

Les *Formulaires* de Magendie (1821-1840) de la pharmacie chimique à la pharmacologie *

par Alain SÉGAL ** et Francis TRÉPARDOUX ***

À la mémoire du professeur Charles Lichthenthaler,

Aborder l'œuvre de François Magendie (1783-1855), dans sa perspective historique et scientifique, ne peut valablement se faire sans évoquer dans ce vaste sujet les travaux innovateurs du professeur Charles Lichthenthaler (1915-1993), auteur d'une *Histoire de la médecine* traduite en français en 1978. Quelques années plus tard, en 1984, il écrivait à l'un d'entre nous : "L'an passé, en 1983, c'était le deux centième anniversaire de sa naissance, et la faculté parisienne l'a complètement oublié", et de poursuivre : "Certes Magendie est un phénomène unique dans l'histoire de la médecine ; la difficulté est d'en prendre conscience !".

En effet, si l'on examine notre pratique médico-chirurgicale actuelle, on voit bien qu'elle est le fruit d'une médecine devenue scientifique et que celle-ci est née entre 1810 et 1840, "par un seul homme et un homme seul François Magendie", comme vient le souligner l'éminent historien. Et il est vrai que Magendie a établi en s'opposant à tous ses contemporains toutes les idées directrices de notre médecine actuelle, en y associant la pharmacie dans le même élan novateur. Il est le propagateur de la physiologie symptomatique, celle dont les règles de fonctionnement se reconnaissent par des signes cliniques, se démarquant de la physiologie empirique qui avait encore cours au début du XIX^{ème} siècle. Ce phénomène remarquable prend corps en 1816 avec la publication de son *Précis élémentaire de physiologie*, puis en 1821 avec celle de son *Formulaire pour la préparation et l'emploi de plusieurs nouveaux médicaments*. Flourens disait : "Magendie ne songeait pas du tout à être comme les autres. Il se piquait au contraire d'être différent". Claude Bernard, dont l'admiration était sans borne pour son maître Magendie, ajoutait qu'effectivement "la science ne s'accroît pas successivement ni régulièrement ; elle va par bonds et révolutions".

* Séance de mars 2015.

** ** 25, rue Brûlée, 51100 Reims.

*** 9, rue des Gâte-Ceps, 92210 Saint-Cloud.

Je prie Monsieur
l'Interne de s'enquérir
de faire placer dans mon
service la femme apoplectique
& jointe.

Magendie

6 Mars 1832

Fig. 1 : Billet autographe de Magendie de mai 1832, concernant une malade de son service à l'Hôtel-Dieu. (coll. privée)

Le *Formulaire*, ainsi dénommé par Magendie pour donner un titre à son recueil de pharmacie et de thérapeutique, est connu avec neuf éditions successives, publiées à Paris par Méquignon, débutant en 1821 avec 84 pages, et se terminant en 1836 avec 438 pages, de format identique in-12, préfacé par l'auteur, sans figure, et une table de matières en fin de texte. Le cadre médical et scientifique en est volontairement limité à ce que l'auteur désigne comme étant "la préparation et l'emploi de plusieurs nouveaux médicaments". Son aspect modeste a été voulu par Magendie dans un but pratique pour l'usage du médecin praticien, lui permettant de l'avoir en main ou dans la poche au moment de ses consultations. Il s'agit de mettre à sa disposition, d'un accès rapide, les progrès de la science médicale, issus de son expérimentation, associés à la chimie pharmaceutique qui se crée simultanément sous l'impulsion du vaste mouve-

ment initié par Fourcroy, Vauquelin, Deyeux, Berthollet et Thénard, dont les émules sont particulièrement actifs après 1810, Robiquet, Derosne, Henry, Pelletier et bientôt Caventou. L'enseignement dispensé à l'Athénée des arts, rue de Valois, dans sa continuité a rassemblé ces différentes personnalités, Magendie y assurant un cours de physiologie à partir de 1816. Ce fut avec la Société Philomathique, l'antichambre de leurs interventions auprès de l'Académie des sciences de Paris, dans un trajet indépendant des Écoles de médecine d'une part, et de pharmacie d'autre part. En 1820, la création de l'Académie royale de médecine viendra changer la répartition des compétences, lorsque ces savants, médecins et pharmaciens, seront appelés dans ses rangs. La composition, la présentation et la rédaction scientifique de Magendie pour son *Formulaire* s'articulent avec indépendance et originalité dans ce contexte d'enrichissement massif et continu des sciences médicales et pharmaceutiques de cette époque, formant les actes d'une révolution ainsi dénommée par Lichtenthaeler. Dans le sujet que nous étudions ici, apparaît une innovation importante de la part de Magendie au niveau du médicament, de sa présentation, de son évaluation et de son usage, en réunissant sous un même titre les aspects physico-chimiques d'une matière active médicamenteuse, suivie de son expérimentation chez l'animal, de son évaluation chez l'homme en clinique, pour déterminer au final les normes de son usage en thérapeutique. La nouveauté tient autant à la sûreté de l'aspect

qualitatif que quantitatif en vertu des capacités nouvelles acquises par la chimie de laboratoire, chimie de production par extraction, et chimie d'investigation. Les pharmaciens organisent un cahier des charges ainsi qu'un contrôle analytique de qualité pour chaque médicament. C'est une entrée clairement exprimée dans les techniques de production en série des médicaments chimiques, entrée encore rudimentaire pour certains, mais fondamentalement acquise à l'avenir de la production industrielle.

Depuis la fin du XVIII^{ème} siècle avec l'essor des connaissances de chimie au laboratoire, les efforts de l'ensemble des praticiens de la pharmacie tendaient à disséquer la matière des drogues brutes, et spécialement les masses d'opium, comme les écorces de quinquina, pour en séparer sélectivement la fraction thérapeutiquement active. Cette ambition connut sa réussite au début du siècle suivant. Alors, l'apport inouï réalisé en une décennie à Paris par la chimie pharmaceutique des alcaloïdes bouleversa les conceptions traditionnelles, encore galéniques, de la composition des remèdes pour passer à l'ère des doses moléculaires contrôlées. Le choc conceptuel qui en résulta placera les médecins prescripteurs devant une terre inconnue, suscitant des interrogations, parfois des réticences portées par un instinct de prudence, mais aussi confortées par la routine séculaire des anciennes pharmacopées. "Le préjugé doit se soumettre à l'évidence", déclarait Magendie en préambule, affirmant avec conviction que cette attitude viendrait prévaloir en médecine pratique pour la prescription "des substances nouvelles que la chimie et la physiologie nous signalent de concert comme de précieux médicaments. La répugnance que beaucoup de praticiens éclairés éprouvent à s'en servir disparaîtra bientôt devant les résultats de l'expérience qui en font chaque jour apprécier les avantages".



Fig. 2 : *Magendie*. - Formulaire des nouveaux médicaments, édition de 1836". (doc. BnF)

Magendie, novateur et indépendant, emboîte le pas de manière audacieuse aux chimistes parisiens, avec la première édition de son *Formulaire* publiée en 1821, dont les premiers chapitres forment un ensemble fondateur dédié aux matières actives chimiques d'origine végétale, posant à la suite les recommandations propres à leur prescription et à leur usage auprès du malade. Comme nous le verrons, les normes arrêtées par Magendie entre 1820 et 1830 nous paraîtront sous certains aspects discutables, mais son cheminement scientifique de thérapeute demeure tout à fait valide. C'est à partir de l'ensemble très cohérent de la classe des alcaloïdes végétaux que Magendie bâtit les premiers chapitres de son ouvrage, avec la strychnine, et son associée la brucine ; puis la morphine et ses sels ; l'émétine ; la quinine et la vératrine.

Les pharmaciens et chimistes, partenaires de Magendie à Paris.

Vu dans le corpus de son *Formulaire*, pour ses quatre éditions successives parues jusqu'en 1824, le contenu concerne les découvertes chimiques des pharmaciens parisiens déterminant de "nouveaux médicaments". C'est une démarque franche de la pharmacie traditionnelle par laquelle Magendie entend entrer dans l'ère nouvelle de la pharmacie chimique, de la pharmacodynamie moléculaire, avec mise à l'épreuve de l'expérimentation animale sélective et raisonnée, notamment du domaine de la neurologie.

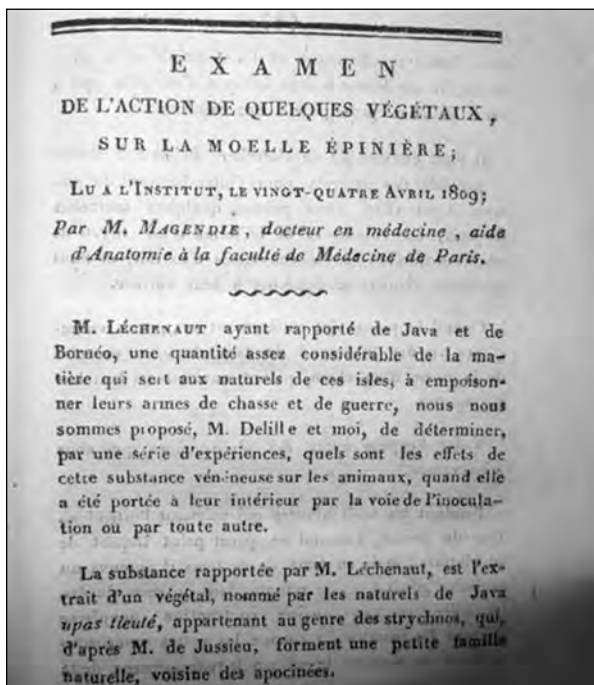


Fig. 3 : "Magendie et Delile. - Expérimentation *in vivo* des *strychnos*; académie des sciences, avril 1809". (Doc. ANM)

Parmentier, Thénard, Vauquelin et Darcet. L'Académie des sciences et la Société de pharmacie accueillent les nombreux rapports de leurs activités, intéressant aussi les applications thérapeutiques. La production chimique destinée à la pharmacie prend un essor considérable, en produits de base et en chimie fine, celle des alcaloïdes, des hétérosides, des dérivés iodés, arséniés et cyanurés que nous verrons plus loin.

Issu d'une famille d'apothicaires de Bayonne plus tard établie à Paris rue Jacob à la suite de la veuve Rouelle, Joseph Pelletier (1788-1842) obtient son grade de pharmacien à Paris en 1810. Ses publications débutent en 1812, puis lié à Magendie autour de l'ipécacuanha, ils découvrent l'émétine en 1817. À la suite de ce travail, Pelletier isole une vingtaine de matières actives nouvelles, dont treize seront découvertes en association avec Caventou. Leur union scientifique fut pérenne, féconde et sincère, célébrée mondialement en 1820 par l'obtention de la quinine. Pour répondre à la demande du corps médical, soutenue par Magendie, Pelletier créa des ateliers de production hors Paris, à Neuilly-Sablons (actuellement Hauts-de-Seine). La quinine n'étant pas protégée par un brevet, sa production fut très vite concurrencée par plusieurs sociétés d'industrie en France, et dans le monde au Chili et au Pérou (4).



Fig. 4 : *Joseph Pelletier, pharmacien, membre de l'Académie de médecine. (Doc. ANM)*

Né dans une famille modeste de Saint-Omer (Pas-de-Calais), Bienaimé Caventou (1795-1877) montre une précocité rare dans les avancées de la chimie moderne, au contact de Thénard et de Vauquelin, publiant dès 1815, alors interne à l'hôpital Saint-Antoine, et rapidement associé à Pelletier. Leur découverte de la strychnine en 1818 marque le succès d'une synergie scientifique entre les deux pharmaciens, qui dura jusqu'à la disparition du premier en 1842, renforcé par la présence de Magendie impatient de mettre à l'épreuve du vivant cette nouvelle substance, aux effets étonnants voire fulgurants et dangereux. L'Académie royale de médecine accueillit Caventou en 1821, où il siégea, et fut président de la commission des eaux minérales en 1850, par ailleurs professant durablement à l'École de pharmacie et tenant son officine à Paris, place Gaillon.

Cité à plusieurs reprises par Magendie au sujet de ses travaux sur l'opium, de la morphine et de ses alcaloïdes associés, le nom de Derosne intervient dès 1802 dans la phase de recherche préliminaire à l'isolement de la morphine, obtenue cristallisée par Sertuerner en 1817. Jean-François Derosne (1774-1855), son frère Louis-Charles Derosne (1780-1846) et leur mère veuve de François Derosne, ancien associé de Cadet-Gassicourt, rue Saint-Honoré, formaient un clan de pharmaciens de haute compétence dans la chimie. Ils furent membres de la Société de pharmacie, nommés à l'Académie de médecine en 1821 et 1823, et acteurs industriels de premier plan avec leurs ateliers établis à Chaillot employant près de 1500 ouvriers en 1848 pour l'ensemble de leurs activités. Son gendre François Bernard, dit Bernard-Derosne, assumait en association avec Henry la fonction pharmaceutique de l'entreprise, tandis que Charles Derosne déployait des compétences remarquables dans le génie industriel de grande production, de mécanisation des tâches, influencé par les procédés venus d'Angleterre, devenant avec Cail un

équipementier des chemins de fer. Leur catalogue de vente, daté de 1843, conservé à la BIUS, section de la pharmacie, est une pièce rare, qui vient témoigner de l'importance industrielle de cette société pharmaceutique, appuyée par une logistique scientifique et commerciale peu communes.

Proche des familles Cadet et Derosne, Noël Henry (1769-1832) a été directeur de la Pharmacie centrale des hôpitaux de Paris de 1803 à 1832, académicien en 1820, il enseigna la pharmacie. Son fils Emmanuel-Ossian Henry (1798-1873) suivit les pas de son père et se spécialisa dans la chimie. Nommé à l'académie de médecine en 1825, il fut chef de son laboratoire de chimie, actif dans l'analyse des eaux minérales, où il exerça une influence marquée, et s'associa à Charles Derosne dans l'exploitation de sa fabrique de Chaillot. Cette association ressort des documents que nous présentons, soulignant le rôle scientifique de Henry dans l'amélioration des procédés industriels, dont Magendie fait état au sujet de la strychnine, de la quinine et du gentianin. Il est rédacteur dans le *Dictionnaire* de Nysten de 1837 pour la pharmacie.

Fils d'un libraire de Rennes, Pierre Robiquet (1780-1840) étudia auprès de Fourcroy, Vauquelin et Thénard, et isola en 1812 la cantharidine des mouches cantharides. Il fut professeur titulaire de chimie à l'École de pharmacie en 1814, avec pour adjoint J. Pelletier. En 1820, il isola la caféine extraite du café, puis en 1832 la codéine de l'opium. Habile et rigoureux, il est connu pour avoir perfectionné la préparation et le contrôle de nombreuses substances. Magendie le cite au sujet de la différenciation des sulfates de quinine, et de la mise en œuvre de l'acide prussique et du cyanure de potassium. Sur ce point, Robiquet met en garde contre les approximations du Codex de 1818, pouvant induire un surdosage de ce produit hautement toxique. Inscrit dès 1820 à l'Académie de médecine, Robiquet remplaça Chaptal à l'Académie des sciences.

De façon épisodique viennent les noms de Gay-Lussac (1778-1850) et de J.-B. Dumas (1800-1884) avec lesquels Magendie a pu travailler ponctuellement selon les besoins de

		fr.	c.
ACÉTATES.			
— d'ammoniac (esprit de Mindererus)....	% kilo.	2	50
— de fer peroxidé, liquide.....	% kilo.	2	+
— sec.....	% kilo.	4	+
— de mercure (proto (terre foliée mercurielle)).	hecto.	6	+
— de morphine..... (variable)	déca.	6	+
— de plomb (neutre) crist. (sel de saturne)...	% kilo.	1	+
— (sous-) liquide (extrait de saturne).....	% kilo.	1	25
— de potasse (terre foliée de tartre).....	% kilo.	2	75
— de soude (terre foliée minérale).....	% kilo.	2	50
ACIDES.			
— acétique concentré (vinaigre radical).....	% kilo.	18	+
— du bois, voyez acide pyrologiqueux.....	+	+	+
— antimonique (matière perlee de Kerkrag.).....	hecto.	5	+

Fig. 5 : Produits pharmaceutiques de Derosne et Henry, Paris 1843. - Catalogue de vente des sels minéraux, et des alcaloïdes de la chimie extractive". (Doc. Bius)

ses investigations. De la chimie générale se particularisent différentes branches de cette science, aspects qualitatifs et désormais quantitatifs si importants pour ses applications en pharmacie au service des malades. Magendie prend position à l'avant-garde de ce mouvement, encore que ses formulations chiffrées se lisent à l'échelle des anciennes unités de mesures, celles des grains et des onces (3), mesures imprécises, voire incertaines, car il refuse d'adopter les unités du système métrique obligatoire. Sur ce point, la question des mesures, de l'exactitude des pesées inférieures au milligramme pour la strychnine et pour les dérivés cyanurés, n'est pas résolue dans son *Formulaire* à l'approche de l'année 1840.

Plan de l'ouvrage et choix des monographies de Magendie

Original depuis son début, particulier par le contenu de sa préface, l'ouvrage de Magendie n'a pas la forme traditionnelle des formulaires médico-pharmaceutiques, trop souvent formés de simples reprises des lexiques déjà connus. Conçu et périodiquement enrichi sur deux décennies, ce recueil se construit par additions successives de plusieurs séries de monographies. Cela est aussi une particularité qu'il convient de noter, postulant que ses actes de 1821 sont demeurés invariables ultérieurement, et cela jusqu'à la parution de sa 9^{ème} édition en 1836. Dans son nouveau texte introductif publié en 1835, Magendie livre un message clair en disant que le sort des substances inscrites dans ses premières éditions est désormais assuré (s'agissant en premier lieu des alcaloïdes chimiquement purs). Il ajoute que les vieilles habitudes (galéniques), issues de la routine des pharmacies, ont disparu, et que les quinquinas en poudre ou en extrait ont été abandonnés au profit du sulfate de quinine. Il en va de même en faveur de l'usage de la morphine. Magendie plaide sans réserve à la gloire de la pharmacie chimique, bien qu'il en mesure dès l'origine, les excès et les risques : "chacune de ces substances nous présente un médicament dans sa plus grande simplicité (pureté pharmaco-chimique), mais aussi dans sa plus grande énergie". Aussi dans le cours du temps, les avancées thérapeutiques n'ont-elles pas été associées à une prise de risque, car la réaction individuelle sur un nouveau médicament comporte pour les prescripteurs une part imprévisible. Pour réduire ce risque, l'expérimentation préalable sur l'animal devient nécessaire, obligatoire, car les médicaments agissent de façon identique chez l'homme et chez l'animal ; "je n'hésite pas à essayer sur moi-même les substances que j'ai reconnues innocentes sur les animaux", écrit-il. Ainsi, l'observation des phénomènes organiques, des altérations physiologiques, survenant chez l'animal, feront acte de prévention des risques avant l'usage chez l'homme. Comme nous le savons, le principe de cette méthode garde sa valeur fondatrice pour les pharmacologues, tout au mérite de Magendie, devenu le maître et le virtuose de la vivisection, suivi par son élève Claude Bernard, là où la physiologie et la pharmacologie sont liées et indissociables. La portée de l'ouvrage tient aussi à sa large diffusion internationale avec ses traductions connues en anglais, allemand, néerlandais, italien et scandinave.

Dans un but synoptique, le tableau présenté ci-après récapitule et rassemble dans leur ordre de venue à l'intérieur du Formulaire les monographies de Magendie, répertoriées dans la chronologie de ses éditions successives. Si la première série de 1821 s'articule nettement en faveur des alcaloïdes, la suite de ce recueil devient composite, voire disparate dans le choix des matières pharmaceutiques autant que dans celui de leurs indications thérapeutiques.

Tableau simplifié des éditions du Formulaire de Magendie

MATIERES	MATIERES
Ire et 2ème éditions - 1821, 1822 Noix vomique et strychnos, Strychnine, Brucine, Morphine et sels de morphine, Extrait d'opium privé de morphine (narcotine), Extrait d'opium prive de la matière de Derosne, Emétine, Alcalis extraits des quinquinas, Quinine, sulfate, acétate, Quinate de cinchonine, Véatrine, Acide prussique, cyanure de potassium, de zinc, d'iode, Iode, iodures, Solanine, Delphine, Gentianin, 3ème édition - 1822 Chlore, chlorures, Lupuline,	4ème édition - 1824 Huile de croton, Pipérin, 5ème édition - 1825 Brome, Urée, Huile d'euphorbe <i>latyris</i> , Thridace ou <i>lactucarium</i> , Sels d'or, Sels de platine, 6ème et 7ème éditions - 1827, 1829 Ecorce de racine de grenadier, Bourgeons de fougère mâle, Phosphore, Pastilles alcalines digestives (de Vichy), Digitaline, Salicine, 8ème et 9ème éditions - 1835, 1836 Acide lactique, Huile de semences de moutarde noire.

Les alcaloïdes purifiés, d'origine végétale, forment le corpus central de la première série de 1821. Magendie inaugure son *Formulaire* en y inscrivant à la première place la strychnine, alcaloïde très récemment découvert et isolé par Pelletier et Caventou, en 1818, associé à la brucine. Cette préférence semble avoir été déterminée par ses premières expérimentations menées chez l'animal en 1809 avec Delile, Magendie alors jeune diplômé, mettant en œuvre des matières végétales exotiques, rapportées des îles de la Sonde par Leschenault de La Tour (1773-1826), exsudats de diverse espèces de Upas, formant le poison des flèches utilisé à Bornéo. Ces expériences mettent en évidence l'action pharmacodynamique directe de la substance sur la moelle épinière, en dehors de l'action centrale, déterminant des convulsions tétaniques. Bien instruit des effets de la noix vomique, il expose les procédés de préparations d'extraits et de pilules, et pratique une expérimentation chez l'homme sain, puis chez le malade. Fait rare chez un médecin, il développe longuement le détail des manipulations de laboratoire conduisant à l'obtention de ces formes pharmaceutiques, et spécialement pour la strychnine purifiée lorsqu'il retrace celles de Pelletier et de Caventou, concurrencées par le procédé mis au point par Noël Henry, directeur de la pharmacie centrale. Magendie a mesuré le temps de passage en vingt secondes de la strychnine introduite dans la cavité péritonéale vers la moelle épinière où elle détermine des convulsions rapidement mortelles. À l'évidence, Magendie inaugure les mesures de pharmacocinétique pratiquées à la fin du XXème siècle. Chez l'homme, la toxicité entraînant la mort apparaît après absorption d'une prise inférieure à 10 mg. Dans son mode d'emploi, Magendie propose au médecin de prescrire

des pilules dosée à 1/12^{ème} ou 1/8^{ème} de grain, soit environ un demi milligramme par prise unitaire dans les cas de paralysie ou d'atonie. Ici, la volonté du chiffre va se heurter aux limites techniques et instrumentales des officines de pharmacie dont les titulaires seront dans l'incapacité de mesurer et de peser des quantités si faibles, faute de balances suffisamment sensibles. La difficulté pourra être contournée par des dilutions préalables, n'assurant pas toujours la complète certitude d'être exactes en fin d'opération, pour chaque unité de prise absorbée par le malade.

Certains historiens admettent que la morphine fut déjà connue à Paris par les travaux de Séguin et Courtois, ainsi que ceux de Derosne en 1802, antérieurement pressentie par Bucquet, élève de Lavoisier. Mais la morphine suffisamment pure et cristallisée a été définitivement obtenue en 1817 par Sertürner, pharmacien établi à Münster (Westphalie). Magendie y fait référence de façon fidèle, indiquant à la suite la prépondérance opérationnelle à Paris des procédés d'extraction et de purification obtenus par Robiquet, dont les travaux permettront en 1832 de connaître la structure chimique de la codéine, alcaloïde encore bien usité en pharmacie contre la toux. Mais plus précisément, Magendie a étudié les différentes fractions extractives à savoir l'extrait d'opium privé de morphine, l'extrait d'opium privé de la matière de Derosne et la matière de Derosne prise séparément. Il administre cette dernière, dénommée narcotine, à des chiens et observe l'état de stupeur des animaux, non pas de sommeil car ceux-ci gardent les yeux ouverts, restant immobiles et prostrés. La pharmacie utilise ses sels, sulfate, acétate et chlorhydrate de morphine, avec lesquels est préparé le sirop de morphine communément employé, à raison de 20 mg. pour une livre de sirop simple. Magendie recommande une cuillerée à café toutes les trois heures ; mais des doses plus faibles induisent déjà le sommeil. D'emblée on voit que l'usage de la morphine recueille l'approbation du corps médical en raison de son apparente innocuité. Les bienfaits et la satisfaction dont Magendie la gratifie sont guidés par l'expérience immédiate du physiologiste convaincu de ses vertus, dans une relation quasi linéaire de la dose à l'effet, expression calibrée obtenue en réponse directe de l'application du médicament sur l'animal ou sur le malade. Magendie n'envisagerait-il pas sa toxicité à terme ? Un doute s'élève sur ce point lorsqu'il écrit dans son *Formulaire* qu'«il faut écarter les idées qu'on s'était d'abord formées sur l'activité de ce médicament, et se garder de l'envisager comme un poison très subtil».

La mise à l'épreuve de l'émétine pouvait trouver sa place alors que Magendie venait de réaliser en 1813 des études expérimentales sur les mouvements susceptibles de l'oesophage et de l'estomac, dont il avait fait la communication écrite à l'académie des sciences. Antidiarrhéique et vomitif, l'extrait d'ipéca ou d'ipécacuanha, dont le principe a été dénommé émétine par Pelletier et Magendie en 1817, a fait l'objet d'un mémoire lu à l'académie des sciences cette même année, concluant que l'émétine présentait une activité vomitive supérieure à celle des préparations d'ipéca, ainsi constatée après administration à des chats et des chiens. En clinique, Magendie procédait à la recherche d'un effet optimum par l'administration de doses croissantes, et proposait les formules de deux médicaments, les pastilles d'émétine vomitives, et le sirop d'émétine. Si la démarche d'investigation et d'évaluation pharmacologique suivie par Magendie demeure toujours valide dans son ensemble, la thérapeutique devait plus tard en 1910 consacrer l'usage de l'émétine dans le traitement de l'amibiase intestinale, après observation de l'extrême sensibilité du protozoaire à cet agent chimique.

Morceau emblématique de la nouvelle pharmacie chimique par ses enjeux sanitaires, la quinine et ses dérivés sont isolés par Pelletier et Caventou en septembre 1820, suivis

d'un développement important de nombreux travaux chimiques visant à en optimiser l'extraction et la production, principalement sous forme de sulfate, réalisés entre autres par Henry. Au moment de cette découverte, nous dit Magendie, Pelletier lui en remit une quantité afin qu'il l'expérimentât sur les animaux, sachant déjà que la quinine présentait peu de risque de toxicité. L'accès à un principe actif pur, doté d'une haute activité pharmacodynamique, autorisait le médecin à des prescriptions sécurisées avec de fortes doses, capables de vaincre les fièvres pernicieuses, indication principale de cet alcaloïde, dans l'attente de connaître ultérieurement son exceptionnelle activité contre l'agent du paludisme *Plasmodium falciparum*. C'est aussi un tonique, réduisant la fièvre grippale. Magendie l'administre à raison de deux grains par jour, soit environ 10 mg., sous forme de sirop, à raison de six cuillerées à bouche. Dès son apparition en thérapeutique, la quinine est devenue un enjeu médical international, et même mondial, dont le commerce était convoité par les grandes nations. Annexé à la publication de Pelletier et Caventou de mars 1821 parue dans le *Journal de pharmacie*, Magendie fait le rapport de ses essais sous la forme d'une note intitulée : "Sur les propriétés physiologiques et médicinales de la quinine et de la cinchonine", texte également fondateur des évaluations contrôlées par l'expérimentation.

En 1829, Magendie inscrit la digitaline dans la 7^{ème} édition de son *Formulaire*, usant de précautions oratoires à son sujet, indiquant nettement que la position scientifique de ce médicament demeure incertaine. Leroyer, pharmacien à Genève, faisait connaître en 1824 la substance qu'il venait d'isoler sous le nom de digitaline, obtenue après extraction par l'éther à froid sur les feuilles desséchées. Magendie donne le détail de ces opérations, et prononce un verdict sévère : "Toute personne qui a l'habitude des expériences chimiques sera facilement convaincue combien il est incertain que M. Leroyer ait obtenu un principe pur. Non seulement rien ne le prouve, mais tout porte à croire le contraire". À l'actif de Leroyer, viendrait son expérimentation faite *in vivo* chez le chat, le chien et le lapin, par injections intraveineuses, provoquant des désordres cardio-vasculaires graves. Magendie le physiologiste apparaît aussi comme un chimiste accompli capable d'émettre des opinions tranchées, alors que la question n'était pas techniquement résolue, dans l'attente d'un perfectionnement définitif (6).

Le gentianin, extrait des racines de la gentiane jaune, plante montagnarde aux propriétés toniques et fébrifuges, largement utilisée au lieu et place des quinquinas car moins coûteuse, a été obtenu en 1819 par Caventou d'une part, et Henry d'autre part (5). Magendie le propose comme anti-scrofuleux, administré sous forme de sirop, masquant son amertume. Dans le même domaine prend place la salicine, hétéroside extrait de l'écorce de saule (*Salix helix*) par Leroux (1795-1870), pharmacien à Vitry-le-François (Marne), qui était utilisée dans les pays de marécages contre les fièvres endémiques. Les travaux de Leroux ont été commentés par Gay-Lussac et Magendie en 1830 (7), et ce dernier le prescrivait à l'Hôtel-Dieu, avec succès, là où la quinine avait échoué, à la dose de 12 grains par 24 heures. Magendie s'enthousiasmait des bienfaits obtenus avec ce médicament dont la découverte était un véritable service rendu à l'humanité, disait-il pour magnifier les vertus du salicoside qui devait précéder la venue de son dérivé fameux l'aspirine.

À titre anecdotique s'agissant du Thridace ou *Lactucarium*, nous rapportons ce qui est dit par Magendie au sujet du suc de laitue. Ce produit en son temps n'était pas vraiment nouveau, déjà inscrit à la pharmacopée de Londres. C'est la 5^{ème} édition de 1825 qui le présente, donnant à l'appui l'avis de Caventou dont les conclusions sont défavorables à

la production de cet extrait composite, au rendement faible. On lui trouvait une action sédative intéressante, car sans stupeur, essayée sur des rhumatisants et des phtisiques à l'hôpital de La Pitié. Incertain dans le succès de son avenir, Magendie le recommande chez les hommes fatigués par des pertes spermatiques nocturnes (2).

Ensuite, nous pouvons examiner les médicaments d'origine minérale, élémentaires ou composés. Cette série chimique est présente dans son édition de 1821 avec l'acide cyanhydrique et ses dérivés, suivis par les dérivés de l'iode, ainsi que l'iode élémentaire. Magendie connaît la toxicité de l'acide prussique, rapportant qu'une goutte de ce composé déposée sur la langue d'un chien bien vigoureux le fait tomber roide mort après deux ou trois grandes inspirations précipitées. Il produit sur l'homme les mêmes effets que chez les animaux, écrit-il ; mais convenablement affaibli, par des dilutions successives, il est administré par la bouche, sous forme de potions, de sirops dans le traitement des toux nerveuses, de l'asthme, de la coqueluche et du traitement palliatif de la phtisie, et que tout porte à croire qu' "il peut procurer une guérison complète lorsque cette maladie n'est encore qu'à son premier degré". On l'a également utilisé pour calmer les cancers de l'utérus (Italie), et les douleurs causées par le cancer du sein (Danemark). Arguant des études réalisées par Vauquelin, Robiquet et Gay-Lussac, Magendie se prononce sur les précautions d'ordre pharmaceutique à observer dans la préparation de ces remèdes, communément prescrits à Paris en pneumologie, également dans le traitement de l'acné et des dartres sous forme de lotions, proposé aussi comme anthelminthique chez l'enfant. Dans son édition ultime de 1836, on remarque l'abondance des citations venues de médecins anglo-saxons, favorables à l'usage des dérivés cyanurés, faveur explicable par le vide thérapeutique autant que par l'attrait d'un agent chimique induisant des réactions spectaculaires, effrayantes mais bénéfiques lorsqu'elles sont maîtrisées, rejoignant dans ce concept sa position adoptée pour la strychnine.

- "L'iode est un corps simple découvert par M. Courtois en 1813 dans les eaux-mères de la soude de varech", indique Magendie en préambule à sa monographie, faisant l'annonce pour sa première édition de 1821 d'une nouveauté notable du domaine de la chimie minérale que sont l'iode et ses sels. Une étude détaillée serait à réaliser pour observer les multiples usages donnés par le corps médical à l'iode et à ses sels durant cette période. D'emblée l'iode et l'iodure de mercure vont être essayés dans le traitement de la syphilis, quitte à s'exposer à de fortes réactions de toxicité, mais c'est la loi médicale du tout ou rien pour tenter de vaincre le mal. Magendie s'en fait l'écho. En revanche apparaît son exacte vertu thérapeutique attendue dans le traitement du goitre, inauguré avec succès par Coindet à Genève contre cette maladie jugée particulièrement rebelle par Magendie. L'autre avancée historique pour la médecine et la pharmacie est la formulation de la teinture d'iode ou alcool iodé, appliquée localement, évitant les effets nocifs de l'halogène sur la muqueuse de l'estomac, avec des guérisons de goitres obtenues par Hufeland à Berlin dès 1820. Par ses applications locales répétées, on réduit des tumeurs carcinomateuses selon un processus pharmacodynamique distinct que nous connaissons, mais que les contemporains de Magendie ignoraient, justifiant leur démarche par une sorte de syllogisme cartésien appliqué à l'idée de parenté sémiologique pouvant exister dans la survenue de grosseurs anormales, d'aspect similaire. Magendie a guéri deux cancers avancés de la langue chez des incurables de la Salpêtrière par administration orale d'une solution iodurée. À noter dans cette ligne, les pommades préparées par Lugol à l'hôpital Saint-Louis pour le traitement des scrofules et la réduction des tumeurs blanches. Force est de constater que là où Magendie entendait par ses nouveaux médica-

ments leur donner un caractère spécifique, l'iode avec ses usages multiples contredit ce principe. Aussi fait-il mention sans transition de ses prescriptions d'iode dans les cas d'hypertrophie ventriculaire du cœur, combinée à la teinture alcoolique de digitale, contrôlés à l'auscultation. Cependant Magendie donne brièvement à l'iodate de strychnine un plan d'étude complet, de la chimie jusqu'à expérimentation animale et clinique, pour le traitement de certaines paraplégies, administré avec circonspection (*sic*), sous forme de pilules dosées à 1/8ème de grain, soit 0,6 mg.

Dans une ligne médicale bien apprise depuis Guyton au sujet du chlore, Magendie recommande l'usage des fumigations chlorées pour assainir les locaux, salles et couloirs des hôpitaux, de placer une bouteille d'eau chlorée entre les lits des malades. L'efficacité de ces manœuvres ne fait pas de doutes, alors que la responsabilité des agents microbiens reste mal connue, et que par surcroît Magendie réfute la contagiosité du choléra. C'est là un signe de la discontinuité existant dans les logiques des sciences lorsqu'à quelques décennies de distance, la microbiologie triomphera en créant l'infectiologie, sans altérer en rien les avancées de la physiologie expérimentale de Magendie.

Inscrit dans son édition de 1829, la découverte récente du brôme en 1826 à Montpellier par Balard (1801-1876) participe de l'enrichissement de la chimie élémentaire, présentant beaucoup d'analogies avec le chlore et l'iode entre lesquels il prend sa place, comme le note sagement Magendie. S'exprimant avec une certitude prématurée, il lui associe des vertus thérapeutiques proches de celles de l'iode, le formulant sous forme de sels divers, étudiés par Henry, en potions et pilules qu'il prescrit dans le traitement des scrofules résistants à l'iode, ainsi que dans les affections cardiaques évoquées plus haut. Tout annonce que le brôme deviendra un médicament très important, ainsi conclut Magendie en 1829, et de même dans son édition de 1836, assertion dont on a pu objectivement limiter la portée dès le début du XXème siècle.

L'usage des sels d'or, largement développé dans son texte, fait état des travaux de Caventou et d'Orfila, ainsi que des rapports cliniques de plusieurs médecins, dont les résultats leur confèrent une efficacité notable dans le traitement des bubons et des ulcères syphilitiques. Le chlorure double d'or et de sodium s'administre sous forme de tablettes dosées à 0,5 mg ou 1 mg, et par voie externe sous forme de pommade, formulée par Chrestien de Montpellier. L'avantage de cette thérapie est d'être moins toxique que les sels de mercure (sublimé), comme le rapporte le docteur Cullerier de l'hôpital des Vénériens, avec une efficacité qu'il jugeait équivalente. La chimie des sels d'or est sensibilisée par des risques d'altération au contact de substances végétales, des excipients de l'ancienne pharmacie. Par extension, les sels de platine sont proposés sous forme d'hydro-chlorate de platine et de soude (8).

Au terme de ce listage critique encore incomplet, et sans altérer les grands principes d'évaluation inaugurés par Magendie, il est permis de donner un avis sur son attitude de thérapeute dans laquelle domine l'attrait des découvertes de laboratoire, repoussant à l'arrière les conceptions et les matières galéniques, jugées périmées, voire inefficaces, au profit de la chimiothérapie naissante. Si cette approche peut valablement participer d'une épistémologie acceptée depuis le XXème siècle, dans le complet renouvellement des pharmacopées, elle placerait Magendie au rang des partisans d'une chimiothérapie forcée et agressive pour ce qu'il écrit et affirme de 1821 à 1836, avec des excès parfois inquiétants quant aux posologies appliquées. De façon contemporaine, lui sera radicalement opposée avec autant de succès et de controverses l'homéopathie de Hahnemann, laquelle à l'inverse de Magendie n'a jamais rien démontré de son efficacité *stricto sensu*.

Magendie relativisa ses vues lorsqu'il laissa entendre que s'abstenir de toute médication pouvait être dans certains cas satisfaisant, révélant par là au public ce que serait l'effet *placebo*.

Conclusion

En leur temps, les éditions du *Formulaire* de Magendie connurent un succès marqué, sur lesquelles nous avons porté un regard rétrospectif élargi. De cette analyse ressortent plusieurs éléments importants dans l'évolution de la thérapeutique et sur celles des pratiques pharmaceutiques. Si cette appréciation peut participer d'emblée de l'évidence, l'articulation des apports spécifiques de leur contenu appartient bien évidemment à l'épistémologie médicale connue de cette période, à laquelle s'ajoutent des éléments intercurrents dans les progrès techniques. Dans la pratique habituelle du médecin, Magendie souhaite simplifier les formules des médicaments, rejetant en grande partie l'ancien galénisme qui touche véritablement à sa fin au début du XIX^{ème} siècle. En cela il est le continuateur de pharmaciens avisés et éclairés, comme le fut Augustin Parmentier. C'est tendre vers la construction d'une pharmacie de spécifiques, de substances mises à l'épreuve des tests de la physiologie animale, qui va devenir accessible par les découvertes de la chimie, et d'abord celle des alcaloïdes végétaux.

Par une union transversale de la médecine, de la physiologie et de la chimie pharmaceutique, François Magendie ouvre la voie de l'évaluation avancée du médicament, vue dans son aspect scientifique et réglementaire devant satisfaire aux besoins de la santé publique, à savoir de déterminer expérimentalement son activité et son efficacité dans le traitement de maladies identifiées, de connaître ses limites d'utilisation pour garantir son innocuité. Les monographies qu'il rédige pour la strychnine, la morphine, la quinine et l'émétine en portent tous les éléments. Par la loi, ce schéma scientifique deviendra obligatoire et opposable lorsque sera promulgué dans la seconde moitié du XX^{ème} siècle le schéma général concernant la présentation du dossier de demande d'AMM, des médicaments nouveaux.

C'est d'une avancée conceptuelle unique qu'il est l'auteur, pour laquelle témoigneront de nombreux commentaires, notamment dans les revues allemandes des décennies 1820 et 1830. Cette création résulte de la coïncidence des techniques d'expérimentation mises en œuvre par Magendie dès 1809, avec la découverte de molécules actives purifiées, possédant chacune une activité spécifique, tétanisante, émétique, sédative ou fébrifuge. Magendie expose les procédés de contrôle analytiques, suivis de l'évaluation chez l'animal, puis chez l'homme. Il a clairement devancé le plan d'investigation qui sera retenu dans la Directive européenne de 1965 lorsque sera instaurée la procédure de demande d'AMM, obligation réglementaire stricte dans son contenu et dans ses conclusions. Durant le XIX^{ème} siècle, on voit bien que la commercialisation des nouveaux médicaments a suivi des aléas erratiques sans garanties sérieuses d'innocuité, mais encore acceptée sur la base d'habitudes d'école, le plus souvent celles des Facultés de médecine et de leurs chefs. Le caractère obligatoire de l'expérimentation animale tardera à se faire accepter, tout comme la jonction des éléments techniques, avec les besoins de la clinique. En son temps le *Formulaire* y répondait par une avancée dans la science moderne, avancée audacieuse venue d'un caractère obstiné, indépendant, parfois jugé dur par son entourage, réalisant une heureuse symbiose entre la médecine, la physiologie et l'élite du corps pharmaceutique.

REMERCIEMENTS

Les auteurs expriment leur gratitude aux services des bibliothèques universitaires, BIUS pharmacie et médecine de Paris, ainsi qu'à la bibliothèque de l'Académie nationale de médecine, et de la BnF, pour l'aide qu'ils en ont reçue.

NOTES COMPLÉMENTAIRES

- (1) LICHTENTHAELER (Charles), médecin, enseigna l'histoire de la médecine à Hambourg (1963-1983), puis à Lausanne.
- (2) *Lactucarium*. - cf. RAYNAL C. - *Rev. hist. pharm.*, 2012, 374, 238-242 ; H. AUBERGIER (1810-1884), sirop composé de lactucarium, ac. méd. 1853.
- (3) Unités de poids. Pour un grain = 5 mg. 1/8e de grain = 0,62 mg. 1/12e = 0,41 mg. Pour confectionner 24 pilules, on utilise 2 grains de strychnine, soit 10 mg. ; par pilule : 0,41 mg. de strychnine.
- (4) Quinine - Lettre du Dr Caventou (fils) à Ch. Daremberg, datée du 1er août 1894, Arch. ac. méd., précisant que la seule récompense reçue par eux fut le Prix Monthyon (10.000 francs), rappelant que l'usage de la quinine a été une aide déterminante dans la conquête de l'Algérie (1830-1845). Pelletier et Caventou ont donné leur invention à l'humanité, sans contrepartie.
- (5) Gentianin : principe cristallisé de couleur jaune ; cf. Thèse de pharmacie, C. Leconte, 1837. - et *J. pharm.* vol. 23, 1837, 465-479. On indique que les formules proposées par Magendie seraient à revoir, par effet des progrès pharmacotechniques connus depuis sa première parution.
- (6) L'obtention de la digitaline pure revient à Quevenne et Homolle, praticiens de La Charité à Paris, le second ayant été lauréat du prix de la Société de pharmacie en 1845, attribution qui fut contestée par Nativelle qui en revendiquait l'antériorité.
- (7) Salicine. - cf. LAFONT O. - " Du saule à l'aspirine", *Rev. hist. pharm.* vol. 94, 2007, n° 354, 209-216 ; et - *J. Chim. med., pharm. et tox.* 1830, 340-342.
- (8) Pour le platine, ce n'est pas faire exception de ses composés organiques, cis-diamine-dichloroplatine, Cisplatine, agent de la chimiothérapie des tumeurs solides, ovariennes et testiculaires, depuis 1974.
- (9) On doit au savant Pierre FLOURENS un éloge historique de F. Magendie suivi d'une discussion sur les titres respectifs de MM. Bell et Magendie à la découverte des fonctions distinctes des racines des nerfs (Paris, Garnier frères, 1858).
- (10) L'article de Lancelot et David, "Note sur la préparation de la digitaline", donne des éclaircissements sur la réaction de F. Magendie. Cet article est sorti en 1833 dans la *Gazette médicale de Paris* (Vol. 1, p. 420, 1833).

BIBLIOGRAPHIE

- Archives générales de médecine*, Bibliographie, - "Formulaire pour la préparation et l'emploi de plusieurs nouveaux médicaments, par M. Magendie, 4e édition, 1824" -, série 1, n° 06, p. 150 - 159. - idem 6e édition, 1828, série 1, n° 16, p.154-155.
- CHAST F. - *Histoire contemporaine des médicaments*, Paris, La Découverte, 2002.
- CHAST F. et JULIEN P. (coll.) - *Cinq siècles de pharmacie hospitalière*, Paris, Éditions Hervas, 1995.
- DEROSNE B. et HENRY O. - *Prix courants des produits chimiques et pharmaceutiques de la fabrique de Bernard Derosne et Ossian Henry, pharmaciens rue St-Honoré*, Paris, 1843.
- Dictionnaire des sciences médicales*, T.XXVI, [Ipe] 1-32, émétine (Mérat) ; [Ipo] 39-52, Upas (Deslongchamps), Panckoucke, Paris, 1818.
- Figures pharmaceutiques françaises* (coll.), notes historiques et portraits, Paris, Masson, 1953.
- FLAHAUT J. - "Les Derosne, pharmaciens parisiens, 1771-1855", *Rev. hist. pharm.*, 2005, n° 346, 221-234.
- GENTY M.- "François Magendie, in *Les biographies médicales*, 1935, n°5, Paris, Baillière.
- GRMEK M.- *Raisonnement expérimental et recherches toxicologiques chez Claude Bernard*, École pratique des Hautes études, Droz, Genève 1973.

LES FORMULAIRES DE MAGENDIE (1821-1840)

- LAFONT O. coll.- *Dictionnaire d'histoire de la pharmacie*, Pharmathèmes, Paris, 2005.
- Le ROUX T. - *Le Paris de l'industrie 1750-1920*, Créaphis éd., 2013.
- LICHTENTHAELER Ch. - *Histoire de la médecine*, trad. franc., Paris, Fayard, 1978.
- MAZLIAK P. - *François Magendie bouillant créateur de la physiologie expérimentale au XIXème siècle*, éditions Hermann, Adapt, 2012.
- MAGENDIE F. - *Formulaire pour la préparation et l'emploi de plusieurs nouveaux médicaments*, Méquignon, Paris, 1821, 1ère édition (84 p.).
- *Formulaire pour la préparation et l'emploi de plusieurs nouveaux médicaments*, Méquignon Paris, 1822, 2e (86p.) et 3e (106 p.) éditions.
 - *Formulaire pour la préparation et l'emploi de plusieurs nouveaux médicaments*, Méquignon Paris, 1824, 4e édition (145 p.).
 - *Formulaire pour la préparation et l'emploi de plusieurs nouveaux médicaments*, Méquignon Paris, 1825, 5e édition (244 p.).
 - *Formulaire pour la préparation et l'emploi de plusieurs nouveaux médicaments*, Méquignon Paris, 1827, 6e édition (310 p.).
 - *Formulaire pour la préparation et l'emploi de plusieurs nouveaux médicaments*, Méquignon Paris, 1829, 7e édition (360 p.).
 - *Formulaire pour la préparation et l'emploi de plusieurs nouveaux médicaments*, Méquignon Paris, 1835, 8e édition (438 p.).
 - *Formulaire pour la préparation et l'emploi de plusieurs nouveaux médicaments*, Méquignon Paris, 1836, 9e édition (438 p.).
- MAGENDIE F.- *De l'influence de l'émétique sur les hommes et les animaux*, mémoire lu à la première classe de l'Institut de France, le 23 août 1813, suivi du rapport fait par MM. Cuvier, Humboldt, Pinel et Percy, P. Crochart, 1813. - à la suite : *Mémoire sur le vomissement*.
- MAGENDIE F. - *Mémoire sur l'oesophage*, lu à l'Institut de France, le 11 octobre 1813, P. Plasson.
- MAGENDIE et PELLETIER - "Recherches chimiques et physiologiques sur l'ipécacuanha", *J. pharm.*, n°4, 1817.
- MAGENDIE F. - "Notes sur les propriétés physiologiques et médicinales de la quinine et de la cinchonine", *J. pharm.*, 1821, 7, 138-139.
- MEYER K. - "Dem Morphin auf der Spur", *Pharmazeutische Zeitung*, n°16, 2004.
- OLMSTED J.M.D. - *François Magendie, Pioneer in experimental physiology and scientific medicine in XIX century France*, Schuman's New-York, 1944.
- RAFFENEAU-DELILE A. - *Dissertation sur les effets d'un poison de Java, appelé Upas tieuté et sur la noix vomique, la fève de St-Ignace, le Strychnos potatorum, et la pomme Vontac*, Thèse médecine, P. Didot 1809.
- ROSSIGNOL P. - "Les travaux scientifiques de Joseph Pelletier", *Rev. hist. pharm.*, 1989, n°281-282, 2e trim., 135-150.
- SABRAZÈS J. - "Histoire de la médecine, Magendie", *Gaz. hebd. Sc. méd. de Bordeaux*, 1920, n°47, 553-555.

RÉSUMÉ

Porté par neuf éditions successives, le Formulaire de Magendie connut un succès marqué de 1821 à 1840, auprès des praticiens les plus avancés dans la thérapeutique. Original et novateur, ce recueil associe l'expérimentation physiologique au bénéfice de médicaments nouveaux obtenus par les procédés chimiques inventés par plusieurs pharmaciens de Paris, par les découvertes inouïes de la quinine, de la morphine et d'autres alcaloïdes, réunissant pour chaque molécule ses caractères physico-chimiques, son activité chez l'animal puis chez l'homme pour établir un schéma de son usage thérapeutique proposé au médecin praticien. C'est une avancée notable vers une évaluation moderne et globale des médicaments nouveaux, entité inerte capable d'agir sur le vivant, de modifier ou de restaurer les fonctions de l'organisme.

SUMMARY

With nine consecutive issues published from 1821 to 1836, the Formulaire conceived by Magendie as a usual tool for the medical prescriptions, was first dedicated to the new chemical pharmaceuticals, mainly the pure alkaloids, strychnine, quinine and morphine, extracted from raw products. As well he included mineral chemicals, hydrocyanates, iodine and bromide, all supported by newly achieved works, from Pelletier, Caventou and others. Magendie perfectly skilled in animal experimentation, developed and standardized the as far as to evaluate the activity and safety degrees of these new components. It clearly anticipated the evaluation plan determined by the law for the registration of the new drugs in the twentieth century.