité toxicologique ainsi que des données bibliographiques concernant les effets cliniques.

En Allemagne, on a évalué que l'efficacité du safran manquait de preuve scientifique.

## D. L'ail cultivé (*Allium sativum* L.)

### 1) Présentation et composition (2) (27)



Figure 18 : Gravure représentant *Allium sativum* L.

L'ail est une plante bulbeuse potagère de la famille des Alliacées. Son bulbe est composé de caïeux improprement appelés gousses. Ils se situent sur un plateau aplati, entourés d'une tunique commune blanchâtre. L'odeur caractéristique, forte et soufrée, se développe lors de la lésion des tissus.

Le bulbe contient des sucres et des saponosides stéroïdiques. Mais le constituant principal de l'ail est un dérivé soufré appelé l'alliine. La teneur en alliine est très variable en fonction des paramètres de culture, de stockage ou encore de récolte de l'ail. Lorsque l'ail est soumis à une lésion des tissus, l'alliine subit une dégradation

enzymatique par l'alliinase en acide pyruvique et en acide 2-propènesulfénique. Ce dernier se transformant rapidement en allicine.

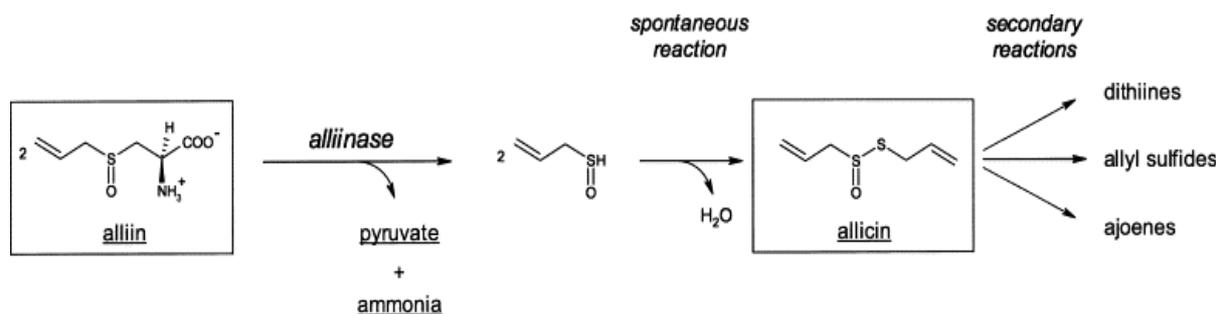


Figure 19 : Réaction enzymatique de l'alliinase de l'ail

L'allicine représente environ 0,3% de la masse fraîche de la plante. Cette molécule est instable et s'oxyde à l'air en disulfure de diallyle qui est le constituant principal de l'« essence d'ail ». On retrouve aussi d'autres molécules comme les ajoenes et les vinylidithiines.

## 2) Propriétés d' *Allium sativum* L. (21) (22) (26) (27) (53) (55)

De nombreuses études ont été réalisées pour caractériser les effets de l'ail sur l'organisme. Des études chez l'animal ont montré que les extraits d'ail posséderaient des propriétés hypocholestérolémiantes et anti-hypertensives. De plus, on observerait *in vitro* ou chez l'animal des propriétés anticoagulantes, antibactériennes, antifongiques, antioxydantes ou encore hypoglycémiantes. Devant les faiblesses de certaines études au niveau de la nature de l'extrait utilisé ou encore du fait des conditions variées des expérimentations, il est difficile de tirer des conclusions définitives. De plus, le rôle de l'allicine et le devenir ainsi que l'éventuelle action de ses métabolites dans l'organisme humain sont mal connus.

Examinons à présent quelques études sur les propriétés de l'ail :

- L'action hypocholestérolémiante a été analysée plus en détail à partir de 2009 avec cinq méta-analyses. La cholestérolémie totale a été diminuée dans quatre analyses sur cinq. Trois des cinq analyses ne montrent aucun effet sur le LDL-cholestérol. Deux des quatre analyses, qui ont étudié l'effet sur les triglycérides, ont montré une diminution de ces derniers. Cependant, les

carences méthodologiques ne permettent pas de donner de conclusions définitives. On ne dispose pas de données sur l'impact à long terme et la morbi-mortalité cardiovasculaire des gros consommateurs d'ail.

- L'action anti-hypertensive a été analysée à travers une méta-analyse de 11 essais randomisés en double aveugle versus placebo. Il a été montré que pour des doses de 600 à 900 mg/j soit 3,6 à 5,4 mg d'allicine, l'ail était plus efficace que le placebo pour diminuer la pression artérielle systolique chez les seuls sujets hypertendus. La baisse est statistiquement significative et corroborée par d'autres études. L'ail présenterait donc des propriétés hypotensives à court terme. Il reste à définir les effets à plus long terme et les risques cardiovasculaires éventuels. Le mécanisme reposerait sur la capacité des dérivés soufrés de l'ail à stimuler la production de sulfure d'hydrogène (H<sub>2</sub>S) et d'améliorer la régulation de l'acide nitrique endothélial (NO), ce qui aboutirait à une relaxation des cellules musculaires lisses et donc conduirait à une vasodilatation.
- Des propriétés anti-agrégantes plaquettaires sont attribuées aux ajoènes. Il a été démontré *in vitro* que ces molécules inhibent la lipoxigénase. Cela expliquerait les rares cas de saignements et d'accidents hémorragiques rapportés comme complication post-opératoire lors de la consommation d'ail.
- On notera aussi que certaines méta-analyses montreraient que la consommation d'ail diminuerait le risque de cancer gastrique et colorectal. Cependant devant les divers biais que présentent ces études et le fait qu'il s'agit d'études cas-témoins rétrospectives, on ne peut une nouvelle fois pas se prononcer catégoriquement.
- L'ail présente un intérêt lors de l'intoxication par certains métaux lourds. Elle présente aussi des propriétés immunostimulantes et antioxydantes.
- L'allicine présente des propriétés anti-bactériennes et antivirales. Cette molécule a été isolée et ses propriétés ont été démontrées par Cavallito et Bailey en 1944. L'allicine présente une activité antibactérienne contre un large

spectre de bactéries Gram-négatif et Gram-positif, et notamment contre certaines souches multirésistantes d'*Escherichia coli*. La molécule présente aussi une activité anti-fongique en particulier sur *Candida albicans* et une activité anti-parasitaire sur certains protozoaires humains comme *Entamoeba histolytica* et *Giardia intestinalis*. L'activité antibactérienne de l'allicine repose sur l'inactivation d'enzymes contenant des fonctions thiols. L'inactivation des enzymes comme l'alcool deshydrogénase, ou l'ARN polymérase va affecter essentiellement le métabolisme de la cystéine protéinase impliquée dans la virulence d' *E.histolytica*.

Devant la prévalence grandissante de *Staphylococcus aureus* résistant à la pénicilline (MRSA) dans les hôpitaux, une équipe a testé l'allicine dans une nouvelle forme aqueuse plus stable que l'extrait naturel sur ces bactéries. Les résultats ont été probants et montrent une action de la molécule sur ces souches bactériennes.

### 3) Utilisation de l'ail par Scribonius (1) (53) (54)

On retrouve une première utilisation de l'ail dans le recueil dans une composition qui vise à tuer les ténias et autres vers intestinaux (c.CXL). « *Il faut manger pendant trois jours la plus grande quantité possible d'ail, ainsi que des bettes et du fromage frais.* » L'ail entre dans un protocole mis en place par l'auteur pour lutter contre ces vers. Cette indication de Scribonius rejoint les propriétés qui ont été découvertes sur l'allicine. Cette molécule permet à la plante de se protéger contre les agents bactériens pathogènes qu'elle peut rencontrer. L'allicine est relativement instable, et n'est généralement pas produite dans le corps humain lors d'une consommation d'ail frais ou en poudre. L'allicine est dégradée en 144 heures à 40°C dans le jus d'ail selon Tung-Hsi Yu et Chung-May Wu, voire en 20 heures à 20°C selon une autre étude. L'aspect anti-parasitaire de l'ail fraîchement écrasé était connu par les cultures anciennes. Il est peut-être possible que l'allicine puisse agir sur ces protozoaires lors de la consommation d'ail malgré son instabilité.

On retrouve aussi l'ail dans une composition visant à ulcérer une plaie (c.CLXXIV) et dans une composition utilisée pour retirer les tatouages (c.CCXXXI). A l'époque ces tatouages étaient retrouvés sur les mains des soldats et le visage des femmes maures.

#### 4) Utilisation thérapeutique actuelle et conseil à l'officine (27)

En France, on admet au bulbe d'ail l'indication : « *traditionnellement utilisé dans le traitement des troubles circulatoires mineurs* ». Un dossier d'AMM abrégé peut être demandé sans évaluation toxicologique mais avec des données bibliographiques, aussi bien pour la poudre, la tisane, l'extrait aqueux et l'extrait hydro-alcoolique.

Devant l'activité anticoagulante et anti-agrégante plaquettaire de l'ail, il peut être recommandable de limiter sa consommation lors d'une intervention chirurgicale et pour les patients sous traitements anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire.

### **E. La rue fétide (*Ruta graveolens* L.)**

#### 1) Présentation et caractéristiques (28)



Figure 20 : Fleur de Rue fétide (*Ruta graveolens* L.)

La rue fétide fait partie de la famille des Rutacées. Cette famille est caractérisée par la présence de poches sécrétrices qui ne sont rencontrées chez aucune autre famille. Elles sont superficielles et libèrent l'huile essentielle qu'elles contiennent à la moindre pression. L'intoxication principale que l'on peut rencontrer avec les Rutacées est dermatologique. La présence de furanocoumarines photosensibilisantes peut être responsable de réactions cutanées. La réaction photo-toxique est consécutive à un contact avec la plante ou avec les produits qui en sont issus comme l'huile essentielle, ou le jus. Après une exposition au soleil de la zone concernée, on observera la formation d'un érythème puis de vésicules qui formeront de larges

bulles. La réaction photo-toxique est favorisée par l'humidité. On peut observer, en fonction de la dose, une hyper-pigmentation de la zone par une stimulation de la mélanogénèse.

La prise en charge est purement symptomatique avec l'utilisation d'une compresse froide et d'un gel anti-inflammatoire. L'hyper-pigmentation régresse spontanément en quelques semaines.

Certaines furanocoumarines peuvent amener à des cycloadditions avec les bases pyrimidiniques de l'ADN. Cela aboutira, sous l'influence des rayonnements lumineux, à la formation d'adduits mono- ou bifonctionnels, ces derniers formant alors des liaisons croisées avec la double hélice d'ADN. Cette propriété rend compte de la génotoxicité et de la mortalité cellulaire mais n'explique pas la photosensibilité et l'hyper-pigmentation.

## 2) Utilisation des dérivés de la rue fétide (4) (27) (44) (45) (46) (47) (48) (49)

### a) Propriété abortive.

Cette plante était couramment utilisée chez les Romains comme substance abortive, ce qui est en contradiction avec le Serment d'Hippocrate. La rue fétide attire le flux sanguin vers la matrice et peut déclencher les règles. Aujourd'hui, on retrouve la souche *Ruta graveolens* en homéopathie.

### b) Le rutoside

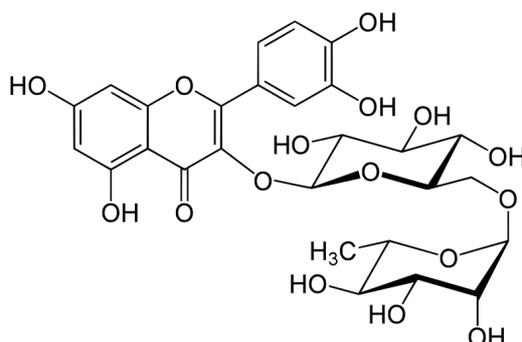


Figure 21 : Formule chimique du rutoside

Le rutosome présenterait des propriétés anti-radicalaires, anti-oxydantes, anti-inflammatoires, anticancéreuses et présenterait aussi la capacité de réduire la cytotoxicité des LDL oxydés. Il a aussi été montré que la prise de rutosome pendant la gestation pouvait améliorer la symptomatologie des œdèmes des membres inférieurs et des varices. Le rutosome est peu soluble. Il sera transformé en un composé plus soluble qui est la troxérutine. Cette troxérutine est utilisée dans la prise en charge des symptômes en rapport avec l'insuffisance veino-lymphatique comme les jambes lourdes par exemple. On retrouve d'ailleurs en officine la spécialité GINKOR FORT® qui est une association de troxérutine, d'heptaminol et d'extrait de ginkgo biloba indiquée dans les troubles veino-lymphatiques et les crises hémorroïdaires.

La troxérutine présente des propriétés veinotoniques, vasculoprotectrices en augmentant le tonus veineux et elle réduit la perméabilité des capillaires. Ces études ont été réalisées chez l'animal. La réduction de perméabilité des capillaires permet une diminution locale de l'œdème ainsi qu'une action sur l'agrégation des plaquettes et des hématies. A forte dose, la troxérutine modifie favorablement la déformabilité des hématies et diminue les microviscosités sanguines et plasmatiques.

Un autre dérivé du rutosome, la sulforutosome, entre dans la composition d'un collyre que l'on utilise en cas de fragilité capillaire conjonctivale. Il s'agit de la spécialité VITARUTINE® composée de nicotinamide et de sulforutosome.

#### c) La PUVA-thérapie (4) (28) (50) (51) (52)

Certaines techniques modernes sont inspirées d'observations millénaires. La capacité à induire une hyperpigmentation par certaines plantes était connue depuis les Egyptiens. Ils effaçaient les manifestations du vitiligo avec une plante de la famille des Apiacées. La médecine ayurvédique connaissait ce principe et Dioscoride, dans la même indication, utilisait un cataplasme de feuilles et de rameaux de *Ficus carica* L. Les psoralènes et bergaptènes présents dans la plante sont des furanocoumarines responsables de phytophotodermatites qui donneront des phlyctènes et aboutiront à une hyper-pigmentation.

De nos jours, la PUVAthérapie s'inscrit dans le prolongement de ces pratiques. Il s'agit d'un traitement photochimiothérapeutique principalement indiqué pour traiter le psoriasis, certains lymphomes cutanés, le vitiligo ou encore la dermatite atopique. Le patient reçoit une dose d'environ 0,6 mg/kg de xanthotoxine *per os*. Il peut aussi

arriver que le patient doive prendre un bain contenant les psoralènes, c'est ce que l'on appelle la balnéopuvathérapie. Les psoralènes sont des agents photosensibilisants qui permettent de sensibiliser la peau à l'action des rayons ultraviolets. Ces molécules ont la capacité de s'intercaler dans l'ADN ; de plus, sous l'action des ultraviolets, les psoralènes peuvent former des liaisons covalentes avec les thymines. Cela induira une apoptose de la cellule. Ainsi, le patient est exposé à des UV longs (320 à 380 nm) de façon contrôlée. Pour les dermatoses étendues, les séances ont lieu en cabine avec des protections oculaires et pour les parties génitales masculines. Pour les surfaces plus réduites, il existe des appareillages adaptés. Cette thérapie n'est pas sans risques puisqu'il peut y avoir une photosensibilisation s'il y a exposition aux rayons du soleil et des risques de cancérogenèse si la thérapie est utilisée au long cours. Il est convenu par consensus professionnels, qu'il ne faut pas dépasser 200 à 250 séances toutes photothérapies confondues, chez le même patient.

### 3) La rue fétide chez Scribonius Largus. (1)

Dans l'ouvrage, la rue fétide est mentionnée pour plusieurs compositions. On la retrouve chez Scribonius dans des compositions contre les maux de tête (c.II, c.V), pour soulager la douleur des côtes (c.CXVII), dans un lavement (c.CXVIII), dans le remède de Cassius (c.CXXI), dans une thériaque\* (c.CLXV), dans des antidotes (c.CLXX, c.CLXXVII), contre les empoisonnements par l'aconit, les cantharides, l'ixia, les champignons (c.CLXXXVIII, c.CLXXXIX, c.CXCII, c.CXCVIII), et dans un médicament à appliquer pour le feu sacré (c.CCXLV).

## **F. Les renoncules (*Ranunculus* sp. L.)**

### 1) Présentation (28)

Ce genre regroupe plus de 70 espèces en France. Une bonne partie des espèces du genre sont présentes dans des milieux humides. Les espèces les plus connues sont le bouton d'or (*R. acris* L.) et la renoncule rampante (*R. repens* L.).

Il est reconnu que toutes les espèces de renoncules présentent des propriétés irritantes.

Comme on peut le voir dans les Compositiones, les propriétés irritantes du « suc » de la plante sont bien connues. Le contact avec ces espèces peut se traduire par un érythème avec démangeaisons modérées et peut aller jusqu'à l'œdème, l'eczéma et l'apparition de cloques. S'il y a ingestion de la plante, cela peut donner des stomatites sévères avec enflure, brûlures et ulcérations.

## 2) La ranunculine (28)

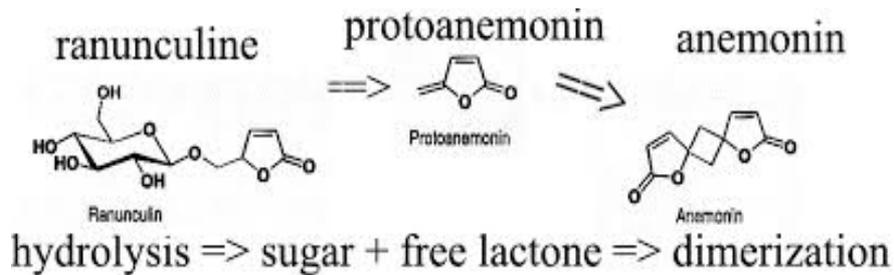


Figure 22 : Hydrolyse de la ranunculine et dimérisation de la proto-anémone.

Les renoncules contiennent un principe irritant qui est la ranunculine. Ce glucoside est hydrolysé en lactone irritante, la proto-anémone. Il y a inactivation de cette molécule irritante par dimérisation spontanée en anémone. Cela explique la relative innocuité de la plante sous sa forme sèche.

La teneur en ranunculine varie selon les espèces. Pour exemple, *R.repens* L. contient 0,12 mg de ranunculine par gramme de matière sèche contre 1,37 mg/g pour *R. acris* L.

Dans le recueil de Scribonius, on retrouve la renoncule dans une composition visant à ulcérer les plaies à la suite d'une morsure. (c.CLXXIV). Cette utilisation montre que la capacité irritante de la plante sur la peau était bien connue.

## G. Le pompholyx

### 1) Présentation (1)

Nous allons nous intéresser maintenant à un dérivé minéral. Ce nom, « pompholyx » correspond dans le recueil à l'oxyde de zinc. On le retrouve dans un collyre (c.XXVI),

un remède contre les ulcères des narines (c.XLIX) et un emplâtre contre les ulcères (c.CCXX). L'oxyde de zinc était obtenu par calcination de cadmie ou de minerai de zinc. Il correspondait aux vapeurs condensées sur les murs en forme de « bulle » (sens du mot grec « pompholyx »). Son utilisation repose sur les propriétés rafraîchissantes et asséchantes du produit.

## 2) Utilisation de l'oxyde de zinc (2) (4)

L'oxyde de zinc est toujours utilisé en thérapeutique moderne notamment par voie cutanée. Ses propriétés anti-bactériennes, isolantes et absorbantes font qu'on le retrouve dans le traitement de dermatoses. L'oxyde de zinc seul est indiqué de nos jours pour les érythèmes fessiers et les irritations cutanées, mais on le retrouve associé à d'autres principes actifs pour traiter des dermatites irritatives, des brûlures du premier degré ou encore les hémorroïdes.

On peut remarquer aussi que l'oxyde de zinc associé au dioxyde de titane et au peroxyde de zinc est utilisé pour la prise en charge de plaies superficielles et d'ulcérations. Cette indication est resté très proche de l'emplâtre blanc de Paccius Antiochus (c.CCXX) qui était déjà recommandé pour lutter contre « *les brûlures et les ulcères invétérés qui cicatrisent difficilement* ». On retrouve aussi une référence aux hémorroïdes. L'oxyde de zinc est assemblé avec d'autres ingrédients dans cette préparation.

La pommade à l'oxyde de zinc reste régulièrement préparée en officine de nos jours pour les indications cutanées précédemment citées. Les pâtes zinciques de Lassar et Darier figurent toujours au *Formulaire national* de la Pharmacopée française (XI<sup>e</sup> édition – 2012).

## H. Le poisson torpille. (1) (11) (12) (13) (14)

### 1) Une pratique antique

L'une des curiosités les plus célèbres de l'ouvrage de Scribonius est l'usage du poisson torpille pour soigner les maux de tête et la goutte. En effet, la composition XI, propose d'utiliser une « *torpille noire vivante à l'endroit qui est douloureux, jusqu'à ce que la douleur cesse et que cette partie s'engourdisse* ». L'auteur conseille d'utiliser

deux à trois poissons successivement pour obtenir l'engourdissement qui est, selon lui, « *le signe de la guérison* ».

La composition CLXII, préconise de « *placer une torpille noire vivante sous les pieds des malades en position debout sur le rivage qui ne soit pas sec, mais baigné par la mer, jusqu'à ce qu'on sente s'engourdir tout le pied et le tibia jusqu'au genou* ». Un affranchi de l'empereur Tibère aurait même été guéri par cette technique.

Ce curieux spectacle, que l'on aurait pu observer sur les plages de l'époque romaine, est bien empreint de magie. On le remarque notamment avec le caractère permanent que devait avoir la guérison après une telle pratique. Il s'agit d'un traitement d'origine populaire. Ce poisson doit son nom à sa capacité d'étourdir (« *torpere* » en latin), qui donnera aussi le mot « torpeur » en français.

Dans les deux compositions citées précédemment, on mentionne la torpille noire. Il s'agit d'une espèce de raie électrique appartenant à la famille des *Torpedinidae* qui peut délivrer une décharge électrique assez conséquente. L'effet recherché est donc un engourdissement dû à la décharge électrique.



Figure 23 : Poisson torpille (*Torpedo nobiliana*)

## 2) L'électricité en thérapeutique

On peut s'étonner d'une telle démarche mais il convient de préciser que le courant électrique fut utilisé par la suite dans le monde médical. La nature de l'électricité intrigua pendant des siècles. Dès le XVIII<sup>e</sup> siècle on tenta de dompter cette puissance naturelle pour l'appliquer au corps humain. On découvrit au XIX<sup>e</sup> siècle l'impact d'un courant électrique sur la contraction des muscles et à l'aube du XX<sup>e</sup> siècle s'ajoutèrent diverses recommandations relatives à l'utilisation de l'électricité

dans le monde médical comme traitement de rhumatismes, de dermatoses, ou encore d'affections neurologiques. C'est à cette époque que l'électricité médicale obtînt ses lettres de noblesse. On ne manquera pas de noter l'emploi de l'électricité en psychiatrie avec l'électroconvulsivothérapie pratiquée dès la fin des années 1930. Cette technique consiste à délivrer un choc électrique à des patients souffrant de pathologies psychiatriques diverses.

De nos jours, on retrouve l'électricité médicale notamment au travers de la neurostimulation électrique trans-cutanée (ou TENS selon l'acronyme anglo-saxon). Cette thérapie, sur prescription médicale, revêt une visée antalgique. Les indications sont aussi diverses que les douleurs post-zostériennes, les douleurs post-traumatiques, les lombalgies chroniques ou encore les rhumatismes chroniques. Par l'intermédiaire d'électrodes placées sur la peau de la zone douloureuse, une impulsion électrique de faible intensité va circuler. Le courant électrique va permettre de réduire les douleurs nociceptives en jouant sur les différents types de fibres nerveuses responsables de ces dernières et il permettrait aussi une libération d'endorphine, molécule naturellement antalgique.

Aujourd'hui, dans la pratique officinale, on peut noter l'apparition de patchs d'électrothérapie utilisables à domicile par le patient. Ces patchs disponibles en pharmacie, sans ordonnance, représentent une alternative à l'utilisation d'antalgiques systémiques classiques. Ils sont indiqués pour des douleurs musculaires, articulaires, névralgiques (du type sciatique) ou encore tendineuses traumatiques chez le patient de plus de 16 ans. Les marques URGO® ou encore MERCUROCHROME® commercialisent aujourd'hui ce dispositif médical.



## IV. Intoxications et antidotes

Scribonius décrit différentes prises en charge en fonction du produit incriminé. Cette partie ne consistera pas en une liste exhaustive des différentes intoxications répertoriées. Si un composé est majoritairement reconnu comme un poison mais qu'il rentre aussi dans l'une des préparations à visée curative du recueil, nous mentionnerons cette composition. Nous allons nous limiter aux intoxications végétales les plus fréquentes.

### A. La ciguë (*Conium maculatum* L.)



Figure 24 : *Conium maculatum* L.

#### 1) La ciguë chez Scribonius Largus (1)

(c.CLXXIX)

« La ciguë donc, prise en boisson, provoque l'obscurcissement de la vue, l'aliénation mentale, le refroidissement des membres, et pour finir, ceux qui l'ont absorbée suffoquent et perdent toute sensation. On doit leur venir en aide dès les premières manifestations en leur faisant boire immédiatement du vin pur chaud, dans la plus grande quantité possible, soit seul, soit avec du poivre, soit avec de la résine d'aliboufier.

Et il est extrêmement bénéfique de donner du lait d'ânesse : sinon, du lait de vache

*ou de n'importe quel animal. Mais il faut relâcher le ventre par un clystère énergique et, en traitement externe, appliquer sur le ventre de la farine d'orge ou de froment chaude, cuite dans du vin »*

La ciguë est un poison qui a déjà laissé son empreinte dans la période grecque. Broyée et mélangée avec de l'eau, c'était un poison utilisé à Athènes pour l'exécution des condamnés à mort, ou utilisé par les femmes voulant se suicider. D'ailleurs, l'une des œuvres de l'auteur grec Ménandre s'intitule « *Les femmes qui boivent la ciguë* ». C'était le poison le plus utilisé pour se donner la mort jusque dans la Rome antique. Au niveau de la symptomatologie, d'autres auteurs antiques ont ajouté des signes frappants à la description de Scribonius : « *le malade a les yeux qui roulent dans les orbites* », « *il chancelle et erre dans les rues en rampant sur les mains et ses veines se contractent à l'intérieur de ses membres* ». Hormis la prescription de vin pur, et d'un clystère, le traitement de l'intoxication varie grandement selon les auteurs. Le vin pur est régulièrement prescrit dans tous les traités médicaux en raison de sa nature échauffante qui lutte contre l'action réfrigérante de la ciguë. Scribonius est l'un des rares à recommander de le prendre chaud.

## 2) Description et composition (2) (28) (29)

La ciguë est une plante de la famille des Apiacées, haute de 1 à 2 mètres, à fleurs blanches, marquées vers le bas de tâches pourpres. L'odeur est vireuse et la saveur âcre, saline, voire nauséuse. C'est une plante très répandue en Europe et qui a tendance à pousser dans les décombres ou les terres arides.

Jusqu'en 1949, son fruit était inscrit à la Pharmacopée française notamment comme anti-névralgique. Aujourd'hui, la grande ciguë fait partie des plantes dont l'évaluation du rapport bénéfice/risque est défavorable pour son utilisation en préparation magistrale. La sommité fleurie reste cependant encore utilisée comme souche pour réaliser des préparations homéopathiques.

Les fruits de la plante sont plus riches en principe actif que les feuilles. Les alcaloïdes de la grande ciguë sont issus de deux précurseurs qui sont un acide aminé, l'alanine, et un aldéhyde, le 5-céto-octanal. Le  $\gamma$ -conicéine, la coniine et la conhydrine seront les alcaloïdes majoritaires de la plante. Les proportions sont très

variables en fonction de la zone géographique, de la saison et même du nycthémère. On notera quand même que la  $\gamma$ -conicéine prédomine dans la partie végétale tandis que la coniine est majoritaire dans les fruits mûrs.

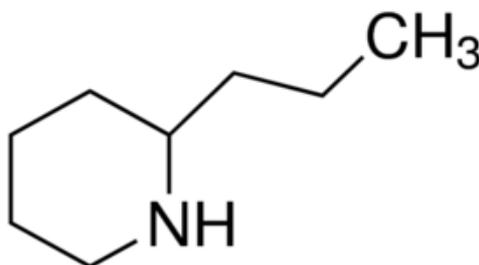


Figure 25 : La molécule de coniine

La coniine est la molécule responsable des effets de l'intoxication. Il s'agit d'un antagoniste des récepteurs neuronaux nicotiques de l'acétylcholine. Elle présente un effet ganglioplégique. Les effets sont proches de ceux des curares et donnera une paralysie que nous décrirons plus loin.

### 3) L'intoxication (2) (24) (28)

De nos jours, l'intoxication à la grande ciguë semble très exceptionnelle. La littérature ne rapporte qu'un cas mortel en Grande-Bretagne entre 1958 et 1977, un autre aux États-Unis vers la fin des années 1980 et pour les dix dernières années du XX<sup>e</sup> siècle, trois décès en Australie et un en Turquie. Certains auteurs italiens rapportent des intoxications par la consommation d'oiseaux qui auraient ingérés des pousses de grande ciguë. Ils auraient retrouvé des traces de coniine dans les urines des intoxiqués et dans les oiseaux. Malgré les biais de cette étude, ces événements ressemblent à ce qu'on appelle le coturnisme. Il s'agit d'une intoxication, connue depuis l'Antiquité, induite par la consommation de caille. L'explication habituelle de cette intoxication est la consommation de fruit de la grande ciguë par la caille. Mais cette théorie semble peu vraisemblable sachant que cette consommation de grande ciguë semble le plus souvent létale pour l'oiseau. On avance aujourd'hui la théorie que cette intoxication pourrait être due à des toxines engendrées par le stress migratoire subi par l'animal. Ce qui expliquerait aussi la présence de chair de caille toxique durant les saisons où le fruit de la grande ciguë n'est pas encore observé.

La coniine est létale pour l'Homme pour des doses estimées à 150 à 300 mg. On estime aussi que 5 à 8 grammes de feuille représente une dose toxique pour l'Homme. La symptomatologie de l'intoxication débutera par des nausées, des vomissements, des irritations pharyngées et gastriques, ou encore des douleurs intestinales. Le sujet présente une mydriase accompagnée de troubles visuels et auditifs, il avale et parle difficilement et présente une sensation de soif.

L'intoxication se poursuit par une faiblesse des jambes avec engourdissement puis titubation. Une paralysie ascendante accompagnée d'une sensation de refroidissement des extrémités se présentera, ainsi qu'une exagération des réflexes, des tremblements et une hyperthermie. La paralysie affectera pour terminer les muscles respiratoires d'où la mort par suffocation et asphyxie de l'intoxiqué. Une rhabdomyolyse et une atteinte rénale seront le plus souvent aussi rencontrées. Certaines observations ont relaté des cas de symptômes majoritairement léthargiques notamment chez l'enfant.

Lors de l'intoxication, on recommande aujourd'hui une évacuation digestive le plus rapidement possible. La prise en charge sera purement symptomatique avec une réhydratation, une surveillance de la fonction rénale, si nécessaire l'utilisation d'anticonvulsivant et d'une ventilation assistée si l'atteinte respiratoire se manifeste.

#### 4) Une intoxication célèbre (24) (25) (28) (61)

Après avoir détaillé les symptômes d'une intoxication à *Conium maculatum* L., nous pouvons nous intéresser à un passage historique notable.

En 399 avant notre ère, Socrate, dont Platon est le disciple, fut jugé pour « *ne pas reconnaître les mêmes dieux que l'État* » et accusé de « *corrompre la jeunesse* ». Il fut donc condamné à mort par ingestion d'un poison dont la grande ciguë serait l'un des constituants principaux. Le *Phédon* est un dialogue de Platon qui relate les derniers instant de Socrate dans sa prison. On peut trouver dans certains passages des indices sur la composition du poison :

*« L'esclave sortit et, après être resté un bon moment, rentra avec celui qui devait donner le poison, qu'il portait tout broyé dans une coupe. En voyant cet homme, Socrate dit : 'Eh bien, mon brave, comme tu es au courant de ces choses, dis-moi ce que j'ai à faire. - Pas autre chose, répondit-il, que de te promener, quand tu auras bu, jusqu'à ce que tu sentes tes jambes s'alourdir, et alors de te coucher ; le poison agira*

ainsi de lui-même. ' En même temps il lui tendit la coupe ».



Figure 26 : La mort de Socrate – Jacques-Louis David – 1787– Metropolitan Museum of Art, New York

« Quant à lui, après avoir marché, il dit que ses jambes s'alourdissaient et il se coucha sur le dos, comme l'homme le lui avait recommandé. Celui qui lui avait donné le poison, le tâtant de la main, examinait de temps à autre ses pieds et ses jambes ; ensuite, lui ayant fortement pincé le pied, il lui demanda s'il sentait quelque chose. Socrate répondit que non. Il lui pinça ensuite le bas des jambes et, portant les mains plus haut, il nous faisait voir ainsi que le corps se glaçait et se raidissait. Et le touchant encore, il déclara que, quand le froid aurait gagné le cœur, Socrate s'en irait. Déjà la région du bas-ventre était à peu près refroidie, lorsque, levant son voile, car il s'était voilé la tête, Socrate dit, et ce fut sa dernière parole : ' Criton, nous devons un coq à Asclèpios ; payez-le, ne l'oubliez pas.' » .

On peut voir dans le *Phédon* que la dose de poison était précisément prévue pour être létale. Socrate devait marcher pour faire circuler le poison dans son organisme. Le deuxième extrait montre certains symptômes que nous avons vus parmi ceux déclenchés par une intoxication par la grande ciguë. La faiblesse dans les jambes, la sensation ascendante aux extrémités de refroidissement du corps, sont autant de symptômes de l'intoxication à la ciguë.

Certaines analyses penchent pour un poison composé de plusieurs ingrédients. En effet, devant la description d'une mort calme et l'absence de certains symptômes caractéristiques d'une intoxication à la ciguë, il y a lieu de penser que d'autres

composés ont pu être utilisés. Il a été remarqué que l'absence de troubles intestinaux pourrait être expliquée par la présence d'opium aux propriétés anti-diarrhéiques vues précédemment. Par contre, d'autres symptômes comme l'anesthésie distale, ne seraient pas expliqués par la ciguë. Quoi qu'il en soit, il semblerait que le poison était composé de plusieurs ingrédients. Certains mentionnent aussi le datura (*Datura stramonium* L.). L'aspect apaisé de Socrate dans ces extraits ne correspond pas à l'intoxication à la ciguë. Cela pourrait aussi simplement s'expliquer par une omission volontaire par Platon des symptômes les plus extrêmes afin d'adoucir le récit de la mort de son maître.

## B. La jusquiame noire (*Hyoscyamus niger* L.)



Figure 27 : Fleurs de jusquiame noire

### 1) Présentation (28) (32) (62) (63)

La jusquiame noire fait partie des plantes qui entrent à la fois dans les remèdes de Scribonius Largus et dans les plantes toxiques nécessitant un antidote. Nous verrons plus loin l'intoxication à la jusquiame noire, mais à dose réduite, elle a des effets calmants et Scribonius l'utilise souvent en composition. La jusquiame apparaît dans les écrits dès les débuts de l'histoire pharmaceutique puisqu'elle est mentionnée dans les tablettes sumériennes de Nippur en tant qu'hallucinogène et dans le papyrus d'Ebers (en Égypte) 1600 ans avant notre ère. On la rencontre alors dans le monde grec puisque la célèbre Pythie de Delphes, qui rendait l'oracle au nom

d'Apollon, aurait consommé pour entrer dans ses trances divinatoires, un hydromel à base de miel et de jusquiame en faible quantité pour profiter de ses propriétés hallucinogènes. Il semblerait que la fumée issue de graine d'autres Solanacées était aussi utilisée pour compléter les effets hallucinogènes. Leurs propriétés les rendaient intéressantes pour être consommées durant les Bacchanales. Plus tard, les Solanacées entrèrent dans la composition de l' « onguent des sorcières » à l'époque médiévale. Elles s'enduisaient les muqueuses et les aisselles pour provoquer des hallucinations constituées de lévitation et d'animaux fantastiques.

(c.CLXXXI)

*« Ceux qui ont pris en boisson de la jusquiame, que les Grecs appellent hyoscyamos, ont la tête lourde avec des veines proéminentes. Ils perdent la raison en s'exprimant comme dans une altercation : car c'est de là que la plante tire ce nom d'altercum ; ensuite ils s'assoupissent et perdent l'usage de tous les sens, tandis que leurs membres prennent une couleur bleuâtre.*

*On leur vient en aide avec du lait d'ânesse bu dans la plus grande quantité possible, ou avec n'importe quel autre lait qu'on emploie seul, frais ou bouilli. Mais il faut au préalable, après plusieurs prises d'hydromel, les faire vomir à l'aide d'une plume. On doit les soigner de la même façon que ceux qui sont victimes de l'opium ».*

## 2) Description et caractéristiques (28)

La jusquiame fait partie de la famille des Solanacées. Il s'agit d'une des familles botaniques présentant le plus d'espèces dangereuses et produisant un grand nombre de molécules toxiques. Dans cette famille on retrouve par exemple la belladone (*Atropa belladonna* L.), la stramoine (*Datura stramonium* L.), la mandragore (*Mandragora officinarum* L.) et notre jusquiame noire (*Hyoscyamus niger* L.). Toutes ces plantes sont connues pour leur action sur le système nerveux central et autonome. La jusquiame noire est constituée de feuilles velues et de fleurs jaunes sales veinées de violet ou de pourpre. Elle est particulièrement reconnaissable à son odeur fétide qui n'incite pas à la consommation.

La toxicité de la jusquiame noire est due à des alcaloïdes tropaniques qu'elle contient, tout comme les autres Solanacées précédemment citées. Il s'agit de la

hyoscyamine et de la scopolamine. La teneur totale en alcaloïdes est faible (0,05 à 0,15%), sauf dans les graines (0,3%). La scopolamine peut représenter de 25 à 40% des alcaloïdes totaux.

### 3) L'intoxication (28) (33)

La jusquiame noire présente les propriétés psychotropes communes à la plupart des Solanacées (stramoine, belladone, mandragore, jusquiame).

Les premiers symptômes apparaissent quelques dizaines de minutes après l'ingestion de la plante.

L'intoxication présente les caractéristiques d'effets atropiniques marqués. Ces symptômes furent résumés de façon imagée par Morton à la fin des années 1930 : « *Hot as a hare, blind as a bat, dry as a bone, red as a beet and mad as a hen* », que l'on peut traduire par « *Chaud comme un lièvre, aveugle comme une chauve-souris, sec comme un os, rouge comme une betterave et fou comme une poule* ». Cette phrase peut servir de moyen mnémotechnique pour identifier les effets atropiniques.

**Hot as a hare** : Une élévation de la température corporelle jusqu'à 39,5°C est remarquée pour des doses conséquentes.

**Blind as a bat** : L'action atropinique se fait sentir au niveau oculaire par une action sur le muscle iridien, ce qui aboutit à une mydriase. Il y a aussi des troubles de l'accommodation et une vision floue. Dans les cas les plus sévères, l'iris peut devenir invisible et cet effet peut perdurer plusieurs jours même après la disparition des autres symptômes.

**Dry as a bone** : La sécheresse buccale est l'un des premiers symptômes de l'intoxication. Cela est due à l'action anticholinergique sur les glandes salivaires. On obtiendra par la suite une grande sécheresse de la bouche et de la gorge avec une soif intense et des difficultés à la déglutition.

**Red as a beet** : Le flush engendré par la vasodilatation au niveau de la peau est aussi l'un des signes précoces de l'intoxication. Le sujet présentera une face rouge ainsi qu'une peau chaude et sèche.

**Mad as a hen** : Il y a présence d'un effet hallucinogène aux fortes doses. L'individu ne reconnaît plus ses proches, semble attraper des objets imaginaires et dialogue avec des individus, eux aussi imaginaires, en utilisant parfois une élocution perturbée. Les hallucinations auditives, visuelles, voire tactiles sont presque toujours présentes. On évoque souvent la présence d'objets en déformation, d'araignées, d'animaux fantastiques, d'arbres ou encore des visions colorées de formes géométriques. Les symptômes observés ressemblent à ceux du *delirium tremens* parfois rencontré lors du sevrage des patients alcooliques. Cette phase évolue parfois vers une phase de somnolence et vers un coma calme entrecoupé d'agitation. Le retour à la normale se fait en un à deux jours mais à fortes doses, les hallucinations peuvent durer jusqu'à quatre jours et les troubles mnésiques environ une semaine. Le plus souvent le sujet ne se souvient pas de l'épisode d'hallucination mais cette amnésie n'est pas systématique.

On remarquera que les effets sur le système nerveux central peuvent être les seuls observés lors d'une intoxication. On n'observe alors aucun effet périphérique décrit précédemment. Il peut aussi arriver qu'il n'y ait qu'une partie des signes périphériques observés.

Pour terminer, on peut noter les effets cardiaques des dérivés atropiniques avec une tachycardie très marquée entre 120 à 150 battements par minutes.

#### 4) Traitements de l'intoxication et connaissances actuelles (28)

La jusquiame noire n'est pas la Solanacée avec laquelle les intoxications sont les plus fréquentes. Cependant, il convient de présenter la prise en charge de l'intoxication aux Solanacées.

L'intoxication est très variable d'un individu à l'autre, cependant il est admis que la sécheresse buccale apparaît vers 0,5 mg d'atropine, la mydriase vers 1 mg et la tachycardie à partir de 2 mg. Les doses toxiques sont d'environ 5 mg d'atropine et 4 mg de scopolamine chez l'adulte. Lors d'une intoxication légère, les symptômes régressent spontanément. Il peut être utile de placer l'intoxiqué en observation pour palier aux risques d'agressivité. Le lavage gastrique et le charbon activé sont

recommandés pour décontaminer l'organisme et éviter les troubles gastro-intestinaux. Pour contrecarrer les effets des alcaloïdes sur le système nerveux central, l'utilisation de benzodiazépines comme le diazépam, l'oxazépam, le clorzébate dipotassique ou le midazolam sont rencontrés. Leurs propriétés sédatives et anti-convulsivantes rentrent en considération ici. On utilise aussi des neuroleptiques comme le dropéridol ou l'halopéridol. La réhydratation peut être nécessaire.

Un autre traitement, parfois jugé mieux gérable que les benzodiazépines, serait un inhibiteur de cholinestérase, la physostigmine. Par ses propriétés, la molécule est sensé faire augmenter le taux d'acétylcholine pour s'opposer à l'action de l'atropine mais certains auteurs (Salen *et al.*, 2003) n'ont pas constaté d'effet bénéfique de cette molécule lors d'une telle intoxication.

La jusquiame noire qui entrainait par le passé dans de nombreuses préparations, ne présente plus une balance bénéfique/risque favorable à son utilisation en France.

On notera que l'hyoscyamine est l'isomère lévogyre de l'atropine sachant que l'atropine est un racémique.

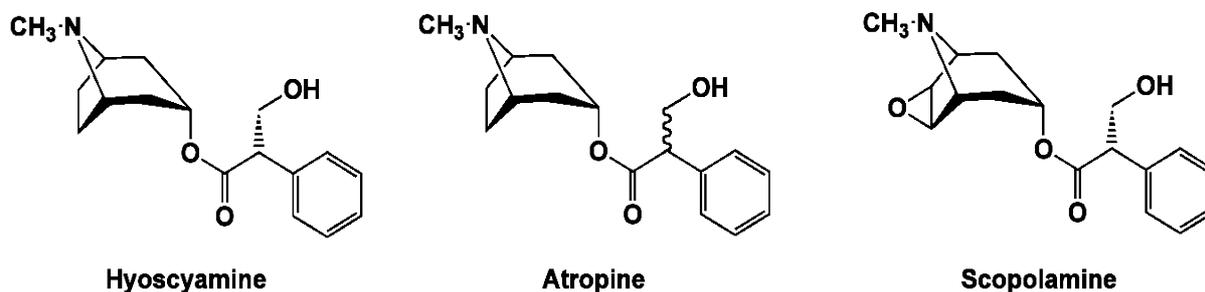


Figure 28 : Molécules présentant un intérêt thérapeutique chez la jusquiame noire.

#### a) L'hyoscyamine et l'atropine (27)

Au même titre que l'atropine, l'hyoscyamine est une molécule parasympholytique. Elle agit par inhibition des récepteurs muscariniques de l'acétylcholine localisés dans les organes périphériques innervés par les fibres post-ganglionnaires du système parasympholytique, ainsi que dans le système nerveux central. On observera alors différents effets atropiniques que l'on retrouve aussi lors de l'intoxication :

- une bradycardie suivie d'une tachycardie par suppression de l'action freinatrice du nerf vague ;
- une relaxation des fibres musculaires lisses donnant une inhibition motrice.

On observera donc, une diminution de l'amplitude, du tonus et de la fréquence des contractions du péristaltisme intestinal, une paralysie des uretères induisant une rétention urinaire, une diminution du tonus des voies biliaires et une bronchodilatation par opposition aux effets de l'acétylcholine ;

- une diminution des sécrétions de l'organisme: gastrique, salivaire, sudorale, bronchique ou encore lacrymale ;
- au niveau oculaire, on observera une mydriase, une augmentation de la pression intra-oculaire et des troubles de l'accommodation par diminution du tonus musculaire ciliaire.

L'action des deux alcaloïdes précités au niveau des récepteurs centraux ne se manifeste en général qu'aux doses toxiques. On observera alors insomnie, agitation, désorientation, exagération des réflexes, confusion mentale, hallucinations, délire.

Aujourd'hui, l'atropine est utilisée couramment en thérapeutique. On retrouve le sulfate d'atropine en soluté injectable qui présente plusieurs indications :

- dans le traitement des blocs auriculo-ventriculaires et des bradycardies sinusales ;
- en pré-anesthésie dans la protection des manifestations vagales associées à une intubation trachéale et à l'intervention chirurgicale ;
- dans le traitement symptomatique des manifestations douloureuses aiguës liées aux troubles fonctionnels du tube digestif, des voies biliaires ou encore les manifestations douloureuses et spasmodiques des voies urinaires.

L'atropine peut en outre servir :

- d'antidote pour les intoxications aiguës par les anti-cholinestérasiques. Les insecticides organo-phosphorés, carbamates et certains gaz neurotoxiques peuvent provoquer une inhibition de l'acétylcholinestérase conduisant à un excès d'acétylcholine aboutissant à des effets parasymphatomimétiques auxquels l'atropine pourra s'opposer.
- d'antidote pour des intoxications iatrogènes avec certains médicaments parasymphatomimétiques ainsi que dans le cas de consommation de certains champignons muscariniques.

Enfin, l'atropine se trouve dans des collyres pour le traitement d'inflammations uvéales et pour réaliser une cycloplégie\*.

L'atropine présente une contre-indication absolue chez les patients présentant un risque de glaucome par fermeture de l'angle. On notera aussi une contre-indication chez les patients présentant des troubles urétroprostatiques devant le risque de rétention urinaire.

b) La scopolamine (4) (27) (28)

L'activité de la scopolamine au niveau périphérique est la même que celles de l'atropine et de l'hyoscyamine. Par contre, la scopolamine présente d'autres effets sur le système nerveux central. On aura une action sédatrice, tranquillisante, hypnotique, amnésique, voire hallucinogène.

L'observation de l' « onguent des sorcières » et de certaines utilisations de feuilles écrasées de *Datura sp.* par voie percutanée par certains Indiens du Mexique montrent une bonne appréhension des propriétés de ces Solanacées. En effet, les alcaloïdes comme la scopolamine ou l'hyoscyamine sont facilement absorbés au niveau cutané. C'est pourquoi on retrouve en officine la scopolamine sous forme de patches destinés à prévenir les symptômes du mal des transports (Scopoderm®). L'effet recherché est une diminution de la motilité intestinale. De plus, l'effet sédatif est plus marqué qu'avec l'atropine. La forme transdermique permet la libération progressive de la molécule.

La voie sous-cutanée ou transdermique est aussi utilisée dans le traitement symptomatique des râles agoniques dus à l'encombrement des voies aériennes supérieures par excès de sécrétions bronchiques. Ici, on recherche la diminution de sécrétion qui sera induite par la molécule. On notera que la molécule est aussi contre-indiquée s'il y a un risque de glaucome par fermeture de l'angle, un risque de rétention urinaire et chez l'enfant de moins de 15 ans. Des effets indésirables atropiniques peuvent survenir plus particulièrement dans ces cas-là.

## 5) Description antique (1) (34)

La jusquiame est désignée pour la première fois par le terme *altercum* dans les *Compositiones*. L'origine de cette appellation d'« *herbe des disputes* » pourrait être une invention de l'auteur ou une dénomination populaire mais cette appellation n'est pas dénuée de logique puisque devant les symptômes que nous avons décrits, le patient peut sembler se comporter comme il le ferait pendant une altercation.

On remarque que certains symptômes de l'intoxication avaient certainement été identifiés. En parlant des intoxiqués, Scribonius nous dit qu'ils « *ont la tête lourde avec des veines proéminentes* » (c.CLXXXI). Cette observation laisse à penser que cela correspond au flush observé lors de la réaction atropinique avec la vasodilatation faciale. La description de la suite des symptômes est assez succincte mais résume une partie des effets centraux des Solanacées : « *Ils perdent la raison en s'exprimant comme dans une altercation : car c'est de là que la plante tire ce nom d'altercum ; ensuite ils s'assoupissent et perdent l'usage de tous les sens* ». Il explique ici l'origine du nom de la plante et montre aussi que les effets hallucinogènes étaient bien connus, ainsi que la somnolence et le coma qui peut en suivre.

Les traitements qu'il recommande consistent à boire du lait d'ânesse ou un autre lait « *dans la plus grande quantité possible* » et de faire vomir le sujet au préalable. Aujourd'hui, le lait n'est pas recommandé lors d'une intoxication car la composition grasse du lait facilite le passage du toxique dans l'organisme. Faire vomir le sujet n'est pas recommandé non plus car le toxique peut passer dans les poumons. Devant les recommandations de notre auteur antique, on peut donc remarquer l'intention de faire sortir la plante toxique de l'estomac même si cela ne répond plus à nos recommandations actuelles.

## C. L'aconit (*Aconitum napellus* L.)

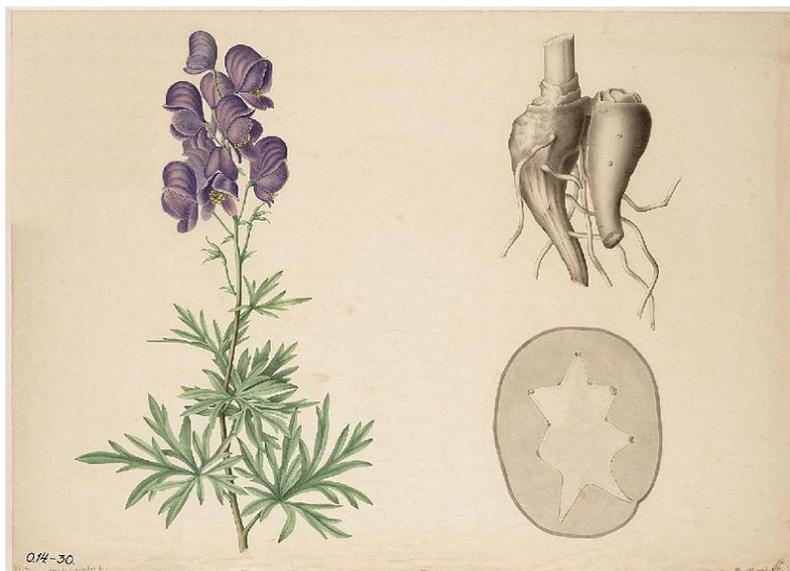


Figure 29 : Représentation de l'*Aconitum napellus* L.

### 1) Présentation (1)

L'aconit n'est cité que dans une seule composition de la partie des antidotes du recueil. La plante décrite par Scribonius est du genre *Aconitum*, très certainement *Aconitum napellus* L. au vu des symptômes relevés dans les notices qui traitent de cet empoisonnement.

« Le goût de l'aconit est âpre et légèrement amer et, quand il a été pris en boisson, il provoque aussitôt une sensation de lourdeur et de malaise dans le corps. Il mord l'estomac et affecte même le cœur ; c'est pourquoi survient instantanément une sueur abondante et froide qui se manifeste surtout autour des yeux et du front. Les intestins sont gonflés et les malades qui ont bu ce poison produisent des vents en très grande quantité, ils ont un mal de tête qui s'accompagne d'une sorte de vertige, qu'ils ressentent en permanence certes, mais surtout quand ils essaient de se lever de leur lit. » (c.CLXXXVIII)

### 2) Description et caractéristiques (28)

Les aconits font partie de la famille des Renonculacées. Les espèces dangereuses sont assez fréquentes dans cette famille et se classent parmi les plus toxiques de la

flore terrestre. C'est une plante qui est utilisée comme poison depuis l'Antiquité notamment en Asie. Elle servait pour l'exécution des condamnés ou encore pour en enduire les flèches.

Le genre *Aconitum* comprendrait environ 350 espèces. En France, on retrouve seulement quatre espèces : l'aconit napel ou « navet du diable » selon son appellation populaire (*Aconitum napellus* L.), l'aconit tue-loup (*A. vulparia* Rchb.), l'aconit des Alpes (*A. anthora* L.) moins toxiques que les précédents, et l'*A. variegatum* L.

L'aconit napel est une espèce que l'on trouve en Europe et en Asie mais qui est assez rare en France. C'est une plante que l'on rencontre majoritairement dans les lieux humides des zones montagneuses mais en dessous de 1800 mètres. On ne la retrouve généralement pas en plaine. Les différentes parties de la plante renferment toutes des alcaloïdes. En plus de l'aconitine, il existe d'autres alcaloïdes comme la bikhaconitine, la méthyllycaconitine, la talatisamine, ou encore la lappaconitine. Les concentrations sont variables en fonction du cycle végétatif, de la zone géographique ou encore de l'espèce. En effet, l'alcaloïde principal n'est pas forcément le même en fonction de l'espèce.

### 3) L'intoxication (1) (28) (30) (31)

Dans les textes anciens, il existait des confusions entre l'aconit napel et une autre plante qui est la Doronic Mort-aux-panthères (*Doronicum pardalianches*). Aujourd'hui encore l'intoxication peut être due à une confusion avec une plante sensée être comestible. Ces confusions ont été responsables de plusieurs intoxications mortelles. Dans le Roussillon, la confusion avec une Apiacée a donné lieu à un accident mortel dans les années 1980 et un cas très proche survint en Italie au début des années 2000. Les enfants sont parfois attirés par la plante mais les cas restent très rares, avec un décès d'une fillette de vingt mois en 1991. Des intoxications ont aussi lieu avec la teinture d'aconit ou avec des extraits artisanaux. L'ingestion de ces produits est parfois accidentelle, très rarement criminelle, le plus souvent volontaire. Différentes espèces d'aconits peuvent être impliquées dans ces tentatives d'autolyse. L'utilisation de l'aconit à des fins d'empoisonnement se rencontre surtout en Orient et notamment en Chine. Sur la période 1980-1984, la province du Sichuan a enregistré soixante-douze empoisonnements fatals par diverses espèces d'aconit. L'utilisation

des racines dans la médecine traditionnelle chinoise expliquerait le risque de fréquentes intoxications : six cents cas en trente ans en Chine. Le plus fréquemment l'intoxication est due à la prescription par l'herboriste de doses trop importantes.

L'aconitine est l'alkaloïde le plus dangereux de la plante. Il présente des propriétés cardiotoxiques par son interaction avec les canaux sodiques. Il s'agit d'un des toxiques végétaux les plus redoutables. La DL50 (Dose létale médiane) en IV (intraveineux) est de 0,07 à 0,13 mg/kg pour le chat et 0,35 mg/kg pour le chien. La dose létale pour l'Homme serait en moyenne de 3 mg. On observe des troubles cardiaques importants mais réversibles dès 2 mg. La dose toxique de teinture d'aconit napel est estimée à 5 ml. La dose mortelle pour la racine est située entre 2 et 4 grammes

La symptomatologie de l'intoxication survient rapidement après l'ingestion : en 30 à 45 minutes. Le sujet commence par ressentir des picotements de la langue, des fourmillements de la face et des extrémités. La paresthésie va évoluer vers une anesthésie aux stimulations nociceptives et on rencontrera en outre une faiblesse musculaire. De rares cas de tétraplégies ont été rapportés. Des nausées, des vomissements, des difficultés respiratoires et une hypotension sont le plus souvent rencontrés.

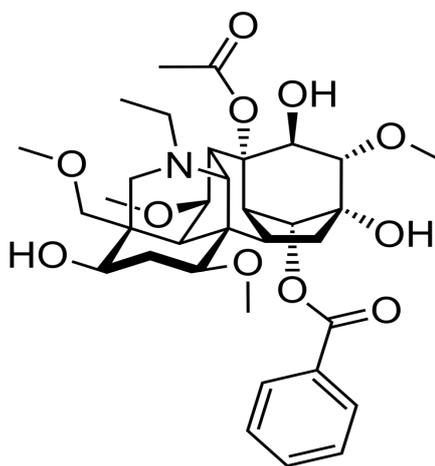


Figure 30 : La molécule d'aconitine, responsable de l'intoxication

L'aconitine sera responsable de la symptomatologie cardiaque du fait de la stimulation permanente des canaux sodiques. D'autres alkaloïdes de la plante

agissent sur ce type de récepteur. Le mécanisme d'action de l'aconitine résulte en un retard dans la phase finale de repolarisation du potentiel d'action qui induit prématurément, ou déclenche des excitations. Cela est donc dû à la suppression de l'inactivation des canaux sodiques voltage-dépendants. L'activité inotrope positive, explique l'effet pro-arythmogène. L'action arythmogène de ces alcaloïdes est corrélée à leurs structures. On a pu donc déterminer que la mésaconitine présente le plus fort potentiel arythmogène, suivie par l'aconitine puis par la 3-acétylaconitine. On aura alors des tachyarythmies ventriculaires, des extrasystoles et une tachycardie bidirectionnelle, plus rarement des bradycardies et bradyarythmies, et des blocs auriculo-ventriculaires.

Au niveau biologique, la kaliémie peut être diminuée mais elle est le plus souvent normale et il est courant que la créatine kinase soit augmentée. La mort surviendra le plus souvent par fibrillation ventriculaire. Il est intéressant de remarquer que d'autres alcaloïdes de l'aconit présentent des propriétés anti-arythmiques. L'action sur les canaux sodiques voltage-dépendants se rencontre donc au niveau du tissu cardiaque mais aussi dans les tissus nerveux et musculaires. En outre, l'aconitine présente une toxicité neurologique par blocage de la transmission neuromusculaire par effet anti-cholinergique.

#### 4) Traitement et utilisation actuelle (28)

La décontamination gastrique est la première chose à faire après l'ingestion de la plante. Cela passe par un lavage gastrique et l'utilisation de charbon actif. S'il y a déshydratation et présence d'un désordre électrolytique, ces déséquilibres doivent être corrigés. La ventilation artificielle peut être utilisée si besoin.

Il n'existe pas d'antidote spécifique. Les troubles du rythme ventriculaire nécessitent une surveillance permanente notamment durant les vingt-quatre premières heures. L'utilisation d'antiarythmiques représente la thérapeutique médicamenteuse à mettre en place. La lidocaïne est souvent utilisée à cette fin. En première intention, l'amiodarone et la flécaïnide seraient les meilleures alternatives. L'atropine peut permettre de lutter contre les effets parasymphomimétiques de l'aconitine.

En 1972, la racine d'aconit napel et la teinture d'aconit à 0,05% d'aconitine faisaient encore l'objet d'une monographie dans la IX<sup>e</sup> édition de la Pharmacopée française.

On utilisait aussi des granules dosés à 0,1 mg d'aconit pour soulager les névralgies faciales. Aujourd'hui, la teinture d'aconit entre encore dans la composition de sirop pour soulager la toux sèche. La souche *Aconitum* est utilisée en homéopathie.

## 5) Description antique et discussions (1)

### a) Symptômes

Le tableau clinique de l'intoxication par l'aconit, selon Scribonus comprend l'amertume du breuvage, le désordre intestinal avec flatulences, la cardialgie, la lourdeur de la tête, la sueur autour des yeux et sur le front. Ces symptômes sont aussi repris par d'autres auteurs antiques comme Nicandre. Certains aspects se rapprochent des descriptions modernes de l'intoxication. La phrase de l'auteur : « *il mord l'estomac et affecte même le cœur* » est intéressante. Même si le désordre intestinal décrit n'est pas caractéristique de l'intoxication à l'aconit, les nausées et vomissements ont bien été décrits à l'époque moderne. La traduction « cœur » dans ce passage provient du latin *cor*. Il y a une certaine ambiguïté sur la traduction de ce terme puis qu'issu aussi d'une traduction du grec, ce mot peut signifier le cœur tel que nous le connaissons sous ce terme, ou alors le cardia qui est la valve séparant l'estomac de l'œsophage. D'autres auteurs ont utilisé ce terme pour désigner le cardia à cette période mais ici, le contexte du passage laisse à penser que l'emploi de ce terme sert bien à définir le cœur comme organe. Ainsi, la désignation du cœur comme étant affecté par l'aconit pourrait être la preuve que les troubles rythmiques lors de l'intoxication étaient bien connus.

Les sueurs décrites par l'auteur sont reprises dans certains traités modernes (Orfila, *Traité des poisons*). Par contre certains symptômes décrits par Scribonius lui sont propres et ne sont pas repris dans la littérature moderne comme le bleuissement des articulations et des membres.

### b) Traitements (1)

Les traitements décrits par l'auteur sont assez variés : prise de rue avec du vin et du bouillon de poule, du vinaigre mélangé à du miel avec des résidus de fer ou encore de l'aurone ou du marrube et de l'origan avec du vin.

Ces prescriptions sont éloignées de nos traitements actuels et ne semblent pas avoir d'action curative particulière. On pourrait y voir cependant une forme de lavage de l'estomac qui permettait peut-être d'atténuer les effets de l'aconit. Les résidus de fer appelés *scoria* pourrait montrer l'intention d'agir mécaniquement sur le contenu de l'estomac.



## **V. Les prémices d'une pharmacie** (56) (57)

L'Homme a toujours cherché des solutions pour soulager ses maux et essayé de formaliser par écrit une démarche thérapeutique. Les mondes hellénistique, puis romain ont montré leurs capacités à concevoir divers remèdes pour soigner la population. Aux origines, le métier de pharmacien était parfois confondu avec celui de médecin, ainsi qu'avec certains autres métiers aux réputations aussi diverses que leurs pratiques. Mais la place d'un personnage se préoccupant des remèdes de sa cité peut être en partie retracée dans certains cas.

La cité archéologique de Pompéi, aujourd'hui située près de Naples, en Italie, fait partie des villes englouties par l'éruption du Vésuve de 79 après J.-C. Lors de cette éruption, environ 30 000 personnes vivaient sur 66 hectares. Ce site remarquable, de par sa taille et sa conservation en certains endroits fut inscrit au Patrimoine Mondial de l'UNESCO en 1997.

Dans la multitude de villas, d'échoppes ou bâtiments publics que compte le site de Pompéi, une boutique semble se détacher des autres par son statut. Elle n'est pas mentionnée dans le guide fourni à l'entrée du site archéologique et n'est pas facilement différenciable des autres échoppes de Pompéi. Ce lieu ne fait donc pas partie des endroits fréquentés par les touristes. Ernest Breton décrit cette échoppe comme celle d'un ancêtre de nos pharmaciens.



*Figure 31* : Lieu supposé de la présence d'une pharmacie sur le site de Pompéi. (Pierre-Luc Gellens - mai 2018)

Datant certainement du I<sup>er</sup> siècle après J.-C., cette boutique fut fouillée en 1818. Elle est située dans l'angle d'un îlot triangulaire. On retrouva à l'extérieur une représentation du serpent dévorant la pomme, attribut d'Hygie et d'Esculape, divinités du monde médical. Cependant, cette représentation est présente dans de nombreux endroits de Pompéi et ne peut pas suffire à déterminer la nature de cette boutique. Par la suite, des tablettes, des pilules et des vases contenant des « médicaments » furent retrouvés à l'intérieur de cette boutique, notamment un grand vase contenant un liquide rougeâtre qui fut considéré comme un baume. Après ouverture de ce vase, le liquide commença à s'évaporer très rapidement et les archéologues le refermèrent hermétiquement. On retrouva aussi une boîte en bronze compartimentée contenant des drogues. En dessous une coulisse permettait de glisser une spatule et une mince lame de porphyre qui servait à étaler les emplâtres.

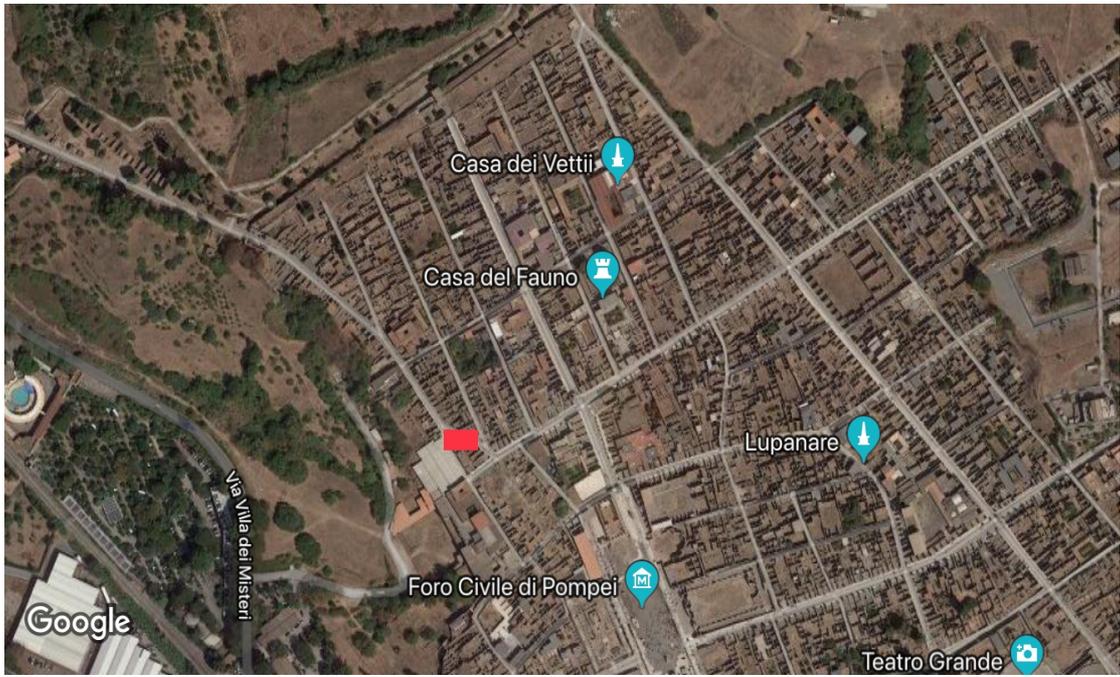


Figure 32 : Le rectangle rouge situe cette supposée pharmacie.

## Conclusion

Au fil des siècles, l'Homme a toujours montré un intérêt pour les soins et cherché à trouver les meilleurs moyens pour les dispenser. Des Sumériens aux Romains en passant par l'époque hellénistique, les médicaments, sous leurs différentes formes, ont été organisés et systématisés d'une manière à être conservés, transmis et utilisés au quotidien.

Au travers de ce travail sur le recueil de Scribonius Largus, force fut de remarquer qu'il y a presque 2000 ans, l'idée d'une médecine humaniste que l'on pourrait qualifier de moderne était déjà en développement. Le soin apporté à la rédaction d'une recette montre l'intérêt qui était déjà porté pour la qualité des médicaments. Le métier de pharmacien n'en est encore qu'à ses balbutiements, et il se détachera par la suite de celui de médecin pour fournir matière à guérir la population. La place d'un professionnel de santé organisé, compétent, et attentif à la préparation de ses traitements permet d'aider le patient. Certainement parfois à l'aide de placebos et d'incantations magico-religieuses à cette époque, mais aussi grâce à la Nature, le patient pouvait se trouver soulagé de ses maux. L'observation ou l'étude des propriétés des ressources naturelles ont conduit les Hommes à incorporer dans leurs remèdes les constituants du monde qui les entourait. Leur utilisation traversa les siècles et les découvertes de l'époque moderne confirmèrent la puissance curative de certains composés usités depuis l'époque des médecins romains. Les patients étaient donc bien entre les mains des dieux comme l'avait mentionné Hérophile.

## Lexique :

**Cycloplégie** : Cela correspond à une paralysie médicamenteuse de l'accommodation oculaire.

**Dioscoride** : Médecin, botaniste et pharmacologue grec du I<sup>e</sup> siècle après J.-C., il est principalement connu pour la réalisation de *De Materia Medica*, premier traité de matière médicale rassemblant 944 drogues. Cette œuvre constitua une référence dans le monde médical pendant plusieurs siècles.

**Endorphine** : Substance produite par certaines cellules du système nerveux central et ayant des propriétés analgésiques semblables à celles de la morphine.

**Gens** : A Rome, une *Gens* représente un groupe de familles descendant d'un ancêtre commun.

**Opiat** : Produit destiné à un usage externe dans lequel il y avait de l'opium.

**Procurator a libellis** : Fonctionnaire de l'administration centrale romaine qui dirige le bureau des requêtes concernant la justice.

**Stoïcisme** : Doctrine philosophique, selon laquelle le bonheur est dans la vertu, la fermeté de l'âme, une impassibilité courageuse devant le malheur et la douleur.

**Ténesme** : Douleur anale, accompagnée d'une contracture du sphincter anal, qui précède ou suit une évacuation rectale, le plus souvent composée de glaires, de sang ou de pus.

**Thériaque** : Préparation connue depuis l'Antiquité contenant un grand nombre de composés, utilisée à l'origine contre les morsures et comme antidote.

## Bibliographie :

- (1) Scribonius Largus – *Compositiones* – texte établi, traduit et commenté par Joelle Jouanna-Bouchet – Les Belles Lettres – 2016
- (2) F. Dorvault – *L'officine 21ème édition* – revue par Jean Leclerc – 1982
- (3) L. Bézanger-Beauquesne, M. Pinkas, M. Torck – *Les plantes dans la thérapeutique moderne* – Edition Maloine – 1975
- (4) Site internet *vidal.fr*
- (5) Professeur Yves Lehmann, Docteur Hélène Lehmann – « *Un réceptaire de la littérature pharmaceutique latine: les Compositiones de Scribonius Largus* » – *Revue d'Histoire de la Pharmacie*, LXVI, N°399, septembre 2018, pp.287-296, ainsi que le contenu de la conférence du 28 mai 2018 du Professeur Yves Lehmann à la Faculté de Pharmacie de Lille.
- (6) Sous la direction d'Olivier Lafont – *Dictionnaire d'Histoire de la pharmacie, Des origines à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle* – Pharmathèmes – 2003
- (7) Diderot – *L'Encyclopédie* – 1765
- (8) Richard Denis, Senon Jean-Louis – *Dictionnaire des drogues, des toxicomanies et des dépendances* – Larousse – 1999
- (9) M. Dorie – *Les plantes magiques de l' Odyssée (suite) . Le népenthés* – *Revue d'histoire de la pharmacie* – 1968.
- (10) Homère – *L'Odyssée*
- (11) Ramier Apolline – *Approche historique de l'électrothérapie et son application à la sphère oro-faciale: l'exemple du « rénovateur »* – Thèse – Faculté d'Odontologie de Marseille – 2017 (<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01712000/document>)
- (12) Hôpitaux Universitaires de Genève – guide: *Le TENS une aide pour apaiser les douleurs* ([https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/documents/tens\\_06\\_12.pdf](https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/documents/tens_06_12.pdf))
- (13) Schwa-medico – guide : *TENS, une thérapie antalgique non médicamenteuse sans effet secondaire*
- (14) [www.urgo.fr/urgo-patch-d-electrotherapie](http://www.urgo.fr/urgo-patch-d-electrotherapie)
- (15) Hôpitaux Universitaires Genève – *Utilisation de la morphine topique, recommandations* – 2015
- (16) Karolann Arvisais, Audrey-Anne Longpré, Anne-Sophie Michaud – *Soulagement de la douleur en gériatrie avec la morphine topique* –

- (17) Palomares Claire – *Le safran, précieuse épice ou précieux médicament ?* - Thèse de docteur en pharmacie – Université de Lorraine – 2015 ([http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA\\_T\\_2015\\_PALOMARES\\_CLAIRE.pdf](http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA_T_2015_PALOMARES_CLAIRE.pdf))
- (18) Shahmansouri N, Farokhnia M *et al.* - *A randomized, double-blind, clinical trial comparing the efficacy and safety of Crocus sativus L. with fluoxetine for improving mild to moderate depression in post percutaneous coronary intervention patients.* – Journal of affective disorders – 2014
- (19) Abdullaev FI – *Cancer chemopreventive and tumoricidal properties of saffron (Crocus sativus L.)* – Experimental Biology and Medicine (Maywood) – 2002 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11788779>)
- (20) Le Moniteur des pharmacies n°3242
- (21) Ried Karin, Fakler Peter – *Potential of garlic (Allium sativum) in lowering high blood pressure : mechanisms of action and clinical relevance* – Integrated Blood Pressure Control – 2014
- (22) Tariq H. Abdullah, O. Kandil, A. Elkadi, J. Carter – *Garlic Revisited : Therapeutic for the Major Diseases of Our Times ?* – Journal of the National Medical Association – 1988
- (23) F. Flesch – *Intoxications d'origine végétale* – Elsevier – 2005
- (24) Platon - *Phédon* – traduction par Emile Chambry – La bibliothèque électronique du Québec (<https://beq.ebooksgratuits.com/Philosophie/Platon-Phedon.pdf>)
- (25) AD Dayan - *What killed Socrates ? Toxicological considerations and questions* – Postgraduate Medical Journal – 2009
- (26) Chester J. Cavallito , John Hays Bailey – *Allicin, the Antibacterial Principle of Allium sativum. L. Isolation, Physical Properties and Antibacterial Action* – Journal Of The American Chemical Society – 1944
- (27) Bruneton Jean – *Pharmacognosie. Phytochimie. Plantes médicinales* 5<sup>e</sup> édition – Lavoisier – 2016
- (28) Bruneton Jean – *Plantes toxiques, Végétaux dangereux pour l'Homme et les animaux* 3<sup>e</sup> édition– Lavoisier – 2005
- (29) Hotti H, Rischer H – *The killer of Socrates: Coniine and Related Alkaloids in the Plant Kingdom* – Molecules – 2017
- (30) Ameri A – *The effects of Aconitum alkaloids on the central nervous system* – Progress in Neurobiology – 1998

- (31) Larabi Kamel *et al.* – *Intoxication par l'aconitine* – La Presse médicale, Volume 42, n°3 – 2013
- (32) Jean-Christophe Doré, Claude Viel – *Histoire et emploi du miel, de l'hydromel et des produits de la ruche* – *Revue d'histoire de la pharmacie*, vol. 91, no 337 – 2003
- (33) Lee MR – *Solanaceae IV : Atropa belladonna, Deadly Nightshade* – University of Edinburgh – 2007 (<https://www.rcpe.ac.uk/sites/default/files/r-lee.pdf>)
- (34) Centre anti-poison – *Le lait n'est pas un antidote* – CHRU Lille (<http://cap.chru-lille.fr/~cap/GP/magazines/98965.html>)
- (35) Van Hoof Henri – *Notes pour une histoire de la traduction pharmaceutique* – Medical translation and documentation – 2001 (<https://www.erudit.org/fr/revues/meta/2001-v46-n1-meta160/004551ar.pdf>)
- (36) Jouanna Jacques – *La théorie des quatre humeurs et des quatre tempéraments dans la tradition latine (Vindicien, Pseudo-Soranos) et une source grecque retrouvée* – *Revue des Etudes Grecques* – 2005
- (37) Trouiller Patrice – *Aux origines de la pharmacie* – Université Joseph Fourier de Grenoble – 2011 ([http://unf3s.cerimes.fr/media/paces/Grenoble\\_1112/trouiller\\_patrice/trouiller\\_patrice\\_p01/trouiller\\_patrice\\_p01.pdf](http://unf3s.cerimes.fr/media/paces/Grenoble_1112/trouiller_patrice/trouiller_patrice_p01/trouiller_patrice_p01.pdf))
- (38) Vane J.R. – *Inhibition of Prostaglandin Synthesis as a Mechanism of Action for Aspirin-like Drugs* – *Nature New Biology* – 1971 (<https://link.springer.com/article/10.1038%2Fnewbio231232a0>)
- (39) Gressier Bernard – *Cours Douleur et inflammation* – Faculté de Pharmacie de Lille – janvier 2015.
- (40) Warner Timothy D. , Mitchell Jane A. - *Cyclooxygenase-3 (COX-3): Filling in the gaps toward a COX continuum ?* – *PNAS* – 2002 (<http://www.pnas.org/content/99/21/13371>)
- (41) Le Moniteur des pharmacies n°3237
- (42) Le Moniteur des pharmacies n°3241
- (43) Inventaire National du Patrimoine Naturel – *Papaver somniferum L.*, 1753 ([https://inpn.mnhn.fr/espece/cd\\_nom/112364/tab/taxo](https://inpn.mnhn.fr/espece/cd_nom/112364/tab/taxo))
- (44) Kandaswami C., Middleton E Jr. – *Free radical scavenging and antioxidant activity of plant flavonoids* – *Advances in Experimental Medicine and Biology* – 1994
- (45) Jianxiong Yang, Juan Guo, Jiangfeng Yuan – *In vitro antioxidant properties of rutin* – *LWT– Food Science and Technology* – 2008

- (46) Guardia T, Rotelli AE, Juarez AO, Pelzer LE – *Anti-inflammatory properties of plant flavonoids. Effects of rutin, quercetin and hesperidin on adjuvant arthritis in rat.* – Farmaco – 2001
- (47) Deschner EE, Ruperto JF, Wong GY, Newmark HL – *The effect of dietary quercetin and rutin on AOM-induced acute colonic epithelial abnormalities in mice fed a high-fat diet* – Nutrition and Cancer – 1993
- (48) Milde, J., Elstner, E. F., Grassmann, J. – *Synergistic inhibition of low-density lipoprotein oxidation by rutin, g-terpinene, and ascorbic acid* – Phytomedicine – 2004
- (49) Bamigboye A.A., Hofmeyr G.J. – *Interventions for leg edema and varicosities in pregnancy. What evidence?* – European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology – 2006
- (50) Pierre Amarengo, Patrice Cacoub, Ludovic Drouet, Alec Vahanian – *Athérombose* – Ed. John Libbey Eurotext – 2001
- (51) [dermato-info.fr/article/Les\\_traitements\\_par\\_la\\_lumiere](http://dermato-info.fr/article/Les_traitements_par_la_lumiere)
- (52) Qi Wu, Laura A, Christensen, Randy J, Legerski, Karen M, Vasquez – *Mismatch repair participates in error-free processing of DNA interstrand crosslinks in human cells* – EMBO reports – 2005  
(<http://embor.embopress.org/content/6/6/551>)
- (53) Ankri Serge, Mirelman David – *Antimicrobial properties of allicin from garlic.* - Microbes and Infection – 1999
- (54) Tung-hsi yu, Chung-May Wu – *Stability of Allicin in Garlic Juice* – Journal of Food Science – 2006
- (55) Cutler RR, Wilson P – *Antibacterial activity of a new, stable, aqueous extract of allicin against methicillin-resistant Staphylococcus aureus.* – British journal of biomedical science – 2004
- (56) [www.italia.it/fr/decouvrez-litalie/campanie/poi/pompei.html](http://www.italia.it/fr/decouvrez-litalie/campanie/poi/pompei.html)
- (57) Breton Ernest – *Pompeia* 3<sup>e</sup> édition – 1818 (mediterranees.net)
- (58) Touwaide Alain – *Les « sectes » médicales à Rome : Les écoles médicales à Rome du 2e Colloque international sur les Textes médicaux latins antiques, Lausanne, septembre 1986* – Revue d'Histoire de la Pharmacie – 1993
- (59) [ansm.sante.fr](http://ansm.sante.fr) – *L'ANSM publie la liste des médicaments contenant de la codéine, du dextrométhorphane, de l'éthylmorphine ou de la noscapine désormais disponibles uniquement sur ordonnance* – Point d'Information – juillet 2017

- (60) ANSM – Mise en garde – *Usage détourné des médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les adolescents et jeunes adultes* – mars 2016
- (61) Xénophon – *Apologie de Socrate* – traduction de Pierre Chambry
- (62) Claude Meyers – *Mythologies, histoires, actualités des drogues* – Éditions de l'Harmattan – 2007
- (63) Guy Mazars – *Pharmacopées du Proche-Orient antique, et Des sources du savoir aux médicaments du futur* – IRD Éditions – 2002
- (64) Hôpitaux Universitaires Genève – *Une Histoire Stupéfiante – Partie 1: l'opium dans l' Antiquité* – 2017
- (65) [expressio.fr](http://expressio.fr) – *Etre dans les bras de Morphée*
- (66) Docteur Hélène Lehmann – *Les grandes théories à la base de la conception des médicaments* – Cours troisième année de pharmacie option Histoire de la Pharmacie – Lille
- (67) Docteur Hélène Lehmann – *Réglementation des plantes médicinales et produits à base de plantes* – Cours présenté dans le cadre du diplôme universitaire « Produits naturels »
- (68) [medecine-ancienne.com](http://medecine-ancienne.com)

## Figures :

*Figure 1* : Correspondance entre humeurs et éléments

*Figure 2* : Saurien du genre *Stellagama*, encore appelé Stellion

*Figure 3* : *Salix Alba L.* – Otto Wilhelm Thomé

*Figure 4* : Hydrolyse de la salicine (= salicyline)

*Figure 5* : La molécule d'acide salicylique

Figure 6 : La molécule d'acide acétylsalicylique

*Figure 7* : Mécanisme d'action de l'aspirine (Jean-Louis Cartier)

*Figure 8* : *Papaver somniferum L.*

*Figure 9* : Ménélas retrouvant Hélène, cratère attique à figures rouges, 450- 440 av. J.-C., musée du Louvre

*Figure 10* : Représentation de Morphée

*Figure 11* : Déméter et ses attributs

*Figure 12* : Formule chimique de la morphine

*Figure 13* : Formule chimique de l'héroïne

*Figure 14* : Formule chimique de la codéine

*Figure 15* : *Crocus sativus L.*

*Figure 16* : Formule chimique de la picrocrocine

*Figure 17* : Formule chimique du Safranal

*Figure 18* : Gravure représentant *Allium sativum* L.

*Figure 19* : Réaction enzymatique de l'alliinase de l'ail (E. Bartholomeus Kuettner, Rolf Hilgenfeld, and Manfred S. Weissa)

*Figure 20* : Fleur de Rue fétide (*Ruta graveolens* L.)

*Figure 21* : Formule chimique du rutoside

*Figure 22* : Hydrolyse de la ranunculine et dimérisation de la proto-anémone (University of Washington)

*Figure 23* : Poisson torpille (*Torpedo nobiliana*)

*Figure 24* : *Conium maculatum* L.

*Figure 25* : La molécule de Coniine ([www.sigmaaldrich.com](http://www.sigmaaldrich.com))

*Figure 26* : *La mort de Socrate* – Jacques-Louis David – 1787– Metropolitan Museum of Art, New York

*Figure 27* : Fleurs de jusquiame noire

*Figure 28* : Molécules présentant un intérêt thérapeutique chez la jusquiame noire. ([www.societechimiquedefrance.fr](http://www.societechimiquedefrance.fr))

*Figure 29* : Représentation de l'*Aconitum napellus* L.

*Figure 30* : La molécule d'aconitine responsable de l'intoxication

*Figure 31*: Lieu supposé de la présence d'une pharmacie sur le site de Pompéi. (Pierre-Luc Gellens - mai 2018)

*Figure 32* : Le rectangle rouge situe cette supposée pharmacie.

# SERMENT DE GALIEN



**E**n présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité. En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;
- De coopérer avec les autres professionnels de santé.

**Q**ue les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.  
Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date :

Signature de l'étudiant(e) et du Président du jury



Université  
de Lille



Version validée par la conférence des Doyens des Facultés de Pharmacie le 7 février 2018

Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2018/2019

**Nom :** Gellens  
**Prénom :** Pierre-Luc

**Titre de la thèse :** Étude comparative des utilisations antiques et modernes des remèdes cités dans les *Compositiones* de Scribonius Largus

**Mots-clés :** Histoire de la pharmacie ; Rome antique ; Scribonius Largus ; réceptaire ; plantes médicinales ; pharmacognosie ; pharmacologie ; toxicologie.

---

**Résumé :**

Les *Compositiones* est un réceptaire rédigé dans la Rome antique, au premier siècle de notre ère, par le médecin / pharmacien Scribonius Largus. Cet ouvrage constitue une sorte de pharmacopée dans laquelle figurent des formules de préparations pharmaceutiques classées par indications thérapeutiques, dans un ordre anatomique *a capite ad calcem* (de la tête au talon). Les substances actives de ces remèdes proviennent des règnes végétal, animal et minéral.

A travers cette thèse, nous nous sommes intéressés tout d'abord au parcours du médecin / pharmacien Scribonius Largus, aux idées qu'il diffusait ainsi qu'à la thérapeutique en vigueur à l'époque. Puis, nous avons analysé de façon détaillée les principaux constituants des remèdes cités, et avons sélectionné un certain nombre de drogues et de substances qui sont actuellement encore utilisées en pharmacie, ou ont permis le développement de médicaments modernes. Enfin, nous avons étudié certaines intoxications par des substances naturelles décrites dans le recueil.

---

**Membres du jury :**

**Président :**

Professeur Thierry Hennebelle, professeur de pharmacognosie à la faculté de pharmacie de l'Université de Lille.

**Directeur, conseiller de thèse et assesseur :**

Docteur Hélène Lehmann, maître de conférences en droit pharmaceutique et de la santé à la faculté de pharmacie de l'Université de Lille.

**Membres extérieurs :**

- Professeur Yves Lehmann, professeur émérite en langue et littérature latines à l'Université de Strasbourg
- Monsieur Jean-Michel Wargnez, pharmacien titulaire d'officine à Dunkerque

