



Petite histoire de la douleur et de la morphine...

... Ou tout ce que vous avez toujours voulu savoir sur l'histoire des antalgiques et de la douleur sans oser le demander... !

Jean-Marie Gomas*

Épisode 1 : l'Antiquité

5500 av. J.-C. Les peuples sumériens en provenance d'Asie centrale colonisent la région de la Mésopotamie, au carrefour des civilisations futures. Vers 3500, on décrit le pavot, dont les préparations sont la "plante de la joie" ; des traces écrites de cette connaissance figurent sur des tablettes d'argile en écriture cunéiforme. L'incision des capsules de pavot entraîne la sécrétion d'un suc laiteux qui s'oxyde en quelques heures, se dessèche et présente alors une couleur brunâtre. Cette préparation contient environ 10 % d'équivalent morphine.

1550 av. J.-C. Une mixture de mouches écrasées et d'opium sert de sédatif pour les enfants (cité dans le *Papyrus d'Ebers*, XVII^e dynastie, découvert à Louxor). Ce document comporte des centaines de formules de prescriptions médicales et de descriptions pathologiques. Les dieux Hypnos et Somnos sont représentés avec des capsules de pavots.

550 av. J.-C. En Chine, Lao Tseu fonde le taoïsme et montre l'intérêt des plantes en thérapeutique.

400 av. J.-C. Hippocrate (460-377 av. J.-C.) et son école grecque de Cos publient des textes fondateurs, représentant une véritable encyclopédie médicale abordant tous les aspects des pathologies et de leur environnement. Par rapport aux préjugés de cette époque, l'esprit d'observation déployé par Hippocrate est un véritable bouleversement du raisonnement médical et lui a permis de tenir le rôle de "père de la médecine occidentale".

On y utilise la semence du pavot pour "resserrer le ventre", mais également les feuilles de saule, dont l'effet antipyrétique et antalgique était remarqué.

Des plantes narcotiques sont bien identifiées, et utilisées en gynécologie par exemple pour les "suffocations utérines" et

* Médecin généraliste. Unité douleur, hôpital Sainte-Périne, Paris.

les "leucorrhées" (mandragore, jusquiame, pavot, orelle, etc.). On utilise les plantes entières, fractionnées, remaniées : ce sont "les simples".

330-320 av. J.-C. Les conquêtes d'Alexandre le Grand favorisent les échanges entre l'Orient et le monde grec et les synthèses de savoir.

Aristote, encyclopédiste, précepteur d'Alexandre de Macédoine, émet un ensemble de doctrines qui deviendront des dogmes pendant plus de dix siècles. Pour lui, la douleur n'existe pas, et les cinq sens siègent au niveau du cœur.

320-250 av. J.-C. Érasistrate, grec de l'école de Cos, interdit d'utiliser le pavot dans les yeux, car il rend aveugle ; par ailleurs, il pratique des vivisections et fait progresser la connaissance anatomique : il analyse le cerveau et identifie les nerfs.

300 av. J.-C. Théophraste écrit *Historia Plantarum* et cite l'utilisation de l'opium en thérapeutique.

275 av. J.-C. À Rome, la loi Aquillia prévoit des sanctions pouvant aller jusqu'à la mort contre les médecins responsables du décès de leurs patients.

Les conquêtes romaines en Grèce font découvrir le savoir des médecins grecs. Souvent serviteurs ou esclaves, ces derniers influencent la médecine romaine.

Virgile permet à Hercule de faire son onzième travail, en faisant succomber le terrible dragon à cent têtes au jardin des Hespérides, avec un mélange de miel et... d'opium ! Et voilà comment, dans l'inconscient collectif alimenté par les dieux antiques, s'inscrit la peur des morphiniques...

50 av. J.-C. Pline l'Ancien (23-79 av. J.-C.) parle de l'opium grec *opios*, le suc, dans son livre *Histoire naturelle*. Héraclide de Tarente, en grec, introduit l'opium en thérapeutique.



Épisode 2 : l'ère chrétienne

45 ap. J.-C. Un élève du chirurgien Tryphon, Scribonius Largus, rédige un livre de thérapeutique dans lequel on trouve près de 300 formules utilisant l'opium, le saule, l'absinthe, la gentiane, etc.

60. Dioscorides (23-79), médecin grec de l'armée romaine, publie un gros ouvrage de pharmacologie, *La médecine universelle*. Un réel travail de botanique est fait, étudiant toutes les modalités d'utilisation des plantes, et permettant de fabriquer plus de 600 remèdes.

Il suggère l'emploi des feuilles de saule avec des grains de poivre dans du vin pour les douleurs des coliques et de la goutte, et mentionne pour la première fois des drogues minérales (eau de chaux, acétate de plomb, sulfate de cuivre, arsenic, antimoine, etc.). Il propose deux préparations différentes en sirop à base d'extrait de pavot.

163. Galien (129-201), médecin et philosophe grec établi à Rome, dans son œuvre magistrale utilise l'opium comme antidote de certains poisons, en traitement des maux de tête, des vertiges, de l'épilepsie, de l'apoplexie, mais aussi pour la toux, l'asthme, les douleurs abdominales ou urinaires, la fièvre, la goutte, la jaunisse, etc. Quand il s'installe à Rome, il devient le médecin de Marc-Aurèle (celui-ci prenait de l'opium tous les jours pour ses maux de tête). Ses écrits feront autorité pendant des siècles – il ébauche une théorie de la conduction nerveuse –, mais ils seront aussi un frein à toute évolution en raison d'erreurs considérables dans les visions anatomiques et physiologiques, surtout fondées sur des données animales. Ainsi, pendant des siècles, sa conception erronée de la circulation sanguine règnera en maître.

Une préparation de Galien, la thériaque, contenait de l'opium et d'autres ingrédients : cette préparation figura dans la pharmacopée française jusqu'en 1908 !

400. Chute de Rome. Les bouleversements qui suivirent pendant plusieurs siècles marquent une certaine diminution de l'utilisation de l'opium. Surtout, pendant le Moyen Âge, la prééminence des hommes d'Église et du régime féodal fit évoluer l'image du corps et de la douleur. Les châtiments corporels sont même valorisés (certains ordres religieux sont dits "flagellants"), et la sublimation permanente de la douleur physique est à l'honneur.

1020. La culture arabe se confronte aux données helléniques, et l'usage de l'opium se répand avec les conquêtes arabes. Les ouvrages d'Hippocrate et de Galien sont confrontés aux données anciennes du monde arabe.

Avicenne, médecin et philosophe arabe d'origine iranienne, publie *Le canon*, vaste synthèse de sa vie itinérante, qui restera un classique jusqu'au XVII^e siècle.

1027. En Chine, apparition des premières statues de bronze indiquant les points d'acupuncture.

1162. En France commence à paraître un corpus finalement terminé en 1202, *Le statut d'Arles*, qui réglemente l'exercice de la médecine et de la pharmacie. La première pharmacie publique ouvre à Paris en 1180.

1180. Maimonide, né à Cordoue (1135-1204), exilé à cause des fanatismes, va parcourir en exode toute l'Afrique du Nord, et devient le médecin de Saladin, en Égypte. Il écrit des œuvres majeures en arabe, traduites en hébreu par ses disciples, et qui resteront des textes de référence pendant quatre siècles : les *Commentaires* de Galien et d'Hippocrate, les *Aphorismes*, le *Traité des poisons*...

1200-1300. Dans toute l'Europe, de nombreuses universités se créent : Cambridge, Padoue, Naples, Dinne, Salamanque, Coimbra, la Sorbonne en 1253, Grenoble, etc.

1281. L'interdiction de l'Église de pratiquer des dissections est un frein considérable pour la connaissance anatomique et les avancées sur le fonctionnement du corps humain. Boniface VIII publie d'ailleurs une bulle pontificale menaçant d'excommunier "les découpeurs de cadavres".

1316. Un des premiers grands livres d'anatomie est publié à Pavie par Monidon dei Luzzi.

1347. Gigantesque épidémie de peste qui ravage l'Europe pendant des années : 25 millions de mort. D'autres épidémies surviendront et décimeront l'Angleterre (1349). La syphilis ravage l'Europe et le Moyen-Orient, et s'étend jusqu'en Chine.

Pendant tout le Moyen Âge, sous la pression des Églises, le poids de la valeur rédemptrice de la souffrance favorise une médecine où le soulagement des symptômes devient secondaire.

1434. Gutenberg invente l'imprimerie et fabrique sa première presse, puis améliore une encre qui permet d'écrire des deux côtés d'une feuille (1441). Ces inventions révolutionnent le monde scientifique, en permettant la diffusion de connaissances avec une efficacité et une reproductibilité nouvelles. Les premiers livres de médecine sont imprimés avec ce procédé vers 1470 en Italie.

1453. Chute de Constantinople, tournant majeur de l'histoire du monde.

1527. Paracelse brûle en public, à Bâle, les œuvres d'Hippocrate et d'Avicenne, pour montrer son dédain de la médecine scolastique.

1536. Ambroise Paré, chirurgien français (1509-1590) constate que les plaies qui n'ont pas été cautérisées au fer rouge ou à l'huile bouillante se cicatrisent plus vite.

1537. Vernet publie une traduction française des œuvres d'Hippocrate.

1539. Ordonnance de Villers-Cotterêts : le français devient la langue écrite officielle.

1543. Vesale publie un livre fondamental sur l'anatomie, avec un réalisme de dessins (faits par un élève du Titien) et une nomenclature descriptive, qui fait progresser les connaissances. Les erreurs de Galien sont mises en cause.

Épisode 3 : les prémices de la chimie

XVI^e siècle. Paracelse (nom connu de Theophraste von Hohenheim, 1490-1541) jette les bases de la thérapeutique chimique. Il obtient une teinture noirâtre en procédant à l'extraction de l'opium dans de l'alcool, ce mélange très imparfait et hétérogène reproduisant les effets morphiniques ; il l'appelle le "laudanum".

Il existe à cette époque de nombreuses préparations contenant des extraits d'opium.

La chimie fait de grands progrès, et on utilise régulièrement l'alcool comme solvant.

1615. Harvey développe un enseignement dans lequel sa conception de la circulation sanguine s'écarte radicalement de Galien. Son livre publié en 1628 révolutionnera toute la médecine. On y parle d'éjection systolique, de débit cardiaque, et ceci déclencherà une querelle qui durera un demi-siècle ! Même Descartes se trompera en 1662 en n'acceptant qu'en partie les conclusions de Harvey. Molière ridiculise les détracteurs de Harvey dans la pièce *Le malade imaginaire*.

1644. Descartes adhère à la théorie de la transmission nerveuse et de la sensibilité.

1665. Elsholtz, médecin allemand, effectue la première injection intraveineuse chez l'homme.

1669. Sydenham publie la formule de la solution opiacée, le laudanum.

1679. Etmuller accuse sévèrement l'opium : "il ôte la douleur, mais c'est en tuant et non en guérissant".

Les nombreux effets secondaires de l'opium lui font acquérir simultanément une mauvaise réputation. Sydenham le réhabilite en Angleterre et standardise la formule du laudanum : 2 onces d'opium, 1 once de safran...

XVII^e siècle. L'opium est utilisé dans les fumeries d'Orient.

1697. Publication à Paris de *La pharmacopée universelle*, de Lemery. Ce livre majeur restera une référence pendant tout le XVIII^e siècle.

1707. Georg Stahl (médecin et philosophe allemand, mort en 1734) accuse ceux qui utilisent l'opium "de tromper la confiance de leur malade en leur inspirant un espoir qui ne peut durer". Mais l'usage du laudanum est fort répandu chez les apothicaires et en vente libre dans la plupart des pays européens qui en possèdent.

1718 et 1735. Premières tentatives réglementaires en France pour interdire la vente d'opium. Une adaptation plus nuancée interviendra en 1773.

1727. Pourvoir du Peitte, médecin français, publie à l'Académie royale des sciences que la section du sympathique cervical entraîne un myosis.

1742. Celsius propose son thermomètre centésimal.

1743. Une ordonnance royale reconnaît en France le statut de chirurgien.

XVIII^e siècle. La toxicomanie se répand en Occident, surtout en Angleterre qui cultive habilement des champs de pavot dans ses colonies, en Extrême-Orient. Pendant des décennies, la colonisation anglaise dans cette région du monde favorise le commerce de l'opium, mais les problèmes de réglementation sont régulièrement mis en cause dans les réunions internationales. Ainsi, le Congrès américain surtaxe l'opium en 1890 et interdit les fumeries d'opium en 1905. En France, les chimistes et Lavoisier (1743-1794) préfigurent la chimie moderne.

Épisode 4 : la morphine est enfin isolée de manière moderne et purifiée

1751-1777. Parution de la gigantesque *Encyclopédie* sous la direction de Diderot et d'Alembert. Trente-cinq volumes in-folio qui resteront un sommet de la connaissance scientifique.

1770-1790. Épidémie terrifiante de peste en Europe et de variole aux Indes (3 millions de morts !).

1776. Fothergill, médecin et naturaliste anglais, décrit la névralgie faciale dans un article d'une revue d'obstétrique.

1781. Felice Fontana, physiologiste italien, décrit l'axone et sa gaine comme un élément constitutif du nerf.

1788. Bell propose, lors d'une amputation, de comprimer le nerf correspondant dans un but antalgique.

1789. La Révolution française magnifie le respect de la personne humaine dans la Déclaration des droits de l'homme.

1796. Jenner pratique la première vaccination antivariolique et inaugure une nouvelle époque de la médecine. Il publiera en 1798 la première série de 23 cas de vaccination réussie.

1799. Bichat publie à Paris le *Traité des membranes*, texte majeur pour la connaissance des tissus et la compréhension des lésions tissulaires.

1803. En France, Derosne (pharmacien d'officine au 115 de la rue Saint-Honoré) et Seguin (ancien assistant de Lavoisier) en 1804 effectuent les mêmes purifications, mais attendent de publier des travaux similaires en 1814, dans les *Annales de chimie*. Il faut dire que leurs premiers résultats ne soulèvent pas l'intérêt des milieux scientifiques, qui témoignent d'un obscurantisme consternant. Les milieux médicaux et chirurgicaux ne brillent pas non plus à cette époque par leur clairvoyance.

1805. Serturmer (pharmacien dans un bourg de Westphalie, Paderborn), annonce qu'il a isolé un principe de "somniafère" dans de l'opium : c'est le premier alcali végétal de l'opium ; il l'appellera morphine en 1817, lors de la publication, pour évoquer Morphée, dieu ailé des songes.

1811. Bell démontre le rôle moteur de la corne antérieure de la moelle, mais reste évasif sur le rôle de la corne postérieure.

1816. Laennec invente le stéthoscope et publie en 1819 son livre majeur, *De l'auscultation médicale*, qui est génial dans sa partie pneumologie, mais plus erroné sur le plan cardiaque.

1817. Après avoir connu diverses modestes publications, les travaux de Serturmer sont publiés dans les *Gilbert's Annalen der Physik*. Serturmer montre le puissant effet psychodysléptique et sédatif que sa préparation (100 mg) a eu sur des hommes sains volontaires (lui-même et trois amis !)

Cette révélation est cette fois reprise par la presse internationale scientifique dans un premier temps. Serturmer sera récompensé en 1823 par le prix Montyon.

1818. Magendie publie une retentissante communication dans laquelle il rapporte l'administration, couronnée de succès, des sels de morphine à une jeune femme de 24 ans souffrant d'atroces douleurs dues à un anévrisme thoracique. Ce physiologiste fut l'un des premiers, avec le chirurgien écossais Charles Bell, à établir que les phénomènes sensitifs empruntaient la corne dorsale de la moelle, et les ordres moteurs la corne ventrale.

Épisode 5 : les progrès s'accélérent

1819. Hanin définit la classe thérapeutique des "narcotiques".

1824. Robiquet, professeur de pharmacie à la Faculté de Paris, isole la codéine.

1828. Bally publie une étude sur plus de 700 malades : il précise que les effets de la morphine sont : "soif, constipation, pollakiurie, vomissement, prurit, myosis, effet narcotique puissant".

Gay-Lussac (1778-1850) est plus passionné par l'intérêt chimique de la découverte : pour la première fois, un alcali d'origine végétale peut former un sel en présence d'acide ! De nombreux laboratoires et chercheurs s'efforceront de trouver d'autres produits de ce type, et Gay-Lussac propose de donner un nom avec suffixe en "ine" à cette classe de produits. Cette tentative de nomenclature se poursuivra avec la proposition du chimiste allemand Wilhelm Meissner qui invente le terme d'"alcaloïde" pour cet alcali végétal.

1830-1850. Développement des anesthésiques locaux et généraux, mais les chimistes travaillent pour obtenir une morphine plus pure, stable, plus concentrée et donc reproductible. De nombreuses préparations à base d'opium sont utilisées, car la morphine est bien reconnue comme l'antalgique le plus puissant, en association avec le chloroforme.

1833. Gregory, à Édimbourg, établit une manière simple et désormais diffusée de préparer le "chlorhydrate de morphine".

1839. Velpeau, célèbre chirurgien, déclare qu'"éviter la douleur en chirurgie est une chimère".

1847. L'anesthésie est l'objet de violentes controverses mais s'étend dans toute l'Europe (éther, chloroforme, etc.).

1848. Merck isole un autre alcaloïde de l'opium : la papavérine, dont l'effet spasmolytique est reconnu.

Ce début de siècle est une période riche en précisions neuro-anatomiques, et en progrès sur la connaissance des différents faisceaux médullaires (Burdach, Hall, Bell, etc.).

Vers 1850-1870. Importation accrue d'opium et détournement de son utilisation médicale ; montée en puissance de la toxicomanie. Romanciers et poètes, de Coleridge à Baudelaire, de Jules Verne à Maupassant, en font un usage toxicocréateur... De nombreux textes illustrent les voyages morphiniques.

1852. Charrière (médecin français) propose une seringue métallique avec un piston à vis. L'année suivante, Wood

diffuse les techniques d'injections sous-cutanées à la seringue dans diverses situations, et publie ses travaux en Angleterre en 1855. Les injections seront immédiatement détournées par le monde de la toxicomanie.

1853. Helmholtz, médecin et physicien allemand, mesure la vitesse de l'influx nerveux.

1854. Isolement de la cocaïne.

1858. Schiff défend la théorie de la spécificité : il pense que les voies de la douleur et du tact sont des voies différentes. Ce courant s'oppose à celui de la théorie intensive, entrevue par Darwin et précisé par Erb (neurologue allemand, 1840-1921) en 1874 : si l'intensité de la stimulation augmente, la douleur apparaît sur les mêmes voies concernées. Virchow (médecin allemand) publie un ouvrage fondamental dans toute l'histoire de la médecine : *Pathologie cellulaire*.

1859. Kolbe fait la synthèse de l'acide salicylique.

1860. Développement de la voie hypodermique sous l'impulsion de Louis-Jules Behier. La seringue inventée par Alexander Wood, perfectionnée par l'orthopédiste français Pravaz (mort en 1853), permet le développement des injections de morphine. Elle sera immédiatement détournée de son usage médical pour procurer des "flashes" au monde de la toxicomanie.

1870. Guerre de Sécession et guerre franco-prussienne provoquent une flambée de toxicomanie chez les soldats démobilisés, mais la morphine est aussi utilisée en postopératoire et permet une meilleure sédation qui fait retrouver le calme dans les salles communes des hôpitaux de guerre...

1874. Le pharmacien anglais Wright, du Saint Mary's hospital à Londres, parvient à préparer un dérivé diacétylé de l'alcaloïde : c'est l'héroïne, commercialisée en 1898 par Bayer. L'influence de ce puissant stupéfiant vient perturber encore plus la réputation des opiacés et accroître la culpabilisation médicale.

1884. Introduction de la morphine à la pharmacopée française.

1885. Pasteur inocule le jeune Meister avec un extrait de moelle de lapin atteint par la rage.

1892. Une loi rend obligatoire un diplôme pour être dentiste... Auparavant, les bonnes volontés n'étaient pas réglementées !

Fin XIX^e siècle. La morphine est reconnue comme un poison dangereux à fortes doses. Le monde scientifique connaît trois sels de morphine en cette fin de siècle :

- l'acétate, préconisé par Magendie pour ses "gouttes calmantes" ;
- le sulfate ;
- le chlorhydrate.

La pratique médicale continue à utiliser le laudanum de Sydenham, contenant 1 % de morphine, ou le laudanum de Rousseau à usage externe, 4 fois plus concentré.

En Angleterre, on continue à utiliser une solution de morphine appelée "chlorodyne" (British Pharmacopoeia, 1860), qui contient 400 mg de morphine dans une préparation liquide de 600 ml environ.

1896. John Snow, chirurgien londonien, administre morphine et cocaïne pour calmer les malades cancéreux.

1890-1920. En quelques décennies, les ravages de l'héroïne font oublier au corps médical tout l'intérêt du chlorhydrate de morphine. Nous payons encore aujourd'hui ce manque de clairvoyance du corps médical de cette fin du XIX^e siècle...

Épisode 6 : le XX^e siècle.

Avancées physiologiques et évolutions réglementaires

1905. Développement du mouvement des hospices en Angleterre, futur berceau des soins palliatifs modernes.

1906. Scherrington publie *The integrative action of the nervous system*, œuvre de référence analysant les intrications entre les stimuli sensoriels et les réponses comportementales.

1908. Procédés de dosage de la morphine dans les extraits d'opium.

1913. Premier essai du rein artificiel aux États-Unis. Premier essai de radiologie ciblé sur le cancer du sein.

1914-1918. Leriche trouve lors de la Première Guerre mondiale un terrain clinique d'expériences et d'observations de lésions nerveuses traumatiques. Il propose des sympathectomies péri-artérielles après avoir constaté les modifications vasomotrices des blessures distales.

Au seuil de la Première Guerre mondiale, la morphine a donc été très mal utilisée, sans prévention des effets secondaires, détournée rapidement par les toxicomanes, et n'a donc jamais gardé son statut de fiabilité.

En ce début de siècle, les conférences internationales se succèdent, avec des conflits d'intérêts et un désintéressement médical aux conséquences catastrophiques.

Ainsi, aux États-Unis, les médecins prescripteurs devaient payer une taxe dans les années 1920 !

On se réunit donc aux quatre coins du globe pour parler de la toxicomanie : Shanghai en 1909, La Haye en 1912, Genève en 1925 et en 1931.

Des initiatives sont prises pour structurer le marché et limiter l'utilisation de la morphine aux seuls besoins médicaux... ce qui laisse rêveur vu le désintéressement médical de cette époque !

1916. Régime des trois tableaux à la pharmacopée. Obligation de comptabilité précise pour les pharmaciens. Registre spécial pour le tableau B.

1923. Les Laboratoires Knoll isolent en Allemagne l'hydromorphone, dont le métabolisme différent semble intéressant dès cette époque pour les douleurs chroniques.

1925. Un chirurgien militaire russe, Korotkoff, décrit les bruits de l'auscultation artérielle au stéthoscope.

L'extraordinaire développement de la chimie moderne pousse à mettre au point des dérivés d'hémisynthèse qui seraient moins toxicomanogènes. Les résultats sont hélas décevants, mis à part l'isolement du dextromorphane, puissant antitussif, mais stupéfiant. C'est à cette époque qu'est isolée la méthadone. Il faudra attendre les années 1990 pour que son usage dans les substitutions soit bien codifié. Les recherches s'accroissent, mais ne sont pas exemptes d'erreurs de prévision ou de hasards scientifiques. Ainsi, par exemple, l'utilisation de la péthidine, découverte un peu par hasard au cours d'expériences chez le rat, et dont personne n'avait anticipé que son activité assez toxique chez l'homme en limiterait l'usage.

Parallèlement aux progrès scientifiques du XX^e siècle, les méthodes d'extraction et de dosage sont affinées.

1928. Restrictions massives, nécessité d'autorisation gouvernementale pour la commercialisation.

1929. Le chirurgien allemand Forssmann introduit un cathéter périphérique et remonte jusqu'au cœur : il est la cible de violentes attaques du monde médical et chirurgical, qui estime que ce sont des risques inadmissibles...

1932. Premier sulfamide employé dans les infections bactériennes chez l'homme : le protosil.

1933. Kibekov (physiologiste russe né en 1899) publie des études sur "le transfert humoral de l'excitation d'un neurone à l'autre".

1937. La poudre d'opium doit contenir au moins 10 % de morphine. Leriche publie *Chirurgie de la douleur*. Des recherches sont également dirigées vers un produit dont l'effet dépresseur respiratoire serait diminué : cela conduit

à la découverte de la nalbuphine puis de la naloxone (Narcan®) dans les années 1940.

1939. Freud (1858-1939) obtient de son médecin la prescription de morphine pour apaiser les terribles douleurs de son cancer ORL, et il semble bien qu'il se surdosa délibérément à la fin de sa vie pour entraîner une sédation.

Isolement et purification de la pénicilline. Utilisée chez la souris en 1940, elle voit son usage immédiatement appliqué à l'homme. Elle sera activement préparée pendant la Deuxième Guerre mondiale. Sa commercialisation attendra 1952. L'effet en avait été découvert par hasard par Fleming dès 1928 lors de la contamination de boîtes de Pétri par des moisissures, mais son intérêt médical n'avait pu être apprécié à cette époque.

1941. Mc Culloch et Pitt (États-Unis) élaborent un modèle discontinu de réseau de neurones.

1944. L'ADN est reconnu comme porteur de l'information génétique par des équipes américaines.

1945. Obligation du carnet à souche en France. Nouvelles conférences internationales sur la distribution des narcotiques, à Paris en 1948 et à New York en 1953.

1951. Eccles, physiologiste australien, Prix Nobel en 1953, étudie le potentiel de membrane du motoneurone.

1952. Premières images du corps obtenues par échographie rudimentaire par différents médecins aux États-Unis.

1953. Watson et Crick, s'appuyant sur la recherche américaine hyperdynamique, proposent une synthèse des travaux en cours et démontrent le caractère hélicoïdal double de l'ADN. Ils recevront le Prix Nobel en 1962.

1954. Les laboratoires Janssen isolent le dextromoramide (Dolosal®), dont l'usage se révèle peu enrichissant en clinique humaine à cause de ses effets toxiques. Ces recherches permettent également de découvrir des neuroleptiques comme l'halopéridol (Haldol®) et le droperidol (Droleptan®).

1957. Le bactériologiste britannique Isaacs découvre les interférons, substance de défense contre les infections virales.

1958. Première échographie fœtale in utero en Angleterre. Jean Dausset découvre le système HLA, qui ouvre une nouvelle ère dans les greffes possibles.

1960. Premiers endoscopes flexibles. Le fentanyl est isolé, dérivé du cycle pipéridine de la morphine, et se révèle 50 fois plus puissant sur le plan analgésique.

1964. Isolement de la pentazocine (Fortal®).

1965. Définition des méthodes de dosage du chlorhydrate de morphine.

Wall et Melzack publient "Pain mechanism: a new theory" dans la revue *Science*, où ils détaillent l'hypothèse du *Gate control*.

1966. Création des trois tableaux à la pharmacopée le 12 juillet, avec le fameux tableau B, porteur de toutes les craintes représentant les abus des toxicomanes.

1967. Cicely Saunders fonde le Saint Christopher's hospice à Londres, premier établissement du monde permettant la promotion des soins palliatifs modernes. Son équipe recourt aux opiacés de manière organisée et rigoureuse. Elle recommande la morphine sous-cutanée toutes les 4 heures, ce qui n'est toujours pas répandu 40 ans après...

Les premières conférences en France de l'équipe du Saint Christopher's à la fin des années 1970 font pourtant l'objet de sarcasmes du monde de l'anesthésie, qui a peiné à admettre (surtout de la part d'une telle équipe, non universitaire) les remises en question sur la pratique clinique des antalgiques.

1968. Isolement de la buprénorphine.

Épisode 7 : la fin du XX^e siècle, marquée par les récepteurs morphiniques, l'approche palliative et les centres de la douleur

1969. Le chercheur Vincent Dole ouvre la voie des études sur les sites de fixation des morphiniques et sur leurs récepteurs. Liebeskind, à Los Angeles, en 1971, parvient à prouver que des zones du cerveau sont capables de produire in situ des opiacés.

1973. Bonica anime un colloque historique de 300 chercheurs près de Seattle et crée peu après le premier centre de la douleur "Pain clinic" aux États-Unis. Snyder, Simon et Pert aux États-Unis parviennent à localiser un récepteur opioïde ; Terenius en Suède confirme.

1974. Jonh Hugues et Kosterlitz, en Écosse, rapportent l'existence de substances endogènes *morphine-like*, qui sont appelées les enképhalines. Le prix Lasker vient récompenser Snyder, Hughes et Kosterlitz en 1978 pour cette avancée capitale.

La découverte de nombreux récepteurs date de cette période (mu, kappa, thêta, lambda, etc.) ; leur stimulation

peut provoquer des effets variables, pharmacologiques et toxiques.

1979. Guillemin et Goldstein, en France, découvrent d'autres produits endogènes, endorphines et dynorphines.

Première consultation de soins palliatifs en France par le Dr Michèle Salamagne à l'hôpital de la Croix Saint-Simon à Paris. Au début des années 1980, de petits groupes de médecins et de soignants vont se former au Canada et en Angleterre et créeront le noyau fondateur du mouvement des soins palliatifs en France, alimentant un courant de pensée venant infléchir en particulier les modes de prise en charge de la douleur en cancérologie au cours des années 1990.

Vers 1980. Création de la Société française de la douleur (SFD).

1981. Première consultation de la douleur à Montpellier, animée par le Pr Roquefeuil.

1983. Luc Montagnier, de l'Institut Pasteur, découvre le virus du sida. Jusqu'à la fin des années 1980, les douleurs des patients VIH seront déniées et mal prises en charge : aucun livre de cette époque ne parle de symptômes douloureux. Ce n'est qu'au début des années 1990, lors du grand virage de communication décidé par AIDES (qui abandonne enfin le discours "être séropositif, c'est pas une maladie"), de la publication du premier rapport Dormont et de l'arrivée de l'AZT, que la douleur des malades VIH sera enfin prise en considération.

1987. Une célèbre équipe d'anesthésie parisienne publie un article dans la *Revue du Praticien* et indique des éléments sur les morphiniques, pourtant d'emblée complètement dépassés par les travaux des écoles algologiques et palliatives de l'époque. On peut lire dans cet article concernant la morphine en réanimation : "il faut faire une dose de charge i.v. de morphine, [...] ne jamais prononcer le mot de morphine, [...] ne jamais dépasser 200 mg/j [...], ne jamais injecter par voie s.c., mais en i.m.," etc.

En 1987 ! Ce qui montre à quel point notre mouvement actuel de la douleur est jeune, qu'il s'appuie sur des données récentes et demande à être consolidé auprès de certains de nos pairs réticents.

Commercialisation en France de la première forme de morphine à effet retard (Moscontin®), qui révolutionnera la prise en charge des malades douloureux et impliquera plus facilement le monde cancérologique.

Publication des règles d'antalgie progressive en douleur cancéreuse par l'OMS : cette échelle fera le tour du monde et structurera des décennies d'enseignement en algologie.

1989. Création de la SFAP (Société française d'accompagnement et de soins palliatifs), qui va concourir, avec

les sociétés savantes de la douleur déjà en place en France, à faire évoluer les mentalités.

Années 1990. Multiplication des formes d'opiacés en France.

1999. Suppression du carnet à souche. Obligation d'ordonnances sécurisées. Plan Kouchner de lutte contre la douleur. Loi du 9 juin 1999 sur les soins palliatifs.

2000. Fusion de la SOFRED et de la SFD pour créer la SETD.

2002. Premier numéro du *Courrier de l'algologie* !

Synthèse préparée avec l'aide précieuse des auteurs suivants, que nous remercions chaleureusement :

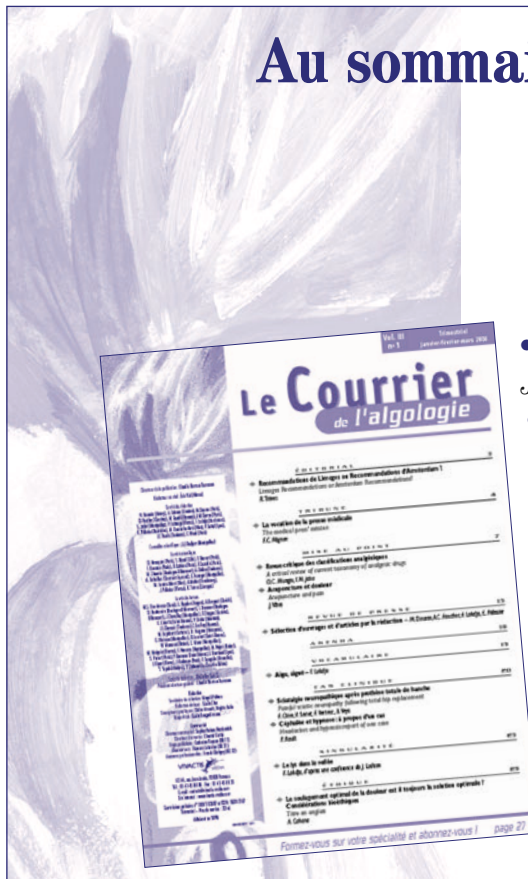
- la thèse de pharmacie (Paris-XI, 1988) d'Anne-Christine Dewez ;
- la thèse de médecine (Paris-VI, 2003) de Christelle Lefranc ;
- l'ouvrage de François Chast : *Les antalgiques et leur histoire* (Laboratoires Janssen, 2001) ;
- le livre de Roger Rullière : *Histoire de la médecine* : Masson (1981) ;
- l'article de Christian Lemarec dans l'*Observatoire de la douleur* n° 15, 2003.

Au sommaire

du prochain numéro du

Le Courrier de l'algologie

juillet-août-septembre 2004



- L'endoscopie péridurale ou péridurosopie
J.W. Kallewaard et al. (Arnhem, Pays-Bas ; Genève, Suisse)
- La douleur dépend-elle du genre ?
(F. Dixmérias et al., Bordeaux)
- Musicothérapie et prise en charge de la douleur
(S. Guétin et al., Montpellier)
- Utilisation des antalgiques non morphiniques pour l'analgésie de l'opéré ambulatoire
(P. White et al., Dallas, Texas)
- Prise en charge de la douleur : qu'est-ce qui a changé en cinq ans ? *(R. Trèves, Limoges)*
- Prise en charge de la douleur chronique rebelle : l'expérience du centre hospitalier de Saint-Cloud
(A. Hammami et al., Saint-Cloud)