

## Du saule à l'aspirine

Olivier Lafont

### Abstract

From the willow to Aspirin.

*At the beginning was the willow bark, which was considered as a medicine by Hippocrates, Dioscorides and Plinus. During the XVIIIth century, the Reverend Edward Stone re-discovered the willow for the cure of agues. In 1829, the french pharmacist Pierre Joseph Leroux isolated salicin. Raffaella Piria was the first to synthesize salicylic acid from salicin (salicoside). Hermann Kolbe prepared salicylic acid from sodium phenate and carbon dioxide. And then acetylsalicylic acid was first prepared by Charles Gerhardt in 1853, but he did not succeed in identifying its structure. Felix Hoffmann, Arthur Eichengrun and Heinrich Dresen from Bayer Laboratories were at the origin of the use of Aspirin as a medicine. In 1971, John Vane showed that aspirin-like drugs inhibited prostaglandine synthesis.*

### Résumé

*Au commencement était l'écorce de saule qui fut considérée comme un médicament par Hippocrate, Dioscoride et Pline. Durant le XVIIIe siècle, le révérend Edward Stone redécouvrit le saule pour le traitement des accès de fièvres. En 1829, le pharmacien français Pierre Joseph Leroux isola la salicine. Raffaella Piria fut le premier à synthétiser l'acide salicylique à partir de la salicine (salicoside). Hermann Kolbe prépara l'acide salicylique par action de phénate de sodium sur le dioxyde de carbone. L'acide salicylique fut préparé par Charles Gerhardt en 1853, mais il se trompa sur sa structure. Felix Hoffmann, Arthur Eichengrun et Heinrich Dresen, des laboratoires Bayer furent à l'origine de l'utilisation de l'aspirine comme médicament. En 1971, John Vane montra que les substances du type de l'aspirine inhibent la production de prostaglandine.*

---

### Citer ce document / Cite this document :

Lafont Olivier. Du saule à l'aspirine. In: Revue d'histoire de la pharmacie, 94<sup>e</sup> année, n°354, 2007. pp. 209-216.

doi : 10.3406/pharm.2007.6334

[http://www.persee.fr/doc/pharm\\_0035-2349\\_2007\\_num\\_94\\_354\\_6334](http://www.persee.fr/doc/pharm_0035-2349_2007_num_94_354_6334)

---

Document généré le 07/01/2016

# Du saule à l'aspirine

par Olivier Lafont \*

## Au commencement était le saule

Le saule (*Salix alba*) appartenait naguère à la famille des Salicaceae, mais les taxonomistes, dans leur grande sagesse, les rangent actuellement dans les Flacourtiaceae.

Le saule fut utilisé en thérapeutique dès l'Antiquité. Le corpus hippocratique<sup>1</sup> reconnaissait déjà son caractère antalgique, puisqu'il préconisait son utilisation pour le traitement des douleurs de l'enfantement. Quant à Dioscoride<sup>2</sup>, auteur de la célèbre *Matière médicale*, au premier siècle, il en conseillait l'usage contre les douleurs auriculaires : « Le suc [du saule] provenant des feuilles ou de l'écorce, mêlé avec du miel rosat et de l'écorce de grenade, est utilisé contre les douleurs d'oreilles. »<sup>3</sup>

Le fameux naturaliste latin, Pline l'Ancien<sup>4</sup> donnait une description très voisine de celle de Dioscoride : « Chacun [de ces suc], mêlé avec du miel rosat & de l'écorce de grenade, s'applique chaudement par instillation pour les maux d'oreilles. Les fleurs, bouillies & incorporées avec de la cire, servent aux mêmes usages & s'appliquent encore aux gouteux. »<sup>5</sup>

Au XVII<sup>e</sup> siècle, Nicolas Lémery, dans son *Traité universel des drogues simples*, publié pour la première fois en 1698 et maintes fois réédité, évoque, en particulier, le caractère fébrifuge du saule : « L'écorce, les feuilles, les semences de saule sont rafraîchissantes ; on en fait prendre la décoction pour arrêter les ardeurs de Vénus, les hémorragies, pour les fièvres ardentes, on en lave aussi les jambes pour les insomnies. »

Le XVIII<sup>e</sup> siècle va redécouvrir le saule. Le révérend Edward Stone, de Chipping Norton, dans l'Oxfordshire, va relancer l'intérêt pour le saule en 1763

---

Séance commune de la Société d'histoire de la pharmacie et du Club d'histoire de la chimie, Paris, le 14 octobre 2006. Commémoration du cent-cinquantenaire de la mort de Charles Gerhardt.

---

\* Faculté de médecine et de pharmacie de Rouen, 22 boulevard Gambetta, 76183 Rouen cedex 1

en publiant « An account of the success of the bark of the willow in the cure of agues » dans les *Philos. Trans.* de la Royal Society of London<sup>7</sup>. Le révérend a fait deux observations qui lui ont suggéré d'avoir recours à l'écorce de saule pour traiter les accès de fièvres. La saveur amère de cette écorce lui rappelle celle du quinquina, le meilleur fébrifuge connu à l'époque. De plus, tardive réminiscence de la théorie des signatures<sup>8</sup>, le saule pousse dans des zones humides, souvent les pieds dans l'eau, ce qui suggère qu'il puisse soigner les maux causés par l'humidité, comme les fièvres. Quoique l'on puisse penser de leur justification « scientifique », les expériences menées par Stone montrent que l'écorce de saule, sous forme d'une décoction administrée par voie orale, s'avère efficace contre toutes sortes de fièvres, à l'exception des fièvres quartes. En 1778, Pierre Konig publie : *De cortice salicis albae ejusque in medicina usu*<sup>9</sup>, où il vante l'efficacité de l'écorce de saule : « [...] non seulement dans les fièvres intermittentes récentes mais encore dans celles qui duraient déjà depuis fort longtemps. »

### Puis il y eut la salicine

En 1825, un Italien nommé Fantana, pharmacien à Lariza, près de Vérone, isole de petites quantités d'une substance, encore impure : la salicine. En 1828, le pharmacien allemand, Johan Andreas Buchner<sup>10</sup>, professeur de pharmacie à l'université de Munich, a, lui aussi, obtenu une petite quantité de salicine impure.

En 1829, Pierre Joseph Leroux<sup>11</sup>, pharmacien à Vitry-le-François, isole des quantités importantes de cristaux solubles de salicine pure. Il en confie, en vue d'essai, deux flacons à un chirurgien-major de l'hôpital militaire d'Arras. Les résultats sur les fièvres intermittentes sont jugés « avantageux ». Leroux adresse alors une communication à l'Académie royale des sciences en juin 1829 ; Gay-Lussac<sup>12</sup> et Magendie<sup>13</sup> sont chargés de l'examen critique de cet envoi. Le résultat s'avère très prometteur : « Sur les fièvres intermittentes à différents types, et sans en porter la dose très haut, M. Magendie a vu des fièvres coupées du jour au lendemain par trois doses de salicine et six grains de chacune. »

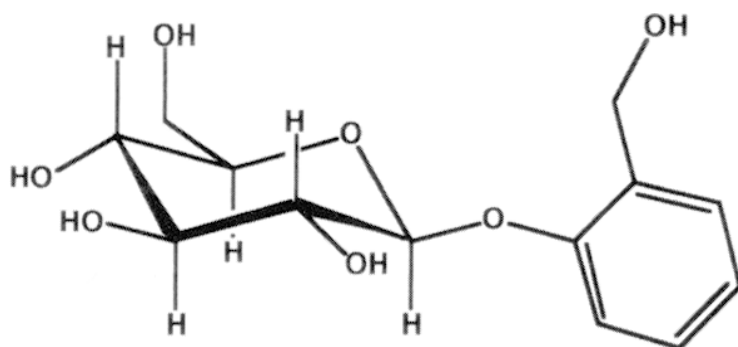


Figure 1 : Structure du salicoside (ex salicine).

Le rapport de Gay-Lussac et Magendie conclut en 1830 : « En résumé, M. Leroux a découvert dans l'écorce du *Saule helix* un principe cristallisable qui jouit incontestablement de la propriété fébrifuge à un degré qui se rapproche de celui du sulfate de quinine. » « M.M. Brignatelli, Buchner et Fontaine s'étaient déjà occupés de l'écorce de saule ; et pensaient en avoir extrait le principe actif dans son état de pureté ; mais il est évident, d'après les termes mêmes de ces chimistes, qu'ils ne soient point arrivés à isoler la salicine pure et cristallisée, comme M. Leroux. »<sup>14</sup>

La salicine a reçu le nom de salicoside, lorsque sa structure [Figure 1] d'hétéroside du glucose a été mieux connue.

### Alors l'acide salicylique apparut

Le chimiste italien Raffaele Piria<sup>15</sup> [Figure 2] est surtout connu pour la méthode qui porte son nom, et qui décrit la préparation des cétones par chauffage de sels de calcium d'acides carboxyliques, avec libération de carbonate de calcium.

En 1838, lors de son passage au laboratoire de

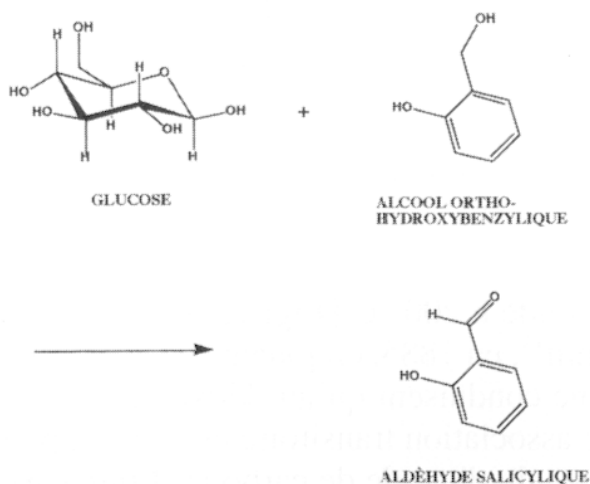
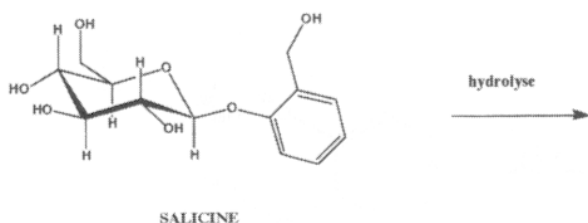


Figure 3 : Préparation de l'aldéhyde salicylique par Piria.



Figure 2 : Raffaele Piria.

Jean-Baptiste Dumas, à la Sorbonne, Piria a chauffé la salicine avec du mélange sulfo-chromique et a isolé par distillation, ce qu'il nomme l'hydrure de salicine et qui n'est pas autre chose que l'aldéhyde salicylique.<sup>16</sup> La réaction est résumée en écriture moderne dans la figure 3.

On peut s'étonner que Piria ait obtenu un aldéhyde, en présence d'un oxydant fort et non l'acide correspondant. En fait, l'aldéhyde salicylique est distillé dès

sa formation, ce qui lui permet d'échapper au milieu oxydant.

C'est en traitant l'hydrure de salicyle (aldéhyde salicylique) par la potasse que Piria va synthétiser une nouvelle substance, qui, par addition d'acide chlorhydrique, va libérer l'acide salicylique. Là encore, on peut s'étonner de cette oxydation obtenue par action de la potasse qui n'a pourtant rien d'un oxydant !



Figure 4 :  
Hermann Kolbe.

C'est qu'il s'agit d'une oxydo-réduction couplée, du type de la réaction de Cannizzaro. En réalité, ce sont deux molécules d'aldéhyde salicylique qui réagissent entre elles, en milieu alcalin. L'une est oxydée, l'autre réduite. Piria a ainsi obtenu simultanément l'alcool orthohydroxybenzoïque et le sel de sodium de l'acide salicylique. Mais en ajoutant de l'acide au milieu, seul l'acide salicylique précipite et l'alcool reste en solution, ce qui explique que Piria ne l'ait pas observé. Le mécanisme de cette réaction fait intervenir un transfert d'ion hydrure.

Cette synthèse n'était pas très pratique et d'autres méthodes durent être mises au point.

C'est Hermann Kolbe<sup>17</sup> [Figure 4] qui, le premier, eut l'idée de réaliser l'addition de l'ion phénate sur le

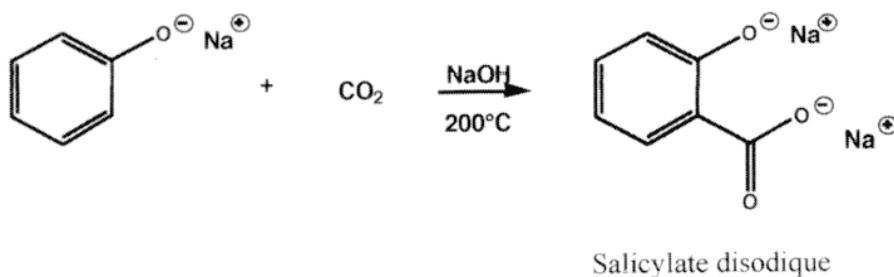


Figure 5 : Synthèse de Kolbe.

dioxyde de carbone, en présence de soude à 200 °C [Figure 5].

La méthode fut améliorée par Schmitt<sup>18</sup>, en 1885, en jouant sur la pression. La régiosélectivité de ces réactions, qui ne conduisent qu'au dérivé orthosubstitué, l'acide salicylique, s'explique par une association transitoire entre l'ion phénate, le cation sodium et un atome d'oxygène du dioxyde de carbone [Figure 6].

Une autre plante va se montrer riche en acide salicylique, la reine des prés ou *Spirea ulmaria*, qui sera ensuite requalifiée *Filipendula ulmaria*, tout en restant

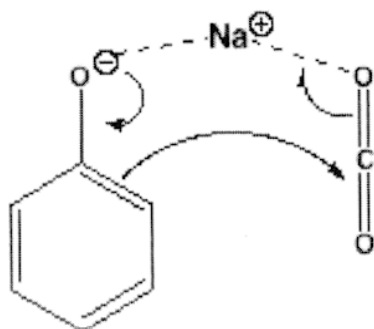


Figure 6 : Explication de la régiosélectivité.

dans la famille des Rosaceae. En 1853, Karl Jakob Lowig isole de cette plante fort commune dans les prairies, une substance qui se révélera être de l'acide salicylique.

L'utilisation en thérapeutique des sels de l'acide salicylique va se développer. C'est ainsi qu'en 1935, le salicylate de sodium est employé à hautes doses contre le rhumatisme articulaire aigu, ainsi que comme antiseptique des voies biliaires et comme cholagogue. Le salicylate de méthyle est un antirhumatisme et un anesthésique local. On l'utilise également en badigeonnage contre rhumatismes, névralgies et douleurs musculaires. Quant au salicylate de phényle ou salol, il est décrit comme antithermique, analgésique et antiseptique<sup>19</sup>.

### Enfin, l'acide acétylsalicylique vint !

Charles Gerhardt (1816-1856) [Figure 7] qui est pharmacien de la Faculté de Strasbourg est engagé avec son ami Auguste Laurent dans la réforme de la chimie. Son *Traité* constitue un ouvrage de référence<sup>20</sup>.

Il s'intéresse tout particulièrement aux anhydrides d'acide qu'il a découverts. Il a, en particulier, mis au point une méthode de synthèse des anhydrides mixtes par action du sel de sodium d'un acide carboxylique sur le chlorure d'acide d'un autre. C'est ainsi qu'il va opposer le salicylate de sodium au chlorure d'acétyle. Dans le droit fil de ses travaux antérieurs, Gerhardt pensera avoir obtenu l'anhydride acétyl-

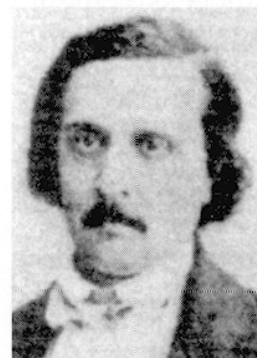
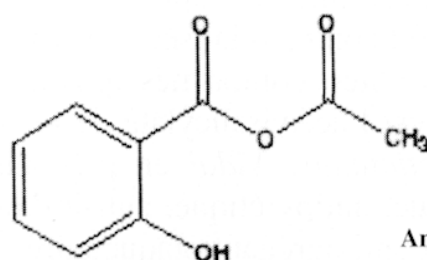


Figure 7 : Charles Gerhardt.



Anhydride acétylsalicylique

Figure 8.

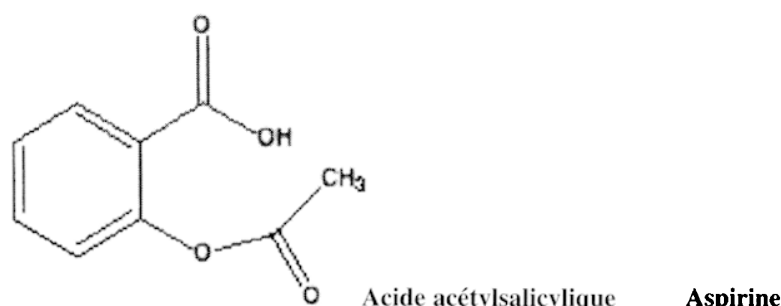


Figure 9.

salicylique [Figure 8].

En fait, le produit qui s'est formé, sans que Gerhardt ne l'identifie, n'est autre que l'acide acétylsalicylique [Figure 9]. Charles Gerhardt publia ses résultats successivement en français<sup>21</sup>, puis en allemand<sup>22</sup>, en 1853. Il est curieux que la plupart des ouvrages ne citent que la publication allemande, pourtant quelque peu plus tardive.



Figure 10 :  
Félix Hoffmann.

Au sein des Laboratoires Bayer, le pharmacien Félix Hoffmann [Figure 10] modifie la synthèse le 10 octobre 1897 ; il opère en milieu acide et utilise l'anhydride acétique, comme agent d'acylation. La légende veut qu'il ait souhaité soulager son père qui souffrait d'arthrite et ne supportait pas l'acide salicylique.

Le rôle respectif joué par trois membres des Laboratoires Bayer dans la découverte de l'aspirine, en tant que médicament, est difficile à déterminer. Il s'agit de Félix Hoffmann lui-même, d'Arthur Eichengrun, son supérieur hiérarchique, ainsi que d'Heinrich Dreser, le chef du département pharmacologie. Chacun d'entre eux a certainement apporté sa pierre à l'édifice. L'« Aspirin » fut commercialisée sous forme de poudre en 1899. Les premiers comprimés apparurent en 1915. Actuellement, c'est l'acétylsalicylate de lysine qui est employé. Le *Dictionnaire Vidal* en préconise l'usage comme analgésique, antipyrétique, anti-inflammatoire à doses élevées et anti-agrégant plaquettaire.

C'est en 1971, que John Vane [Figure 11] montra que l'aspirine agit en inhibant la production de prostaglandines en bloquant la cyclo-oxygénase<sup>23</sup>.



Figure 11 :  
Sir John Vane.

Prix Nobel en 1982, anobli par la reine, John Vane se félicita d'avoir participé à l'écriture d'un chapitre de l'histoire fascinante de l'aspirine qui n'est, selon lui, toujours pas terminée<sup>24</sup>.

Le fabuleux destin de l'aspirine reste un exemple de la découverte et de la vie d'un médicament. De l'écorce du saule à l'Aspégic, le chemin fut long mais semé de grandes découvertes. La chance y joua certainement un rôle déterminant, mais rien n'aurait été possible sans l'intervention de Gerhardt.

#### BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

1. Ouvrages rédigés par Hippocrate de Cos (V<sup>e</sup>-IV<sup>e</sup> siècle avant JC) ou par ses élèves et continuateurs, sur une période de cent cinquante ans.
2. Né à Anarzabé en Cilicie, Dioscoride est l'auteur du plus important ouvrage de pharmacognosie de l'Antiquité.
3. « Ex foliis et cortice succus cum rosaceo in calice punici calfatus, aurium doloribus auxiliatur », De Salice, in *De Medicinali Materia*.
4. Pline l'Ancien (23-79), auteur latin d'une monumentale *Histoire naturelle*.
5. Pline l'Ancien, *Histoire naturelle*, XXXIV, traduction publiée au XVIII<sup>e</sup> siècle (1771-1776), Veuve Desaint (Paris), du texte latin : « De Salice : "Ex his ergo aliquis, cum rosaceo in calyce punici calfatus auribus infunditur : vel folia cocta, & cum cera trita imponuntur ; item podagriis". »
6. Nicolas Lémery (1645-1715).
7. Un rapport sur le succès de l'écorce de saule dans le traitement des accès de fièvre.
8. La théorie des signatures estime que la morphologie d'une plante porte la signature de son activité. C'est ce qu'exprime, de façon lyrique, Paracelse (1494-1541) : « L'âme ne peut sans doute pas percevoir la physique interne ou externe des plantes et des racines, mais elle perçoit intuitivement leurs pouvoirs et leurs vertus ; elle les reconnaît immédiatement à leur signature. » Cette théorie fut particulièrement développée par Giambattista Della Porta (1540-1615) dans sa *Phytognomonica*. Au XVIII<sup>e</sup> siècle, cette théorie est totalement dépassée.
9. De l'écorce du saule blanc et de son utilisation en médecine.
10. Johann Andreas Buchner (1783-1842).
11. Pierre-Joseph Leroux (1795-1870).
12. Louis-Joseph Gay-Lussac (1783-1855).
13. François Magendie (1783-1855).
14. *Journal de chimie médicale, de pharmacie et de toxicologie*, 1830, p. 340-342.
15. Raffaella Piria (1815-1865).
16. R. PIRIA, *Annales de chimie et de physique*, 1838, p. 281-325.
17. Hermann Kolbe (1818-1884).
18. R. SCHMITT, 1885, *J. Prakt. Chem.*, 31, p. 397.
19. R. CORTESI, P. GILOT, *Abrégé de pharmacie*, Paris, Librairie Maloine, 1935.



20. *Traité de chimie organique*, par M. Charles GERHARDT, Paris, Firmin Didot, 1853.
21. C. GERHARDT, « Recherches sur les acides organiques anhydres », *Ann. de Chim. et de Phys.*, 1853, 3<sup>e</sup> série, 37, p. 285-342.
22. C. GERHARDT, « Untersuchungen über die Wasserfreien organischen Säuren », *Ann. d. Chem. u. Pharm.*, 1853, 87, p. 149-179.
23. J. VANE, « Inhibition of prostaglandine synthesis as a mechanism of action for aspirine-like drugs », *Nature*, 1971, 231, p. 322-325.
24. « No other medicine in the world can look back on such a fascinating record-laden history and it's not over yet. I'm proud to have helped to write some chapters of this success story. »

#### RÉSUMÉ

*Du saule à l'aspirine* – Au commencement était l'écorce de saule qui fut considérée comme un médicament par Hippocrate, Dioscoride et Pline. Durant le XVIII<sup>e</sup> siècle, le révérend Edward Stone redécouvrit le saule pour le traitement des accès de fièvres. En 1829, le pharmacien français Pierre Joseph Leroux isola la salicine. Raffaella Piria fut le premier à synthétiser l'acide salicylique à partir de la salicine (salicoside). Hermann Kolbe prépara l'acide salicylique par action de phénate de sodium sur le dioxyde de carbone. L'acide salicylique fut préparé par Charles Gerhardt en 1853, mais il se trompa sur sa structure. Felix Hoffmann, Arthur Eichengrun et Heinrich Dresen, des laboratoires Bayer furent à l'origine de l'utilisation de l'aspirine comme médicament. En 1971, John Vane montra que les substances du type de l'aspirine inhibent la production de prostaglandine.

#### SUMMARY

*From the willow to Aspirin* – At the beginning was the willow bark, which was considered as a medicine by Hippocrates, Dioscorides and Plinus. During the XVIIIth century, the Reverend Edward Stone re-discovered the willow for the cure of agues. In 1829, the french pharmacist Pierre Joseph Leroux isolated salicin. Raffaella Piria was the first to synthesize salicylic acid from salicin (salicoside). Hermann Kolbe prepared salicylic acid from sodium phenate and carbon dioxide. And then acetylsalicylic acid was first prepared by Charles Gerhardt in 1853, but he did not succeed in identifying its structure. Felix Hoffmann, Arthur Eichengrun and Heinrich Dresen from Bayer Laboratories were at the origin of the use of Aspirin as a medicine. In 1971, John Vane showed that aspirin-like drugs inhibited prostaglandine synthesis.

#### MOTS-CLÉS

Saule, salicoside, acide salicylique, aspirine.