

L'ECOLE LIEGEOISE
DE PHARMACIE

L. ANGENOT

Professeur à la Faculté de Médecine, Directeur du laboratoire de Pharmacognosie.

Dans notre pays de Liège, les apports des sciences pharmaceutiques sont souvent méconnus et de ce fait sous-estimés, bien qu'ils soient étroitement et directement liés au développement du bien-être humain.

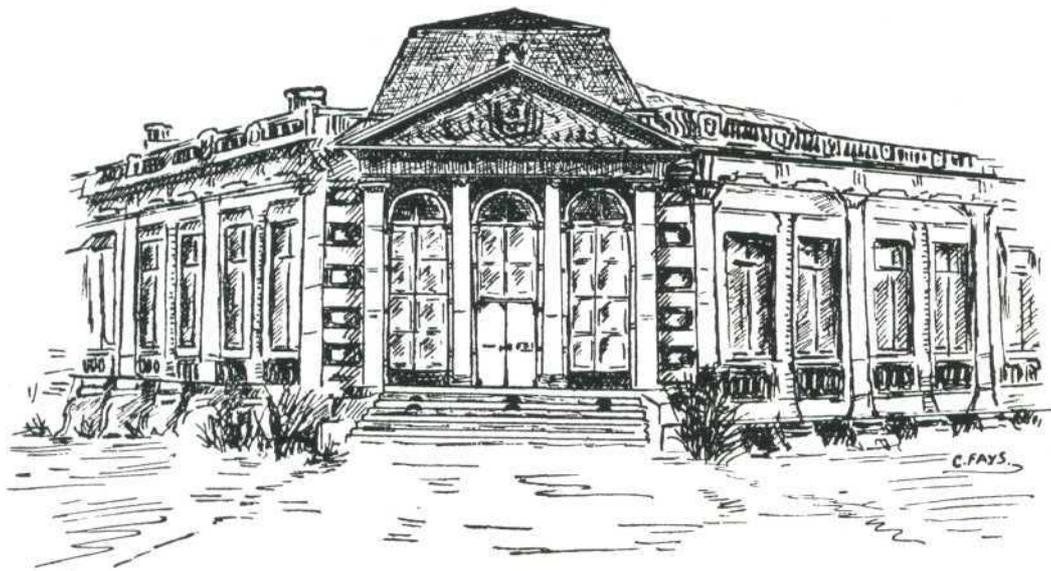
L'Ecole liégeoise de Pharmacie ne put prendre son essor que lorsque l'Université de Liège admit la nécessité de la création d'un Institut indépendant de Pharmacie. Celui-ci fut inauguré en 1883. Dès cette époque, les professeurs parvinrent à donner à l'enseignement et à la recherche pharmaceutiques son caractère de spécificité et de rigueur qui caractérise toujours, à l'heure actuelle, cette Ecole.

Alfred Gilkinet, professeur durant quarante-deux ans (1877 - 1919), organisa dans l'Université un enseignement répondant aux exigences des sciences et fut l'auteur de traités remarquables de chimie pharmaceutique. Un an avant sa mort, il eut la satisfaction de voir ses mérites récompensés par un arrêté royal qui décidait que l'Institut de Pharmacie, dont il avait été l'animateur, porterait le nom d'Institut Alfred Gilkinet.

Le développement des sciences pharmaceutiques à Liège, au cours des dernières décennies, devait cependant entraîner le départ de plusieurs laboratoires de l'Institut Gilkinet et leur installation soit à l'Hôpital de Bavière soit au nouveau campus du Sart-Tilman.



Alfred Gilkinet, Professeur ordinaire à l'Université de Liège, lithographie de l'atelier Aug. Bénard, Liège, 1883 (Cliché Université de Liège, Institut de Pharmacie).



Dessin réalisé par Camille Fays, représentant l'Institut de Pharmacie A. Gilkinet situé à l'angle des rues Fusch et Courtois.

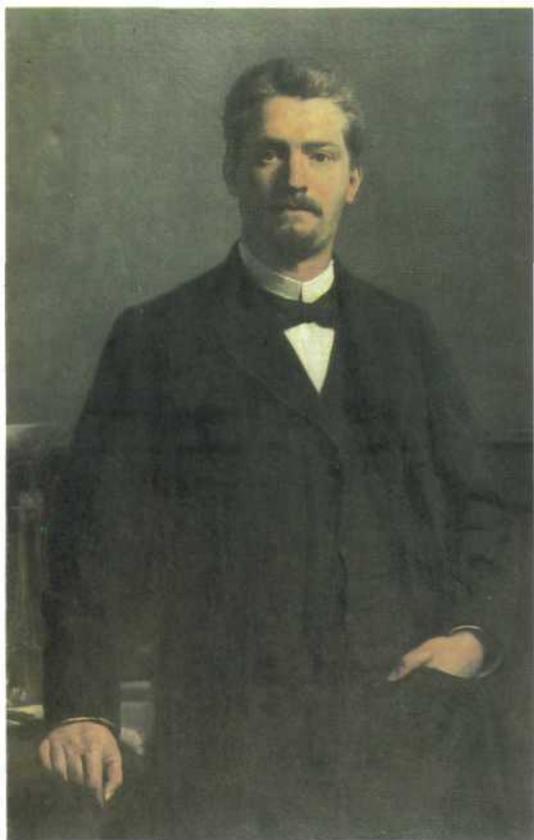
L'ANALYSE DES MEDICAMENTS ET LA REDACTION DES PHARMACOPEES

Les Professeurs A. Jorissen et E. Hairs apportèrent une contribution décisive à l'élaboration des 3^e et 4^e éditions de la Pharmacopée nationale. Les pharmacopées sont des recueils définissant les médicaments et les critères de qualité auxquels ils doivent répondre avant d'être utilisés en médecine humaine ou vétérinaire. Ces critères évoluent constamment en fonction du développement des sciences physiques et chimiques et des besoins de la thérapeutique. Les professeurs de l'Institut Gilkinet jouèrent un rôle de premier plan dans la standardisation des médicaments toxiques et, à ce titre, présidèrent les Conférences internationales de Bruxelles en 1912 et 1925, dont les décisions continuent d'être appliquées dans le monde. Le Professeur C. Stainier, titulaire du Service d'analyse des médicaments durant quarante ans (1930 - 1969), persévéra dans cette voie en participant activement à la 5^e édition de la Pharmacopée Belge mais surtout en présidant à la mise au point de la première édition de la Pharmacopée européenne. Ses disciples, devenus ses collègues, les actuels titulaires des Services de Chimie pharmaceutique (C.L. Lapière) et d'Analyse des médicaments (J. Bosly) siègent à la Commission Européenne de Strasbourg, représentant la Belgique et y discutant des résultats de leurs recherches permanentes dans ce domaine. Il n'est pas possible de relater ici tous les essais mis au point dans les laboratoires de l'Institut, mais ils permettent, sans nul doute, une meilleure connaissance des médicaments. Le Service d'Analyse des Médicaments continue d'acquérir une expérience reconnue dans l'analyse des spécialités pharmaceutiques où les techniques les plus modernes sont adaptées à ces problèmes spécifiques.

LA TOXICOLOGIE, LA BROMATOLOGIE ET LA CHIMIE MEDICALE

La formation polyvalente du pharmacien liégeois lui a permis de briller dans des domaines d'application très divers.

Au départ, le laboratoire de toxicologie n'était orienté que vers les seuls problèmes de toxicologie médico-légale ; mais dès 1957, les recherches prirent de l'ampleur avec la mise sur pied d'un vaste programme de toxicologie médicamenteuse et alimentaire. Les très nombreux composés chimiques qui font partie de notre environnement constituent, à des degrés divers, des toxiques potentiels. Une grande partie des activités des laboratoires de Toxicologie, Chimie médicale et Bromatologie, réunis dans une même chaire (C. Heusghem), est axée sur l'étude de ces problèmes de toxicologie humaine. Le dépistage précoce de la toxicité des composés chimiques, l'identification de leurs sources et de leurs voies de pénétration dans l'organisme, la mesure de leurs concentrations dans les milieux biologiques constituent des étapes importantes dans la sauvegarde de la santé. Les études plus fondamentales de pharmacologie biochimique s'inscrivent dans la même optique. Récemment, une unité autonome de toxicologie industrielle fut créée, confiée à D. Rondia, et associée au laboratoire précité. Elle a pour mission d'étudier, d'une part, les problèmes de toxicologie posés par la modernisation et la



Portrait d'A. Jorissen, peint par Delperée, en 1891, péristyle de l'Institut de Pharmacie (Cliché Université de Liège, Institut de Pharmacie).

reconversion des usines du bassin liégeois et, d'autre part, les polluants atmosphériques de toute origine. La pollution n'est pas un problème neuf : il convient de rappeler la tragédie des brouillards de la Meuse qui entraînent la mort de plus de soixante personnes en 1930 entre Engis et Flémalle. Le phénomène fut analysé dans le détail par le Professeur F. Schoofs de l'Institut Gilkinet, qui obtint alors une notoriété mondiale.

Le nouveau laboratoire de toxicologie industrielle possède heureusement de plus grands moyens qu'à cette époque. Il a été chargé d'enquêtes épidémiologiques au niveau national et international et a, d'ores et déjà, entrepris une étude des phénomènes biologiques liés à la présence d'hydrocarbures polycycliques dans l'environnement (gaz de voitures...) ainsi que des études ponctuelles, notamment sur les dérivés fluorés qui ont pollué la région engissoise en 1975 et la contamination des eaux potables de Verviers par le plomb des conduites. Les recherches liégeoises en toxicologie clinique et industrielle ont ainsi acquis une réputation internationale.

En bromatologie (analyse des denrées alimentaires), il faut d'abord rappeler les travaux d'A. Jorissen consacrés à la cyanogénèse chez les végétaux. La cyanogénèse est la formation d'acide cyanhydrique qui peut aboutir à des intoxications graves par les aliments. Depuis sa fondation, le laboratoire d'analyses de denrées alimentaires, par sa collaboration avec le Ministère de la Santé Publique, a rendu des services très précieux à la population liégeoise. Durant les périodes de disette et de fraudes que constituèrent les deux guerres mondiales, le laboratoire a eu une activité intense et féconde. Par la suite, les problèmes nouveaux provinrent de la généralisation de l'industrie alimentaire : il est devenu nécessaire de rechercher les additifs et les contaminants chimiques. Ce fut la tâche du Prof. A. Fouassin de mettre au point de nouvelles méthodes d'analyses.

A l'effet d'apporter un support analytique aux activités de recherches biomédicales au sein de la Faculté de Médecine, un laboratoire de Chimie médicale fut créé en 1925, à l'hôpital de Bavière et sa direction confiée à R. Vivario professeur à l'Institut Gilkinet. Ce laboratoire connu, après 1945, une extension étonnante, suite à l'éclosion de la biochimie fondamentale, qui impliqua un recours de plus en plus intense aux analyses médicales dans le diagnostic, le pronostic et la prophylaxie des maladies humaines. Ce laboratoire sous l'impulsion du Professeur C. Heusghem, fut un des pionniers dans l'exploration biochimique endocrinienne. Il sera d'ailleurs un des premiers services universitaires intéressés par le développement des procédures de gestion informatisée. Les recherches effectuées en ce domaine aboutirent à l'élaboration du système CHIMES (Chimie Médicale System). Celui-ci, intégralement développé par le personnel du Service, a acquis une renommée internationale. Il est applicable à de nombreux laboratoires d'analyses du milieu hospitalier, où, à côté des aspects techniques se posent d'énormes problèmes de gestion et de traitement d'une masse considérable de données numériques. D'autre part, ce laboratoire comprend divers groupes de recherche, orientés vers l'analyse hormonologique, l'enzymologie, la biochimie moléculaire ou encore l'exploration fonctionnelle au moyen des isotopes. La recherche clinique s'épanouit grâce à la formation d'équipes pluridisciplinaires où se côtoient pharmaciens, médecins et biologistes dont les formations sont complémentaires.

CHIMIE ET TECHNOLOGIE PHARMACEUTIQUES

La mise au point d'un nouveau médicament comporte de nombreux stades, à savoir :



Rameau fleuri de *Strychnos usambarensis*, principal ingrédient du curare africain (Cliché Université de Liège, Institut de Pharmacie).

- la synthèse ou l'extraction de molécules nouvelles dont la structure est susceptible d'entraîner une activité pharmacologique définie
- le criblage (« screening ») pharmacologique en vue de mettre en évidence sur l'animal les effets de ces substances et leur intensité
- l'étude de la toxicité aiguë et chronique, ainsi que celle des effets tératogènes et mutagènes éventuels de ces molécules sur différentes espèces animales
- la mise au point de la forme galénique la mieux adaptée aux besoins thérapeutiques, en collaboration avec différents services cliniques.

L'élaboration de nouveaux médicaments nécessite donc des études très longues et on considère actuellement que sur huit mille à dix mille substances envisagées, on en trouve en moyenne une qui, au bout de huit à douze ans d'expérimentation, peut être enregistrée comme médicament nouveau. Le drame de la thalidomide, tragique pour la région liégeoise, ne se reproduira plus facilement.

Depuis 1960, le Service de Chimie Pharmaceutique dirigé par C.L. Lapière, exerce son activité dans le domaine de la synthèse de nouvelles substances dont les activités relèvent des domaines suivants : amoebicides (expérimentation en Afrique du Nord), hypolipémiants, antithyroïdiens, antitumoraux et diurétiques. Une molécule nouvelle dont la dénomination commune internationale est le torasémide (du wallon : *torai* signifiant « taureau ») s'avère très prometteuse en raison de son action supérieure à celle des

meilleurs diurétiques connus. Elle sera vraisemblablement bientôt commercialisée et utilisée en thérapeutique.

Une autre source de médicaments est constituée par les produits naturels dont la découverte de certains d'entre-eux (alcaloïdes et hétérosides) constitue une des plus riches conquêtes de la pharmacognosie.

Les buts de cette science pluridisciplinaire sont de fournir à la thérapeutique des matières premières végétales et animales bien identifiées et de qualité convenable et ensuite de rechercher de nouvelles molécules à potentialité pharmacologique ou thérapeutique.

Ce secteur s'est développé à Liège, grâce aux efforts successifs des professeurs F. Sternon et A. Denoël, qui comprirent très tôt l'intérêt des techniques chromatographiques dans l'isolement des principes actifs des végétaux. Plusieurs chercheurs parvinrent à isoler de nouveaux alcaloïdes à partir des Strychnos et Erythrinés d'Afrique Centrale. Ces recherches, abandonnées pendant quinze ans, ont été reprises en 1970 suite à une nouvelle mission de récolte de plantes médicinales et toxiques dans le Parc National de l'Akagera au Rwanda. A cette occasion, l'étude du principal ingrédient d'un poison de flèche utilisé par les chasseurs de cette région, permit de mettre en évidence une activité curarisante aussi élevée que celle du célèbre curare. Cette découverte constituait ainsi le premier exemple de l'existence de ce poison en dehors du continent sud-américain.

Le laboratoire de Pharmacognosie que nous dirigeons a réalisé l'isolement et la détermination de structure de nouvelles molécules dont le « National Cancer Institute »



Mission de récolte de plantes médicinales et toxiques dans le Parc National de l'Akagera au Rwanda, 1970 (Cliché Université de Liège, Institut de Pharmacie).

des Etats-Unis a sollicité l'envoi, afin de confirmer et préciser une activité manifestée dans ce domaine par des extraits bruts, parmi lesquels on compte celui du *Strychnos usambarensis*, principal ingrédient du poison susmentionné.

Des collaborations ont, d'autre part, été établies avec différents laboratoires de pharmacologie intéressés par les molécules à noyau indolique, et avec la Faculté de Pharmacie de l'Université Nationale du Zaïre pour l'étude de la flore de ce gigantesque pays.

La chimie des substances naturelles intéresse vivement les autorités internationales qui ont sollicité la coopération du Service de Pharmacognosie, dans la formation de stagiaires de l'Organisation des Nations-Unies pour le Développement et l'Industrie (ONUDI) et des chercheurs de l'A.G.C.D. (Administration Générale de la Coopération au développement).

Dans la recherche de nouveaux médicaments, les antibiotiques occupent une place très importante depuis la dernière guerre.

En 1969, une chaire de microbiologie appliquée aux sciences pharmaceutiques fut créée et confiée à J.M. Ghuyssen.

Les travaux de ce laboratoire sont concentrés sur l'étude du mécanisme enzymatique qui règle la formation de la paroi bactérienne. Les phénomènes d'adaptation des bactéries qui deviennent résistantes à la plupart des antibiotiques sont également examinés. L'instauration d'un système rationnel qui permettrait de trouver de nouveaux antibiotiques est donc imaginable pour l'avenir.

Les recherches de J.M. Ghuyssen, réalisées en collaboration avec des universités américaines, viennent d'être couronnées par le Prix quinquennal Joseph Maisin.

Depuis une quinzaine d'années, les recherches dans le domaine de la pharmacie galénique se sont orientées vers la technologie industrielle et de nombreux travaux ont été réalisés pour les industries belges et étrangères.

Des résultats positifs sont acquis notamment dans le domaine des émulsions, des suppositoires, des enrobages entériques, ainsi que dans les formes comprimées. Ces mises au point de la formulation des médicaments visent à améliorer leur biodisponibilité, ce qui conditionne une réponse thérapeutique plus constante. Le Service de pharmacie galénique de notre université dirigé par F. Jaminet jouit d'une excellente réputation dans différents pays européens.

Ce relevé non exhaustif des apports des sciences pharmaceutiques démontre l'existence à Liège d'un potentiel scientifique et technologique considérable.

La création d'industries pharmaceutiques de pointe, qui font actuellement défaut dans la région liégeoise, devrait permettre une interaction très fructueuse avec les laboratoires universitaires compétents.

BIBLIOGRAPHIE SOMMAIRE

DENOËL, A. et JAMINET, F., *Pharmacie galénique*, tomes 1 à 6, Presses Universitaires de Liège (1965 à 1974).

FORLIARD, N., *L'enseignement de la pharmacie à Liège 1808-1968 - Essai historique* - Ed. G. Derouaux, Liège (1968).

HEUSGHEM, C., LAGIER, G. et LECHAT, P., *Risques et maladies liés aux médicaments*, Ed. Masson, Paris (1978).

STAINIER, C., *L'analyse des médicaments*, Presses Universitaires de Liège (1970).

STERNON, F., *Quelques aspects de l'Art pharmaceutique et du médicament à travers les âges*. Bibliothèque Scientifique Belge, Ed. Georges Thone, Liège (1933).