

UNIVERSITÉ DE NANTES
FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNÉE 2008

N°

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
par
Laure VINCENT

Présentée et soutenue publiquement le 11 décembre 2008

Ce que les vieilles boîtes de médicaments ont à nous dire...

Président : Mme Françoise BALLEREAU, Professeur de Pharmacie Clinique
et Santé Publique

Membres du jury : Mme Laurence COIFFARD, Professeur de Cosmétologie
Melle Anne BRISARD, Pharmacien

TABLE DES MATIERES

1	INTRODUCTION.....	4
2	UN PEU D'HISTOIRE... ..	5
3	LE CONDITIONNEMENT PHARMACEUTIQUE AUTREFOIS	10
3.1	RAPPELS SUR L'EMBALLAGE ET SES ROLES.....	10
3.1.1	<i>Définition et histoire.....</i>	10
3.1.2	<i>Matériaux utilisés et formes.....</i>	11
3.1.3	<i>Les rôles de l'emballage</i>	14
3.1.3.1	Rôle de protection.....	14
3.1.3.2	Rôle réglementaire et informatif.....	15
3.2	ANALYSE CRITIQUE D'ANCIENNES BOITES DE MEDICAMENTS.....	17
3.2.1	<i>L'emballage et son rôle de protection du médicament</i>	17
3.2.1.1	La bande de garantie, garante de l'intégrité du produit.....	17
3.2.1.2	L'emballage et les conditions de conservation.....	19
3.2.2	<i>L'emballage et son rôle informatif et réglementaire</i>	19
3.2.2.1	Identification du laboratoire fabricant et/ou du pharmacien distributeur	19
3.2.2.1.1	Les logos.....	19
3.2.2.1.2	Les signatures, garantes de « sérieux ».....	28
3.2.2.2	Numéro de lot et date de péremption	31
3.2.2.3	La vignette et notion de remboursement	32
3.2.2.4	L'emballage, source d'informations destinées aux patients	39
3.2.2.4.1	Pour exercer sa vigilance.....	39
3.2.2.4.1.1	Le patient doit être vigilant vis-à-vis du conditionnement.....	39
3.2.2.4.1.2	Le problème de la contrefaçon	40
3.2.2.4.1.3	Prévenir les patients des imitations de médicaments.....	40
3.2.2.4.1.4	Le patient est en mesure d'exiger une marque	41
3.2.2.4.2	Informations sur la voie d'administration et les indications	42
3.2.2.4.3	Informations sur la « toxicité » du PA et précautions d'emploi	51
3.2.2.4.4	Une notice qui édicte l'usage du médicament	54
3.2.2.4.5	Information des patients en temps de guerre	57
3.2.3	<i>L'emballage et son rôle marketing</i>	57
3.2.3.1	Référence aux distinctions et prix obtenus par les laboratoires	58
3.2.3.2	Le prestige des meilleurs médecins comme argument de vente	60
3.2.3.3	Le prestige des « bonnes » pharmacies.....	60
3.2.3.4	Le différent vocabulaire employé sur les conditionnements	61

3.2.3.5	Le design de l’emballage	67
3.2.3.5.1	Des décors en rapport avec la nature	68
3.2.3.5.2	Des décors évoquant l’Antiquité	70
3.2.3.5.3	Décors divers.....	71
3.2.3.6	Publicité et conditionnement	73
4	ANALYSE CRITIQUE DE QUELQUES MEDICAMENTS A PARTIR DE LEUR EMBALLAGE.....	77
4.1	ETUDE DE QUELQUES PRINCIPES ACTIFS UTILISES CONTRE LES DOULEURS	77
4.1.1	<i>La spécialité Corydrane®</i>	77
4.1.2	<i>La spécialité Pantopon®</i>	78
4.1.3	<i>La spécialité Métaspirine®</i>	81
4.1.4	<i>La spécialité Cachet Genneau®</i>	86
4.1.5	<i>La spécialité cachets Kalmine®</i>	88
4.1.6	<i>La spécialité des cachets du Dr Faivre®</i>	91
4.1.7	<i>La spécialité Veganine®</i>	93
4.2	SPECIALITES « CONTRE LA CONSTIPATION ».....	95
4.2.1	<i>La spécialité Vulcase®</i>	95
4.2.2	<i>La spécialité grains d’Evian®</i>	98
4.2.3	<i>La spécialité Senokot®</i>	101
4.3	MEDICAMENTS RELEVANT DE LA CARDIOLOGIE.....	103
4.3.1	<i>La spécialité Serpasil®</i>	103
4.3.2	<i>La spécialité Anervone®</i>	104
4.4	LA SPECIALITE EUNOCTAL® DANS LE TRAITEMENT DE L’INSOMNIE	107
4.5	LA DIURESE ET LA SPECIALITE CYNUROL®	108
4.6	LA SPECIALITE PIPERAZINE MIDY® DANS LE TRAITEMENT DE LA GOUTTE	109
4.7	LA SPECIALITE APAROXAL® ET L’EPILEPSIE	110
5	CONCLUSION.....	113
6	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	114

1 Introduction

Les objets qui témoignent de l'évolution de la pharmacie au cours des siècles sont nombreux. Mais depuis 150 ans environ, certains revêtent un caractère tout particulier : ce sont les boîtes de médicaments !

C'est en fouillant dans les brocantes ou dans les greniers de vieilles pharmacies que l'on peut retrouver ces anciens conditionnements de spécialités pharmaceutiques¹.

Ils nous permettent de comprendre un versant de l'histoire de la pharmacie et de découvrir quel rôle possédait autrefois l'emballage des médicaments, comme nous allons le voir dans un premier temps.

Dans un second temps, l'étude de quelques spécialités, disparues ou non, nous permettra de voir quels principes actifs étaient autrefois employés, et pas toujours sans danger !

On découvre au fil de cette thèse ce que les vieilles boîtes de médicaments ont à nous dire...

¹ Les exemples présentés dans cette thèse sont issus d'une collection personnelle.

2 Un peu d'histoire...

Dès la loi du 21 germinal an XI (11 avril 1803), qui règlementa l'enseignement et la pratique de la pharmacie, on distinguait en France deux catégories de pharmaciens : ceux qui suivaient une formation mixte associant trois ans de stage et trois ans d'études théoriques, et ceux qui suivaient une formation exclusivement professionnelle, sous la forme d'un stage qui durait huit années. Les premiers avaient le droit de s'établir sur tout le territoire français, les seconds étaient confinés dans leur département d'origine. C'est après le décret d'août 1854 que l'on parla de pharmacien de première et de seconde classe.

Les **pharmaciens de première classe** devaient être bacheliers, effectuer trois années d'études dans une école supérieure de pharmacie (Paris, Montpellier ou Strasbourg) assorties de trois années de stage dans une officine, tandis que les **pharmaciens de deuxième classe** devaient effectuer six ans de stage et suivre une formation d'un an dans une école supérieure avant de passer trois épreuves devant un jury. Le candidat reçu ne pouvait alors exercer que sur le territoire du département pour lequel il avait été reçu. La majorité des aspirants pharmaciens optait pour la formation professionnelle aboutissant au diplôme de seconde classe. En 1874, la France comptait 2101 pharmaciens de 1^{ère} classe contre 4069 de 2^{nde} classe (1).

Les textes réglementaires qui suivirent, rapprochèrent les deux voies d'accès à la profession. La distinction entre les diplômes de pharmacien de 1^{ère} et de 2^{nde} classe devint obsolète et finalement la loi du 19 avril 1898 supprima le diplôme de 2^{nde} classe.

Ce sont ainsi principalement des noms de pharmaciens de 1^{ère} classe que l'on retrouve sur les conditionnements de médicaments anciens, tels que E. Perraudin, P. Artigue ou E. Isnard (Figure 1).



FIGURE 1 : NOMS DE PHARMACIENS INSCRITS SUR D'ANCIENS CONDITIONNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Par leur formation, les pharmaciens possèdent depuis toujours une grande maîtrise de la galénique, art qui consiste à associer un ou plusieurs principes actifs à des excipients, substances destinées à en faciliter l'absorption par l'organisme.

A partir des années 1850-1860, certains pharmaciens d'officine proposèrent à la vente des médicaments préparés à l'avance, auxquels ils donnèrent le nom de « **spécialités** ». Celles-ci étaient souvent confondues avec les remèdes secrets, mais la spécialité se différenciait par un nom de fantaisie, était déposée comme marque de fabrique en vertu de la loi de 1857 (première loi française pour la protection de marques individuelles (2)), et était préparée à l'avance et en quantités suffisantes pour être vendue dans différentes officines (3). Certains pharmaciens agrandirent même le préparatoire de leur officine pour en faire une véritable usine. Il existait également de grandes drogueries, qui fournissaient auparavant les pharmacies en matières premières nécessaires aux préparations magistrales, et qui proposèrent à partir de 1890-1900 la vente de spécialités aux pharmaciens. Ces drogueries prirent le nom de grossistes-répartiteurs, tel que Piot à Paris qui devint en 1920 l'Office Commercial Pharmaceutique, ou OCP. Ce grossiste publiait des catalogues, comme par exemple celui de 1952 (Figure 2), qui permettaient aux pharmaciens d'acheter des spécialités pharmaceutiques mais également de la parfumerie, des accessoires de pharmacie ou encore de l'optique.

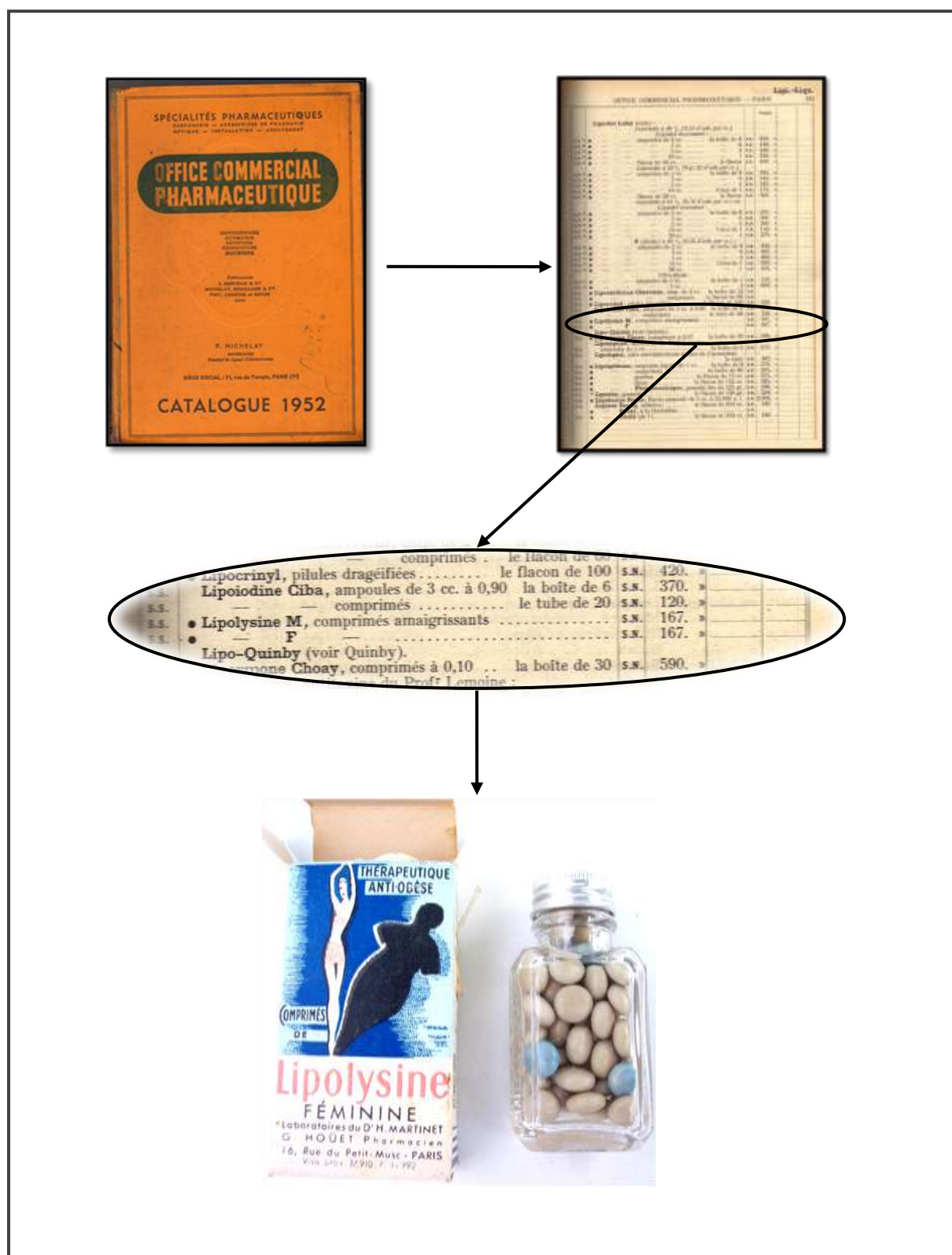


FIGURE 2 : EXEMPLE D'UNE SPECIALITE PHARMACEUTIQUE, LIPOLYSINE®, VENDUE DANS LE CATALOGUE DE 1952 DE L'OCP

Dans les années 1860, plus du quart des pharmaciens était dépositaire d'un produit (3). A partir des années 1880, la multiplication de ces spécialités inquiéta les pharmaciens d'officine car ces produits concurrençaient directement les préparations magistrales. En devenant dépositaires, les pharmaciens avaient l'impression de n'être que de simples commerçants. Mais ils reconnaissaient que certaines préparations magistrales qui exigeaient des manipulations complexes, ou dans lesquelles des erreurs de dosage pouvaient entraîner des accidents, gagnaient à être remplacées par des spécialités jugées plus sûres et de meilleure qualité (4).

Les fabricants utilisaient la publicité pour faire connaître leurs spécialités, et les pharmaciens qui les exploitaient insistaient sur la qualité de ces produits et sur leur présentation soignée pour les distinguer des autres remèdes (3). Ainsi, pour les différencier des remèdes secrets, les fabricants mirent en avant un conditionnement présentant une étiquette indiquant le nom de fantaisie de la spécialité, le nom du pharmacien et parfois le nom des substances actives (Figure 3).



FIGURE 3 : ANCIENNE BOITE D'UROFORMINE GOBEY®

Cette boîte de cachets Santhéose® (Figure 4) indique que ce médicament était vendu au détail dans les pharmacies qui en étaient dépositaires. Il s'agit d'une des nombreuses spécialités vendues dans les officines qui souhaitaient en avoir le dépôt.

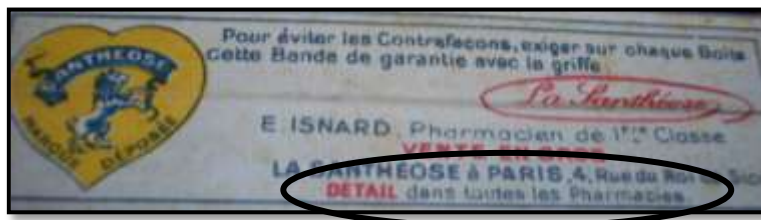


FIGURE 4 : INSCRIPTION SUR UNE BOITE DE CACHETS SANTHEOSE®

Dans les années 1920, les industriels introduisirent une nouvelle distinction entre les produits en différenciant les spécialités « commerciales » et les spécialités « médicales ». Les **spécialités « commerciales »** se présentaient le plus souvent sous forme de pastilles, de sirops et d'élixirs, ou de pommades. Leur formule était inspirée de celles inscrites au Codex, ouvrage présentant la composition et le mode de préparation des produits destinés à la vente en officine. D'une présentation très soignée, ces produits faisaient l'objet d'une publicité abondante auprès du grand public et étaient délivrés à l'officine sur les conseils du pharmacien (3; 4).

Les **spécialités « médicales »** étaient, quant à elles, délivrées sur ordonnance, ce qui leur conférait l'image de médicaments sérieux. Il s'agissait de médicaments nouveaux, par le principe actif, par la préparation et la présentation, ou par l'association de principes actifs connus (4). Ces produits se distinguaient donc des spécialités « commerciales » par leur intérêt scientifique et seule la presse professionnelle permettait de faire connaître ces produits.

3 Le conditionnement pharmaceutique autrefois

3.1 Rappels sur l'emballage et ses rôles

3.1.1 Définition et histoire

Le conditionnement extérieur, communément appelé « emballage », est connu pour assurer trois fonctions principales : protéger, transporter et informer. Il protège le médicament des agressions extérieures, qu'elles soient physiques (la lumière et les rayonnements ultraviolets, le chaud, le froid, les chocs...), chimiques (les agents corrosifs, les polluants...) ou microbiologiques (levures, moisissures, bactéries pathogènes...). Il facilite le transport et le stockage chez le fabricant, le pharmacien détaillant et le patient. Il permet d'informer ce dernier sur l'utilisation du médicament, en particulier sur les précautions d'emploi, les conditions de conservation, les modalités d'utilisation...

Au-delà de ces trois fonctions, l'emballage est conçu pour en remplir d'autres. Par sa forme, les couleurs, les dessins, le vocabulaire employé, il a un rôle marketing qui va inciter les patients à acheter le médicament. L'emballage a un rôle d'identification du médicament grâce à la dénomination, le dosage ou encore le nom du laboratoire.

C'est au XIX^{ème} siècle qu'apparut l'obligation d'étiquetage, ce qui eut pour conséquence l'utilisation de l'emballage comme support de l'étiquette.

Le décret de 1926 abolissant les remèdes secrets impliqua que les médicaments préparés à l'avance en vue de la délivrance au public ne pouvaient être considérés comme remèdes secrets lorsqu'ils portaient inscrits sur les flacons, boîtes, paquets et emballages qui contenaient ou enveloppaient les produits, le nom et la dose de chacune des substances actives entrant dans leur composition, ainsi que le nom et l'adresse du pharmacien qui préparait le médicament. L'existence légale de la spécialité suscita « l'usage d'emballages de plus en plus standardisés qui devinrent obligatoires en 1941 lorsque le Code de la santé publique signala que la spécialité, médicament préparé à l'avance, avait pour caractéristique d'être non seulement caractérisée par une dénomination spéciale, mais aussi présentée sous un conditionnement particulier » (3).

La notion de conditionnement, encore vague, fut précisée réglementairement en 1943 puisque le conditionnement de la spécialité fut défini comme « l'ensemble formé par

l'enveloppe ou le récipient qui contenait le médicament, le prospectus qui l'accompagnait, l'habillage et les étiquettes », spécifiant « la présentation particulière de chaque spécialité pharmaceutique ». Cette présentation devait être « identique pour toutes les unités de vente de la même spécialité : le pharmacien détaillant avait pour obligation de respecter le conditionnement d'origine » (3).

3.1.2 Matériaux utilisés et formes

Pendant longtemps ce fut le client qui apporta à l'apothicaire les récipients que ce dernier emplissait du médicament prescrit. Lorsque se créèrent les « ancêtres » des spécialités, et que l'apothicaire eut à la fois le souci de se protéger et de valoriser sa production, il adopta un conditionnement (récipient et étiquette) qui lui fut personnel. Par exemple, les pilules et les dragées étaient vendues dans de petites boîtes en bois. La verrerie, dont l'utilisation se répandit au XVIème siècle, contenait les potions, les collyres et les eaux de beauté. Les étuis et les boîtes en cartons apparurent vers 1750 (5).

C'est après des siècles de préparations magistrales délivrées dans d'austères boîtes qu'apparurent, à la fin du XIXème siècle, dans un monde nouvellement industrialisé, les spécialités pharmaceutiques. Dans son édition de 1862, le Catalogue général de la Pharmacie centrale de France ne contenait aucune page de réclame concernant des spécialités. Quinze ans plus tard, plus de cent pages leur étaient consacrées (6) ! Le conditionnement commença alors à évoluer. Le carton fit place au fer, les formes changèrent et devinrent parfois très originales.

C'est en fouillant dans les brocantes et dans les greniers des pharmacies que l'on découvre ces anciens conditionnements aux formes si variées. On peut retrouver, cachée sur une étagère, une austère boîte en carton (rappelant les préparations magistrales) contenant les pastilles Stovaine Billon®, puis plus loin, très sobre, une boîte cylindrique en carton d'Acolitol®, un topique intestinal. Cachées dans un carton, on découvre que les dragées de Nervocitine Tillot® se présentaient dans une boîte en bois au couvercle coulissant. De la Pharmacie centrale d'Issoire, provient une petite boîte en tôle très caractéristique par sa forme semblable à celle d'un petit livre. Cette forme était utilisée pour d'autres médicaments, puisque la Pharmacie du Dr Berthe à Paris ou encore le docteur Guyot et sa

célèbre boîte rouge en tôle imprimée destinée à contenir ses pastilles, commercialisaient leurs pilules dans un coffret ayant la forme d'un livre (Figure 5).



FIGURE 5 : DIVERSES BOÎTES ANCIENNES

En ouvrant ces boîtes, on découvre comment étaient conservés les médicaments.

Les anciens conditionnements se révèlent être d'une grande simplicité puisque la plupart des spécialités ne comportaient que l'emballage extérieur, comme dans le cas de ces cachets d'Aparoxal® directement rangés dans la boîte en carton (Figure 6).

Pour toutes ces anciennes boîtes de médicaments, on ne retrouve pas de conditionnement primaire.



FIGURE 6 : CACHETS D'APAROXAL® DANS LEUR BOITE

Un ancien conditionnement en carton se présentant sous la forme d'une petite plaquette intérieure, perforée, permettait de disposer les cachets d'Ovarine® des laboratoires Fournier (Figure 7).



FIGURE 7 : INTERIEUR D'UNE BOITE DE CACHETS D'OVARINE®

Les comprimés de Métaspirine® étaient conditionnés, quant à eux, dans une ingénieuse pochette (Figure 8) munie d'une ouverture par laquelle on pouvait se verser le comprimé dans la main.



FIGURE 8 : POCHETTE EN CARTON CONTENANT DES COMPRIMÉS DE METASPIRINE®

Les cachets Santhéose caféinée® disposaient d'une meilleure protection : en plus de l'emballage extérieur, constitué d'une boîte en carton, les cachets étaient recouverts d'un feuillet protecteur (Figure 9).



FIGURE 9 : CACHETS SANTHEOSE CAFEINEE® RANGES DANS LEUR BOITE

Par souci de protection de leurs ampoules Iodéol®, les laboratoires Viel et Cie avaient disposé à l'intérieur de l'emballage en carton de petits coussinets, destinés à limiter les mouvements des ampoules (Figure 10).



FIGURE 10 : EMPLACEMENTS DES AMPOULES A L'INTERIEUR D'UNE BOITE D'IODEOL®

3.1.3 Les rôles de l'emballage

3.1.3.1 Rôle de protection

L'un des soucis constant auquel on était confronté déjà du temps des apothicaires concerne la conservation des médicaments à l'abri des agressions extérieures : poussière, humidité, insectes, moisissures, chocs...

C'est pourquoi l'emballage devait être assez robuste pour résister aux différentes contraintes physico-chimiques qui pouvaient porter atteinte à l'intégrité du médicament.

3.1.3.2 Rôle réglementaire et informatif

L'industrialisation de la pharmacie coïncida avec les débuts de l'exportation des spécialités. Certains pays demandèrent l'obtention d'un certificat d'analyses et de contrôles. Les fabricants prirent l'habitude de faire réaliser ces contrôles à leur charge par le laboratoire de la Faculté de Paris, qui devint, suite à l'arrêté de juin 1926, le **Laboratoire National de Contrôle des Médicaments** (LNCM). Les fabricants déposaient les formules de leurs spécialités auprès du LNCM qui les gardait secrètes. Un numéro de dossier était attribué au moment du dépôt de la formule et ce numéro était porté sur le conditionnement. Il devint un excellent argument commercial auprès des professionnels de santé puisqu'il signifiait que le fabricant ne craignait pas de se soumettre aux contrôles des autorités (3).

Une étiquette collée au dos d'une boîte de Santhéose caféinée® indique que ce médicament était « *Enregistré au Laboratoire National de Contrôle des Médicaments sous le N°104-2* ». De façon analogue, le Normacol® avec bourdaine possédait le numéro d'enregistrement n° 604-5 au LNCM (Figure 11).



FIGURE 11 : BOITES DE MEDICAMENTS ET LEUR INSCRIPTION AU LNCM

L'enregistrement de la formule au Laboratoire National de Contrôle des Médicaments ne revêtait pas un caractère obligatoire. La loi du 11 septembre 1941 apporta des modifications importantes au statut légal du médicament. La vente des spécialités fut désormais soumise à l'obtention d'un **visa**. Cette autorisation de vente n'était accordée que si le produit présentait une innocuité suffisante, si sa formule était bien établie et conforme à celle du produit fini, et si les conditions de fabrication présentaient des garanties suffisantes (7). Les demandes de visa étaient alors examinées par un comité technique qui réunissait médecins, pharmaciens, représentants de l'industrie et de l'administration (3). Pour les formules mises au point après la loi de 1941, le fabricant dut apporter la preuve de la nouveauté de la spécialité. Cette nouveauté était définie comme « l'introduction d'une substance ou d'une association de substances jamais utilisée à des fins thérapeutiques, ou comme une présentation nouvelle permettant un nouveau mode d'administration du remède » (7). Cet effort d'innovation eut des effets sélectifs puisque de nombreuses petites entreprises ayant conservé un caractère artisanal disparurent au cours des années 1950 (7).

La figure 12 présente des exemples de numéros de visa retrouvés sur des boîtes de médicaments.



FIGURE 12 : NUMEROS DE VISA D'UNE BOITE DE POUDE HEMATOETHYROIDINE, D'UNE BOITE DE COMPRIMES VULCASE® ET D'UNE BOITE DE PASTILLES JESSEL®

Dans les années qui suivirent, la mise en évidence des lacunes du système du visa amena l'Etat à réfléchir à une réforme. Il fallait « éviter la mise sur le marché de médicaments insuffisamment étudiés et de ce fait présentant des dangers pour la population » (8). L'ordonnance du 4 février 1959 vint ajouter des exigences à celles des textes précédents en termes d'innocuité et d'efficacité thérapeutique, tout en demandant des garanties concernant la conformité et la sécurité du médicament. Avant cette ordonnance, l'industriel n'avait aucune obligation d'analyser le produit fini et de vérifier sa conformité par rapport à la formule annoncée. Le fabricant proposait seulement des protocoles de contrôle des matières premières et du médicament fini, sans en vérifier la conformité, puisque seul le Laboratoire National de Contrôle des Médicaments (LNCM) en avait la compétence. Malheureusement, les analyses du LNCM n'intervenaient qu'après l'obtention du visa. Il fut alors exigé de présenter un protocole d'analyse et de contrôle des matières premières et du produit fini, protocole vérifié par une expertise. Il fallait aussi fournir un compte rendu des essais cliniques ainsi que leurs expertises (9).

La réforme du visa initiée en 1959 aboutit en 1967 à la création de **l'autorisation de mise sur le marché** (AMM) dont la durée (toujours d'actualité) était limitée à cinq ans, renouvelable par périodes quinquennales. À la différence du visa, l'AMM jugeait du médicament en termes d'innocuité et d'efficacité thérapeutique (7).

3.2 Analyse critique d'anciennes boîtes de médicaments

3.2.1 L'emballage et son rôle de protection du médicament

3.2.1.1 La bande de garantie, garante de l'intégrité du produit

Un moyen tout simple de vérifier qu'un emballage n'avait pas été préalablement ouvert était d'entourer la boîte d'une bande de papier. Appelée « bande de garantie », elle constituait une preuve d'inviolabilité (Figure 13).



FIGURE 13 : BANDE DE GARANTIE AUTOUR D'UNE BOITE DE MEDICAMENT

Sur cette boîte en fer contenant du sel de Hunt, on voit encore autour du couvercle la bande de garantie (Figure 14). Elle est abîmée, cette boîte a donc déjà été ouverte.



FIGURE 14 : BANDE DE GARANTIE D'UNE BOITE DE SEL DE HUNT®

Certains laboratoires, celui de La Santhéose par exemple, invitait le consommateur à exiger cette bande de garantie. Pour compléter cette sécurité, la signature de la marque (la griffe), était apposée juste au niveau de la séparation entre le socle et le couvercle (Figure 15) : rien de mieux pour assurer l'inviolabilité du contenu lors de sa dispensation.



FIGURE 15 : BOITE DE SANTHEOSE CAFEINEE®, UN DIURETIQUE ET UN TONIQUE, LABORATOIRE LA SANTHEOSE

3.2.1.2 L'emballage et les conditions de conservation

Pour la bonne conservation du principe actif, les laboratoires conseillaient aux patients de garder les boîtes de médicaments dans un endroit sec (Figure 16).



FIGURE 16 : MENTION « TENIR AU SEC » SUR UNE BOITE DE SEL DE HUNT® ET SUR UNE BOITE DE POUDRES DE COCK®

L'étiquette indiquait parfois que le conditionnement externe servait de protection contre les agents extérieurs ; le flacon contenant le médicament devait donc être conservé dans son étui. L'ensemble était à maintenir à l'abri de la chaleur (Figure 17).

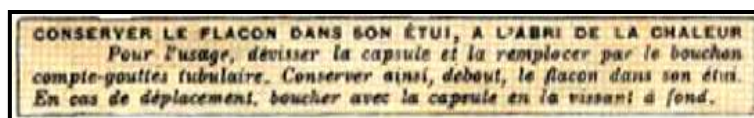


FIGURE 17 : ETIQUETTE INDIQUANT LES CONDITIONS DE CONSERVATION DU MEDICAMENT

Il était précisé également l'importance de conserver le flacon debout, dans son étui, et qu'en cas de déplacement, la capsule devait être vissée à fond.

3.2.2 L'emballage et son rôle informatif et réglementaire

3.2.2.1 Identification du laboratoire fabricant et/ou du pharmacien distributeur

3.2.2.1.1 Les logos

Les laboratoires d'aujourd'hui se signalent par un logo bien caractéristique. Autrefois, il s'agissait plutôt de dessins ou d'emblèmes.

Sur le côté d'une boîte de Diurobil®, un médicament destiné « *aux maladies du foie et des voies biliaires* », se trouve le nom du laboratoire fabricant (Figure 18).

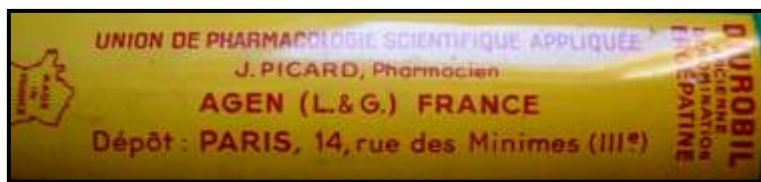


FIGURE 18 : INSCRIPTIONS SUR UNE BOITE DE DIUROBIL®

Il s'agit de l'Union de Pharmacologie Scientifique Appliquée, plus connu de nos jours sous le nom de... UPSA ! Créé à Agen en 1935, le laboratoire est devenu en 1994 une filiale de Bristol-Myers Squibb (10). Quant à la création de son célèbre logo (Figure 19), il ne tient pas au hasard...



FIGURE 19 : LOGO DU LABORATOIRE UPSA

Pour conditionner sa première spécialité pharmaceutique (Normogastryl®), des comprimés effervescents eupeptiques, le Dr Camille Bru, à l'origine du médicament, eut l'idée d'ajouter au conditionnement normal une petite boîte en forme de trèfle à trois feuilles qui permettait de porter sur soi la dose quotidienne de médicament et donc de faciliter l'observance.

Cette boîte que l'on pouvait glisser dans sa poche a évolué vers un modèle de trèfle à quatre feuilles : les trois comprimés journaliers, plus un autre pour un ami !

C'est ainsi que le trèfle à quatre feuilles a été adopté comme logotype par les laboratoires UPSA (10).

Plusieurs laboratoires utilisaient le lion comme animal représentatif.

Ainsi, une petite boîte rouge en métal contenant des pâtes et pastilles réglisse Florent®, présente-t-elle sur son couvercle un blason (Figure 20) représentant cet animal accompagné des mentions « *qualité, tradition depuis 1854* », date à laquelle Paul Florent acheta une fabrique de jus de réglisse.



FIGURE 20 : BLASON SUR UNE BOITE DE PATES ET PASTILLES FLORENT®

Il en est de même pour la Santhéose® (Figure 21), une marque déposée qui correspondait à la fois au nom du laboratoire et au nom du médicament.



FIGURE 21 : LOGO DU LABORATOIRE LA SANTHEOSE

Ce médicament, un mélange de théobromine et de caféine, était vendu comme diurétique et comme tonique, d'où la justification pour cette deuxième indication, de la représentation du lion, emblème de force.

On retrouve à nouveau deux lions face à face sur l'emblème de l'établissement hydrominéral Chatel-Guyon Miraton (Figure 22).



FIGURE 22 : EMBLEME DE L'ETABLISSEMENT CHATEL-GUYON MIRATON

C'est avec les sels de cette source, la plus active et la plus abondante du bassin auvergnat, qu'étaient préparés les pastilles et les grains laxatifs Miraton®. On y voit le « C » de Chatel-Guyon et le « M » de Miraton entrelacés, selon un graphisme très typique autrefois sur les boîtes de médicaments.

Pour le collyre Murine®, on trouve de chaque côté du conditionnement un petit dessin élaboré à la manière des armoiries royales (Figure 23). Par référence à l'utilisation thérapeutique, on y voit le dessin d'un œil, mis en valeur au milieu de l'emblème pour en symboliser l'importance.



FIGURE 23 : DESSIN SUR UNE BOITE DE COLLYRE MURINE®

Sont également très intéressants ces vieux sigles de la Coopération Pharmaceutique Française de Melun, où s'entremêlent les lettres « C », « P » et « F » (Figure 24).



FIGURE 24 : ANCIENS LOGOS DE LA COOPERATION PHARMACEUTIQUE FRANÇAISE DE MELUN

De nos jours, celle que l'on nomme désormais la Cooper, possède un logo beaucoup plus épuré (Figure 25).



FIGURE 25 : LOGO ACTUEL DE LA COOPER

Louis-Gabriel Toraude, né en 1868, exploitait une pharmacie à Asnières. Après être devenu actionnaire très largement majoritaire de la Coopération Pharmaceutique Française, il vend sa pharmacie et s'installe à Paris, au 2 place de la Sorbonne.

« A l'ombre de la Sorbonne » sera longtemps le slogan de son laboratoire, accompagné d'un dessin (Figure 26) figurant la célèbre université, cadrée en oblique, comme penchée sur un élève pour lui insuffler la fécondité (11).



FIGURE 26 : LOGO DU LABORATOIRE TORAUDE

Les laboratoires Sauba utilisait comme logo un cercle divisé en deux (Figure 27). Dans la partie inférieure figurait le nom du laboratoire, et dans la partie supérieure étaient dessinés une éprouvette, un verre à pied, et un ballon.

Cette verrerie de laboratoire symbolise la chimie et permettait ainsi de montrer que le laboratoire conduisait de nombreuses recherches pour découvrir de nouveaux médicaments.



FIGURE 27 : ANCIENS LOGOS DES LABORATOIRES SAUBA

En 1895, Adolphe Goy acheta une usine de fabrication de produits pharmaceutiques connue sous le nom d'Usine Française avec marque déposée en 1884 et qui deviendra en 1905 la Société des Etablissements Goy. Ceci explique les initiales « U » et « F » retrouvées sur le logo (Figure 28).



FIGURE 28 : ANCIEN LOGO DES ETABLISSEMENTS GOY

Au centre du dessin se trouvent deux serpents qui entourent une coupe. Cela ressemble à l'actuel caducée de la pharmacie apparu dès 1222 chez les apothicaires de Padoue et choisi en 1942 par le Conseil supérieur de la pharmacie comme emblème de la pharmacie française (mais qui, lui, ne fait figurer qu'un seul serpent).

La coupe est celle dans laquelle Hygie, fille d'Esculape et déesse de la santé, donnait à boire au serpent du temple d'Epidaure.

Le laboratoire du Caducée se sert également du caducée pharmaceutique, représentant un serpent qui s'enroule, se redresse et renverse sa tête vers le bord de la coupe d'Hygie (Figure 29).



FIGURE 29 : LOGO DU LABORATOIRE DU CADUCEE

Certains laboratoires utilisaient simplement les initiales du laboratoire (ou du pharmacien à l'origine du médicament) comme logo.

Ainsi, le pharmacien Carrion créa-t-il le laboratoire qui porte son nom, et l'on peut voir sur une boîte de poudre hématoéthyrine un « P » et un « C » entremêlés (Figure 30).



FIGURE 30 : INITIALES DE PRODUITS CARRION

On trouve une alternative à ce logo sur une boîte d'Hépanème®, une médication antianémique, avec les initiales « P », « B », « C » pour Produits Biologiques Carrion (Figure 31).



FIGURE 31 : INITIALES DE PRODUITS BIOLOGIQUES CARRION

De la même façon, le laboratoire Brunet (ou peut-être était-ce le nom du pharmacien), apposait la lettre « B » sur la boîte de son médicament Curatine® (Figure 32).



FIGURE 32 : LETTRE « B » SUR UNE BOÎTE DE CURATINE®

Gabriel Beytout, à la création de son laboratoire, voulut pour son logo juxtaposer les syllabes « ga » pour Gabriel et « bey » pour Beytout. Malheureusement, l'employé du service des marques commit une erreur qui transforma le « ga » en « go ». Le laboratoire prit le nom de Gobey (Figure 33) au lieu de Gabey initialement prévu (12).



FIGURE 33 : LOGO DU LABORATOIRE GOBEY

Gaston Roussel, vétérinaire de formation et ami de Gabriel Beytout (dont il racheta le laboratoire en 1927), fonda en 1911 un petit laboratoire afin de lancer son premier médicament, l'Hémostyl®, employé contre les anémies, la tuberculose et les hémorragies.



FIGURE 34 : LOGO DU LABORATOIRE ROUSSEL

Sur ce logo (Figure 34), on peut voir la représentation du bâton d'Hermès avec ses deux ailes.

Selon la légende, Apollon échangea son bâton d'or contre une lyre. Hermès découvrit la vertu magique de celui-ci lorsqu'il tenta de séparer deux serpents en lutte. Ceux-ci s'enroulèrent en sens inverse autour de la baguette !

Par la suite, la symbolique s'installa et le caducée surmonté de deux petites ailes (Figure 35) accompagna toujours Hermès. Il est aujourd'hui le symbole de la médecine en Amérique.



FIGURE 35 : CADUCEE D'HERMES

Gaston Roussel reprit à son compte cette idée du bâton d'Hermès, mais il se l'appropriä en utilisant le « S » de Roussel qui s'enroule autour du bâton à la façon des serpents du caducée original.

Sur une boîte de cachets roses Flossim®, qui porte ce nom car l'officine parisienne de Jean Lelong était située au coin de la rue Flocond et de la rue Simard (13), sont dessinés deux « L » enlacés (Figure 36). Le pharmacien utilisait deux calligraphies de la lettre « L » : l'une en majuscule d'imprimerie et l'autre, en écriture anglaise, symbolisait le serpent d'Esculape.



FIGURE 36 : CALLIGRAPHIE SUR UNE BOITE DE MEDICAMENT DU PHARMACIEN JEAN LE LONG

3.2.2.1.2 Les signatures, garantes de « sérieux »

Les signatures des pharmaciens, inventeurs des médicaments, certifiaient que les spécialités provenaient bien du laboratoire mentionné sur la boîte.

Ainsi, le docteur Eugène Perraudin, pharmacien de 1^{ère} classe, signait de son nom (Figure 37) les boîtes de Peptalmine® fabriquées par le Laboratoire des produits Scientia.



FIGURE 37 : SIGNATURES DU « PHARMACIEN RESPONSABLE »

Il en est de même pour la Kymosine Rogier®, une poudre destinée à « rendre le lait digestible », et de l'Uraseptine Rogier®, un antiseptique urinaire. Henri Rogier, pharmacien fondateur du laboratoire qui porte son nom, apposait sa signature sur les boîtes (Figure 38).

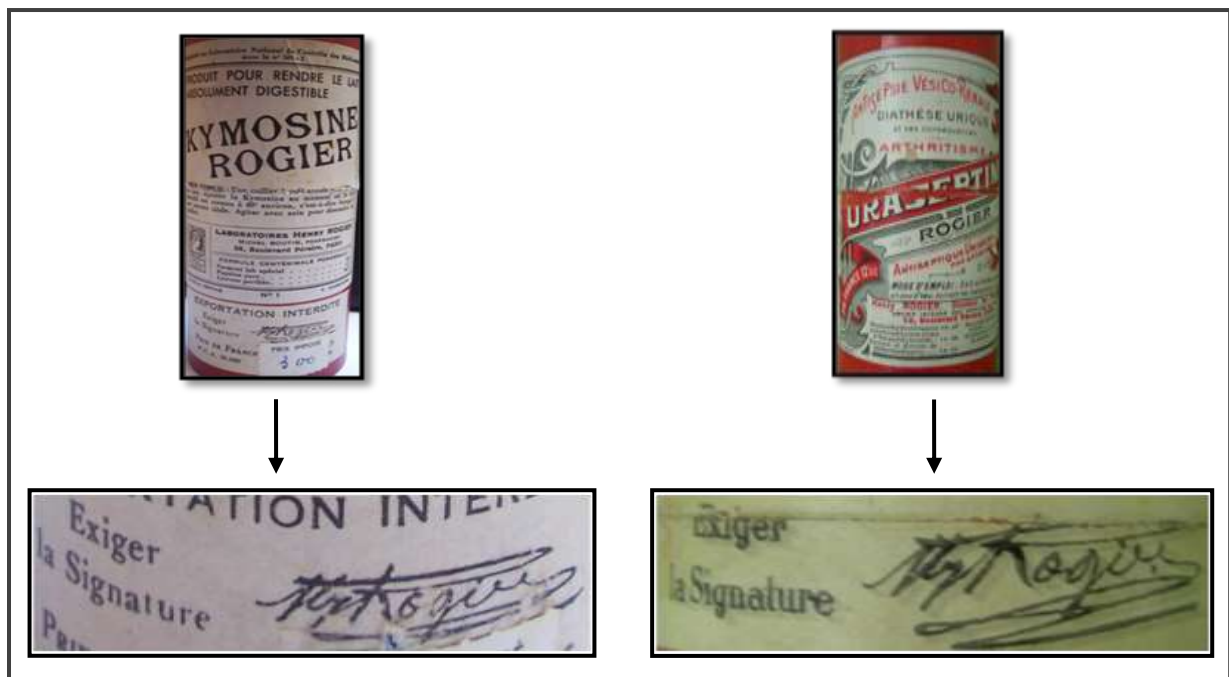


FIGURE 38 : APPPOSITION DE LA SIGNATURE D’HENRI ROGIER SUR LES PRODUITS DE SON LABORATOIRE

Une boîte ronde en carton de pastilles Regnauld était garantie par son auteur et contresignée sur le côté (Figure 39).

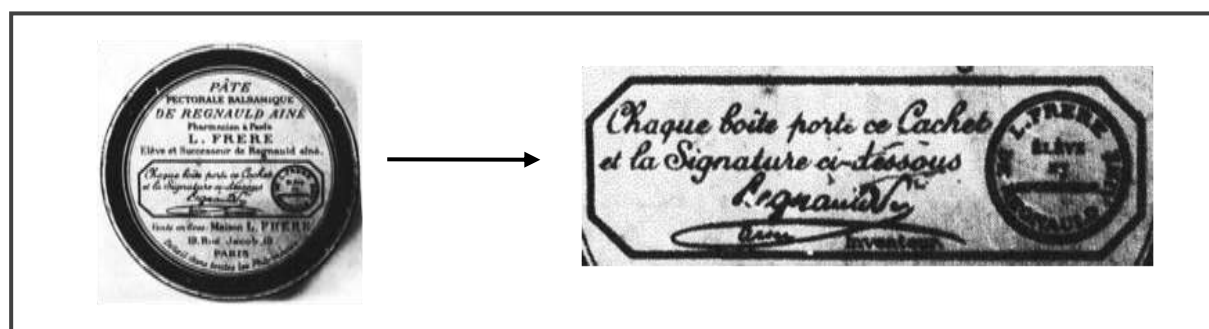


FIGURE 39 : BOITE DE PATES PECTORALES BALSAMIQUES PORTANT LA SIGNATURE DE LEUR INVENTEUR

La signature et le portrait du docteur Earl S. Sloan garantissaient l'authenticité du véritable Liniment Sloan® (Figure 40).



FIGURE 40 : VIEILLE ETIQUETTE FIGURANT AUTREFOIS SUR LES EMBALLAGES DE LINIMENT SLOAN®

Ce portrait, où l'on voit le docteur et son épaisse moustache qui compense son crâne assez dégarni, orna durant des décennies les conditionnements de ce baume appelé « le flacon de l'homme à la moustache » (14).

Jean-Elie Fougerat, pharmacien angoumoisais qui fit fortune au début du XXème siècle en commercialisant le sirop Rami®, apposait également sa signature sur l'étiquette de son médicament (Figure 41).



FIGURE 41 : ETIQUETTE PROVENANT D'UN EMBALLAGE DESTINE AU SIROP RAMI®

Pour la petite histoire, le nom de Rami vient du nom de la chienne du créateur du sirop. Lorsque celle-ci tomba malade, et pour la soulager d'une affection pulmonaire, Jean-Elie

Fougerat concocta un savant mélange de codéine, aconit, digitale, bromoforme, chloroforme, laurier, tolu et coquelicot. Ce remède se révéla si efficace, qu'une fois Mira guérie, il donna le nom de Rami à son sirop commercialisé pour le public. Le succès fut énorme, notamment durant la Seconde Guerre mondiale, puisque la presse s'empara de ce succès en annonçant qu'il était patriotique de mettre un flacon de sirop Rami dans les colis des soldats (14).

3.2.2.2 Numéro de lot et date de péremption

Par l'ordonnance de 1959 la notion de lot prit de l'importance. La loi exigeait que des contrôles soient effectués afin de constater la conformité des lots (9). Lors du décret du 5 avril 1960, il devint obligatoire d'inscrire sur le conditionnement des spécialités le **numéro de lot** (Figure 42).

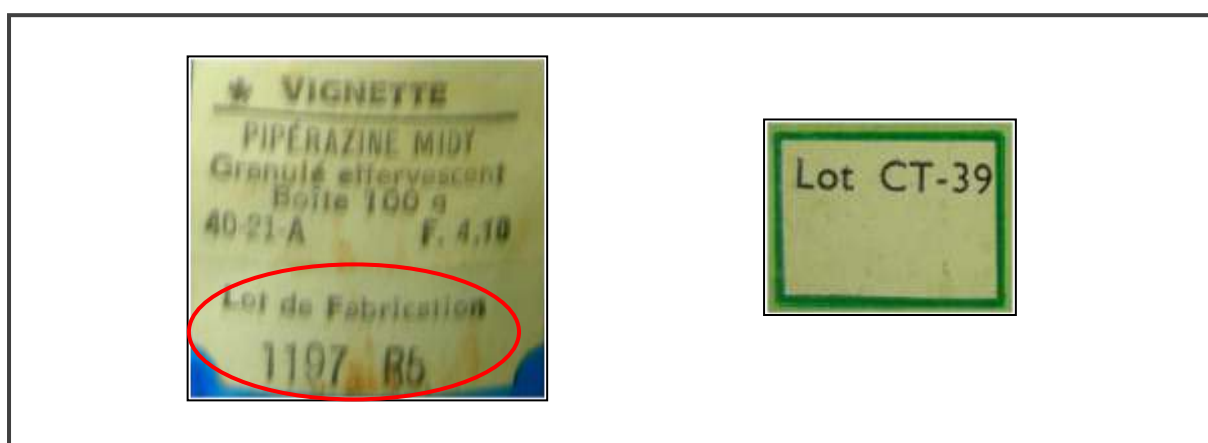


FIGURE 42 : NUMEROS DE LOTS RETROUVES SUR UNE BOITE DE PIPERAZINE MIDY® ET SUR UNE BOITE D'EPANAL®

Par ce même décret du 5 avril 1960, de nouvelles règles apparurent sur le conditionnement des spécialités, dont l'obligation de mentionner la **date de péremption**. Cependant, celle-ci apparaissait codée sur la plupart des conditionnements jusqu'au début des années 1970. On apposait sur les produits une « collette » qui par un jeu de couleurs, variable avec l'année de péremption, et de chiffres, permettait au pharmacien de contrôler rapidement le trimestre limite d'utilisation. Cette « collette » portait, soit imprimés, soit apposés au tampon, le mois, en lettres, suivi de l'année représentée par un nombre à deux chiffres et l'indication du trimestre de péremption par un nombre de points, de croix ou d'astérisques correspondant.

Pour exemple, le catalogue de 1952 de l'Office Commercial Pharmaceutique expliquait que les couleurs adoptées étaient le vert pour l'année 1951, l'orangé pour 1952, le bleu pour 1953, le gris pour 1954, le violet pour 1955 et le rose pour 1956.

Les rares dates de péremption qu'il m'a été possible de retrouver datent seulement des années 1980 (Figure 43).

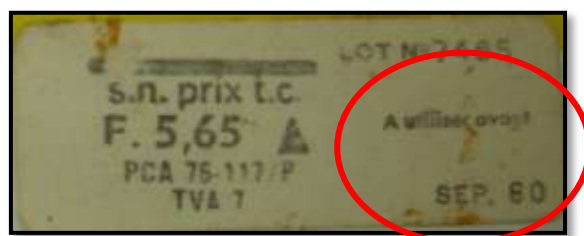


FIGURE 43 : DATE DE PEREMPTION SUR UNE BOITE DE PASTILLES SOLUTRICINE® VITAMINE C

3.2.2.3 La vignette et notion de remboursement

C'est de 1952 que date la création de la vignette pour les médicaments remboursables. On découvre cependant sur certaines boîtes plus anciennes les ancêtres des premières vignettes, loin des codes barres qui existent de nos jours.

Sur les exemples choisis (Figure 44), il est bien écrit qu'il s'agit de « vignettes ». Sur celle de gauche, on peut lire la mention « à détacher et coller sur l'ordonnance ».

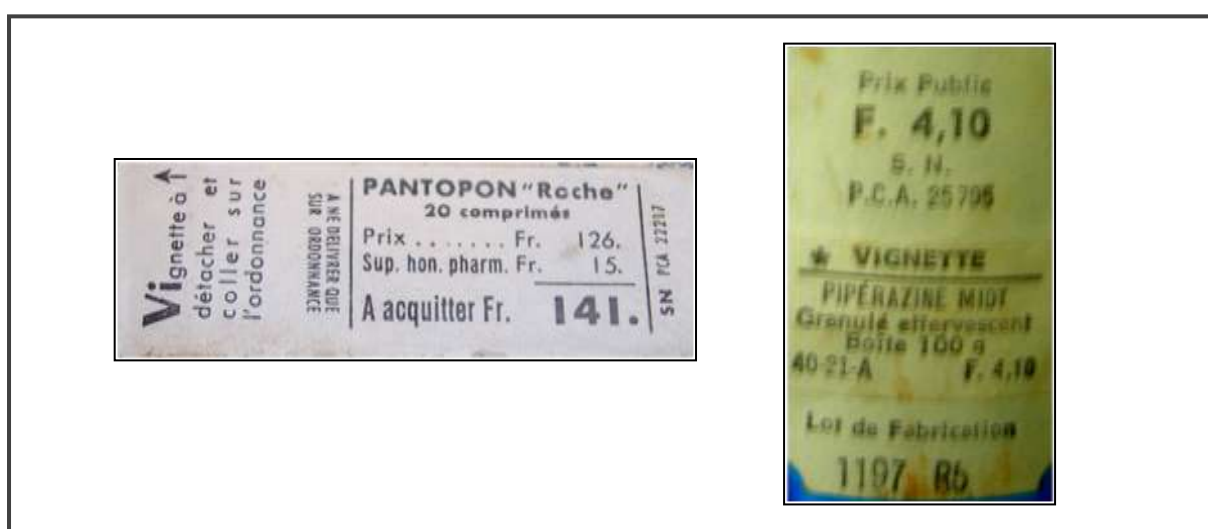


FIGURE 44 : VIGNETTES D'UNE BOITE DE PANTOPON® ET D'UNE BOITE DE PIPERAZINE®

Les lettres **Vi** (Figure 44 et 45) sont les deux premières lettres du mot « vignette ».



FIGURE 45 : VIGNETTE D'UNE BOÎTE DE DIUROBIL®

Il semble que cette petite bande scotchée sur le couvercle d'une boîte en métal de Diurobil® (Figure 45) soit bien une vignette, d'autant plus que les caractères **Vi** sont accompagnés des abréviations « **Séc. S.** », pour Sécurité Sociale. Et c'est bien dans le but d'un remboursement par la sécurité sociale que les vignettes furent créées.

A l'origine, la vignette centrale était à détacher et à coller sur l'ordonnance. Quant à la partie qui restait sur la boîte, elle véhiculait certaines informations comme le prix, le numéro de lot et le numéro d'arrêté (Figure 46).



FIGURE 46 : VIEILLES VIGNETTES PHARMACEUTIQUES

En examinant ces vignettes, on découvre une multitude de sigles plus intrigants les uns que les autres ! Des sigles d'autant plus étonnants qu'on ne les retrouve plus de nos jours sur les boîtes de médicaments. Ces sigles, ces abréviations, ces formes géométriques ou ces numéros étaient inscrits tantôt sur les vignettes, tantôt directement sur la boîte du médicament.

Les spécialités pharmaceutiques étaient vendues dans les officines qui souhaitaient en être dépositaires, et certains pharmaciens n'hésitaient pas à faire des rabais importants afin d'attirer le client. Ces pratiques conduisirent les fabricants à élaborer des règles de prix pour leurs spécialités. Dans les années 1890 et 1900, les industriels de la pharmacie constituèrent des « syndicats », noms qu'ils donnaient aux ententes commerciales sur les prix et rabais accordés aux officines. Ainsi lorsqu'ils adhéraient au **Syndicat de la réglementation** (Figure 47), ils s'engageaient à vendre les médicaments à un prix identique dans toutes les officines (3).



FIGURE 47 : TIMBRE DU SYNDICAT DE LA REGLEMENTATION

Les adhérents du Syndicat de la réglementation devaient apposer sur leurs spécialités le timbre syndical. Le non-respect du prix indiqué sur le timbre exposait le pharmacien d'officine à des poursuites (4).

Au début du XXème siècle, les médicaments étaient considérés comme des biens de consommation coûteux. En 1936, à Paris, la moyenne des prix des spécialités pharmaceutiques pour un échantillon de 287 produits, s'établissait à 14,40 francs. A titre de comparaison, le salaire moyen journalier d'un ouvrier à l'époque était de 5 francs (4). Heureusement, le prix des médicaments pris en charge par les Assurances sociales (système de protection sociale institué dans les années 1930) était contrôlé, puisqu'il fallait une autorisation ministérielle pour pouvoir augmenter le prix de vente de ces produits. Un tarif général unique leur était appliqué (Figure 48).



FIGURE 48 : MENTION « PRIX OBLIGATOIRE »

Mais dans les années 1940, on observa des hausses périodiques des prix des médicaments dues aux prix librement fixés par le fabricant et à la pénurie des matières premières durant la Seconde Guerre mondiale. Pour ces raisons, la Commission de la famille, de la population et de la santé publique estima qu'il fallait déterminer un mode de calcul des prix.

Le prix des spécialités fut déterminé à partir du prix des matières premières tel qu'il était établi au Tarif national des pharmaciens, et auquel était appliquée une réduction d'au moins 15 % pour prendre en compte les économies réalisées grâce à la production industrielle (4). Les entreprises n'étaient ainsi plus libres de fixer leurs prix (Figure 49).



FIGURE 49 : MENTION « PRIX IMPOSÉ »

La grande variété de boîtes de médicaments nous permet d'illustrer plusieurs variantes de prix (Figure 50). Un premier exemple montre un médicament vendu au prix de 160 francs. Ce prix est suivi des initiales P.C.A. et d'un numéro à 5 chiffres.

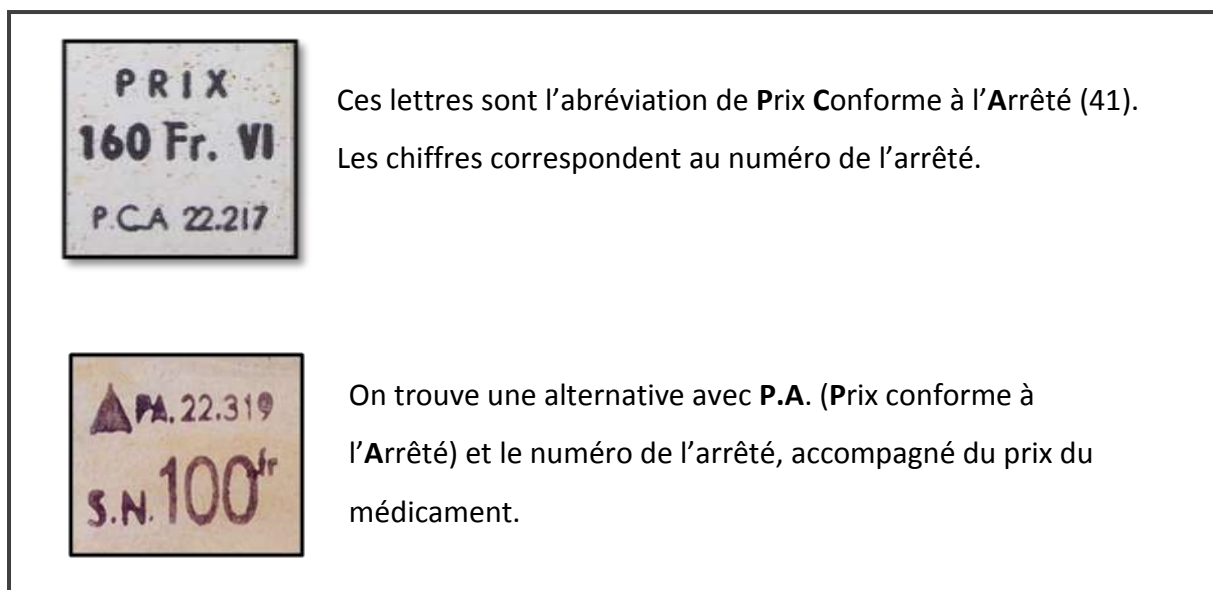


FIGURE 50 : EXEMPLES DE PRIX RETROUVES SUR D'ANCIENS CONDITIONNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Le 30 décembre 1916 fut instaurée la **taxe sur les spécialités** (Figure 51), qui s'élevait à 10% du montant des ventes. L'article 16 de la Loi de Finance du 30 décembre 1916 précisait qu'étaient « considérés comme spécialités les produits auxquels le fabricant ou le vendeur attache une dénomination particulière ou dont il réclame soit la propriété d'invention, soit la propriété exclusive, ou enfin dont il préconise la supériorité par voie d'annonces, de prospectus ou d'étiquettes et desquels il ne publie pas la formule. »

Cette taxe fut modifiée par le décret du 13 juillet 1926. Etaient alors soumises à l'impôt les spécialités pour lesquelles le fabricant ou le vendeur faisait de la publicité auprès du grand public. Les spécialités « médicales », ces médicaments nouveaux qui se distinguaient par leur intérêt scientifique (nouveau dans le principe actif, dans la préparation ou la présentation), n'étaient pas frappées par l'impôt (4).



FIGURE 51 : MENTION « TAXES COMPRISES » CORRESPONDANT A LA TAXE SUR LES SPECIALITES

La taxe était calculée sur le prix de vente au détail. Le taux appliqué était de 10% en 1926, de 12% en 1928 et de 6% en 1930 (4).

On retrouve fréquemment à côté du prix les lettres « S » et « N » (Figure 52). Jeanne Frugier, qui fut pharmacienne à Saint-Claud (Charente) entre 1950 et 1968, explique la signification de ce sigle. Il s'agit des initiales de « **spécialité normale** », en opposition aux « spécialités de conseil », qui elles n'étaient pas remboursées.

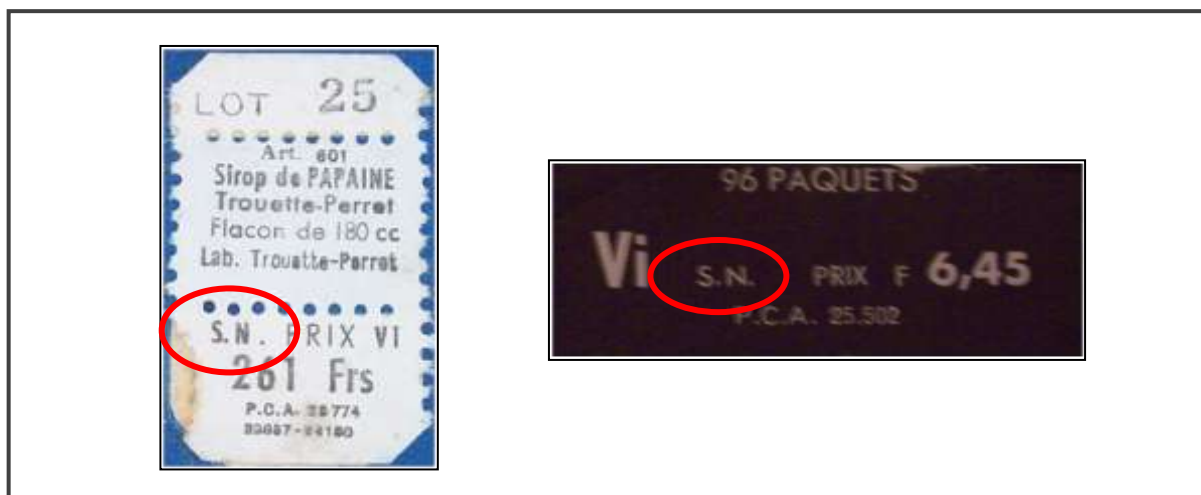


FIGURE 52 : INITIALES S.N. SUR DEUX ANCIENS CONDITIONNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Quant aux initiales S.E. (Figure 53), elles signifient « **spécialité exceptionnelle** ».



FIGURE 53 : ETIQUETTE COLLEE SUR UNE BOITE LA DOUCINE®, UNE POUDRE DESTINEE A L'HYGIENE MEDICALE DES BEBES

La figure 54 illustre la taxe de 1%, dite **taxe d'armement** qui intervient dans toutes les transactions commerciales (sauf les ventes portant sur le pain, le lait et les journaux) à partir de la loi du 21 avril 1939 (15). Il s'agissait d'un impôt sur les bénéfices industriels et commerciaux français.



FIGURE 54 : EXEMPLES DE PRIX SUIVIS DE LA MENTION « TAXE D'ARMEMENT COMPRISE »

Dans les années 1930, les **Assurances sociales** facilitèrent l'accès aux soins des individus à faibles revenus et de leur famille. L'affiliation était obligatoire en dessous d'un certain salaire (4). Il s'agissait pour les travailleurs de couvrir la maternité ainsi que leurs risques maladie, invalidité, vieillesse et décès. L'arrêté du 15 mars 1938 publia une liste de spécialités autorisées aux Assurances sociales. Cette liste distinguait quatre catégories de spécialités, remboursées à des taux différents.

- Dans la catégorie A, les spécialités étaient remboursées à 80% quel que soit leur prix. Il s'agissait des vaccins, des traitements antivénériens et des spécialités opothérapiques.
- Dans la catégorie B (Figure 55), le taux de remboursement était de 80% pour la partie de l'ordonnance ne dépassant pas 25 francs et de 60% pour le surplus. Il s'agissait de la plupart des spécialités « médicales ».

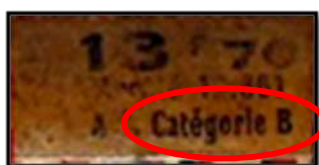


FIGURE 55 : ÉTIQUETTE RETROUVÉE SUR UNE ANCIENNE BOÎTE DE METASPIRINE® (16)

- Le taux de remboursement pour la catégorie C était de 40%. Dans cette catégorie se trouvaient principalement des spécialités de consommation courante.
- Les spécialités inscrites en catégorie D étaient remboursées à 10%. Il s'agissait autant de médicaments que de produits d'hygiène. Cette catégorie fut supprimée en mars 1946.

Au début des années 1920, le gouvernement décida d'établir une liste des spécialités prises en charge par l'**Assistance médicale gratuite** (AMG). Issue d'une loi votée en 1895, l'AMG avait pour but de permettre à la majorité de la population d'accéder aux soins médicaux. Sur le côté d'une boîte de comprimés Valfon® (Figure 56), on peut lire la mention « *remboursé sécurité sociale et AMG* ».



FIGURE 56 : BOITE DE COMPRIMÉS VALFON®

3.2.2.4 L'emballage, source d'informations destinées aux patients

3.2.2.4.1 Pour exercer sa vigilance

3.2.2.4.1.1 Le patient doit être vigilant vis-à-vis du conditionnement

Les laboratoires Ciba choisirent d'ajouter sur le côté de leur emballage la mention « *Refuser rigoureusement tout produit sous conditionnement différent* » (Figure 57), une manière de prévenir les patients des imitations, qui pouvaient être néfastes pour leur santé. Le conditionnement apparaît ici comme un moyen de distinction et comme une assurance de sécurité.



FIGURE 57 : BOITE DE PHYTINE®, UN MÉDICAMENT À BASE DE PHOSPHORE, COMMERCIALISÉ PAR LES LABORATOIRES CIBA

3.2.2.4.1.2 Le problème de la contrefaçon

La mention « *Eviter les contrefaçons* » est inscrite au-dessus de la bande de garantie de cette boîte de sel de Hunt® (Figure 58).



FIGURE 58 : COUVERCLE D'UNE BOITE DE SEL DE HUNT®

A l'identique, la mention « *Eviter les contrefaçons* » est présente sur l'étiquette d'une boîte de pastilles du Dr Coudert (Figure 59).



FIGURE 59 : BOITE DE PASTILLES DU DR COUDERT®

Le consommateur, averti des risques d'imitations, était invité à se méfier.

3.2.2.4.1.3 Prévenir les patients des imitations de médicaments

Une étiquette de Rhumicide® datant du début du XXème siècle, comporte le nom du produit à vanter, mais aussi l'inscription : « *Méfiez-vous des imitations* » (Figure 60).

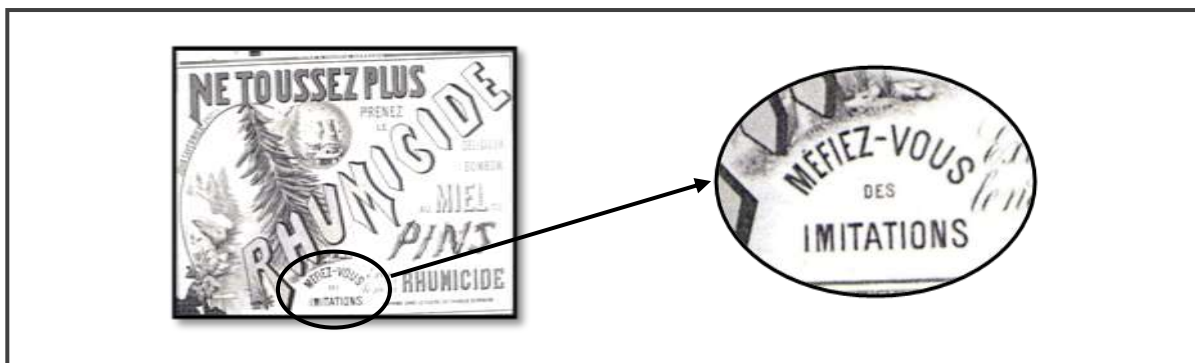


FIGURE 60 : ETIQUETTE RHUMICIDE® DU DEBUT DU SIECLE

3.2.2.4.1.4 Le patient est en mesure d'exiger une marque

La loi du 23 juin 1857, relative aux marques de fabrique et de commerce, permettait de déposer une marque, sous la forme d'un nom et d'un dessin. Le dépôt de marque était déclaratif et non attributif de propriété, mais il permettait de poursuivre les contrefacteurs (3). A partir de cette date, les pharmaciens se protégèrent derrière des noms de marque. Cette forme de protection explique la dénomination de spécialités de l'époque. Par exemple, de nombreuses affiches publicitaires vantaient les mérites des pastilles Géraudel® : « *Si vous toussiez, prenez les pastilles Géraudel* ».

Pour l'Uroformine®, produit antibactérien, les laboratoires Gobey apposaient au dos de la boîte la mention « *Bien exiger la marque Gobey* » (Figure 61).



FIGURE 61 : BOITE D'UROFORMINE®

Les laboratoires Ciba invitaient les patients à « *Exiger le nom Phytine* » (Figure 62). Il s'agissait d'un nom déposé, ce qui permettait au laboratoire d'utiliser cette mention.



FIGURE 62 : BOITE DE PHYTINE®, UN MEDICAMENT A BASE DE PHOSPHORE, COMMERCIALISE PAR LES LABORATOIRES CIBA

Pour les produits issus de la Coopération pharmaceutique française, comme cette boîte contenant des ovules à la glycérine (Figure 63), on trouve la mention « *Bien exiger le cachet de la Coopération pharmaceutique française* ». Elle est accompagnée d'un cadre doré, à l'intérieur duquel on apposait le fameux cachet aux initiales de la coopération : CFP.



FIGURE 63 : BOITES D'OVULES CRISTAL® A LA GLYCERINE

3.2.2.4.2 Informations sur la voie d'administration et les indications

De jolies illustrations expliquaient aux patients la façon dont ils devaient utiliser le médicament.

Sur le côté gauche d'une boîte de pastilles Jessel® (Figure 64), on peut voir une femme qui prend une cuillerée d'un médicament, et qui semble rebutée par le goût et l'odeur de celui-ci (Figure 65).



FIGURE 64 : BOITE DE PASTILLES JESSEL®



FIGURE 65 : DESSIN D'UNE FEMME PRENANT UNE CUILLEREE D'HUILE DE FOIE DE MORUE

Il s'agit en effet d'huile de foie de morue dont le mauvais goût ne rappelle pas de bons souvenirs à nos parents et grands-parents.

Présentée en pastilles, l'huile de foie de morue devient alors facile à absorber et sans aucun goût particulier. Cette qualité est parfaitement illustrée par une représentation de la même femme que précédemment, mais cette fois-ci avec un visage détendu et qui semble sourire (Figure 66).



FIGURE 66 : DESSIN DE FEMME AVALANT UNE PASTILLE JESSEL®

Au dos d'une boîte de collyre Murine®, on voit le dessin d'une femme mettant une goutte de collyre dans son œil (Figure 67). Cette image simple et très accessible permettait de faire comprendre à tous comment utiliser un collyre.



FIGURE 67 : BOITE DE COLLYRE MURINE® ET SON DESSIN

Une ancienne boîte de ce même collyre, destinée au marché américain, faisait figurer sur le devant de celle-ci une image assez identique (Figure 68), mais beaucoup plus élaborée dans sa représentation.



FIGURE 68 : DESSIN FIGURANT SUR UNE BOITE AMERICAINE DE COLLYRE MURINE®

Sur une vieille boîte contenant des pansements Dermaplast®, dont le produit existe toujours et est commercialisé par Hartmann, on peut voir un jeune garçon qui joue au football avec ses camarades et qui s'est vraisemblablement blessé au cours de ce jeu (Figure 69).

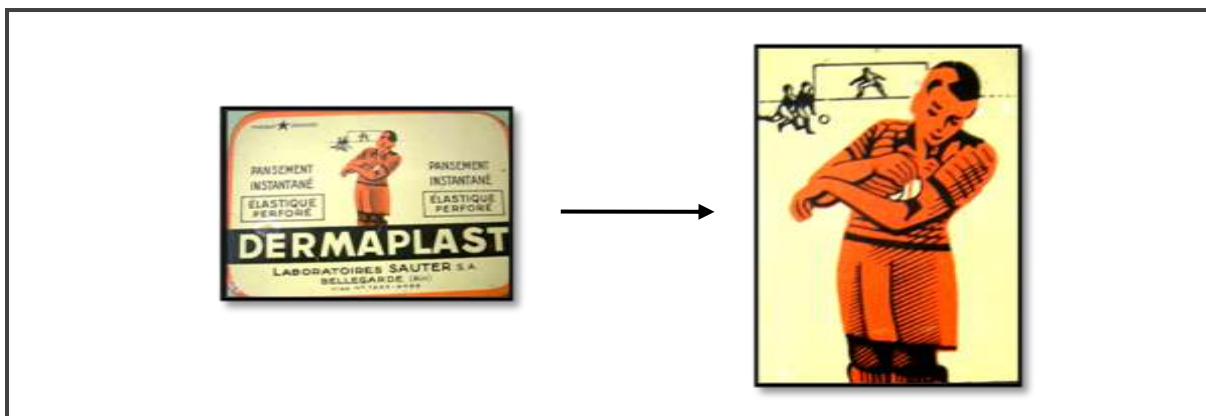


FIGURE 69 : BOITE DE PANSEMENTS DERMAPLAST®

Le dessin, très simple lui aussi, montre ce garçon qui s'applique un pansement Dermaplast®, avec en arrière-plan, la partie de football qui se poursuit. On faisait comprendre ainsi aux consommateurs de l'époque qu'il s'agissait bien d'un pansement instantané.

Il était parfois nécessaire d'informer les patients grâce à une législation plus stricte : écriture en noir sur contre étiquette rouge.

C'était pour éviter tout risque de mésusage, qu'une boîte de fumigation antiasthmatique portait la mention « *médicament pour l'usage externe* » (Figure 70).

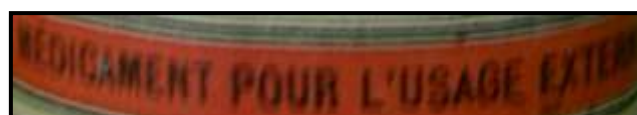


FIGURE 70 : MENTION « MÉDICAMENT POUR L'USAGE EXTERNE »

Cette précaution permettait d'éviter aux patients d'avaler le contenu du flacon !

Sur les conditionnements des boîtes pharmaceutiques, figuraient parfois les catégories de patients pour lesquelles le médicament était indiqué. Il était important que les patients se reconnaissent pour qu'ils se sentent concernés par le médicament. Mais les termes utilisés manquaient souvent de délicatesse !

Pour exemple, sur une vieille boîte de Sel de Hunt® dont les propriétés étaient de réguler l'acidité gastrique, on peut lire, parmi les nombreuses indications, la mention « *dans les*

vomissements acides des enfants à la mamelle ». La mamelle, organe de la lactation, est un terme utilisé pour la classe des Mammifères : il aurait été plus judicieux d'employer le terme « sein » pour désigner cette partie de l'anatomie féminine. Le mot « mamelle », employé aujourd'hui, aurait un sens péjoratif dont de nombreuses féministes se seraient sans doute indignées.

Sur une boîte de Blédine®, un aliment reconstituant, on pouvait lire que celui-ci était destiné, entre autre, aux « *femmes en espérance de maternité et aux vieillards* ».

La première expression utilisée fait référence aux femmes enceintes et concernant l'emploi du mot « vieillard », il est de nos jours remplacé par « personne âgée », moins dévalorisant. Les catégories de patients auxquels les pharmaciens et laboratoires destinaient leurs médicaments étaient parfois nommés de façon très précise. Ainsi, les pastilles Pectoïds® étaient « *recommandées aux chanteurs, conférenciers, fumeurs, sportsmen, voyageurs...* ». L'emploi de termes très spécifiques permettait de cibler au mieux certains types de patients. A noter ici l'emploi d'un mot anglais, en l'occurrence le pluriel de « sportsman » pour désigner les sportifs.

Les indications étaient souvent matérialisées par des dessins représentant des organes du corps humain, principalement ceux de la sphère digestive.

On voit par exemple sur la boîte en fer de poudre Stal-Kosal® un estomac emprisonné dans des barbelés (Figure 71).



FIGURE 71 : BOITE STAL-KOSAL® ET SA REPRESENTATION DE L'ESTOMAC

Cette image fait indéniablement penser à la souffrance et le pansement gastro-intestinal Stal-Kosal® apparaît alors comme libérateur.

Les organes-cibles du médicament Diurobil® sont représentés sur la boîte par 3 dessins (Figure 72).



FIGURE 72 : BOITE DE DIUROBIL®

On voit le foie, très rouge, avec à côté, en vert ce que l'on suppose être la vésicule biliaire (sur ce dessin la forme de celle-ci est toutefois un peu éloignée de la réalité).

Cela fait ainsi référence au traitement « *des maladies du foie et des voies biliaires* » que le médicament doit soigner. On reconnaît à côté l'estomac puis, en dessous, le côlon. Le Diurobil® était en effet efficace pour le drainage et comme pansement colique.

L'Acolitol® était une préparation pour le traitement des affections de l'intestin. Le dessus de la boîte ne fait figurer cependant qu'une partie de celui-ci, en l'occurrence le côlon (Figure 73).



FIGURE 73 : DESSIN D'UN COLON SUR UNE BOITE D'ACOLITOL®

Les dessins de l'estomac et des intestins sont parfois très suggestifs.

Sur une boîte contenant des grains anisés de Charbon Tissot® (Figure 74), on peut voir le cheminement des grains, de l'estomac jusqu'au rectum en passant par l'intestin grêle et le colon.



FIGURE 74 : BOITE DE GRAINS ANISES DE CHARBON TISSOT® ET SON DESSIN DES VOIES DIGESTIVES

Il est intéressant de remarquer que le dessinateur a pris soin de diminuer la taille des grains au fur et à mesure que l'on s'approche de la partie basse du gros intestin.

Par cette image, le laboratoire du Dr Tissot cherchait à montrer que son médicament était parfaitement assimilé et allait agir efficacement sur les voies digestives.

Sur cette boîte de Muxol®, un laxatif, (à ne pas confondre avec un médicament actuel portant le même nom et à base d'ambroxol), se trouve un étrange dessin (Figure 75).



FIGURE 75 : BOITE DE MUXOL®

Il s'agit d'une représentation de la première partie du côlon, composée du caecum et du si célèbre appendice. On voit également ce qui semble être la valvule iléo-caecale (ou valvule de Bauhin), c'est-à-dire le point de jonction entre l'iléon et le caecum.

Autre exemple, une boîte de Bronchorectal®, un antiseptique et un antispasmodique broncho-pulmonaire, sur laquelle figure une représentation de l'arbre trachéo-bronchique (Figure 76).

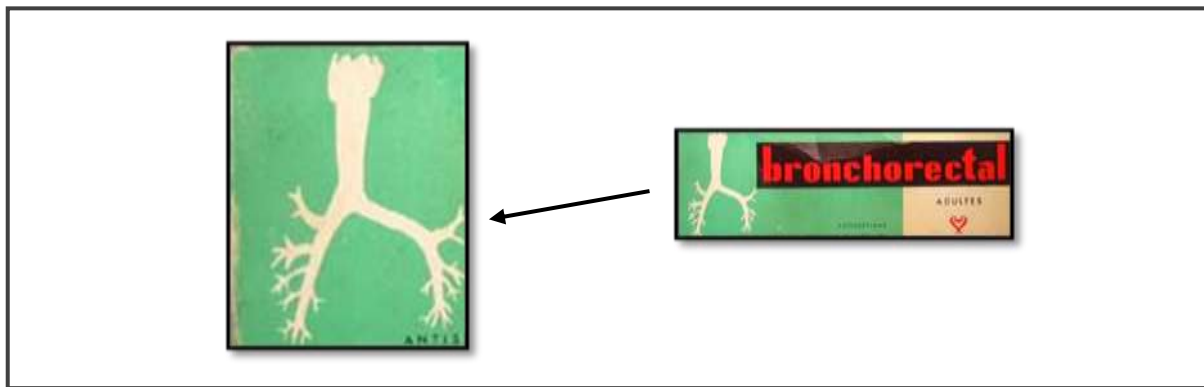


FIGURE 76 : DESSIN DE L'ARBRE TRACHEO-BRONCHIQUE SUR UNE BOITE DE BRONCHORECTAL®

Pour une indication claire, les produits destinés aux bébés, que ce soient des médicaments ou des laits maternisés, présentaient très souvent d'adorables petits bambins dessinés sur leurs conditionnements (Figure 77).



Boîte de Minervol®, une poudre utilisée dans l'érythème fessier des nouveau-nés



Gencivol®, pour la dentition des bébés



Poudre La Doucine®, pour l'hygiène médicale de la peau



Illustration d'une ancienne boîte de Galactogil®

FIGURE 77 : DESSINS DE BEBES SUR DE VIEILLES BOITES DE PRODUITS A USAGE PEDIATRIQUE

La Blédine Jacquemaire® constituait un aliment complet destiné aux nouveau-nés.

Le dessin figurant sur la boîte (Figure 78) a été réalisé d'après une terre cuite d'Andrea della Robia, céramiste florentin du XVème siècle.

Cette terre cuite fait partie des médaillons des enfants trouvés (les innocents) représentés emmaillotés et qui ornent la façade de l'Hôpital des Innocents à Florence (17).



FIGURE 78 : DESSIN FIGURANT SUR UNE BOITE DE BLEDINE JACQUEMAIRE®

3.2.2.4.3 Informations sur la « toxicité » du PA et précautions d'emploi

De nombreux principes actifs utilisés autrefois s'avéraient dangereux pour l'homme, mais le peu d'essais cliniques ne permettaient pas de le découvrir. On trouvait très régulièrement sur l'emballage les mentions « *innocuité absolue* », « *inoffensif* » ou « *non toxique* ».

Quelques rares boîtes nous rappellent pourtant que le médicament n'est pas un produit anodin. Certains médicaments nécessitaient déjà une prescription médicale pour leur délivrance (Figure 79).

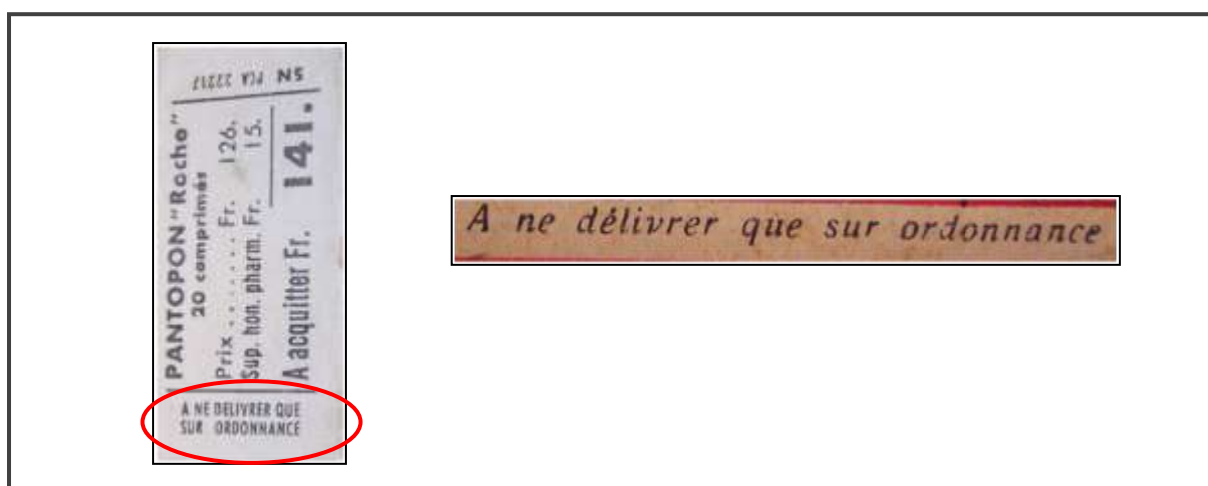


FIGURE 79 : EXEMPLES D'ETIQUETTES PORTANT LA MENTION « A NE DELIVRER QUE SUR ORDONNANCE »

On trouve cette inscription sur la vignette ou directement imprimée sur la boîte.

Il était précisé également que les médicaments ne devaient pas être laissés à la portée des enfants (Figure 80).



FIGURE 80 : ETIQUETTE « NE PAS LAISSER A LA PORTEE DES ENFANTS »

Cette recommandation se trouve principalement sur des boîtes de médicaments datant de la deuxième moitié du XXème siècle.

Sur quelques boîtes, on trouve les prémices de notre législation pharmaceutique actuelle (Tableau I).

Etiquetage	Commentaire
	L'inscription « toxique » est écrite en noire sur contre-étiquette rouge.
	Le tableau B est l'ancienne classification correspondant aux médicaments stupéfiants.
	Les boîtes de médicaments correspondant à l'ancien tableau C possèdent un cadre vert.

TABLEAU I : REGLES D'ETIQUETAGE

Certaines mentions (Figure 81) invitaient le patient à suivre les indications du médecin.



FIGURE 81 : MENTIONS INVITANT LE PATIENT A SUIVRE LES INDICATIONS DU MEDECIN

Le patient était également averti qu'il ne devait pas dépasser la dose que lui avait prescrite le médecin ou conseillée le pharmacien. On retrouve ici la contre-étiquette rouge avec l'inscription en noire (Figure 82).

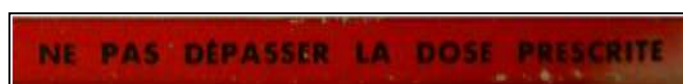


FIGURE 82 : MENTION « NE PAS DÉPASSER LA DOSE PRESCRITE »

Les emballages étaient accompagnés de précautions d'emploi destinées aux patients. En ouvrant la boîte contenant le collyre Murine®, une inscription (Figure 83) oblige le patient à utiliser le compte-gouttes joint au flacon et à ne l'utiliser que pour ce collyre.



FIGURE 83 : INSCRIPTION SUR UNE BOITE DE COLLYRE MURINE®

L'emballage spécifique du compte-gouttes précise en plus que « *le collyre Murine peut être contaminé s'il est employé pour d'autres usages* ».

On note l'importance accordée à l'asepsie du produit.

A la manière de notre Cyclamed actuel, certains laboratoires faisaient mention, sur les emballages, du recyclage des médicaments.

Sur une boîte de Gencivol®, produit qui était destiné aux douleurs dentaires du nourrisson, une étiquette indiquait au patient de ne pas jeter le flacon après usage. Il était invité à le ramener à son pharmacien qui lui remboursait (Figure 84).

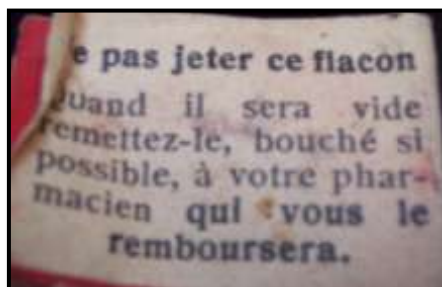


FIGURE 84 : ETIQUETTE APPOSEE SUR UNE BOITE DE GENCIVOL®

3.2.2.4.4 Une notice qui édicte l'usage du médicament

La notice, issue des « prospectus » anciens, relève des moyens publicitaires largement diffusés depuis le XVIIème siècle, distribués dans la rue, mais servant aussi parfois tout simplement de conditionnement pour la protection vis-à-vis des chocs et portant mention du mode d'emploi. Depuis le début du XIXème siècle, les prospectus ont été systématiquement introduits à l'intérieur des emballages (3).

Ainsi, dans une toute petite boîte en fer d'Uroformine Gobey® (Figure 85), se trouve, pliée sur la face interne du couvercle, une notice (Figure 86). Elle détaille l'histoire du médicament, ses propriétés, son mode d'action, sa posologie, le prix et le nom du laboratoire.



FIGURE 85 : BOITE D'UROFORMINE GOBEY® ET SA NOTICE INTERIEURE



FIGURE 86 : DETAILS DE LA NOTICE (UROFORMINE GObey®)

La boîte en carton d'Aparoxal® constitue un autre exemple avec sa notice pliée et rangée en contact direct avec les cachets (Figure 87).



FIGURE 87 : INTERIEUR DE LA BOITE D'APAROXAL® ET DETAILS DE SA NOTICE

Le risque de contamination était réel puisque la notice, manipulée pour être lue, était ensuite remise dans la boîte avec les cachets.

3.2.2.4.5 Information des patients en temps de guerre

L'emballage servit en temps de guerre à expliquer à la population les difficultés rencontrées par l'industrie pharmaceutique. Dès le début de l'année 1941, plusieurs matières premières firent défaut à l'industrie pharmaceutique. La pénurie fut inquiétante pour un certain nombre de produits notamment les médicaments fabriqués à partir d'hypophyse, de foie ou de pancréas comme l'insuline. Les stocks d'opium firent l'objet de réquisitions, et les sels de quinine furent délivrés en très faibles quantités. Certaines matières premières habituellement importées (aloès, ipéca, agar-agar...) devinrent indisponibles. D'autres substances comme le lactose, la glycérine, de nombreuses huiles essentielles et la plupart des acides minéraux se raréfièrent. Pour faire face à cette pénurie, les pharmaciens industriels modifièrent les formules de leurs spécialités ou bien abandonnèrent certaines productions. Ce fut le cas du topique intestinal Acolitol® (Figure 88) dont la forme granulée devint difficile à préparer lorsque le sucre dut être rationné.

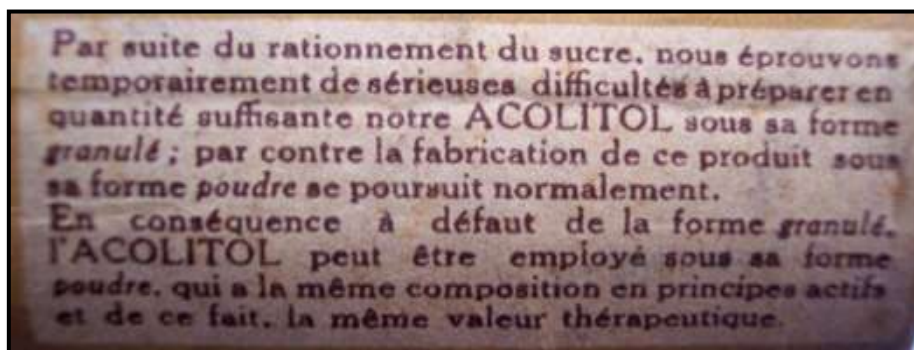


FIGURE 88 : INSCRIPTION SUR UNE BOITE D'ACOLITOL® COMMERCIALISEE DURANT LA SECONDE GUERRE MONDIALE

3.2.3 L'emballage et son rôle marketing

Il s'agit pour les laboratoires de susciter le désir du consommateur afin d'assurer un réel profit lors de la commercialisation du produit.

3.2.3.1 Référence aux distinctions et prix obtenus par les laboratoires

Les laboratoires affichaient les récompenses obtenues pour leur médicament comme dans le cas de la boîte d'ampoules d'huile étherée camphrée, où l'on peut lire la liste des prix reçus, entourée d'une guirlande de médailles (Figure 89).



FIGURE 89 : UNE BOÎTE D'AMPOULES D'HUILE ÉTHÉRÉE ET LA LISTE DES PRIX REÇUS PAR LE LABORATOIRE

La maison Trouette-Perret affichait sur l'emballage de son sirop à la papaine l'ensemble des médailles obtenues lors des expositions universelles (Figure 90).



FIGURE 90 : LISTE DES RECOMPENSES OBTENUES PAR LA MAISON TROUETTE-PERRET

Claude-Adolphe Nativelle, pharmacien, chercha durant 25 ans à obtenir une digitaline pure et bien cristallisée. En 1870, il envoya un mémoire relatant ses dernières découvertes à l'Académie de Médecine qui, depuis 1864, avait mis au concours la question du principe actif de la digitale. Ses efforts furent récompensés puisque l'Académie de Médecine lui décerna en 1872 le prix Orfila (Figure 91) (18). Ce prix porte le nom d'un médecin français, Mathieu-Joseph-Bonaventure Orfila, Doyen de la Faculté de Médecine de Paris au milieu du XIX^{ème} siècle. En 1904, la Digitaline Nativelle® reçut également le prix Desportes. L'édition de 1945 de *l'Officine* de Dorvault indique que « Mr Eugène-Henri Desportes, membre de l'Académie de Médecine, par un acte notarié en date du 2 décembre 1874, avait fait don à la Faculté de Pharmacie de Paris, d'un titre de rente de 525 francs pour la fondation d'un prix annuel de pareille somme à décerner, après concours, à un élève de cet établissement. Un arrêté en date du 14 juillet 1875 [...] disposait que le prix Desportes [...] serait décerné à l'élève qui se serait le plus distingué dans les travaux pratiques de micrographie, les études de botanique générale, anatomie, organographie et physiologie et dans la connaissance des plantes. »



FIGURE 91 : BOITE DE DIGITALINE NATIVELLE®

Dans certains cas, on ne trouvait pas de détails sur les différents prix reçus, mais la mention « *nombreuses récompenses aux expositions* », comme pour cette boîte de farine destinée à l'alimentation lactée des enfants (Figure 92).



FIGURE 92 : BOITE DE FARINE SALVY® DESTINÉE A L'ALIMENTATION RATIONNELLE DE LA PREMIÈRE ENFANCE

3.2.3.2 Le prestige des meilleurs médecins comme argument de vente

Au dos de la boîte d'Uroformine®, les laboratoires Gobey n'oubliaient pas de mentionner que leur médicament était prescrit par « *l'élite du corps médical* » (Figure 93).

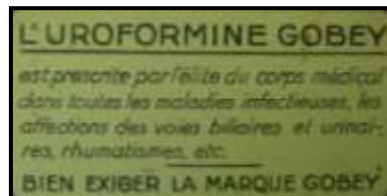


FIGURE 93 : BOITE D'UROFORMINE®

3.2.3.3 Le prestige des « bonnes » pharmacies

Autrefois, le sel de Hunt, destiné à être dissout dans de l'eau ou du lait et avalé après les repas, était utilisé comme régulateur de l'acidité gastrique. Il s'agit certainement d'un ancêtre de nos antiacides actuels. En bas de la boîte, on peut lire la mention « *le sel de Hunt se trouve dans toutes les bonnes pharmacies de France et de l'étranger* ».

Le laboratoire Alphonse Brunot signalait que seules les bonnes pharmacies étaient dépositaires de son médicament. Il assurait ainsi aux patients un gage de qualité et de professionnalisme, montrant qu'il ne s'agissait en aucun cas d'un remède secret vendu n'importe où et par n'importe qui (en l'occurrence par des charlatans).

C'est le cas également du Sirop pectoral d'escargots dont le dépôt se faisait « *dans les bonnes pharmacies* » (Figure 94).

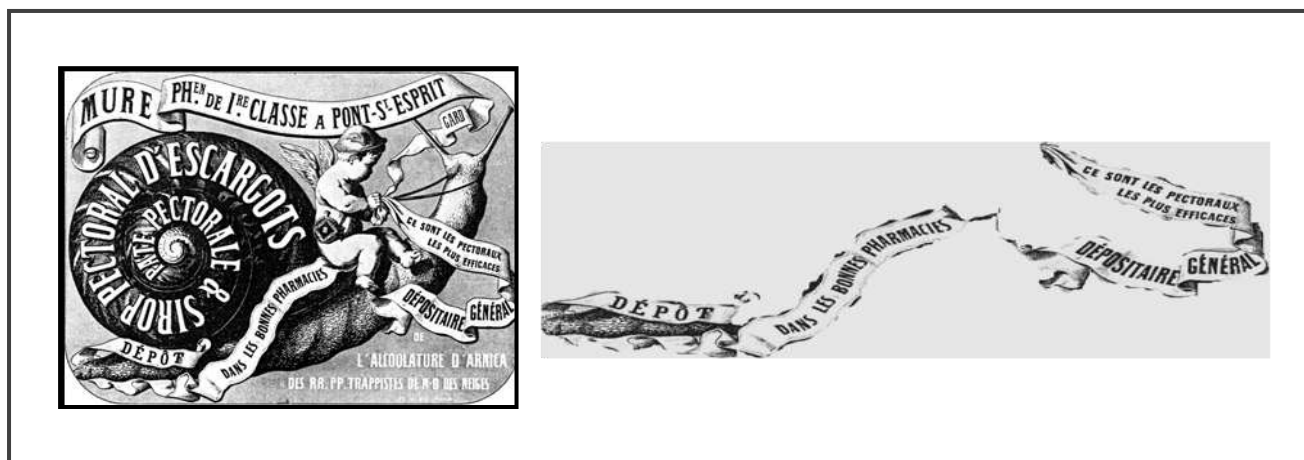


FIGURE 94 : PLACARD PUBLICITAIRE POUR UN SIROP PECTORAL D'ESCARGOTS

3.2.3.4 Le différent vocabulaire employé sur les conditionnements

Une antique médication égyptienne indiquait sur son papyrus : « si d'un homme l'estomac est en feu, de la moutarde, de l'hellébore, du salicorne, de l'acomus calamus, du fenouil, de la gomme d'andropagon, du nitre, de la térébenthine de sapin, tu pileras ensemble. A jeun, dans la bière, il boira et guérira ! » (11).

Alors que ce papyrus clamait catégoriquement « il boira et guérira », nos notices modernes nous parlent avec infiniment moins de poésie, et beaucoup moins d'assurance.

On retrouve de nos jours un vocabulaire plus scientifique, plus dissuasif et plus solennel. Il est vrai que nous sommes devenus timides dans nos affirmations, et que les laboratoires actuels affichent avec prudence chaque indication thérapeutique.

C'est pour cela que l'observation des vieilles boîtes de médicaments nous invite à la découverte de commentaires parfois très cocasses.

Certains termes employés pourraient nous paraître choquants s'ils étaient utilisés de nos jours.

En effet, sur une boîte de Lipolysine féminine®, dont les comprimés étaient destinés aux femmes désireuses de perdre du poids, on pouvait lire la mention « *thérapeutique anti-obèse* ».

Une autre indication attire inmanquablement l'attention : sur une vieille boîte qui contenait des cachets de Valéroquinol®, on peut lire la mention « *véritable spécifique contre la **débilité générale*** ». Ce terme n'est en fait pas attribué à l'arriération mentale comme on pourrait le croire. On parlait de débilité générale pour définir les « séquelles de multiples problèmes et syndromes médicaux produisant des symptômes spécifiques et généraux comme la douleur, la fatigue, la cachexie et l'incapacité physique, ainsi que des symptômes cognitifs comme les déficits de l'attention, de la concentration, de la mémoire et du développement ou de l'apprentissage » (19). C'est le cas aussi d'une boîte d'Opocalcium® du Dr Chersant où figurait également le mot « **débilité** » à côté des autres indications de ce médicament qui étaient la grossesse, l'allaitement ou encore la tuberculose. De la même façon, les granulés Sanguil® étaient « *spécifiques de toutes les **débilités*** ».

Les très célèbres cachets Genneau® parlaient de « **douleurs mensuelles** » et les cachets souverains Ovalgine Hamon® de « **douleurs périodiques** » pour désigner ce que l'on nomme de nos jours les règles douloureuses ou les dysménorrhées.

Pour l'anecdote, une vieille boîte vendue autrefois en pharmacie et contenant des éponges périodiques était accompagnée d'un commentaire très étonnant (Figure 95). Ces ancêtres des tampons périodiques étaient « *préconisés par les docteurs contre les **écoulements morbides** et les **pertes blanches*** ». Ces éponges étaient « *indispensables aux artistes, vendeuses, placières* », des femmes dont le métier nécessitait de nombreux mouvements.



FIGURE 95 : COMMENTAIRE SUR UNE BOITE CONTENANT DES EPONGES PERIODIQUES

Les cachets Genneau®, cités précédemment, mentionnaient également une utilisation pour les « **rages de dents** », terme aujourd'hui remplacé par « douleurs dentaires », moins dramatisant.

Parmi les vieilles boîtes retrouvées, beaucoup contenaient des médicaments de la sphère digestive et si l'on en croit la publicité importante faite autour de la constipation, il va s'en dire que ce sujet a toujours été préoccupant pour les patients.

Le vocabulaire utilisé était employé de manière brutale, mais avait très certainement un énorme impact auprès des malades concernés.

On retrouve ainsi les Véritables pilules divines® qui « **détruisent** sûrement la constipation », les Grains du Dr Jehan-Mayer® à prendre par trois en cas de « constipation **opiniâtre** », ou encore le laxatif Miraton® dont les pastilles « **débarrassent** l'intestin ».

Deux expressions se rapportent au foie. Il s'agit du « foie **colonial** » employé pour les granulés Driol® et dont l'origine remonte à la fin du XIXème siècle et au début du XXème siècle. A cette époque de grandes colonisations, tous les praticiens avaient en tête les dangers que représentaient pour le foie les pays chauds, au point que l'on parlait de « foie colonial » pour désigner un ensemble de symptômes inconnus en France avant la colonisation de l'Algérie. Des germes pathogènes, l'excès de nourriture, l'alcoolisme fréquent chez les colons et l'ensoleillement excessif étaient supposés être responsables à l'époque de la crise de foie (20). Les granulés de Peptalmine® parlaient eux de « **congestion du foie** » pour définir une anomalie au niveau de la circulation du foie, plus connue aujourd'hui sous le nom de « congestion hépatique ». Mystère cependant autour du mot « *enteromoteur* », qui était une des indications des granulés Enterospasmyl®, mais dont le mot n'apparaît dans aucun dictionnaire. Le préfixe « entéro » se rapportant aux intestins, ce médicament devait avoir pour but de stimuler la motricité intestinale. Quant à la poudre Acolitol®, ses charbons spéciaux étaient chargés de fixer les « toxines des fermentations et des putréfactions ». On pense aussitôt à un état de pourriture et cela ne rend le médicament guère attrayant.

Certains qualificatifs étaient associés à des termes médicaux. On utilisait par exemple les sels de Hunt dans les « **embarras** gastriques » et les « digestions **laborieuses** », les cachets Phytine® dans les cas de « croissance **défectueuse** ». Ces qualificatifs renforçaient l'idée de la difficulté face à un symptôme ou une maladie.

Les cachets d'Aparoxal formule A® étaient utilisés dans le « traitement des **syndromes comitiaux** ». Ce médicament permettait de soigner les crises d'épilepsie. Le mal comitial est la traduction du latin *morbis comitalis* et fait référence à la dénomination de l'épilepsie dans la Rome antique. Une crise d'épilepsie entraînait à cette époque l'ajournement des comices, ces assemblées publiques du peuple romain qui se réunissaient pour élire les magistrats et traiter les affaires publiques (21).

Une boîte de Névrovitamine adultes® indique qu'il s'agissait d'une « *médication du nervosisme chez l'adulte* ». Le mot « **nervosisme** » ne se trouve plus dans les dictionnaires actuels. En revanche, au XIXème siècle, il s'agissait d'un terme par lequel on désignait un état d'instabilité, de fragilité nerveuse, caractérisé par des troubles divers (21).

On retrouve de nombreux termes scientifiques qui n'étaient certainement pas compris par l'ensemble de la population. On peut citer pour exemple les indications portées sur la boîte de capsules Pagéol® (**blennorragie, albuminurie, cystite** ou encore **pyurie**), et également les dragées d'Anervone®, « *régulateur du système nerveux sympathique* ». Même de nos jours, hormis les personnes travaillant dans le milieu médical, peu de gens savent à quoi fait référence le système nerveux sympathique. Ce même médicament s'honorait d'être le « 1^{er} **stérilisateur des voies urinaires** ». Ce terme a plutôt un sens technologique, la stérilisation étant une technique destinée à éliminer tout germe par divers procédés dont la chaleur. D'après la définition exacte, l'état stérile d'un produit se traduit par la probabilité d'une chance sur un million de retrouver un germe viable après une procédure de stérilisation. Or un médicament quel qu'il soit ne peut pas permettre d'obtenir un tel résultat, et fort heureusement car il est nécessaire de préserver la flore endogène de l'arbre urinaire !

On trouvait de nombreuses expressions valorisantes pour le médicament.

Les pastilles Blackoïds® promettaient une « *gorge pure* » et des « *poumons sains* », et garantissaient de « *donner du souffle* ».

Le Carbonal princeps® certifiait être composé de charbon médicinal « *superactif* ».

Quant au pansement gastro-intestinal Stal-Kosal®, il affirmait être « *la poudre qui calme* ».

Les pastilles Valda® promettaient une « *action merveilleuse* » pour traiter les maladies des voies respiratoires.

Enfin, sur une vieille boîte de cachets Viril®, on pouvait lire que ceux-ci « *trionnent de l'impuissance chez l'homme et de la froideur chez la femme. Ils sont les seuls sans danger et pourtant infaillibles dans leur effet de puissance complète reconquise immédiatement* ».

Le fabricant ne tarissait pas d'éloges sur son médicament !

D'autres termes mettaient en relief la totale innocuité du médicament.

La boîte de pastilles Rhodia indiquait dans son mode d'emploi qu'il était possible d'administrer « *10 à 20 pastilles par jour ou plus sans inconvénients* ».

On trouve de façon similaire les expressions « *médication [...] moins nocive* », et « *sans*

danger » pour le Sirop de Borosodine Lumière.

Dans le même esprit de sûreté médicale, on peut remarquer l'emploi des expressions « *innocuité absolue* » pour les cachets du Dr Faivre® et « *aucun danger même à haute dose* » pour les capsules de Pagéol®.

Très souvent, les verbes étaient conjugués à l'impératif, et les termes employés traduisaient un ordre ou un conseil.

On pouvait ainsi lire au dos des boîtes de Pastilles Lotus® la mention « *Adoptez-les* » ou encore « *Prenez les pastilles Valda* », « *Prenez des Blackoïds* », « *Exigez bien les pastilles Delos* » sur les boîtes des mêmes noms.

L'exemple le plus évocateur reste cependant celui de la poudre de Cock® avec sa célèbre expression « *Enfoncez-vous bien ceci dans la tête* » (Figure 96).

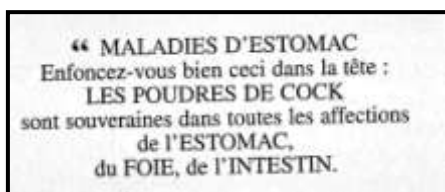


FIGURE 96 : TEXTE SE TROUVANT SUR LES ETIQUETTES DES BOITES DE POUDRES DE COCK®

Ce médicament date du début du XXème siècle, époque à laquelle apparut l'expression « *enfoncer quelque chose dans le crâne de quelqu'un* », puis plus tard le populaire « *bourrage de crâne* ».

Tout commença le 12 février 1906 lorsque Joseph Dubois, pharmacien belge installé à Huy (Belgique), déposa au greffe du tribunal civil d'Avesnes-sur-Helpe (France), une marque pour désigner un produit pharmaceutique. L'image (Figure 97) représentait le visage d'un gros homme à l'air enjoué ; une main vigoureuse, armée d'un lourd marteau, lui enfonçait un coin dans la tête (22). Cette image serait l'œuvre de Jep, pseudonyme de Julien Charles Pinat.



FIGURE 97 : IMAGE DE L'HOMME AU MARTEAU

Cet homme amoindri, abêti, c'était le consommateur des années 1910, tel que se le représentaient les charlatans de la réclame.

Ce dessin, très suggestif, fut un coup de génie ! Jusqu'alors, la mention « Poudres de santé de Cock-Joseph Dubois-pharmacien-Huy » apparaissait simplement au centre d'une couronne de laurier, représentation extrêmement banale à l'époque (22) (Figure 98).



FIGURE 98 : REPRESENTATION DE LA MARQUE «POUDRE DE SANTE DE COCK ®» ENTRE 1902 ET 1906

L'image de l'homme au marteau, insérée au coin supérieur gauche, illustra par la suite le conditionnement d'une des spécialités pharmaceutiques les plus vendues en France, les Poudres de santé de Cock®, produites par ce pharmacien depuis au moins 1902 (22) (Figure 99).



FIGURE 99 : BOITES DE POUDRES DE COCK, DE LA PLUS ANCIENNE A LA PLUS RECENTE

L'image du brave homme qui se laisse, tout réjoui, enfoncer un coin dans le crâne, fut facilement gravée dans la mémoire des clients de l'époque. Et c'est ainsi que la fameuse phrase « *Enfoncez-vous bien ceci dans la tête* » devint pour des générations de français le symbole même de la publicité (22).

3.2.3.5 Le design de l'emballage

Les anciens conditionnements, très décoratifs, cherchaient à attirer le client, avec l'image, avec la couleur et surtout avec le texte, qui devait être très accrocheur.

De nombreuses boîtes anciennes étaient en fer. Vers 1830, le procédé du stencil permettait, sur un fond de couleur uni, d'imprimer un nom ou un dessin avec une seconde couleur. Dans le même temps, d'autres méthodes dont la lithographie, permettaient, soit directement, soit par transfert, d'imprimer des contours en noir à l'intérieur desquels des couleurs étaient appliquées à la main.

En 1837, le français Godefroy Engelmann, inventa la chromolithographie, qui n'est autre que la lithographie en plusieurs couleurs.

Il faudra plusieurs dizaines d'années pour que ce procédé d'impression directe puisse être appliqué avec succès aux boîtes en fer ; les principaux problèmes à surmonter étant que le fer, à la différence du papier, n'absorbait pas l'encre et que, par ailleurs, les lourdes pierres lithographiques endommageaient les fines feuilles de fer blanc.

On utilisa donc la méthode du transfert lithographié : le motif était imprimé sur des feuilles de carton que l'on intercalait entre les feuilles de métal au sortir de la machine à imprimer, une forte pression transférant ensuite le motif d'un support à l'autre.

Vers 1890, l'impression en chromolithographie des boîtes en fer fut pleinement maîtrisée. Dans les années 1930, bénéficiant des progrès de l'impression en général, la chromolithographie fut progressivement remplacée par la sérigraphie et la photogravure (23).

3.2.3.5.1 Des décors en rapport avec la nature

Les anciennes boîtes Digitaline Nativelle® étaient illustrées par le croquis d'un plant de digitale pourpre (*Digitalis purpurea*) (Figure 100) dont est extraite la digitaline.

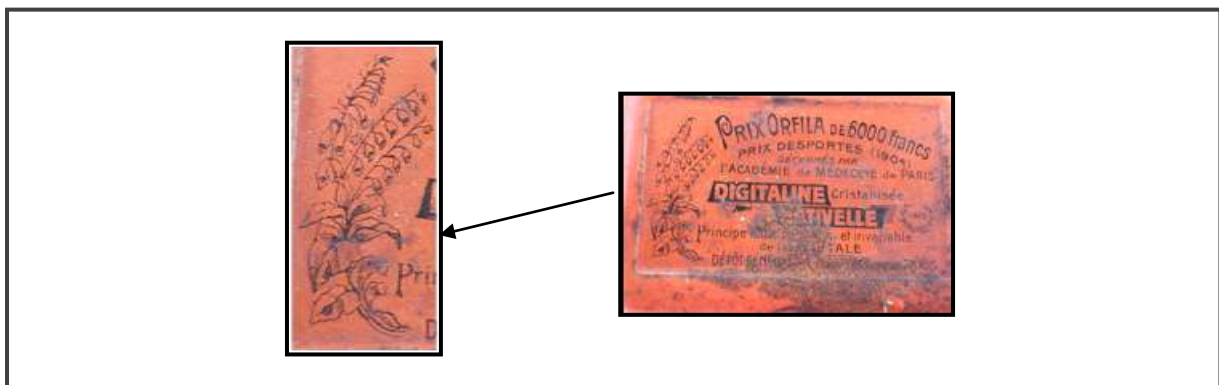


FIGURE 100 : CROQUIS DE DIGITALE POURPRE SUR UNE BOITE DE DIGITALINE NATIVELLE®

Les feuilles de cette plante bisannuelle sont récoltées la deuxième année, avant la floraison, desséchées et réduites en poudre. C'est Claude-Adolphe Nativelle, un pharmacien français, qui en isole la substance active.

L'eucalyptus est, quant à lui, utilisé pour la fabrication de pastilles ou de pâtes contribuant à apaiser les maux de gorge. Il est connu pour ses vertus sur l'appareil respiratoire, dues surtout au cinéol (ou eucalyptol) contenu dans les feuilles.

Les Etablissements La Spécialité avaient tout simplement choisi les feuilles de cet arbre originaire d'Australie pour illustrer leurs pâtes bienfaisantes à l'eucalyptus (Figure 101).



FIGURE 101 : BOITE DE PATES A L'EUCALYPTUS DES ETABLISSEMENTS LA SPECIALITE

On trouve un petit air de ressemblance entre de nombreuses boîtes de pastilles pour la gorge (Figure 102).



FIGURE 102 : BOITE DE PASTILLES FULGA® ET BOITE DE PASTILLES DELOS®

Petit air montagnard surtout, aux vertus purifiantes et vivifiantes !

3.2.3.5.2 Des décors évoquant l'Antiquité

Sur une ancienne boîte de pastilles Euphon®, contenant des pastilles pour l'enrouement, est représenté un masque de la Grèce antique (Figure 103). Porté par les acteurs de théâtre, le masque amplifiait la voix, servait de résonateur et donnait une tonalité profonde (24).



FIGURE 103 : DESSIN DE MASQUE DE LA GRECE ANTIQUE SUR UNE BOITE DE PASTILLES EUPHON®

Le nom du médicament provient de « Eu » qui signifie « bien » et de « phônê », la « voix » en grec.

A l'instar de Thésée, le fortifiant Fortifi® (Figure 104) devait donner assez de force pour terrasser le Minotaure !



FIGURE 104 : BOITE DE FORTIFIANT FORTIFI®

Cette belle illustration, dans le style des années 1920, est due au peintre Emmanuel Blanche.

3.2.3.5.3 Décors divers

Très suggestive est la boîte de Lipolysine féminine® dont les comprimés étaient destinés à la perte de poids (Figure 105).



FIGURE 105 : BOITE DE COMPRIMÉS DE LIPOLYSINE FÉMININE®

L'ombre d'une femme de forte corpulence est dessinée de façon inclinée comme s'éloignant d'un nouveau corps plus affiné que promet cette « *thérapeutique anti-obèse* ».

Dessinée comme une danseuse sur des pointes, avec les bras au-dessus de la tête, cette représentation accentue le côté longiligne de la nouvelle silhouette.

Les Pastilles du Cheminot® (Figure 106) étaient destinées à une profession, il est vrai, très sensibilisée aux problèmes des voies respiratoires, à l'époque des machines à vapeur (comme illustré sur cette boîte par une locomotive).



FIGURE 106 : BOITE DE PASTILLES DU CHEMINOT®

En 1889, Fusier (Figure 107), un comique très connu à l'époque, servit de modèle pour les calendriers et affiches en faisant la promotion de l'eau de Vittel.



FIGURE 107 : IMAGE REPRESENTANT LE COMIQUE FUSIER

L'image de cet acteur, dont les différentes poses mimaient les diverses attitudes caractéristiques des buveurs d'eau, fut utilisée jusqu'au début des années 1930 sur les collerettes des bouteilles ainsi que sur les boîtes de pastilles comme en atteste une boîte de pastilles antiacides digestives.

Ces boîtes Coqluplaste® (Figure 108) sont l'œuvre d'un pharmacien de Digoin, Monsieur Coquelu.



FIGURE 108 : BOITES COQLUPLASTE®

Celui-ci ne manquait pas d'humour en y faisant figurer un coq surpris par un ver de terre, surmontés des mots *prudens et vigil*, prévoyant et vigilant (Figure 109).



FIGURE 109 : CARICATURE D'UN COQ ET D'UN VER DE TERRE SUR LES BOITES COQLUPLAST®

3.2.3.6 Publicité et conditionnement

A partir des années 1910, les spécialités « commerciales » firent l'objet d'une fiscalité particulière et furent soumises à une taxe sur les ventes. La loi du 11 septembre 1941 modifia la réglementation de la publicité pharmaceutique, et distingua la publicité pour le grand public et la publicité pour le corps médical.

La publicité était libre auprès du corps médical, et il n'y avait aucun contrôle sur les contenus des documents qui leur étaient remis. Les médecins étaient jugés seuls aptes à en évaluer le sérieux et la qualité. En revanche, la publicité destinée au grand public était soumise à différentes règles. Le message devait être limité au nom et à la composition du produit, au nom, au titre et à l'adresse du pharmacien préparateur pour pouvoir être diffusé librement. Toute mention supplémentaire sur les propriétés du produit obligeait à solliciter un visa, délivré par la Commission technique des spécialités. Ce visa publicitaire était alors accordé si le vocabulaire et la formulation de la réclame n'étaient ni choquants, ni excessifs (3). Certains mots comme « guérir » étaient interdits (3), aucune référence au goût agréable des médicaments n'était admise, ni les slogans fondés sur l'efficacité et la sécurité d'emploi, afin d'éviter de dénigrer les autres spécialités de la même classe (3).

Les publicités concernant le médicament apparurent dès le XIX^{ème} siècle, d'abord sous forme d'étiquettes, puis d'affiches (25). Elles comportaient seulement le nom du produit à vanter, puis elles étaient illustrées. Ce sont les œuvres de grands peintres et dessinateurs, dont Jules Cheret, qui, en 1867, ouvrit la voie avec la première affiche en couleur. Le produit n'était plus associé à un symptôme ou une maladie, mais à une œuvre mettant en scène la marque (4). Les journaux nationaux et régionaux servirent de support à la publicité pharmaceutique, en particulier avant la deuxième guerre mondiale, pour de très nombreux produits. Après la deuxième guerre mondiale, la publicité pharmaceutique se dirigea progressivement vers les professionnels de santé qui reçurent de nombreuses publicités par la poste ou à travers leurs journaux professionnels (26). L'objectif de ces documents était évidemment de faire mémoriser aux prescripteurs le nom des spécialités. Mais il fallait surtout attirer l'œil ! Les images, très évocatrices, associaient le symptôme au remède, comme ce fut le cas pour les célèbres pastilles Géraudel : « Si vous toussiez, prenez les pastilles Géraudel ! ». Les couleurs utilisées étaient vives, pour attirer l'attention, et un message simple, drôle et facile à mémoriser accompagnait l'image. L'imagination dans ce

domaine fut débordante et les thèmes abordés étaient à la fois intéressants et très variés. Ce fut certainement un élément déterminant dans le succès de certains produits plutôt que d'autres, même si l'on peut espérer que c'est d'abord l'activité des produits qui guidait le prescripteur dans le choix de son produit.

Lorsque les réclames pour les spécialités « commerciales » envahirent la presse quotidienne (en 1938 elles représentaient 30% des recettes publicitaires de la presse française) on trouvait des publicités du genre de celles des pastilles Valda® (Figure 110).



FIGURE 110 : VIEILLES PUBLICITES POUR LES PASTILLES VALDA® (14)

C'est Henri Canonne qui créa le personnage utilisé dans les campagnes publicitaires de la marque. On y voit un monsieur au physique très rassurant dont les cheveux blancs symbolisent le sérieux, le chapeau et la redingote la classe, la légion d'honneur (tache rouge au revers de la redingote) la droiture et l'embonpoint la bonté (14). Ce « bon docteur Valda », eut un réel impact auprès du grand public.

Dans les officines d'autrefois se trouvaient des étalages et des présentoirs au nom des spécialités. On trouvait, par exemple, cet écriteau (Figure 111) mettant à la disposition du patient une bascule pour se peser, mais qui en réalité faisait office d'affichage publicitaire ! On y trouve inscrit le nom de la spécialité (les cachets Kalmine®), son action antidouleur, et la mention « *dépôt ici* » indiquant au patient qu'il pouvait se procurer le produit dans la pharmacie où était affiché l'écriteau.



FIGURE 111 : BOITE DE CACHETS KALMINE® ET UN ECRITEAU FAISANT LA PUBLICITE DE CE MEDICAMENT

Il existait une autre forme de publicité, destinée aux pharmaciens, dans les livres qu'ils utilisaient pour leur pratique officinale. Lorsque l'on feuillette l'édition de 1945 de l'*Officine* de Dorvault, de nombreuses publicités sont insérées au fil des pages. Ce sont les laboratoires et les fabricants, comme les Laboratoires du Dr Zizine (Figure 112) ou les laboratoires Paul Métadier (Figure 113), qui utilisaient cet ouvrage pour faire connaître leurs spécialités auprès des pharmaciens d'officines.

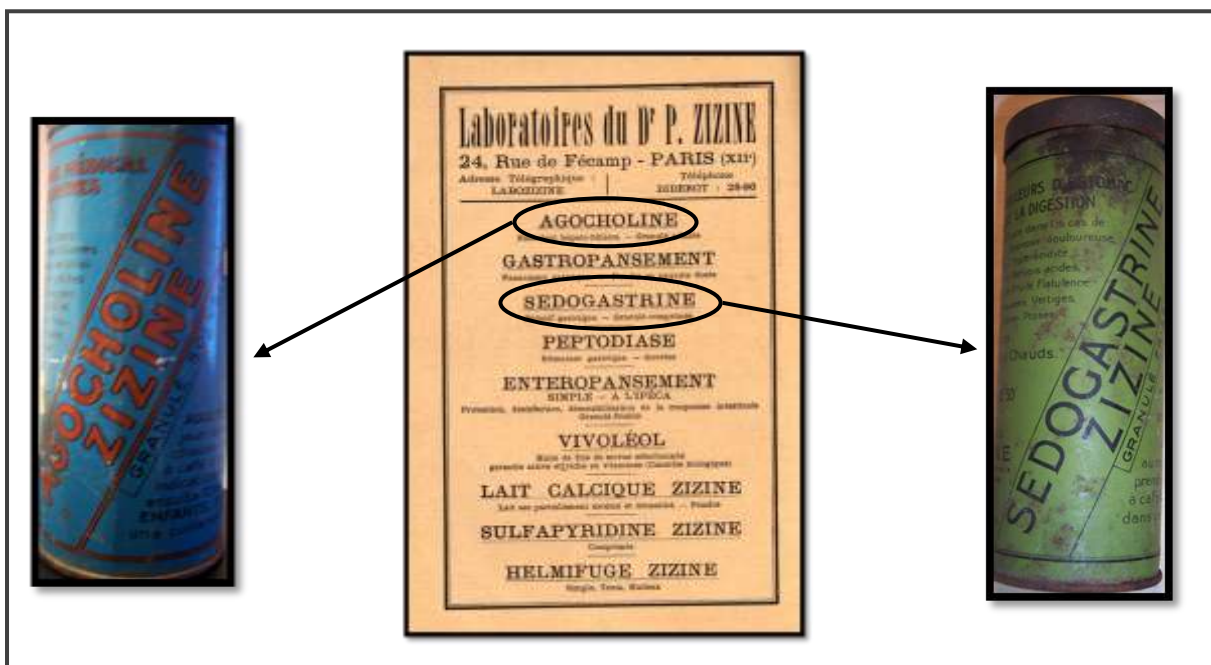


FIGURE 112 : PUBLICITE DES LABORATOIRES DU DR ZIZINE ET LES BOITES DE MEDICAMENTS ASSOCIEES

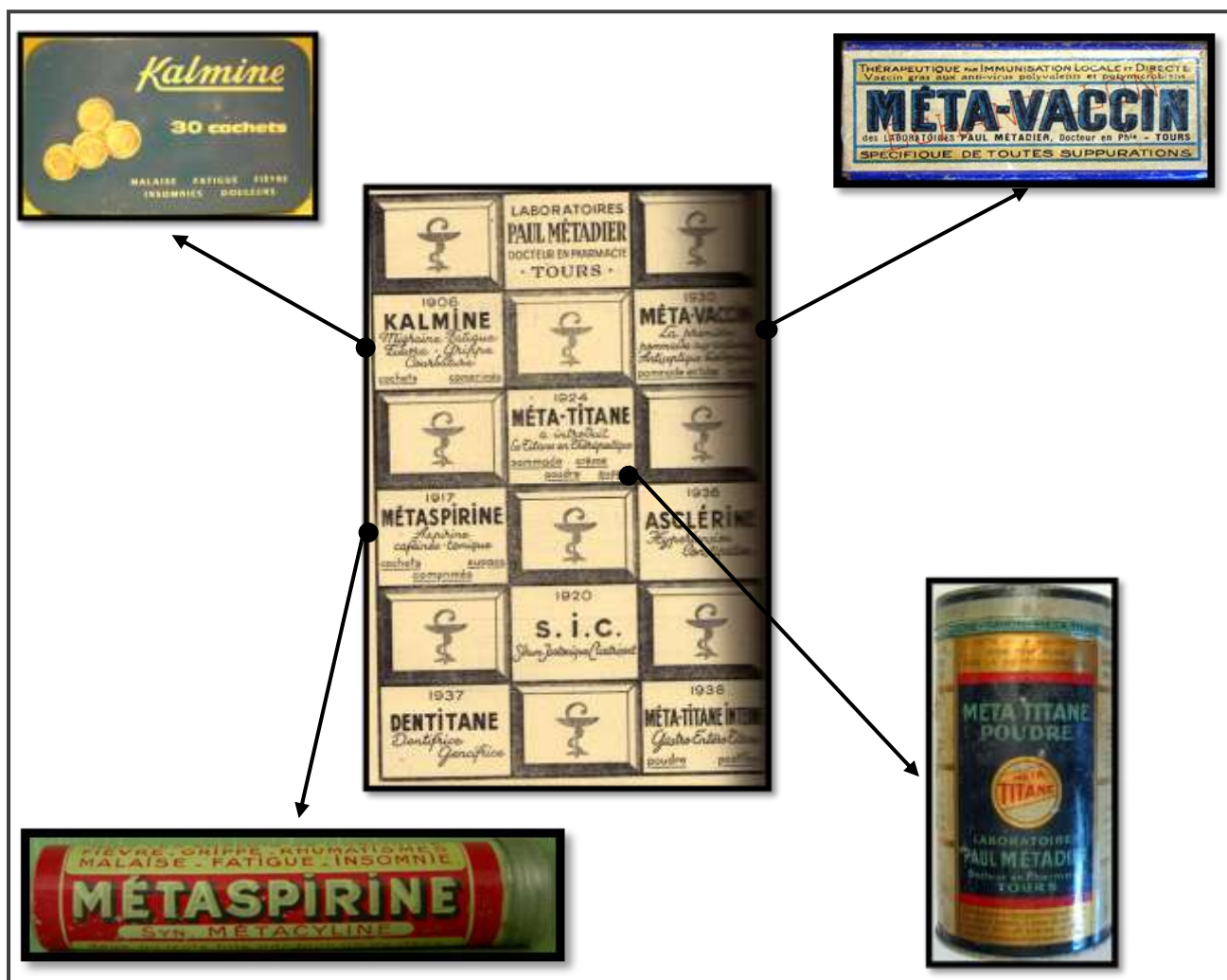


FIGURE 113 : PUBLICITE DES LABORATOIRES PAUL METADIER ET LES BOITES DE MEDICAMENTS ASSOCIEES

4 ANALYSE CRITIQUE DE QUELQUES MEDICAMENTS A PARTIR DE LEUR EMBALLAGE

4.1 Etude de quelques principes actifs utilisés contre les douleurs

4.1.1 La spécialité Corydrane®

Il s'agit d'un mélange d'amphétamine (0,0072 g par comprimé) et d'acide acétylsalicylique (0,50 g par comprimé) utilisé comme tonique analgésique et antipyrétique (Figure 114). Le *Livre Blanc-formulaire médical* de 1945 mentionnait cette spécialité comme « *nouvelle substance synthétique cristallisée et chimiquement définie* ». Les avantages cités étaient « *une action plus prolongée que celle de l'aspirine, une action tonique sans équivalent, corrigeant la somnolence et l'hébétude, et augmentant l'activité intellectuelle. Corydrane® ne renferme ni caféine, ni pyramidon, ni barbituriques* ».

La posologie était d'un comprimé le matin et un comprimé à midi.



FIGURE 114 : BOITE DE CORYDRANE®

Les amphétamines sont un groupe de substances dérivées du phénylaminopropane, douées de propriétés psychostimulantes, antidépressives et anorexigènes.

L'amphétamine racémique (Figure 115) ou phénylamino-2-propane, est surtout un excitant central et un sympathomimétique.

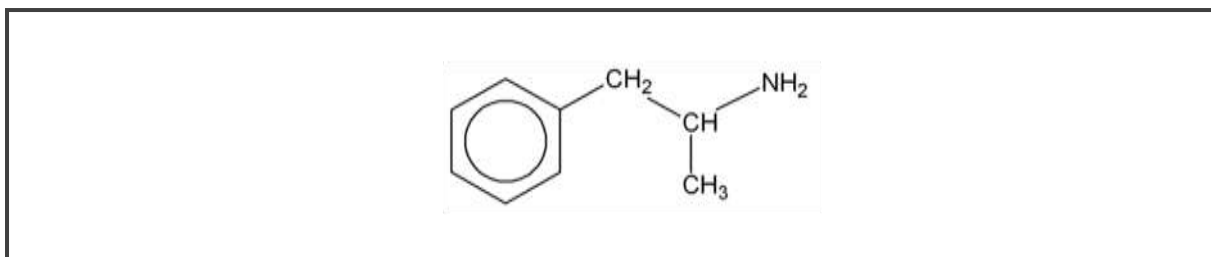


FIGURE 115 : STRUCTURE CHIMIQUE DE L'AMPHETAMINE RACEMIQUE

Les amphétamines, bien connues autrefois des étudiants en période d'examens, et dans les différentes armées pendant la seconde guerre mondiale, étaient classées, dans l'ancienne classification des médicaments, au Tableau C.

Le philosophe et écrivain Michel Onfray relate que Jean-Paul Sartre pouvait engloutir un tube entier de Corydrane® (soit un mélange de 10 grammes d'aspirine et de 144 milligrammes d'amphétamine), dilué dans du whisky, et avec du tabac pour faire passer le tout (27). Mythe de l'écrivain, ou réalité, toujours est-il que la dose maximale journalière recommandée d'aspirine (3 à 6 g par jour chez l'adulte (28)) était dépassée.

Devant le nombre croissant d'intoxiqués, le Ministère de la Santé Publique fut amené à modifier le classement des amphétamines. Par arrêté du 11 octobre 1967 modifié le 24 avril 1971, elles furent inscrites parmi les « substances non visées par les conventions internationales sur les stupéfiants, mais soumises à la réglementation du Tableau B », sous des conditions différentes selon les dérivés. Le premier résultat de cette nouvelle classification fut que les laboratoires fabricants abandonnèrent l'exploitation de nombreuses spécialités où les amphétamines figuraient comme principe actif (29). Ce fut le cas pour la spécialité Corydrane® dont la commercialisation s'est arrêtée en 1971.

4.1.2 La spécialité Pantopon®

Les comprimés de Pantopon® (Figure 116) sont des préparations à base d'opiacés constitués de l'ensemble des alcaloïdes présents dans l'opium dans leurs proportions naturelles, sous forme chlorhydrate (30). Ces chlorhydrates renferment environ 52% de morphine, 20% de noscapine, 2% de codéine, 2,5% de papavérine... et 9% d'acide chlorhydrique (29).



FIGURE 116 : BOITE DE PANTOPON®

La notice d'utilisation (Figure 117) indique :

- une dose moyenne simple de 2 comprimés soit 10 mg de morphine base ;
- une dose maximale par prise de 60 mg de morphine base ;
- une dose maximale par jour de 100 mg de morphine base.



FIGURE 117 : NOTICE D'UTILISATION DE LA SPECIALITE PANTOPON®

L'historien Jean-Jacques Yvorel évoque les rapports que les hommes du XIX^{ème} siècle entretenaient avec les poisons/médicaments, notamment ceux du système central. Selon lui, ils avaient fondé des espoirs importants dans certaines substances naturelles, et confrontés aux effets secondaires de ces produits, ils ont cru que des produits de même nature, mais isolés de façon synthétique, ne présenteraient pas les mêmes inconvénients. Ainsi pour le Pantopon[®], qui est un « opium complet et épuré de composition invariable et soluble », il ne s'agissait pas comme avec l'héroïne d'inventer une nouvelle molécule mais de reproduire une substance naturelle.

On attribua pendant longtemps au Pantopon[®] une grande efficacité assortie d'une totale innocuité. En 1911, le docteur Trotain affirmait que le Pantopon[®] « *est moins toxique que l'opium, et beaucoup moins que la morphine, qu'il est mieux toléré et qu'il n'y a pas d'accoutumance* ». A la même époque, le docteur Morel Lavallée, déçu par l'héroïne, proposa d'utiliser le Pantopon[®] pour traiter les morphinomanes.

En 1943 aux Etats-Unis, on trouvait dans la revue « *American Journal of Surgery* », une publicité pour le Pantopon[®] (Figure 118) expliquant que l'utilisation de cette spécialité réduisait les risques d'effets indésirables si souvent rencontrés avec la morphine seule et que les plus éminents médecins et chirurgiens l'avaient adopté.



FIGURE 118 : PUBLICITE ISSUE DE LA REVUE « AMERICAN JOURNAL OF SURGERY », JUIN 1943

Le Pantopon® disparut de la Pharmacopée française en 1923, non sans avoir généré quelques cas de pantopomanie (31), et pourtant cette spécialité est toujours vendue dans un petit nombre de pays, ce qui en fait la production la plus longue des laboratoires Roche.

4.1.3 La spécialité Métaspirine®

« L'aspirine simple, c'est bien ; l'aspirine composée, c'est mieux ! »

(Slogan publicitaire des années 1940-50)

Paul Métadier, maire de Royan à la fin des années 1930 et pharmacien, mit au point la Métaspirine® (Figure 119), toujours commercialisée.



FIGURE 119 : BOITE DE METASPIRINE®

A son époque, la Métaspirine® était indiquée dans les rhumatismes, les névralgies, les migraines, la grippe, la fièvre et les courbatures. Le *Livre Blanc-formulaire médical* de 1945 mentionnait une activation du fonctionnement cardiaque, une augmentation de la tension, un abaissement de la température et une décongestion du système nerveux. De nos jours, cette spécialité est simplement utilisée comme antalgique et antipyrétique.

La composition n'a pas changé, il s'agit toujours d'un mélange de :

- 25 mg de caféine base ;
- et 475 mg d'acide acétylsalicylique par comprimé.

La **caféine** ou 1,3,7-triméthylxanthine (Figure 120), a été isolée en 1820. Elle est présente dans les graines des caféiers (1-2 %), dans celles des kolatiers (1-3 %) dans les feuilles du théier (2-4 %) ainsi que dans la feuille du maté et dans la graine du guarana (32).

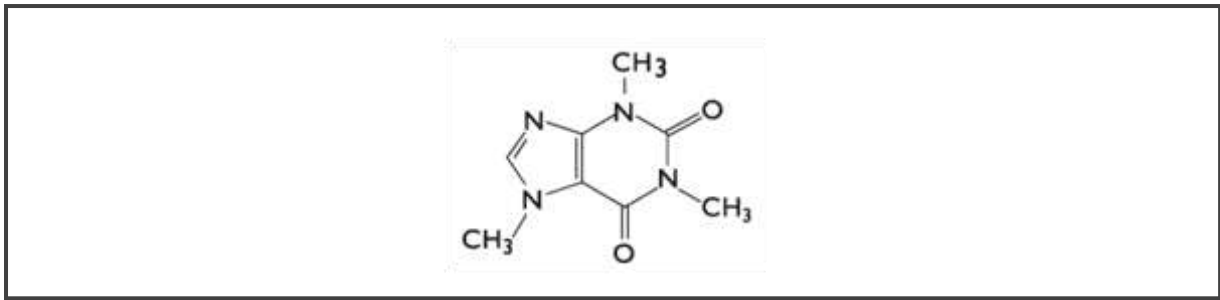


FIGURE 120 : STRUCTURE CHIMIQUE DE LA CAFEINE

La caféine agit principalement au niveau du système nerveux central (stimule l'état d'éveil, diminue la sensation de fatigue, stimule le centre respiratoire bulbaire) et du système cardiovasculaire (action inotrope positive, tachycardie, augmentation du débit cardiaque). Cette molécule entre dans la formulation de nombreuses spécialités : pour la majorité, il s'agit d'associations avec l'acide acétylsalicylique, l'acide ascorbique, la codéine, le paracétamol et la quinine, pour le traitement symptomatique des affections douloureuses et/ou fébriles.

L'autre principe actif de la Métaspirine® est l'**acide acétylsalicylique**, plus connu sous le nom d'aspirine.

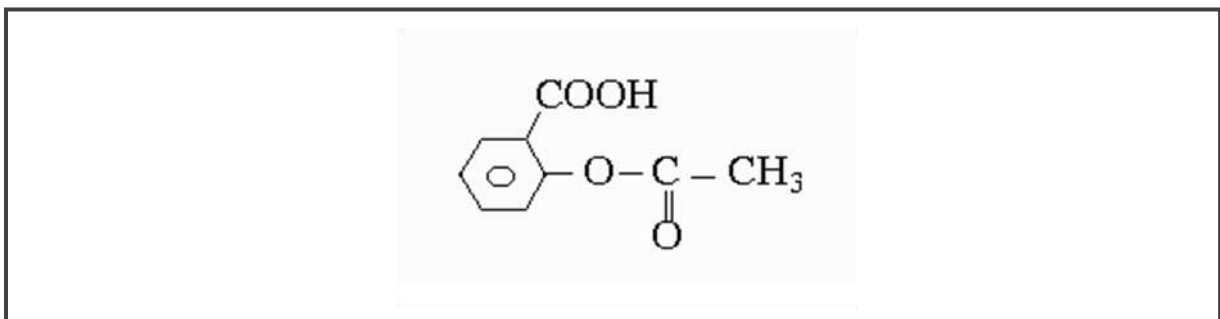


FIGURE 121 : FORMULE CHIMIQUE DE L'ACIDE ACETYSALICYLIQUE

L'histoire de cette molécule est tout à fait intéressante. Au troisième millénaire avant Jésus-Christ, des ordonnances rédigées sur des tablettes d'argile en Mésopotamie, mentionnaient déjà des remèdes à base de saule pour soigner les maux de tête. Plus tard, Hippocrate prescrivit, lui aussi, des fumigations utérines de feuilles de saule pour soulager les douleurs de l'accouchement et des tisanes de l'écorce de cet arbre pour traiter les rhumatismes ou faire baisser la fièvre. En 1828, à Munich, Johann Buchner extrayait de l'écorce de saule une substance sous la forme de cristaux jaunes en forme d'aiguilles, au goût amer : il lui donna le nom de salicine. Un an plus tard, en 1829, le pharmacien français François-Joseph Leroux

améliora le procédé et déclara à l'Académie des Sciences que la salicine guérissait les fièvres. L'efficacité des salicylés (acide salicylique et son sel de sodium) fut donc reconnue. S'il était mieux toléré que la forme acide (issue de la salicine), le salicylate de sodium restait très mal supporté par l'estomac des malades, dont un certain Hoffmann, atteint de douleurs rhumatismales. Ce fut son fils Félix, un chercheur Allemand, qui synthétisa en 1897 un acide acétylsalicylique pur et stable, efficace contre les douleurs et bien toléré par l'estomac. En l'absence de législation sur les médicaments, c'est sans expérience préalable chez l'animal et sans le moindre essai clinique chez l'homme qu'Hoffmann fit profiter son père de sa découverte ! Un siècle plus tard, monsieur Hoffmann n'aurait peut-être pas pu bénéficier de cette découverte. À cause de sa toxicité digestive et surtout de ses effets tératogènes chez le rat, l'Autorisation de Mise sur le Marché serait peut-être aujourd'hui refusée à l'aspirine ! Quant à ce nom d'« aspirine », il est dû à Heinrich Dreser, directeur du Laboratoire des essais pharmacologiques de la firme Bayer, qui trouvait que le nom d'acide acétylsalicylique était trop difficile à prononcer et trop proche de celui de l'acide salicylique, son précurseur. Il proposa alors le nom d'Aspirin® : « a » pour acétyl et « spir » pour *Spirea*, du nom latin de la reine des prés, la désinence « in » étant fréquemment utilisée en pharmacie et en chimie (33).

Pour la spécialité actuelle, le *Vidal* indique une posologie de 1 à 2 comprimés par prise, sans dépasser 6 par jour. Dans les années 1940, sur les boîtes de Métaspirine®, était proposé comme schéma thérapeutique « 1, 2, 4 et même 6 comprimés par jour selon l'avis du pharmacien ou la prescription du médecin ». Il était conseillé de prendre les comprimés avec un peu d'eau, sucrée si l'on voulait, et « si possible avec un peu de jus de citron » ce qui permettait de masquer le goût amer de l'acide acétylsalicylique. On peut néanmoins ajouter une autre explication : la caféine est une base faible qui est facilement soluble dans les acides concentrés !

Sur la face principale de la boîte, on peut lire la mention : « *aspirine caféinée, action plus sûre et plus rapide que l'aspirine seule* ». Deux affiches de l'époque illustrent cette affirmation (Figure 122).



FIGURE 122 : AFFICHES PUBLICITAIRES POUR LA SPECIALITE METASPIRINE®

Pourtant les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) actuels (34) mentionnent plusieurs contre-indications en fonction de différents terrains (Tableau II).

<u>Terrain</u>	<u>Contre-indication</u>
Terrain n°1	Hypersensibilité aux salicylés, aux AINS, à l'aspirine, à la caféine → Contre-indication absolue.
Terrain n°2	Ulcère gastroduodéal en évolution → Contre-indication absolue.
Terrain n°3	Trouble hémorragique avec trouble de l'hémostase → Contre-indication absolue par lésions susceptibles de saigner.
Terrain n°4	Enfant de moins de 15 ans → Contre-indication relative. En raison de sa teneur en caféine, la Méta spirine ® est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 15 ans.
Terrain n°5	Grossesse 3 ^{ème} trimestre → Contre-indication absolue. Au cours du troisième trimestre, l'acide acétylsalicylique, comme tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines, peut exposer le fœtus à une toxicité cardio-pulmonaire (hypertension pulmonaire avec fermeture prématurée du canal artériel) et rénale, et en fin de grossesse, la mère et l'enfant à un allongement du temps de saignement.

TABEAU II : CONTRE-INDICATIONS PRINCIPALES DE LA METASPIRINE®

Ce sont toutes ces contre-indications qui vont à l'encontre de la mention « *plus sûre* » dont le laboratoire qualifiait sa spécialité.

4.1.4 La spécialité Cachet Genneau®

« *Rapidement un tout petit cachet !* »

Les cachets Genneau® (Figure 123) calmaient autrefois les migraines, les névralgies et les douleurs. Les indications principales de cette spécialité étaient les rages de dents, les crises de rhumatismes, la grippe et les douleurs mensuelles.



FIGURE 123 : BOITE DE CACHETS GENNEAU®

Un cachet est formé de deux feuilles de pain azyme découpées selon une forme ronde ou ovale, plates sur leurs bords et concaves dans la partie destinée à recevoir des médicaments solides pulvérulents pour en faciliter l'absorption et en dissimuler le goût (29). C'est Stanislas Limousin qui eut l'idée, en 1843, de souder par leur circonférence les deux feuilles. Auparavant, les poudres médicamenteuses étaient administrées après avoir été enveloppées dans une feuille de pain azyme, mais cette méthode s'avéra peu sûre. Les cachets, abandonnés aujourd'hui, connurent leurs heures de gloire dans la seconde moitié du XIXème siècle.

La composition des cachets Genneau® est donnée dans le Tableau III.

<u>Principes actifs</u>	<u>Quantité en grammes</u>
Caféine	0,03
Acétanilide	0,15
Phénacétine	<i>Quantité inconnue</i>
Pyramidon	0,2
Bicarbonate de soude	0,15

TABLEAU III : FORMULE DES CACHETS GENNEAU®

Deux molécules sont tout à fait intéressantes dans cette composition. Il s'agit de l'**acétanilide** et de la **phénacétine**, qui furent très utilisées comme antalgiques jusqu'à se révéler être des molécules dotées d'effets secondaires graves.

En 1886 à Strasbourg, deux médecins, Cahn et Hepp, étudiaient l'effet du naphthalène sur les parasitoses intestinales. A court de produit pour leurs expériences, ils décidèrent de se ravitailler auprès d'un pharmacien de Strasbourg qui leur donna par erreur de l'acétanilide à la place du naphthalène. En reprenant leurs études, il s'avéra que le produit n'était doté d'aucune activité antiparasitaire. Ils s'en étonnèrent, testèrent ce nouveau produit et découvrirent les puissantes propriétés antipyrétiques de celui-ci.

C'est donc grâce à une erreur providentielle que les propriétés de l'acétanilide contre la fièvre furent découvertes ; ses propriétés antalgiques seront découvertes un peu plus tard. L'acétanilide est ainsi l'ancêtre du paracétamol et de la phénacétine.

A la fin des années 1880, l'industrie des colorants générait un déchet, le paranitrophénol, une molécule de structure chimique assez similaire à celle de l'acétanilide et disponible à bas prix. Carl Duisberg, responsable de la recherche chez Bayer trouva une exploitation intéressante pour le paranitrophénol et Oscar Hinsberg eut l'idée de le transformer en acétophénétidine. Cette opération avait, à la base, un but purement commercial, mais des tests montrèrent que cette molécule était plus puissante que l'acétanilide. Duisberg lui donna le nom de phénacétine (30).

En 1893, un médecin allemand, J. Von Mering, compara les propriétés antalgiques et antipyrétiques du paracétamol à celle de la phénacétine ainsi que leurs toxicités respectives. Malheureusement, faute d'« essais cliniques » (qui n'existaient pas alors), Von Mering se

trompa : il acquit la conviction que le paracétamol était beaucoup plus néphrotoxique que la phénacétine. Cette erreur provoqua de nombreuses insuffisances rénales, entre autres chez les horlogers du Jura suisse dans les années 1950. Sur ce cas précis, les médecins s'interrogèrent jusqu'à ce que l'on découvre que ces malheureux horlogers consommaient allègrement de la phénacétine. Pourquoi ? Parce que le métier d'horloger est un métier de précision qui exige d'être attentif et méticuleux, d'où maux de tête et... prises répétées de phénacétine (35).

La phénacétine, jugée toxique pour le rein, fut retirée du marché, tant elle induisit d'insuffisances rénales chroniques, qui auraient été évitées sans cette erreur de jugement initiale. Mais les essais cliniques, qui permettent de nos jours d'évaluer un produit en termes de bénéfice/risque, n'existaient pas au XIX^{ème} siècle.

Quant à l'acétanilide, en 1948, B. Brodie et J. Axelrod publièrent une étude qui démontrait qu'elle était dégradée dans l'organisme en N-acetyl p-aminophenol, et que seul ce métabolite était actif contre la douleur. Ils démontrèrent également que l'administration d'acétanilide était responsable de la formation de méthémoglobine (30). Des doses élevées d'acétanilide provoquent de la cyanose, des troubles circulatoires et respiratoires, l'abolition de la sensibilité et de la motilité volontaire (29).

L'acétanilide et la phénacétine ne sont plus utilisées en France depuis 1994. On peut cependant les retrouver dans certaines spécialités étrangères et de nos jours la phénacétine est utilisée par les trafiquants de drogue comme agent de coupage de la cocaïne.

4.1.5 La spécialité cachets Kalmine®

« Le meilleur cachet antidouleur »
(Slogan d'une affiche publicitaire des années 1940)

Les cachets Kalmine® ont été lancés un peu avant la 1^{ère} guerre mondiale et furent très populaires en France (Figure 124).



FIGURE 124 : BOITE DE CACHETS KALMINE®

La composition de ces cachets est présentée Tableau IV.

<u>Principes actifs</u>	<u>Composition en milligrammes</u>
Amidopyrine	250
Phénacétine	100
Caféine	30
Quinquina	50
Guarana	10

TABLEAU IV : FORMULE DES CACHETS KALMINE®

Ils étaient utilisés contre la douleur, les malaises, la fatigue, la fièvre et l'insomnie.

On est surpris par une certaine incohérence puisque d'après les mentions portées sur la boîte, ce médicament soignerait à la fois la fatigue et l'insomnie ! Concernant la fatigue, cela reste cohérent puisque la caféine, le quinquina et le guarana sont des stimulants du système nerveux central. Pour le traitement de l'insomnie, aucun principe actif ne correspond à cette indication.

Comme dans les cachets Genneau®, on retrouve la **phénacétine** utilisée pour ses propriétés antithermique et analgésique. Il est toutefois important de rappeler la néphrotoxicité de ce principe actif. Cette molécule est associée à la **caféine** pour une activité antigrippale.

Lorsque l'on ouvre la boîte, on peut découvrir un avis d'utilisation sur la face interne de celle-ci (Figure 125).



FIGURE 125 : INTERIEUR D'UNE BOITE DE CACHETS KALMINE®

Il y est expliqué qu'il est important d'exiger les cachets Kalmine®, car il existait à la même époque des « *médicaments ressemblant* ». Ces imitations, selon le laboratoire, étaient « *à base de produits chimiques et de sels dont le résultat est médiocre et quelquefois dangereux par leur action sur les reins et l'estomac* ». Cette mention prête à sourire lorsque l'on sait que les cachets Kalmine® eux-mêmes étaient fortement hépatotoxiques et provoquèrent de nombreuses insuffisances rénales !

L'**amidopyrine**, appelée également pyramidon, est un autre antalgique et antipyrétique. On l'obtient à partir de l'antipyrine (Figure 126).

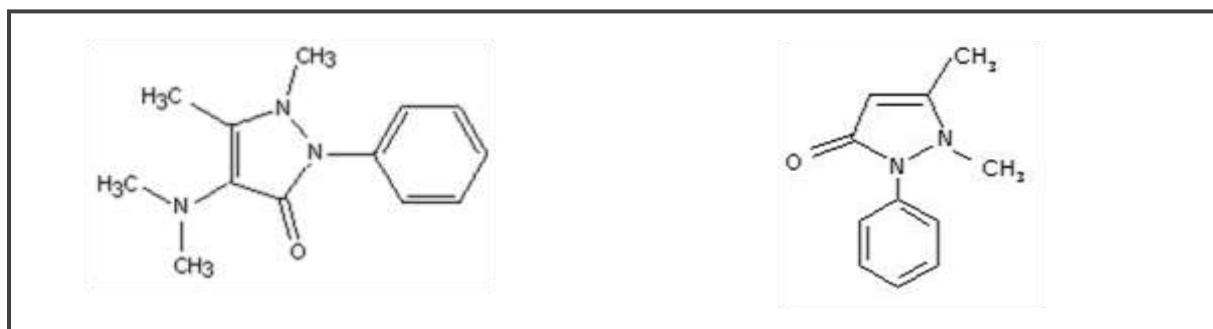


FIGURE 126 : STRUCTURES CHIMIQUES DE L'AMIDOPYRINE ET DE L'ANTIPYRINE

L'amidopyrine agit sensiblement comme l'antipyrine mais à doses moindres : son action antipyrétique serait 2 ou 3 fois plus intense. Si l'amidopyrine est un très bon médicament de la douleur, elle présente l'inconvénient de causer, de façon rare, mais indiscutable, des agranulocytoses qui peuvent être très graves et mêmes mortelles.

Un avantage cité par le laboratoire était que les cachets faisaient preuve d'une « *tolérance*

parfaite pour les estomacs les plus délicats ». Etonnant quand on sait que l'amidopyrine entraîne des troubles digestifs, ou encore des nausées, vomissements, douleurs abdominales et ulcères gastriques en cas de surdosage (36) ! C'est pourquoi l'inscription indiquant que « *Le bon fonctionnement de l'estomac est chose trop précieuse pour se prêter à des expériences qui peuvent être nuisibles* » paraît peu appropriée pour cette spécialité. Par la mention « *produit tellement inoffensif qu'il n'y a pas de crainte d'abus* », le laboratoire s'avancé beaucoup en vantant la sécurité de ce médicament. On peut noter le peu de modestie de ces propos !

On appelle **quinquina** les écorces fournies par diverses espèces du genre *Cinchona*, de la famille des Rubiacées. C'est en observant des mineurs indiens, frissonnants après avoir été exposés au froid et à l'humidité, consommer de la poudre d'écorce macérée dans l'eau que les missionnaires jésuites eurent l'idée, au début du XVII^{ème} siècle, d'utiliser cette poudre pour traiter les fièvres. Elle aurait ensuite guéri, selon la légende, la femme du Vice-roi du Pérou, la comtesse de Chinchon. En 1742, Linné lui dédia, en oubliant malencontreusement le « h », le genre *Cinchona* (32). Il existe une quarantaine d'espèces, dont les principales sont le quinquina rouge, le quinquina gris et le quinquina jaune. Les alcaloïdes principaux des quinquinas sont la cinchonine et son isomère la cinchonidine, la quinine et son isomère la quinidine. Au total, une trentaine d'alcaloïdes ont été isolés de l'écorce des quinquinas. La quinine n'est en fait que faiblement antipyrétique et analgésique, c'est pourquoi les formes galéniques de quinquina ne connaissent plus qu'un emploi sporadique, et l'utilisation du quinquina se fait principalement en homéopathie (*China*). On retrouve dans la spécialité Kalmine® l'association du quinquina avec un autre composé actif, la caféine pour permettre le traitement symptomatique des affections fébriles et/ou douloureuses.

Quant au **guarana** ou *Paullinia cupana*, il s'agit d'un arbuste originaire du Brésil de la famille des Sapindacées. Ce sont les graines qui sont utilisées, pour leur richesse en caféine, en théobromine et en théophylline, qui en font un stimulant du système nerveux central.

4.1.6 La spécialité des cachets du Dr Faivre®

Ces cachets (Figure 127) furent introduits en 1897, comme antalgiques et étaient produits par la pharmacie Basset à Tassin-lès-Lyon.



FIGURE 127 : BOITE DE CACHETS DU DOCTEUR FAIVRE®

Leur composition est donnée dans le Tableau V.

<u>Principes actifs</u>	<u>Composition en milligrammes</u>
Oxycaféinate de quinine	150
Pyramidon	150
Phénacétine	250
Carbonate de magnésie	100

TABEAU V : FORMULE DES CACHETS DU DOCTEUR FAIVRE®

Ces cachets étaient proposés pour soigner les névralgies, les migraines, les maux de dents, la fièvre, les rhumatismes, et la grippe.

On trouve ici une combinaison de caféine et de quinine que le producteur appelait oxyquinothéine, et dont l'inscription est bien mise en évidence sur la boîte au-dessous du nom de « *Docteur Faivre* ».

L'un des principes actifs est le pyramidon, ou amidopyrine, étudié précédemment dans les cachets Kalmine®. Ce principe actif entraîne des troubles digestifs, ce qui n'est pas en accord avec la mention inscrite sur le dessus de la boîte indiquant que ces cachets agissent « *sans fatiguer l'estomac* ».

La production de ce médicament fut par la suite transférée à la firme Profer de Genève, puis à Unilabo à Paris. Ce produit n'existe plus actuellement.

4.1.7 La spécialité Veganine®

Jolie surprise que de retrouver dans un vieil ordonnancier des années 1930, une ordonnance (Figure 128) datée du 23 septembre 1939 écrite de la main du docteur Cheyrou-Lagrèze qui exerçait à Saint-Claud (Charente) à cette époque ! En plus d'une préparation magistrale, il est prescrit au patient concerné par cette ordonnance des comprimés de Véganine®.

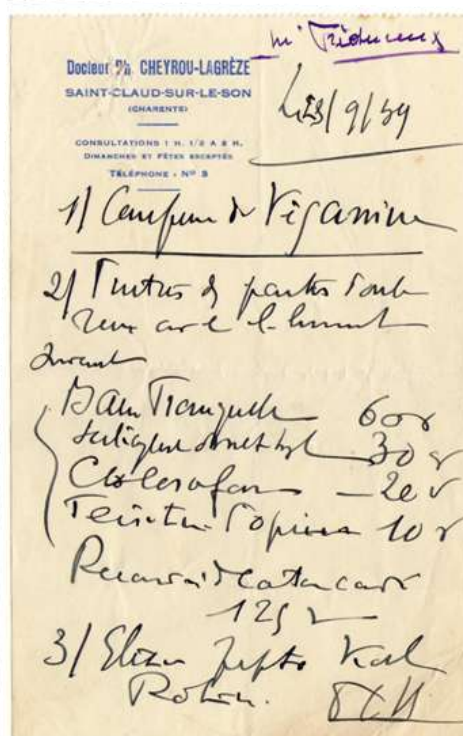


FIGURE 128 : ORDONNANCE DATANT DU 23 SEPTEMBRE 1939

Commercialisée tout d'abord outre-Rhin sous le nom de Gélonida Antineuralgica, la spécialité Véganine® (Figure 129) arriva en France en 1930 et fut le produit-phare des laboratoires Substancia. C'est la filiale espagnole de ce laboratoire qui baptisa cet antalgique Véganine® du nom de l'étoile Véga (14).



FIGURE 129 : ANCIENNE BOITE DE VEGANINE®

La formule associait de la **codéine** (0,01 g), de l'**acide acétylsalicylique** (0,25 g) et de la **phénacétine** (0,25 g), et c'est la synergie de ces substances qui lui donnait cette puissance antalgique.

Voici ce que pouvait lire les pharmaciens dans *Le Livre Blanc*-formulaire médical de 1945 :
« *La Véganine, composée d'après les nouvelles théories de l'association médicamenteuse, possède tous les avantages de chacun de ses composants, sans en avoir les inconvénients isolés : sédatif puissant par la codéine, analgésique par l'acide acétylsalicylique, analgésique et antithermique par la phénacétine, la Véganine constitue un excellent agent thérapeutique à utiliser dans les maladies par refroidissement, courbatures fébriles, grippe et sa toux réflexe, rhumatismes, névralgies, céphalées, douleurs dentaires, dysménorrhée, névrites, sciatique, lumbago ; très efficace également en neurologie (états anxieux) et en cancérologie. »*

Des millions de messages publicitaires furent diffusés dans la presse et sous forme de dépliants, tous consacrés à la grippe, la migraine, les douleurs dentaires et rhumatismales, et illustrés par des scènes d'hiver et des malades avec chacun leurs algies spécifiques (Figure 130). Tous ces messages promotionnels firent de la Véganine® une véritable réussite commerciale (14).



FIGURE 130 : AFFICHES PUBLICITAIRES POUR LA SPECIALITE VEGANINE® (14)

4.2 Spécialités « contre la constipation »

4.2.1 La spécialité Vulcase®

Cette spécialité est commercialisée depuis 1921. L'étiquette de cette ancienne boîte de comprimés Vulcase® (Figure 131) indique que ce médicament était utilisé dans les dermatoses, l'arthritisme, les affections du foie et de l'intestin, et dans la constipation. On peut également lire sur cette étiquette qu'il s'agit d'un « *laxatif cholagogue au soufre organique assimilable* ».



FIGURE 131 : BOITE DE COMPRIMES VULCASE® ET LEUR COMPOSITION

Cette spécialité existe toujours, classée selon l'OMS comme « *laxatif stimulant en association avec des alcaloïdes de belladone* » (34).

La comparaison à deux époques différentes de la composition médicamenteuse des comprimés Vulcase® montre que l'un des principes actifs fut remplacé par un autre (Tableau VI).

<u>Ancienne formule</u>	<u>Formule actuelle</u>
Soufre 37mg	Soufre lavé 37mg
Extrait biliaire 38mg	Bile extrait 38mg
Belladone 10mg	Belladone 10mg
Aloès pulvérisé 38mg	Aloès poudre 45mg
Calomel 8mg	Régliste poudre 9mg

TABEAU VI : COMPOSITION POUR UN COMPRIME DE VULCASE®

C'est le **calomel** qui ne fait plus partie de la composition actuelle du médicament. Egalement appelé chlorure mercureux par volatilisation (car il est obtenu par condensation brusque de la vapeur de chlorure mercureux (29)) ce produit était classé dans l'ancien tableau C (produits dangereux). A doses massives (30 à 50 mg), le calomel agit comme purgatif doux en augmentant le péristaltisme intestinal et est en même temps antiseptique cholagogue. La quantité de calomel dans un comprimé de Vulcase® (8mg) est inférieure à la dose purgative du calomel seul, puisque d'autres principes actifs aux propriétés laxatives lui sont associés. La dose maximale pour 24 heures est de 500 mg, donc celle-ci n'est pas dépassée si le

patient respecte la posologie maximale indiquée sur la boîte (4 comprimés par jour).

Sur la formule actuelle, le calomel a été remplacé par de la poudre de réglisse, aux propriétés laxatives.

En pharmacie, on emploie le **soufre** sous trois états différents : le soufre en canon, qui provient de la purification du soufre brut, le soufre précipité, et le soufre sublimé ou fleur de soufre. A cause de sa teneur, cependant faible, en SO_2 ou SO_3 , la fleur de soufre est impropre aux usages internes ; il faut la laver (29). Une fois purifiée, elle est désignée sous le nom de soufre lavé.

Le soufre lavé est un laxatif doux aux doses de 5 à 15 g. Dans la formule de Vulcase®, il est employé en quantités inférieures puisqu'il est associé à d'autres principes actifs eux aussi laxatifs.

L'**extrait de bile** purifié et desséché correspond à de la bile de bœuf, et est utilisé pour ses propriétés laxatives et cholagogues. On parle ici d'opothérapie, puisqu'il s'agit d'un liquide organique sécrété par un organe du corps humain (le foie) et employé à des fins thérapeutiques.

La **belladone** (*Atropa belladonna*) est une plante de la famille des Solanacées. La teneur en alcaloïdes totaux de la feuille est de l'ordre de 0,3 %. L'hyoscyamine est largement majoritaire (90 %), mais on retrouve de faibles quantités de scopolamine (2 %) (32). Rappelons que l'hyoscyamine est l'isomère lévogyre de l'atropine. Les formes galéniques de la belladone entrent dans diverses associations dont le nombre s'est considérablement restreint au fil des années, puisqu'un mauvais rapport bénéfices/risques a incité la plupart des fabricants à supprimer la belladone de leurs spécialités. Son association à l'aloès trouve sa justification dans son action spasmolytique qui atténue les effets des anthracénosides (contenus dans l'aloès) sur le péristaltisme.

Il existe plusieurs espèces d'**aloès** (famille des Liliacées), desquelles on extrait un suc et un gel. Le suc provient des feuilles de diverses espèces. Son action est purgative, en agissant principalement sur le gros intestin. Il est aussi cholagogue. Prendre 4 comprimés de Vulcase® par jour (soit 152 mg de poudre d'aloès) permet de respecter la dose maximale d'aloès puisque celle-ci est de 1000 mg par 24 heures pour un adulte. On peut noter que la quantité d'aloès poudre a augmenté au cours des années de commercialisation.

Le calomel ne fait plus partie de la composition des comprimés Vulcase®. A la place, on trouve de la **poudre de réglisse**. Cette plante (*Glycyrrhiza glabra*) de la famille des Fabacées, est utilisée depuis l'Antiquité pour atténuer les désagréments des laxatifs. Elle est, par exemple, souvent présente dans les tisanes à visée laxative, où elle est présentée comme antispasmodique (32).

4.2.2 La spécialité grains d'Evian®

On peut comparer deux boîtes de ce médicament, présentant quelques différences puisqu'elles ne datent pas de la même époque. L'évolution de la législation a obligé les laboratoires à adapter les informations mentionnées sur le conditionnement.

La boîte la plus ancienne est polychrome, en fer et en forme de disque (Figure 132). Les informations sont très succinctes.



FIGURE 132 : BOITE RONDE DE GRAINS D'EVIAN®

La deuxième boîte est plus récente, bicolore, toujours en fer et de forme rectangulaire (Figure 133).



FIGURE 133 : BOITE RECTANGULAIRE DE GRAINS D'EVIAN®

Les grains d'Evian étaient utilisés pour soigner les problèmes digestifs.

La composition du médicament n'est pas inscrite sur l'ancienne boîte. En revanche on trouve toute la formule médicamenteuse sur la boîte la plus récente (Tableau VII).

<u>Principes actifs</u>	<u>Quantité en grammes</u>
Aloès pulvérisé	0,02
Phénolphtaléine	0,04
Extrait de belladone	0,005
Extrait <i>Rhamnus purshiana</i>	0,02
Extrait <i>Rhamnus frangula</i>	0,02
Extraits biliaires	0,05
Excipients	QSP un grain

TABLEAU VII : FORMULE MEDICAMENTEUSE DES GRAINS D'EVIAN®

La forme pharmaceutique utilisée pour ce médicament est intéressante. Par leur forme sphérique, les grains ressemblent aux pilules, mais ils en diffèrent par la prédominance du sucre et par leur consistance tout à fait solide et cassante. Leur poids est d'environ 100 milligrammes (29).

Les organes-cibles sont notés sur la face externe des deux boîtes. Il s'agit du foie, de l'estomac et de l'intestin.

Sur la boîte la plus ancienne, on lit « *le plus doux des laxatifs* », tandis que sur l'autre boîte, le superlatif « *plus* » a été enlevé pour ne garder que « *laxatif entéropathique doux* ». Le mode d'emploi et les indications ont peu changé. Les grains d'Evian® sont utilisés comme laxatifs, dépuratifs et purgatifs.

Pour l'effet laxatif, la posologie est de « *1 ou 2 grains au début du souper ou au coucher avec une tasse de thé* » transformé par la suite en « *1 ou 2 grains au début du dîner* ». Pour l'effet dépuratif, la mention a toujours été la même : « *1 grain tous les deux jours au petit déjeuner* ».

Pour l'action purgative des grains, « *les 2 grains au souper* » ont été remplacés au fil du temps par « *1 grain le soir* ». La posologie de « *2 grains le lendemain matin à jeun* » quant à elle ne change pas.

Autrefois, les boîtes de médicaments étaient accompagnées d'explications formulées avec

des mots simples permettant aux patients de comprendre l'action du médicament. Sur ces deux boîtes, qui datent pourtant d'époques différentes, on peut lire que « *les grains d'Evian chassent la bile, débarrassent l'intestin des toxines et des humeurs ...* » et qu'ils permettent de lutter contre tous les maux causés par la constipation (migraines, hémorroïdes...). On s'étonne alors de l'emploi du mot « *humeur* » ! En médecine, l'humeur est un terme vieilli, utilisé pour évoquer un fluide contenu dans l'organisme. Ce fluide peut être réel comme le sang, la lymphe, la bile ou peut également être supposé réel ou hypothétique comme l'atrabile (liquide froid et sec ; ce fluide présumé dans la médecine antique comme étant la cause de la mélancolie et de l'hypocondrie est hypothétique) (30). De nos jours, le terme humeur est peu utilisé en médecine à l'exception de l'humeur aqueuse contenu dans l'œil.

De nombreuses plantes entrent dans la composition de ce médicament. Trois d'entre elles contiennent des hétérosides anthracéniques : l'**aloès**, la **Cascara sagrada** (*Rhamnus purshiana*) et la **bourdaine** (*Rhamnus frangula*).

Ces laxatifs anthracéniques, considérés comme des laxatifs stimulants, ont la particularité d'être inactifs dans l'intestin grêle et deviennent actifs dans le côlon après hydrolyse par les glucosidases bactériennes.

L'extrait de **belladone** (*Atropa belladonna*), comme vu précédemment, va atténuer les effets des anthracénosides sur le péristaltisme par une action antispasmodique.

La **phénolphtaléine**, quant à elle, génère un effet laxatif par plusieurs mécanismes : augmentation du péristaltisme intestinal, sécrétion d'eau et d'électrolytes au niveau du côlon, résorption du sodium et du glucose par le grêle (36). Il s'agit d'un laxatif stimulant, appelé aussi laxatif irritant. Il faut savoir qu'en France, la phénolphtaléine n'entre plus dans aucune spécialité médicamenteuse depuis 1997.

Par les **extraits biliaires**, on retrouve dans cette formulation le principe de l'opothérapie, qui est une méthode thérapeutique ayant pour but de suppléer à l'absence ou au fonctionnement insuffisant d'une glande à sécrétion interne, en introduisant dans l'organisme des produits de glandes similaires empruntées à un animal. En effet, les extraits biliaires vont permettre de digérer les graisses après leur libération dans l'intestin.

Lors de son arrêt de commercialisation en 1997, la formulation de ce médicament avait quelque peu changé.

On pouvait y lire :

- Aloès : 0,02 g ;
- Belladone : 0,005 g ;
- Bile extrait : 0,03 g ;
- Bourdaine : 0,01 g ;
- Cascara sagrada écorce : 0,01 g.

La phénophtaléine n'entrait déjà plus dans la composition et les quantités d'extrait biliaire, de cascara et de bourdaine avaient été diminuées.

4.2.3 La spécialité Senokot®

La boîte étudiée (Figure 134) est un conditionnement de 200 comprimés, dont la présentation fut supprimée en 1993.



FIGURE 134 : BOITE DE SENOKOT® ET SA FORMULE

Ce médicament existe toujours, mais sous une présentation différente (Figure 135).



FIGURE 135 : CONDITIONNEMENT ACTUEL DE SENOKOT®

Sur l'ancienne boîte (Figure 134), il est inscrit que ce médicament est un « *neuropéristaltique végétal* » indiqué dans :

- la constipation chronique ou occasionnelle ;
- la constipation de la femme enceinte ;
- la constipation post-opératoire.

La formule mentionne qu'il s'agit de « *poudre de follicules de séné privé de ses graines (0,153 g) titrée à 4,6 % de sennosides* ». Cette poudre est obtenue à partir des gousses (improprement appelée follicules) de *Cassia*, de la famille des Césalpiniacées. Elle contient des anthracénosides, dont les sennosides B. L'édition de 1978 de l'*Officine* de Dorvault désigne le séné comme un « *purgatif énergique* » alors que l'on parle actuellement de laxatif stimulant.

Le Senokot est commercialisé depuis 1993 sous un conditionnement de 30 comprimés, qui, compte tenu de l'évolution de l'industrie, se présente sous la forme de plaquettes thermoformées. Cependant, la substance active est issue des folioles de séné, et non pas des gousses. Ceux-ci sont dosés à 152 mg soit 7,3 mg exprimé en sennosides B (34), ce qui correspond à 4,8% de sennosides. On retrouve donc la même proportion que dans l'ancienne formule. Pour le mode d'action, ce médicament modifie les échanges hydroélectrolytiques intestinaux et stimule la motricité colique.

Sur l'ancienne boîte, il est mentionné « *constipation de la femme enceinte* ». Mise en avant à l'époque, cette indication n'est plus d'actualité. Des études chez la femme enceinte n'ont apparemment révélé aucun effet tératogène ou foetotoxique particulier. Mais ces observations ont été effectuées sur un nombre limité de grossesses. Des études complémentaires étant nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse (34), l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte ne doit se

faire que si nécessaire. La mention « *constipation de la femme enceinte* » était trop mise en avant à l'époque quand on sait qu'il n'y avait pas eu d'études faites dans ce type de situation.

4.3 Médicaments relevant de la cardiologie

4.3.1 La spécialité Serpasil®

La boîte (Figure 136) contenait des comprimés dosés à 0,1 mg **d'alcaloïde pur cristallisé de *Rauwolfia***. Les racines de ce petit arbuste originaire des Indes ont été utilisées pendant des siècles aussi bien contre les morsures de serpents que pour faire dormir les enfants et soigner la folie. Il en existe une dizaine de variétés mais seule la racine de *Rauwolfia serpentina* appelée aussi sarpagandha est officinale.

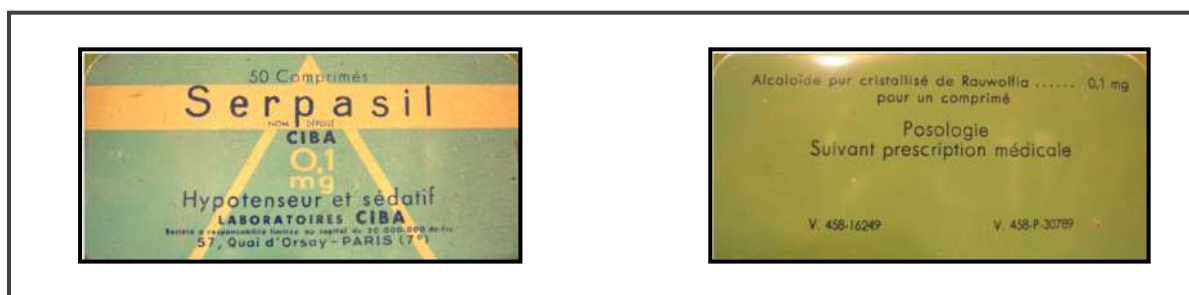


FIGURE 136 : BOITE DE COMPRIMÉS SERPASIL® ET SA COMPOSITION

En 1931, des médecins indiens se préoccupèrent d'extraire le principe actif des racines du *Rauwolfia*. Ils décrivirent une série d'alcaloïdes comme l'ajmaline et la serpentine et firent l'essai de ces substances en psychiatrie. En 1952, des chimistes Suisses des laboratoires Ciba à Bâle décrivirent un nouvel alcaloïde sédatif extrait de la racine séchée de *Rauwolfia serpentina* : la réserpine (Figure 137). Celle-ci fut alors testée en thérapeutique psychiatrique en Suisse et en Amérique avec des résultats encourageants.

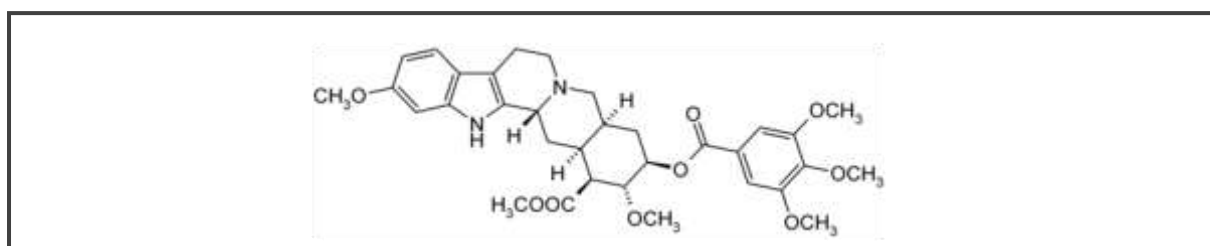


FIGURE 137 : STRUCTURE CHIMIQUE DE LA RESERPINE

Les alcaloïdes totaux de *Rauwolfia* furent utilisés dans la spécialité Sarpagan®, aujourd'hui retiré du marché français. La réserpine pure correspondait à la spécialité Serpasil® (37). Si cette molécule est à l'heure actuelle d'un intérêt plutôt secondaire, elle fut longtemps utilisée pour son action antihypertensive et pour atténuer les manifestations anxieuses souvent importantes (29; 32). En provoquant une déplétion périphérique en catécholamines, cet alcaloïde induit une chute durable du niveau tensionnel et de la fréquence cardiaque. La déplétion en médiateurs au niveau central expliquerait son action sédatrice et neuroleptique. La réserpine fut également utilisée dans les syndromes psychiatriques. Dans sa 20^{ème} édition datant de 1978, *L'officine* de Dorvault indique que son « *action tranquillisante amortit les réactions psychiques aux stimuli nociceptifs et permet de récupérer de nombreux malades en les réincorporant dans le milieu social* ». L'utilisation de la réserpine en dehors du traitement de l'hypertension a été abandonnée à la suite de la mise au point des tranquillisants ainsi qu'en raison de sa lenteur d'action et de ses nombreux effets secondaires. La seule spécialité commercialisée contenant encore de la réserpine est Tensionorme®, dans une association avec un diurétique thiazidique, le bendrofluméthiazide (34; 32).

Les laboratoires Ciba commercialisèrent le Serpasil® en France jusqu'en 1990 avec pour seule indication l'hypertension (l'AMM ne mentionnait pas l'action sédatrice de cette spécialité, celle-ci ayant été abandonnée) (34). Le principe actif était alors dosé à 0,25 mg.

4.3.2 La spécialité Anervone®

Cette spécialité utilisée comme régulateur du système nerveux sympathique (Figure 138) se présente sous la forme de dragées. Cette forme pharmaceutique a été inventée par Fermond en 1832. On peut définir les dragées comme des pilules, en général ovales ou aplaties, recouvertes d'une couche compacte et adhérente de sucre (29).



FIGURE 138 : BOITE D'ANERVONE®

Le système nerveux autonome est constitué du système nerveux parasympathique, du système nerveux sympathique et du système nerveux entérique. Le système sympathique est ergotrope, c'est-à-dire qu'il assume la dépense d'énergie. Le système parasympathique est trophotrope, c'est-à-dire animateur des fonctions métaboliques, restauratrices d'énergie.

Le système sympathique intègre différents systèmes qui induiront :

1. Augmentation du métabolisme ;
2. Augmentation du débit cardiaque et de la fonction respiratoire ;
3. Ralentissement de la digestion et de la filtration urinaire ;
4. Redirection des apports sanguins vers les muscles ;
5. Augmentation du glucose sanguin.

Le système parasympathique intègre différents systèmes qui induiront :

1. Diminution du métabolisme ;
2. Diminution du rythme cardiaque et respiratoire ;
3. Activation des glandes salivaires et digestives ;
4. Augmentation des apports sanguins aux organes digestifs et urinaires ;
5. Activation de la motilité gastrointestinale et vésicale.

De nombreux organes tels que le cœur, les muscles lisses intestinaux et la vessie possèdent une double innervation le but étant de conserver l'homéostasie face à toute modification interne ou externe. Un médicament régulateur du système nerveux sympathique, comme l'Anervone® va donc rendre le système sympathique quiescent afin de tendre aux propriétés du système parasympathique.

La composition de cette spécialité est donnée Tableau VIII.

<u>Principes actifs</u>	<u>Quantité en grammes</u>
Extrait mou de muguet	0,02
Extrait mou de crataegus	0,08
Extrait de thymus	0,0005
Poudre d'hyosciamus	0,02
Extrait mou de saule blanc	0,08
Phénacétine	0,05

TABLEAU VIII : COMPOSITION DE LA SPECIALITE ANERVONE®

Le **muguet** (*Convallaria majalis*) est une petite plante herbacée riche en hétérosides cardiotoniques. Son action tonocardiaque est caractérisée par le ralentissement, le renforcement et la régularisation des battements cardiaques (38).

Les **aubépines** utilisées à des fins pharmacologiques sont les espèces *Crataegus monogyna* et *Crataegus laevigata*. Ces plantes sont réputées actives sur le myocarde et cette activité pourrait résulter d'une synergie impliquant plusieurs composants de la drogue, principalement les proanthocyanidols. Les études expérimentales publiées mettent en évidence les effets positifs des extraits de cette drogue sur la contractilité et le débit myocardique ainsi que son activité hypotensive et sa propension à diminuer les résistances vasculaires périphériques. La drogue n'est pas toxique en aigu. On ne lui connaît ni effets secondaires majeurs, ni interactions médicamenteuses, ni contre-indications.

Selon la Pharmacopée européenne, la poudre de **jusquiame** contient entre 0,05 et 0,07 % d'alcaloïdes totaux. L'hyoscyamine est majoritaire, mais la composition chimique inclut également la scopolamine. Ces deux alcaloïdes ont une activité parasympatholytique, donc en opposition avec l'effet régulateur du système nerveux sympathique indiqué pour la spécialité Anervone®.

Quant au **thym**, *Thymus vulgaris*, il possède une activité spasmolytique, c'est-à-dire qu'il lève le spasme musculaire d'un organe. Or ce sont les parasympatholytiques qui sont spasmolytiques ! On retrouve de nouveau une action contradictoire par apport à l'action régulatrice du système sympathique annoncée pour ce médicament.

Le **saule blanc** (*Salix alba*) est utilisé pour son écorce riche en composés phénoliques, en flavonoïdes et en salicylates, dont le salicoside, qui après hydrolyse au niveau intestinal,

donne l'alcool salicylique, et à partir duquel on obtient, après oxydation, l'acide salicylique. C'est pourquoi l'écorce de saule est traditionnellement utilisée dans les états fébriles et grippaux et comme antalgique, ainsi que dans le traitement symptomatique des manifestations articulaires douloureuses mineures. Mais ce sont les chatons (noms donnés aux inflorescences du saule et caractéristiques de certains arbres appartenant aux familles des Salicacées et des Fagacées) qui nous intéressent plus particulièrement pour la spécialité Anervone® puisqu'ils confèrent au saule un effet de type sympatholytique. Il est antispasmodique, sédatif, calme les insomnies et les angoisses (39). Les feuilles du saule sont également antispasmodiques.

4.4 La spécialité Eunoctal® dans le traitement de l'insomnie

Les suppositoires d'Eunoctal® (Figure 139) sont à base d'**isoamyléthylmalonylurée** ou amobarbital, un barbiturique dont la propriété principale est d'être hypnogène.



FIGURE 139 : BOÎTE D'EUNOCTAL ET SA FORMULE

Ce médicament, destiné à une thérapeutique infantile, était utilisé pour son effet psycholeptique et hypnotique. Il permettait d'obtenir un sommeil très proche du sommeil physiologique ; le malade pouvait, par exemple, être réveillé par une excitation extérieure, et se rendormir ensuite. De plus, au réveil, il n'y avait pas de sensation désagréable.

La dose usuelle d'amobarbital par voie rectale est de 50 mg par jour chez l'enfant de 3 à 8 ans et de 50 à 100 mg par jour chez l'enfant de 8 à 15 ans. Or sur le côté de cette boîte d'Eunoctal®, on peut lire la mention suivante : « *un suppositoire à renouveler 2 ou 3 fois dans*

la journée si nécessaire », ce qui correspond à une prise quotidienne de 150 mg d'amobarbital. On est donc au-dessus des dernières recommandations (36).

Eunocet[®] a été retiré du marché français. Cependant, ce principe actif est présent en constituant unique dans de nombreuses spécialités étrangères.

4.5 La diurèse et la spécialité Cynurol[®]

Cette spécialité (Figure 140) est définie comme antiurique, diurétique et antiseptique. Elle fût employée dans les cas d'arthritisme, de rhumatisme, de diathèse urique, dans les affections des reins et des voies urinaires et dans les maladies infectieuses.

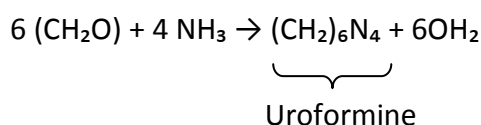
Il s'agit d'un mélange **d'extrait d'artichaut** (*Cynara scolymus*) et d'hexaméthylène tétramine ou **uroformine**.



FIGURE 140 : BOITE DE CYNUROL[®]

Les feuilles et les tiges de l'artichaut sont employées depuis longtemps pour leurs propriétés antirhumatismales. L'artichaut a également des propriétés cholérétiques, laxatives et diurétiques.

L'uroformine est quelquefois diurétique, mais c'est surtout un antiseptique urinaire qui agit en produisant de l'aldéhyde formique lors de son passage à travers le rein. En effet, l'uroformine est obtenue en traitant du formol par de l'ammoniaque. Il y a élévation de température et après évaporation on obtient des cristaux que l'on purifie par recristallisation dans l'alcool. L'équation de la réaction est la suivante :



Au contact des acides, par exemple l'acidité rénale, elle se décompose progressivement avec régénération d'aldéhyde formique (à l'origine de l'antisepsie).

L'uroformine est inoffensive à faibles doses ; des doses élevées (6 à 8 g) peuvent provoquer de l'albuminurie et de l'hématurie avec douleurs vésicales et ténésmes (tensions douloureuses, au niveau de l'anus ou de la vessie, avec sensations de brûlures et envies constantes d'aller à la selle ou d'uriner (30)) (29). Le Dorvault indique que son efficacité comme dissolvant (dans l'organisme) et éliminateur de l'acide urique est très douteuse (29). On retrouve pourtant l'indication « *antiurique* » sur cette boîte de Cynurol®.

4.6 La spécialité Pipérazine Midy® dans le traitement de la goutte

« *Le meilleur solvant de l'acide urique* »

(le Livre Blanc, 1945)

C'est en 1913 qu'est commercialisée la Pipérazine Midy® (Figure 141), un puissant dissolvant de l'acide urique. Préconisée dans le traitement de la goutte, du rhumatisme goutteux, de la lithiase rénale et des coliques néphrétiques, son succès est immédiat. C'est Marcel Midy, l'un des deux frères fondateurs des Laboratoires Midy, qui découvrit l'intérêt des hétérocycles à deux atomes d'azote et qui étudia en particulier le groupe des pirazines parmi lesquelles il retint la diéthylène-diamine ou pipérazine.



FIGURE 141 : BOITE DE PIPÉRAZINE MIDY®

Cette spécialité a pour seul principe actif l'hydrate de pipérazine (Figure 142), à la dose de 3,5 g pour 100 g.

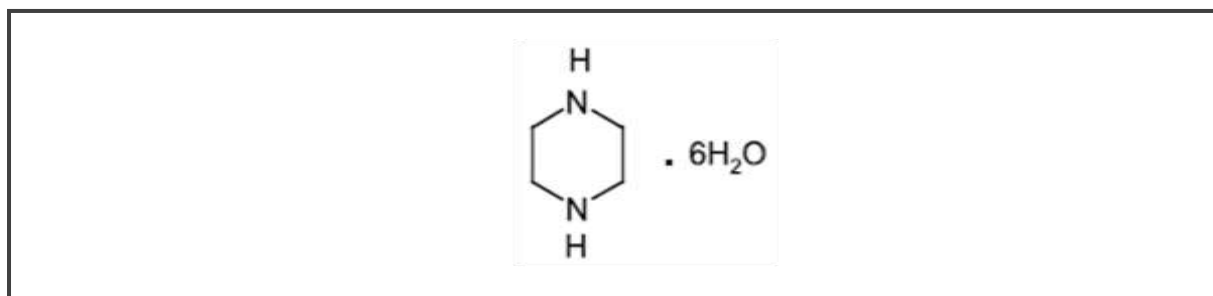


FIGURE 142 : STRUCTURE CHIMIQUE DE LA PIPERAZINE

La pipérazine forme avec l'acide urique un urate qui, à 17°C, est soluble dans 50 parties d'eau (29). C'est pourquoi elle fut préconisée contre la goutte et la gravelle (nom donné autrefois à de petits calculs rénaux). La pipérazine dissout bien l'acide urique *in vitro*, mais elle ne le solubilise pas aussi facilement dans l'organisme. En 1949, fut découverte l'activité antihelminthique de l'hydrate de pipérazine et son utilisation dans le traitement de la goutte fut abandonnée.

4.7 La spécialité Aparoxal® et l'épilepsie

Cette spécialité était utilisée dans le traitement des syndromes comitiaux, c'est-à-dire dans le traitement de l'épilepsie (Figure 143).



FIGURE 143 : BOITE D'APAROXAL®

Sur le côté de la boîte, on trouve la formule de cette spécialité (Tableau IX) suivie d'une posologie de « 2 à 4 cachets par jour ».

<u>Principes actifs</u>	<u>Quantité en milligrammes</u>
Phényléthylmalonylurée	100
Hyoscyamine et Hyoscine bromhydrate	0,10
Atropine	0,25

TABLEAU IX : COMPOSITION DES CACHETS D'APAROXAL®

La **phényléthylmalonylurée** (Figure 144) est plus connue sous le nom de phénobarbital (principe actif du Gardéнал® par exemple).

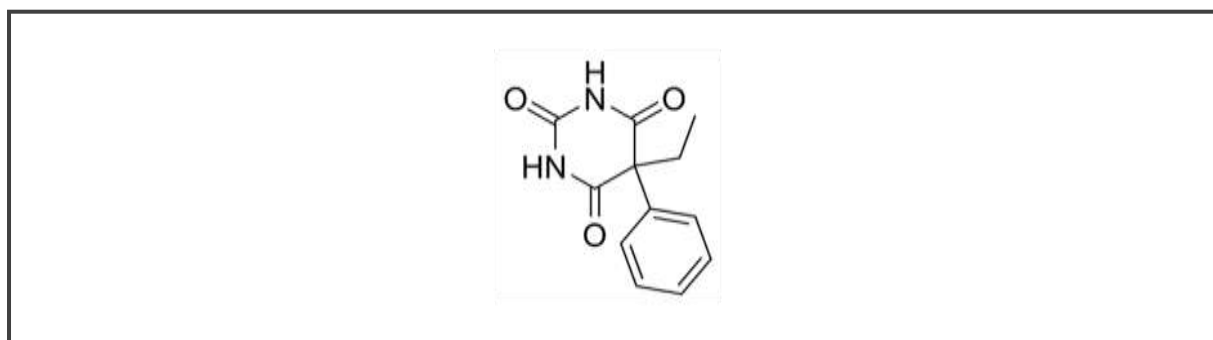


FIGURE 144 : STRUCTURE CHIMIQUE DE LA PHENYLETHYLMALONYLUREE

La première utilisation du phénobarbital comme anticonvulsivant dans l'épilepsie date de 1912. Il agit aussi comme sédatif puissant mais ses principaux inconvénients sont ses nombreux effets indésirables, surtout ceux qui touchent le système nerveux central et affectent les fonctions cognitives, ainsi que son puissant pouvoir d'inducteur enzymatique. L'existence d'alternatives efficaces et mieux tolérées limite aujourd'hui l'utilisation des spécialités à base de phénobarbital. Cette molécule reste très utilisée dans certains pays en voie de développement en raison de son prix faible (40), mais en France sa prescription se limite aux chats et aux chiens.

La **hyoscine** ou scopolamine est un alcaloïde que l'on retrouve dans la plupart des Solanacées. On lui attribuait autrefois la même formule brute ($C_{17}H_{23}NO_3$) qu'à l'atropine et à l'hyoscyamine et c'est parce qu'on la croyait isomère de cette dernière qu'on l'avait appelé hyoscine. La formule $C_{17}H_{21}NO_4$, admise aujourd'hui, en fait un isomère de la cocaïne. Dans la formule de l'Aparoxal®, la hyoscine est utilisée sous forme de bromhydrate. Sa posologie pour une dose et pour un adulte doit être comprise entre 0,1 et 0,5 mg. Ses effets sur le système nerveux central sont nets : action sédatrice, dépressive, hypnotique, amnésiante.

L'*Officine* de Dorvault parlait d'un excellent principe actif « *contre l'excitation des aliénés, le tremblement de la maladie de Parkinson, le tremblement sénile, la chorée, la maladie des tics...* » (29). C'est son action paralysante sur le système nerveux central qui devait être recherchée pour calmer l'épilepsie.

L'**hyoscyamine** est l'alcaloïde principal de la belladone et de la jusquiame, deux Solanacées. A faible doses (<1 mg) le bromhydrate d'hyoscyamine était préconisé « *contre la paralysie agitante et la chorée* ». Elle est de nos jours pratiquement inutilisée, du moins en France, ce qui n'est pas le cas aux Etats-Unis.

L'**atropine** est le composé racémique correspondant à l'hyoscyamine. Ces deux alcaloïdes sont des parasympatholytiques naturels qui s'opposent aux actions de l'acétylcholine et aux effets de l'excitation des nerfs parasympathiques. A doses faibles, elle produit de l'excitation cérébrale chez les sujets normaux, mais est, au contraire, « *sédative du système nerveux chez les excités et notamment chez les épileptiques* » (29).

La somnolence étant l'inconvénient majeur de ce médicament, la notice mentionnait qu'il ne fallait pas s'en inquiéter, qu'elle disparaissait au bout de quelque temps, et que l'on pouvait d'ailleurs prendre du café pour corriger cet inconvénient !

La spécialité Aparoxal® existe toujours mais sa composition a évolué. Seul le phénobarbital est maintenu dans la formule, à la même dose de 100 mg.

5 Conclusion

Traditionnellement en pharmacie, la notion de conditionnement a toujours été liée aux procédures de conservation et de stockage. Et pourtant, ces vestiges de l'officine recèlent de véritables richesses !

Stanislas Limousin, pharmacien du XIX^{ème} siècle, évoquait, à propos des conditionnements de médicaments, « le cachet et l'élégance que les spécialistes français savent donner à leurs boîtes ».

S'ils ne représentent pas à ce jour une véritable valeur marchande ou artistique, les anciens conditionnements pharmaceutiques ne nous en sont pas moins précieux car ils témoignent de l'évolution de toute une profession.

Les boîtes de médicaments ont résisté au temps, mais ont très nettement évolué, car le médicament est devenu un bien de consommation de masse. Autrefois colorées et attrayantes, ces boîtes sont apparues, sous l'effet de la fabrication industrielle, banales et standardisées.

Au-delà de l'aspect esthétique de ces anciens conditionnements, cette étude a permis de découvrir que de nombreux médicaments employés autrefois contenaient des principes actifs dangereux pour la santé.

L'évolution de la science et la législation actuelle permettent maintenant de minimiser ces risques.

On ne peut cependant s'empêcher d'être nostalgique de ces vieilles boîtes, que tout un chacun a un jour adopté pour y cacher ses trésors...

6 Références bibliographiques

1. **Fouassier, Eric.** Pharmaciens de 1ère et de 2ème classe. *www.ordre.pharmacien.fr*. [En ligne] mars 2004.
2. *pifrance*. [En ligne] <http://www.pifrance.com/propriete-intellectuelle.php?item=1>.
3. **Bonah, Christian et Rasmussen, Anne.** *Histoire et médicament aux XIXème et XXème siècles*. Paris : éditions Glyphe, 2005.
4. **Chauveau, Sophie.** *L'invention pharmaceutique : la pharmacie française entre l'état et la société au XXème siècle*. Paris : institut d'édition Sanofi-Synthelabo, 1999.
5. *Collection d'histoire de la pharmacie, de l'apothicaire au pharmacien*. s.l. : Ordre National des Pharmaciens, 1993.
6. **Marx, Patrick.** *Pharmacie d'autrefois, secrets et remèdes*. s.l. : Pharmathèmes, 2005. p. 63.
7. **Chauveau, Sophie.** Les interactions entre l'Etat et l'industrie dans le domaine de l'innovation médicamenteuse au XXème siècle. juin 2002, 39, pp. 55-57.
8. Ordonnance n°59-250 du 4 février 1959 relative à la réforme de la fabrication des produits pharmaceutiques et à diverses modifications du code de la Santé publique. *JO du 8 décembre 1959*.
9. **Argilli, Benjamin.** *Histoire de la législation pharmaceutique et critiques des dérives actuelles*. Montpellier : s.n., 2006. Thèse de Docteur en Pharmacie.
10. UPSA fête ses 70 ans : l'histoire d'une saga contre la douleur. *bmsfrance*. [En ligne] <http://www.bmsfrance.fr/UPSA-fete-70-ans-histoire-saga-contre-douleur.html>.
11. **Blondeau, Alexandre.** *Histoire des laboratoires pharmaceutiques en France et de leurs médicaments : des préparations artisanales aux molécules du XXIè siècle*. Paris : Le Cherche Midi éditeur, 1992-1998. Vol. 1.
12. Les entreprises pharmaceutiques en France (XIXème et XXème siècle). *http://www.shp-asso.org/*. [En ligne] <http://www.shp-asso.org/index.php?PAGE=gobey>.
13. Les entreprises pharmaceutiques en France (XIXème et XXème siècle). *http://www.shp-asso.org/*. [En ligne] <http://www.shp-asso.org/index.php?PAGE=lelong>.

14. **Blondeau, Alexandre.** *Histoire des laboratoires pharmaceutiques en France et de leurs médicaments : des préparations artisanales aux molécules du XXI^e siècle.* Paris : Le Cherche Midi éditeur, 1992-1998. Vol. 3.
15. **Touchelay, Béatrice.** *Taxer les bénéfices de guerre, ou confisquer les produits illicites, deux légitimités distinctes.* Université Paris XII : s.n.
16. **Giron, Didier.** Collection de boîtes de médicaments anciennes. *girondid*. [En ligne]
http://girondid.free.fr/medicaments/content/M_taspirine_tube_large.html.
17. **Auzias, Dominique.** *Florence-Toscane.* s.l. : Le petit futé, 2007. p. 330.
18. **Boussel, P., Bonnemain, H. et Bové, F.J.** *Histoire de la pharmacie et de l'industrie pharmaceutique.* Paris : Edition de la porte verte, 1982. p. 287.
19. **Butcher, David.** *Guide du médecin 7^{ème} édition.* s.l. : AMC, 2006.
20. **Pouchelle, Marie-Christine.** La crise de foie : une affection française ? *Terrain*. 2007, 48, pp. 149-164.
21. *Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales.* [En ligne] 2008. <http://www.cnrtl.fr/>.
22. **Lefebvre, Thierry.** Il y a cent ans : l'homme au marteau. *Revue d'histoire de la pharmacie*. 2006, Vol. LIV, 350, pp. 199-204.
23. **Ducamp, Madeleine.** *La folie des boîtes en fer-les boîtes en fer de pharmacie.* s.l. : Flammarion, 2002. pp. 24-28.
24. *Le théâtre Grec.* [En ligne] http://www.ac-reunion.fr/pedagogie/lettres/TL/Soph_JM/II_Archaiques.pdf.
25. **Andrade, Marie-Odile.** *Pharmacies de toujours.* [éd.] Bonneton. 1979. p. 189.
26. **Bonnemain, Bruno.** Publicités et affiches. [éd.] Société d'Histoire de la Pharmacie.
27. **Onfray, Michel.** Chronique mensuelle. octobre 2005.
28. **Dorosz, Philippe.** *Guide pratique des médicaments.* 24^{ème}. Paris : Maloine, 2004. p. 1875.
29. **Dorvault, François.** *L'officine 20^{ème} édition.* Paris : Editions Vigot, 1978.
30. *Encyclopédie collaborative en ligne, universelle et multilingue.* [En ligne] <http://fr.wikipedia.org>.

31. **Yvarel, Jean-Jacques.** *L'héroïne et le pantopon : deux drogues sans danger ?* [éd.] Presses universitaires de France. 2004. p. 483.
32. **Bruneton, Jean.** *Pharmacognosie : phytochimie, plantes médicinales 3ème édition.* Paris : Tec&Doc, 1999. p. 1120.
33. **Queneau, Patrice.** L'aspirine : elle a marché sur la lune ! *Médecine.* juin 2006, Vol. 2, 6.
34. Banque de données sur le médicament . *Thériaque.* [En ligne]
<http://www.theriaque.org/InfoMedicaments>.
35. **Queneau, Patrice.** La saga du paracétamol. avril 2006, pp. 158-159.
36. *Banque de données automatisées sur les médicaments.* [En ligne] <http://www2.biam2.org/>.
37. **Plouvier, Stéphane.** <http://splou.club.fr/PSYCHO.htm>. [En ligne]
38. **Cohen, Yves et Jacquot, Christian.** *Pharmacologie.* 6ème. s.l. : Masson. p. 487.
39. **Durauffourd, Christian et Lapraz, Jean-Claude.** *Traité de phytothérapie clinique.* s.l. : Masson, 2002. p. 827.
40. **Genton, Pierre et Gélisse, Philippe.** Les médicaments antiépileptiques. *Recherches et perspectives.*
41. **Jean, Michel et Freydier, Marité.** *Dictionnaire des abréviations, sigles, acronymes, symboles en médecine et pharmacie.* 2è édition. s.l. : Emidoc, 1994.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Noms de pharmaciens inscrits sur d'anciens conditionnements pharmaceutiques	6
Figure 2 : Exemple d'une spécialité pharmaceutique, lipolysine [®] , vendue dans le catalogue de 1952 de l'OCP ..	7
Figure 3 : Ancienne boîte d'Uroformine Gobey [®]	8
Figure 4 : Inscription sur une boîte de cachets Santhéose [®]	9
Figure 5 : Diverses boîtes anciennes	12
Figure 6 : Cachets d'Aparoxal [®] dans leur boîte	13
Figure 7 : Intérieur d'une boîte de cachets d'Ovarine [®]	13
Figure 8 : Pochette en carton contenant des comprimés de Métaspirine [®]	13
Figure 9 : Cachets Santhéose caféinée [®] rangés dans leur boîte	14
Figure 10 : Emplacements des ampoules à l'intérieur d'une boîte d'Iodéol [®]	14
Figure 11 : Boîtes de médicaments et leur inscription au LNCM	15
Figure 12 : Numéros de visa d'une boîte de poudre hématoéthroidine, d'une boîte de comprimés Vulcase [®] et d'une boîte de Pastilles Jessel [®]	16
Figure 13 : Bande de garantie autour d'une boîte de médicament	18
Figure 14 : Bande de garantie d'une boîte de sel de Hunt [®]	18
Figure 15 : Boîte de Santhéose caféinée [®] , un diurétique et un tonique, laboratoire La Santhéose	18
Figure 16 : Mention « tenir au sec » sur une boîte de sel de Hunt [®] et sur une boîte de Poudres de Cock [®]	19
Figure 17 : Etiquette indiquant les conditions de conservation du médicament.....	19
Figure 18 : Inscriptions sur une boîte de Diurobil [®]	20
Figure 19 : Logo du laboratoire UPSA	20
Figure 20 : Blason sur une boîte de pâtes et pastilles Florent [®]	21
Figure 21 : Logo du laboratoire La Santhéose	21
Figure 22 : Emblème de l'établissement Chatel-Guyon Miraton	21
Figure 23 : Dessin sur une boîte de collyre Murine [®]	22
Figure 24 : Anciens logos de la Coopération Pharmaceutique Française de Melun	22
Figure 25 : Logo actuel de la Cooper.....	23
Figure 26 : Logo du Laboratoire Toraude.....	23
Figure 27 : Anciens logos des laboratoires Sauba.....	24
Figure 28 : Ancien logo des Etablissements Goy	24

Figure 29 : Logo du laboratoire du Caducée	25
Figure 30 : Initiales de Produits Carrion.....	25
Figure 31 : Initiales de Produits Biologiques Carrion	25
Figure 32 : Lettre « B » sur une boîte de Curatine®	26
Figure 33 : Logo du laboratoire Gobey	26
Figure 34 : Logo du laboratoire Roussel.....	26
Figure 35 : Caducée d'Hermès	27
Figure 36 : Calligraphie sur une boîte de médicament du pharmacien Jean Lelong.....	27
Figure 37 : Signatures du « pharmacien responsable »	28
Figure 38 : Apposition de la signature d'Henri Rogier sur les produits de son laboratoire	29
Figure 39 : Boîte de pâtes pectorales balsamiques portant la signature de leur inventeur	29
Figure 40 : Vieille étiquette figurant autrefois sur les emballages de Liniment Sloan®	30
Figure 41 : Etiquette provenant d'un emballage destiné au sirop rami®	30
Figure 42 : Numéros de lots retrouvés sur une boîte de Pipérazine Midy® et sur une boîte d'Epanal®	31
Figure 43 : Date de péremption sur une boîte de pastilles Solutricine® vitamine C.....	32
Figure 44 : Vignettes d'une boîte de Pantopon® et d'une boîte de Pipérazine®	32
Figure 45 : Vignette d'une boîte de Diurobil®	33
Figure 46 : Vieilles vignettes pharmaceutiques	33
Figure 47 : Timbre du Syndicat de la réglementation.....	34
Figure 48 : Mention « prix obligatoire »	35
Figure 49 : Mention « prix imposé »	35
Figure 50 : Exemples de prix retrouvés sur d'anciens conditionnements pharmaceutiques	36
Figure 51 : Mention « taxes comprises » correspondant à la taxe sur les spécialités.....	36
Figure 52 : Initiales S.N. sur deux anciens conditionnements pharmaceutiques	37
Figure 53 : Etiquette collée sur une boîte La Doucine®, une poudre destinée à l'hygiène médicale des bébés	37
Figure 54 : Exemples de prix suivis de la mention « Taxe d'armement comprise ».....	38
Figure 55 : Etiquette retrouvée sur une ancienne boîte de Métaspirine® (16).....	38
Figure 56 : Boîte de comprimés Valfon®	39
Figure 57 : Boîte de Phytine®, un médicament à base de phosphore, commercialisé par les Laboratoires Ciba.....	39
Figure 58 : Couvercle d'une boîte de sel de Hunt®	40
Figure 59 : Boîte de pastilles du Dr Coudert®	40
Figure 60 : Etiquette Rhumicide® du début du siècle	41

Figure 61 : Boîte d’Uroformine®	41
Figure 62 : Boîte de Phytine®, un médicament à base de phosphore, commercialisé par les Laboratoires Ciba	42
Figure 63 : Boîtes d’ovules Cristal® à la glycérine	42
Figure 64 : Boîte de pastilles Jessel®	42
Figure 65 : Dessin d’une femme prenant une cuillerée d’huile de foie de morue.....	43
Figure 66 : Dessin de femme avalant une pastille Jessel®	43
Figure 67 : Boîte de collyre Murine® et son dessin.....	44
Figure 68 : Dessin figurant sur une boîte américaine de collyre Murine®	44
Figure 69 : Boîte de pansements Dermaplast®	45
Figure 70 : Mention « <i>médicament pour l’usage externe</i> ».....	45
Figure 71 : Boîte Stal-Kosal® et sa représentation de l’estomac	46
Figure 72 : Boîte de Diurobil®	47
Figure 73 : Dessin d’un côlon sur une boîte d’Acolitol®	47
Figure 74 : Boîte de grains anisés de Charbon Tissot® et son dessin des voies digestives.....	48
Figure 75 : Boîte de Muxol®	48
Figure 76 : Dessin de l’arbre trachéo-bronchique sur une boîte de Bronchorectal®	49
Figure 77 : Dessins de bébés sur de vieilles boîtes de produits a usage pédiatrique.....	50
Figure 78 : Dessin figurant sur une boîte de Blédine Jacquemaire®	51
Figure 79 : Exemples d’étiquettes portant la mention « <i>à ne délivrer que sur ordonnance</i> »	51
Figure 80 : Etiquette « ne pas laisser à la portée des enfants »	52
Figure 81 : Mentions invitant le patient à suivre les indications du médecin	53
Figure 82 : Mention « <i>ne pas dépasser la dose prescrite</i> ».....	53
Figure 83 : Inscription sur une boîte de collyre Murine®	53
Figure 84 : Etiquette apposée sur une boîte de Gencivol®	54
Figure 85 : Boîte d’Uroformine Gobey® et sa notice intérieure	55
Figure 86 : Détails de la notice (Uroformine Gobey®)	56
Figure 87 : Intérieur de la boîte d’aproxal® et détails de sa notice	56
Figure 88 : Inscription sur une boîte d’Acolitol® commercialisée durant la Seconde Guerre mondiale.....	57
Figure 89 : Une boîte d’ampoules d’huile éthérée et la liste des prix reçus par le laboratoire	58
Figure 90 : Liste des récompenses obtenues par la maison Trouette-Perret.....	58
Figure 91 : Boîte de Digitaline nativelle®	59
Figure 92 : Boîte de farine Salvy® destinée à l’alimentation rationnelle de la première enfance	60

Figure 93 : Boîte d'uroformine®.....	60
Figure 94 : Placard publicitaire pour un sirop pectoral d'escargots	61
Figure 95 : Commentaire sur une boîte contenant des éponges périodiques	62
Figure 96 : Texte se trouvant sur les étiquettes des boîtes de Poudres de Cock®	65
Figure 97 : Image de l'homme au marteau.....	66
Figure 98 : Représentation de la marque «Poudre de santé de Cock ®» entre 1902 et 1906	66
Figure 99 : Boîtes de Poudres de Cock, de la plus ancienne à la plus récente	67
Figure 100 : Croquis de digitale pourpre sur une boîte de Digitaline Nativelle®	68
Figure 101 : Boîte de pâtes à l'eucalyptus des Etablissements La Spécialité	69
Figure 102 : Boîte de pastilles Fulga® et boîte de pastilles Delos®	69
Figure 103 : Dessin de masque de la Grèce antique sur une boîte de pastilles Euphon®	70
Figure 104 : Boîte de fortifiant Fortifi®	70
Figure 105 : Boîte de comprimés de Lipolysine féminine®	71
Figure 106 : Boîte de Pastilles du Cheminot®	71
Figure 107 : Image représentant le comique Fusier	72
Figure 108 : Boîtes Coqluplaste®	72
Figure 109 : Caricature d'un coq et d'un ver de terre sur les boîtes Coqluplast®	72
Figure 110 : Vieilles publicités pour les Pastilles Valda® (14)	74
Figure 111 : Boîte de cachets Kalmine® et un écriteau faisant la publicité de ce médicament.....	75
Figure 112 : Publicité des Laboratoires du Dr Zizine et les boîtes de médicaments associées	75
Figure 113 : Publicité des Laboratoires Paul Métadier et les boîtes de médicaments associées	76
Figure 114 : Boîte de corydrane®	77
Figure 115 : Structure chimique de l'amphétamine racémique.....	78
Figure 116 : Boîte de Pantopon®	79
Figure 117 : Notice d'utilisation de la spécialité Pantopon®	79
Figure 118 : Publicité issue de la revue « American Journal of Surgery », juin 1943	81
Figure 119 : Boîte de Métaspirine®	82
Figure 120 : Structure chimique de la caféine	83
Figure 121 : Formule chimique de l'acide acétylsalicylique	83
Figure 122 : Affiches publicitaires pour la spécialité Métaspirine®	85
Figure 123 : Boîte de cachets Genneau®	86
Figure 124 : Boîte de cachets Kalmine®	89

Figure 125 : Intérieur d'une boîte de cachets Kalmine®	90
Figure 126 : Structures chimiques de l'amidopyrine et de l'antipyrine	90
Figure 127 : Boîte de cachets du docteur Faivre®	92
Figure 128 : Ordonnance datant du 23 septembre 1939	93
Figure 129 : Ancienne boîte de Véganine®	93
Figure 130 : Affiches publicitaires pour la spécialité Véganine® (14).....	95
Figure 131 : Boîte de comprimés Vulcase® et leur composition	96
Figure 132 : Boîte ronde de grains d'Evian®	98
Figure 133 : Boîte rectangulaire de grains d'Evian®	98
Figure 134 : Boîte de Senokot® et sa formule.....	101
Figure 135 : Conditionnement actuel de Senokot®	102
Figure 136 : Boîte de comprimés Serpasil® et sa composition	103
Figure 137 : Structure chimique de la réserpine.....	103
Figure 138 : Boîte d'Anervone®	104
Figure 139 : Boîte d'Eunoctal et sa formule.....	107
Figure 140 : Boîte de Cynurol®.....	108
Figure 141 : Boîte de Pipérazine Midy®	109
Figure 142 : Structure chimique de la pipérazine	110
Figure 143 : Boîte d'Aparoxal®.....	110
Figure 144 : Structure chimique de la phényléthylmalonylurée	111

Liste des tableaux

Tableau I : Règles d'étiquetage	52
Tableau II: Contre-indications principales de la Métaspirine®	85
Tableau III : Formule des cachets Genneau®	87
Tableau IV : Formule des cachets Kalmine®	89
Tableau V : Formule des cachets du docteur Faivre®	92
Tableau VI : Composition pour un comprimé de Vulcase®	96
Tableau VII : Formule médicamenteuse des grains d'Evian®	99
Tableau VIII : Composition de la spécialité Anervone®	106
Tableau IX : Composition des cachets d'Aparoxal®	111

Nom-Prénoms : VINCENT Laure, Marie, Anne

Titre de la thèse : Ce que les vieilles boîtes de médicaments ont à nous dire...

Résumé de la thèse :

« Dans les maladies de l'estomac, enfoncez-vous bien ceci dans la tête : LES POUDRES DE COCK sont souveraines dans toutes les affections de l'estomac, du foie et de l'intestin ». Cette annonce, retrouvée sur une vieille boîte de Poudres de Cock, est un des nombreux exemples qui témoignent des richesses et des secrets des anciens conditionnements pharmaceutiques. En étudiant ces vieilles boîtes, on découvre un vocabulaire désuet et parfois surprenant, des dessins colorés très suggestifs, et des principes actifs tels que l'acétanilide ou la phénacétine, autrefois employés dans ces médicaments, et qui ont aujourd'hui disparu.

MOTS CLÉS

HISTOIRE, BOITES, MÉDICAMENTS, PHARMACIE

JURY

PRÉSIDENT : Mme Françoise BALLEREAU, Professeur de Pharmacie Clinique et Santé Publique
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : Mme Laurence COIFFARD, Professeur de Cosmétologie
Faculté de Pharmacie de Nantes
Melle Anne BRISARD, Pharmacien

Adresse de l'auteur : 22 C Quai de la Fosse
44000 NANTES