

L'aspirine à travers les siècles : rappel historique

H. Lévesque¹, O. Lafont²

¹Département de médecine interne, centre hospitalier universitaire Rouen-Boisguillaume, 76031 Rouen cedex ;
²faculté de médecine et pharmacie de Rouen, 22, boulevard Gambetta, 76183 Rouen cedex, France

Résumé

À l'aube du troisième millénaire, l'aspirine ne cesse de nous étonner. Si l'histoire pharmaceutique de l'acide acétylsalicylique est relativement récente, l'utilisation de plantes qui secondairement s'avèreront contenir des salicylates remonte à l'Antiquité. Initialement utilisée sous forme de décoctions à base de feuilles ou d'écorce de saule par les Égyptiens et les Sumériens puis par Hippocrate, pour prévenir les douleurs de l'enfantement, et plus tard par le révérend Edward Stone (premier auteur à montrer scientifiquement son efficacité) pour traiter les fièvres, il fallut attendre le XIX^e siècle pour découvrir le principe actif, et les caractéristiques de la salicine. Si Charles-Frédéric Gerhardt, chimiste français, fut le premier à obtenir l'acide acétylsalicylique, sans toutefois le reconnaître, c'est Felix Hoffmann qui redécouvrant la molécule et l'utilisant chez son père rhumatisant, laissa son nom à la postérité en tant que découvreur de l'aspirine permettant, du même coup, le développement international des laboratoires Bayer. Connu dans un premier temps pour ses propriétés antalgiques, anti-inflammatoires et antipyrétiques, l'acide acétylsalicylique fut secondairement employé comme antithrombotique, dont la compréhension du mécanisme d'action sur l'inhibition de la synthèse des prostaglandines valut à sir John Vane le prix Nobel de médecine en 1982. La découverte récente de deux formes de cyclo-oxygénase (COX-1 étant présent de manière constitutive alors que COX-2 n'est synthétisée que sous l'action de stimuli chimiques inflammatoires) ouvre de nouvelles voies de recherche thérapeutique, COX-2 devenant une véritable cible thérapeutique pour les molécules du futur. Après plus de deux siècles d'évaluation chez l'homme, l'aspirine est toujours d'actualité, ce d'autant qu'il n'est pas exclu que de nouvelles indications potentielles soient envisagées. © 2000 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

acide acétylsalicylique / aspirine / cyclo-oxygénase / historique / salicine

Summary **Aspirin throughout the ages: an historical review.**

Even at the beginning of the next millennium, aspirin will still offer surprises. Its relatively young pharmacological history compares with the early use of salicylate-containing plants since antiquity. The Assyrians and the Egyptians were aware of the analgesic effects of a decoction of myrtle or willow leaves for joint pains. Hippocrates recommended chewing willow leaves for analgesia in childbirth and the Reverend Edward Stones is acknowledged as the first person to scientifically define the beneficial antipyretic effects of willow bark. At the beginning of the 19th century salicin was extracted from willow bark and purified. Although a French chemist, Charles Gerhardt, was the first to synthesize aspirin in a crude form, the compound was ignored, and later studied by Felix Hoffmann. He reportedly tested the rediscovered agent on himself and on his father, who suffered from chronic arthritis – a legend was born and Bayer Laboratories rose to the heights of the pharmacological world. First used for its potent analgesic, antipyretic and anti-inflammatory properties, aspirin was successfully used as an anti-thrombotic agent. Sir John Vane elucidated aspirin's active mechanism as an inhibitor of prostaglandin synthetase and received the Nobel Price in Medicine for this work in 1982. Two isoform of cyclooxy-

genase (COX-1 and COX-2) have now been identified, each possessing similar activities, but differing in characteristic tissue expression. The cox enzyme is now a target of drug interventions against the inflammatory process. After two centuries of evaluation, aspirin remains topical, and new therapeutic indications are increasingly being studied. © 2000 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

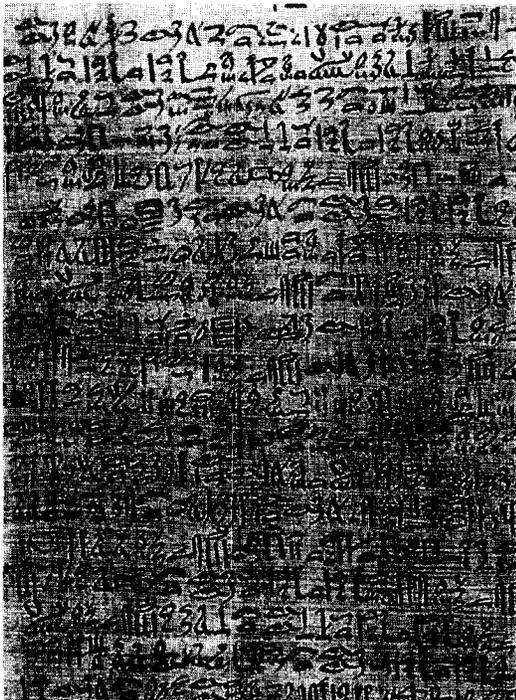
acetylsalicylic acid / aspirin / cyclooxygenase / history / salicine

L'aspirine seule molécule antithrombotique entièrement découverte et développée en dehors des États-Unis, dont le centenaire a été fêté le 10 août 1997 [1], est un des produits les plus consommés au monde : 11 600 tonnes en 1994 dont 3 600 aux États-Unis, 324 en Angleterre et 908 en France. Initialement utilisée localement comme désinfectant, l'aspirine fut introduite à la fin du XIX^e siècle comme traitement des douleurs rhumatismales et de la fièvre. Mais si l'histoire pharmaceutique de l'acide acétylsalicylique est relativement récente, l'utilisation de plantes qui, secondairement, s'avéreront contenir des salicylates remonte à l'Antiquité. Dans ce travail, nous essaierons de retracer la petite et la grande histoire de l'aspirine, de la feuille ou de l'écorce de saule à la salicine à la synthèse de l'acide acétylsalicylique dont l'histoire ne retient que le nom de Felix Hoffmann (1868-1946). Si ce dernier est passé à la postérité grâce à l'aspirine [2], le premier à avoir synthétisé l'acide acétylsalicylique, sans l'avoir reconnu ni purifié, est Charles-Frédéric Gerhardt (1816-1856), chimiste français de l'École supérieure de pharmacie de

Strasbourg [3]. En dépit de son ancienneté, l'intérêt et les indications de l'aspirine n'ont cessé de croître depuis une trentaine d'années et à l'aube du troisième millénaire, cette molécule reste encore au premier plan de l'actualité.

DES VERTUS DES FEUILLES DE SAULE

Plus de deux mille ans avant la découverte de l'acide acétylsalicylique, les Égyptiens et les Assyriens de la période sumérienne, puis plus tard les médecins de la Grèce antique, utilisaient des décoctions de certaines plantes pour soulager les douleurs. Les Égyptiens connaissaient les propriétés antalgiques de la myrte et des feuilles de saule. Dans le papyrus Ebers [4], il existe une description très précise d'états inflammatoires répondant bien à la prise de tisanes à base de feuilles de saule (*figure 1*). Hippocrate, le père de la médecine moderne, recommandait une tisane de feuilles de saule pour soulager les douleurs de l'enfantement et du jus d'écorce de peuplier pour certaines atteintes oculaires. Théophraste, élève et ami d'Aristote, avait



a



b

Figure 1.
a. Feuille de papyrus.
b. Écriture cunéiforme sur tablette d'argile.



Figure 2. Saule blanc en eau peu profonde.

établi la liste de plantes ayant des propriétés thérapeutiques similaires. Au I^{er} siècle de notre ère, Celse utilisait des extraits de feuilles de saule pour atténuer les douleurs, tout comme Dioscoride, chirurgien grec au service de l'armée romaine qui prescrivait une décoction de feuilles et d'écorce de saule blanc (*Salix alba*) dans un but antalgique mais aussi contre la podagre c'est-à-dire la goutte. Pline l'Ancien dans la première encyclopédie romaine et Galien, médecin palermitain, travaillant à Rome, dans la seconde, insistaient sur l'intérêt des propriétés des feuilles de saule ; Galien, dans cette seconde encyclopédie, fut d'ailleurs le premier à décrire l'effet anti-inflammatoire et antipyrétique des feuilles de saule [5] (figure 2).

La connaissance de la valeur de ces végétaux s'est répandue à travers le monde. Ainsi, écorces, feuilles, sève, racines, chatons du saule étaient utilisés pour leur vertus médicinales en Chine, en Afrique du Sud, en Amérique précolombienne. Cependant, une confusion s'est établie entre l'écorce de saule de nos pays contenant la salicine et l'écorce d'un arbre lointain, contenant une substance de goût voisin et également active sur la fièvre, la quinine. Des marins avaient à cette époque rapporté de leurs voyages, l'histoire d'un arbre à fièvre (appelé kina-kina par les Indiens, « écorce des écorces », ce que les Espagnols traduisirent

par china-china ou quinquina), poussant en Amérique du Sud et utilisé par les Indiens. En 1633, un moine nommé Calancha vivant au Pérou décrivit la façon dont l'écorce de cet arbre réduite en poudre guérissait les fièvres. La légende rapporte que cette écorce aurait, en 1638, sauvé Francesca Henriquez de Riviera, comtesse d'El Chinchon, femme du vice-roi du Pérou. Les Jésuites importèrent en Europe cette poudre qui fut connue sous le nom d'« écorce de Jésuites » ou « écorce du Pérou ». Elle fut utilisée pendant deux siècles avant qu'on ait pu extraire le principe actif, la quinine au goût amer caractéristique [6].

Tout au long du Moyen Âge, de nombreux écrits insistent sur les vertus thérapeutiques de diverses plantes, et notamment du saule, qui s'avéreront toutes contenir la salicine. Ainsi, les traités anciens portant sur l'histoire des plantes (commentaires de Pierre-André Mathiole sur les livres de Dioscoride 1572, *Rariorum Plantarum Historia* 1601, *Theophraste de Historia plantarum* 1644, musée Flaubert de l'histoire de la médecine et de la pharmacie de Rouen) [7–9] ont tous un chapitre consacré au saule dont les vertus antalgiques et parfois fébrifuges sont soulignées. Des salicylates sont retrouvés dans plusieurs genres de végétaux, dont les trois principaux sont les genres *Salix* (saules, peupliers), *Spirea* (fleurs de la Reine-des-près : *Spirea ulmaria* encore appelée *Filipendula ulmaria*) et *Gaultheia*. Dans le dictionnaire des drogues simples du rouennais Nicolas Lemery, apothicaire du Grand-Prévost, puis médecin de l'Académie royale des sciences [10], il est précisé : *l'écorce, les feuilles, les semences de saule sont rafraîchissantes ; on en fait prendre la décoction pour arrêter les ardeurs de vénéus, les hémorragies, pour les fièvres ardentes, on en lave aussi les jambes pour les insomnies*. Les modalités de recueil de l'écorce de saule sont encore enseignées au début du XIX^e siècle : *il faut que l'écorce de saule soit prise sur des branches de deux, trois ou quatre ans, récoltées avant floraison, desséchées promptement à l'étuve et conservées à l'abri du contact de l'air et de l'humidité. Cette écorce desséchée est roulée d'une épaisseur variable, mais en général assez mince, d'un brun fauve* [11].

Certains remèdes de campagne ont ainsi franchi les siècles. Dans un livre manuscrit, écrit et dessiné par l'auteur, conservé au musée Flaubert de l'histoire de la médecine et pharmacie de Rouen (*Ce présent livre appartient à Lieuret qui la faite et décinée en 1760 telle qu'il est*), de nombreuses recettes ou remèdes pour soulager ou aider sont présentés. Celui proposé contre les fièvres pourprées utilisant des feuilles de Reine-des-près est retranscrit en l'état : *Il faut faire cuire dans une suffisante quantité d'eau de rivière ou de fontene des feuilles de treffe accèteux, de scabieuse, de charbon béni et des feuilles de reine de près, une poignée de chaque, et quand la décoction sera faite, la passer à travers un linge blanc de lessive puis y mettre quatre gouttes d'esprit de vitriol et une once de sucre fin – le malade prendra un demi verre de cette liqueur avant et*

durant l'accès et continura cinq ou six jours – il boira d'une tisane faite avec la racine de scorsonere et les fruits de berberis ou épines vinettes – il attendra que la fièvre soit passée pour se faire purger.

DU SAULE À LA SALICINE

La première communication scientifique relative au saule est le fait du révérend Edward Stone au comte de Macclesfield, alors président de la Royal Society of Medicine, lue devant cette société le 25 avril 1763 et intitulée « Rapport sur le succès de l'écorce de saule dans le traitement des fièvres ». L'auteur y rapporte qu'en 1757, il avait goûté par hasard cette écorce, dont l'amertume lui fit penser qu'elle pouvait avoir les mêmes propriétés que l'écorce des Jésuites. Stone récolta, en été, une livre environ d'écorce de saule blanc qu'il fit sécher et réduisit en poudre. Il administra alors la poudre en décoction à la posologie de 20 grains (environ 1 g) toutes les quatre heures et étudia son action chez 50 personnes souffrant de fièvres. Ce traitement ne connut presque pas d'échec sauf des cas de fièvres quartes au cours desquelles l'auteur ajouta un peu de poudre d'écorce du Pérou [12]. S'il s'agit de la première communication scientifique connue sur ce thème, Buchner signala en 1838 que l'action antipyrétique de l'écorce de saule était connue depuis longtemps en Allemagne et Cazin que les paysans français l'utilisaient également dans le traitement des fièvres en décoction aqueuse ou vineuse : vin, bière ou cidre selon les ressources locales et individuelles [5, 11]. L'écorce de saule fut dès lors employée pour traiter les fièvres et incluse dans la pratique courante. Ainsi dans la quatrième édition du dictionnaire raisonné universel d'histoire naturelle contenant l'histoire des animaux des végétaux et des minéraux [13], les propriétés des feuilles de saule sont particulièrement détaillées. À côté de l'utilité de ce végétal pour la poudre à canon (charbon de bois), pour aiguiser les couteaux, ou encore en teinture, l'auteur signale les travaux d'Ed Stone (53^e volume des transactions philosophiques, observation XXXIII) sur le succès de l'écorce de saule vulgaire blanc dans la guérison des fièvres : *Cette écorce qui est fort amère étant desséchée, puis réduite en poudre, administrée comme la quinquina, dissipe les fièvres, exceptée la fièvre quarte, celle d'automne, que cette nouvelle poudre diminue bien, mais n'emporte pas, elle ne la détruit qu'en le mêlant avec la quinquina.* De plus, il est n'est pas inutile de rappeler que le succès de l'écorce de saule dans le traitement des fièvres s'intégrait parfaitement dans l'un des dogmes médicaux de l'époque (théorie des signatures), à savoir que le remède d'une maladie n'était jamais loin de ses causes, ou plus exactement que le remède d'une maladie présentait un signe indiquant quel serait son lieu d'action ; Stone était d'ailleurs frappé par le fait que les saules poussaient

dans des endroits humides ou marécageux où les maladies fébriles étaient fréquentes [12].

Si les propriétés antipyrétiques de la salicine (connue actuellement sous le nom de salicoside) étaient reconnues au XIX^e siècle, elles ne suscitaient guère d'enthousiasme. Dans le guide de la flore médicale de Chaumetton, et al. [14], une large place est faite au saule dont les vertus thérapeutiques ne se limitent pas à son effet fébrifuge. Les auteurs citent plusieurs références sur ce sujet, mais émettent aussi une certaine réserve sur l'efficacité du saule sur les fièvres. *Stone, Closius, Gunz et plusieurs autres, l'ont administré contre les fièvres intermittentes. Elle a même été tellement préconisée contre ces affections, que certains auteurs la regardent comme un fébrifuge aussi puissant que la quinquina, qui jouit comme on sait, au plus haut degré de cette réputation. Si dans quelques cas, l'écorce de saule peut augmenter le ton de l'estomac, et favoriser l'expulsion des vers lombrics, on ne peut pas douter que, par ses qualités amère et astringente, elle ne soit quelquefois utile contre les fièvres intermittentes accompagnées de pâleur, d'atonie, et exemptes de phlogose et d'irritation de l'appareil digestif. Mais on ne doit pas accorder une confiance illimitée à ses propriétés fébrifuges, quand on réfléchit que Bergius, et plusieurs autres observateurs, parmi lesquels je pourrais me citer, l'ont administré dans des fièvres intermittentes de tout type sans aucun succès.* Apollinaire Bouchardat précisait, dans sa matière médicale (1846), *la salicine est une matière qui agit d'une manière assez efficace comme fébrifuge* [15]. Dorvault, dans l'édition de 1850 de son officine va plus loin. Selon lui, *la salicine a toute l'apparence du sulfate de quinine qu'on avait dit qu'elle remplacerait comme fébrifuge. Mais il s'en faut de beaucoup qu'il en soit ainsi, car il faut des masses de salicine pour remplacer, et encore pas toujours, une petite quantité de sulfate de quinine* [16]. D'ailleurs, Trousseau et Pidoux [17], dans leur traité de thérapeutique, émettaient des doutes quant à l'efficacité de cette plante : *Il est bien probable que le saule, ainsi que la plupart des succédanés du quinquina, ne jouit d'aucune vertu fébrifuge,* et ce même s'ils citent de nombreuses références suggérant l'efficacité de l'écorce de saule, tel l'ouvrage de Pierre Koning consacré au saule *De cortice salicis albae, ejusque in medicina usu* (1778). Dans le traité de pharmacologie de F. Foy, les mêmes réserves sont émises avec le saule et son dérivé, la salicine : *Les essais thérapeutiques dont j'ai été témoin en ville, que j'ai tentés moi-même et que j'ai vus faire à l'Hôtel-Dieu avec la salicine, dans les salles de M. Bally, sont loin d'être aussi heureux que ceux qui ont été publiés dans les journaux de médecine de 1829 et 1830. Je crois qu'il faut encore attendre pour considérer ce nouveau principe végétal comme succédané du sulfate de quinine* [18].

La découverte du principe actif de l'écorce de saule semble être le fait de pharmaciens italiens de Lazzia près

de Vérone, Fontana et Brugnattelli, qui, entre 1826 et 1829, travaillant sur l'écorce de saule, isolèrent de petites quantités, d'un glycoside qu'ils appelèrent salicine. Cependant, à la même époque Leroux pharmacien à Vitry-le-François (1829), Buchner (1828), en Allemagne, isolèrent également la salicine à partir de l'écorce de saule [16]. Raffaele Piria [19, 20], chimiste napolitain, travaillant à Paris, prépara alors l'acide salicylique à partir de la salicine (1838), mais Leroux, en 1829, montra que la salicine était un glycoside de l'alcool salicylique et surtout améliorera le procédé d'extraction obtenant une once (30 g) de salicine à partir de trois livres (1 500 g) d'écorce de saule [21]. En 1833, à Darmstadt, E. Merck trouva un procédé d'extraction deux fois moins coûteux et, deux ans plus tard, le Suisse K. Lowig cristallisa un composé nommé *spirsäure* (« spir » de l'espèce spirée et « saure » pour le terme allemand d'acide) [22]. Dès lors, les principales caractéristiques de la salicine furent connues et diffusées et son lien avec les autres plantes en contenant précisé. *Ce principe, retiré de l'écorce de plusieurs espèces de saules, est d'un aspect nacré, d'une saveur très amère, un peu soluble dans l'eau froide, très soluble dans l'eau chaude, insoluble dans l'éther et dans les huiles volatiles, solubles dans les acides sans se combiner avec eux. L'acide azotique à chaud la transforme en acide benzoïque et en acide carbazotique (picrique) ; la synaptase le dédouble en saligénine et en glycose, permettant d'affirmer qu'il s'agit d'un glycoside. La salicine traitée par l'acide sulfurique étendu la transforme en salirétine et l'acide sulfurique concentré en rutiline. Par l'acide sulfurique et le bichromate de potasse, et à la distillation elle est transformée en essence de Reine-des-près ou acide salycileux. La salicine est l'analogue de la phloridzine du pommier et la populine du peuplier* [11]. Il faut signaler que la première distillation d'aldéhyde salicylé à partir de la Reine-des-près (aujourd'hui appelée *Filipendula ulmaria*) en 1831 est le fait de Pagenstecher, pharmacien suisse [22]. De même, du salicylate de méthyle fut extrait du hêtre, du bouleau, du café, de la réglisse, de l'olivier et d'autres plantes et arbustes, ainsi que de faibles quantités de salicylate des pommes, oranges, cerises, fraises, framboises, prunes, et raisins, mais également retrouvées dans la salive de castor [5]. Une autre source de salicylates fut signalée en 1843 par l'Américain William Procter qui l'isola d'une bruyère qui pousse en Amérique, appelée par les botanistes *Gaultheria procumbens*. Les gaulthéries sont des arbrisseaux toujours verts dont les feuilles sont connues sous le nom de thé du Canada, fournissant après macération et distillation une essence dite de *wintergreen* depuis longtemps utilisée comme antiseptique et antirhumatismal [23]. Son odeur est très particulière : c'est elle que l'on retrouve dans certaines pommades et autres liniments recommandés contre les douleurs. Cette essence naturelle est constituée à 90 % de salicylate de méthyle dont Cahours, chimiste

américain, montrera dans les années 1840 que traité par un alcalin dans des conditions où les graisses fournissent du savon, le *wintergreen* se transforme en acide salicylique [5].

Si les caractéristiques et les modalités d'extraction furent plus ou moins rapidement précisées, il était important de vérifier que cette salicine jouissait réellement des propriétés fébrifuges revendiquées soixante ans auparavant par le clergyman anglais Edward Stone. Nous avons vu les réserves émises par plusieurs auteurs tels Trousseau [17] ou Foy [18], cependant un certain nombre d'expériences tentées dans les hôpitaux parisiens furent concluantes et le célèbre médecin Magendie pouvait affirmer qu'à la posologie de 1 g par jour en trois prises *elle coupait les fièvres du jour au lendemain et ceci quel que soit leur type*. De fait, dans les traités de médecine et de thérapeutique de la fin du XIX^e siècle, l'efficacité de la salicine ne semble plus discutée : *l'accord est unanime aujourd'hui pour reconnaître l'efficacité absolue de la médication salicylée* [24], *le salicylate de soude employé depuis bientôt vingt ans n'a plus à faire ses preuves* [25].

En 1874, un médecin de Dundee, T.J. Mac Lagan, également influencé par la théorie des signatures, fit les mêmes constatations que le révérend Stone et décida de rechercher un remède contre le rhumatisme articulaire aigu parmi les *Salicaceae*, connues pour contenir de la salicine. Après avoir pris lui-même 5 puis 10 puis 30 grains (environ 2 g) de salicine, sans ressentir le moindre inconvénient, il décida de donner à un patient, « porteur d'un rhumatisme articulaire très avancé », 12 grains de salicine toutes les trois heures. *Les résultats dépassèrent tout ce que je pouvais espérer, avec notamment une chute de la fièvre et une diminution de la douleur et de l'enflure des articulations*. Il observa alors des résultats similaires chez huit autres patients rhumatisants (quatre formes aiguës, trois subaiguës et une chronique) [26]. Quelques semaines plus tard, dans une lettre réponse au *Lancet*, le docteur Ensor, exerçant au cap de Bonne-Espérance en Afrique du Sud, signalait que les Hottentots, peuplade primitive, connaissaient l'effet antirhumatismal du saule depuis de nombreuses années. En effet, dans sa lettre pleine d'humour, il signale l'observation d'une femme souffrant, d'après ses termes, de la plus féroce attaque de rhumatisme articulaire aigu qu'il ait jamais vu, à laquelle il proposa le traitement habituel à cette époque (poudre de Dover et calomel). Revoquant la malade deux mois plus tard, totalement asymptomatique, il se félicita de son traitement jusqu'à ce que cette dernière, lui expliquant que son traitement ayant été un échec total, elle avait consulté un vieux berger hottentot qui avait préconisé une décoction de feuilles de saule ; après en avoir pris pendant plusieurs jours, les douleurs commencèrent à diminuer et finalement disparurent complètement [in 5]. En 1877, G. Sée introduisit à Paris le salicylate de sodium pour traiter la goutte et les polyarthrites

rhumatoïdes [27]. Mais si dans les années 1880 l'action fébrifuge et l'efficacité anti-inflammatoire et antirhumatoidale des salicylés n'étaient plus discutées, le salicylate de sodium réputé moins toxique étant le plus utilisé, il restait peu apprécié du fait de sa saveur amère très désagréable et surtout de ses effets secondaires non négligeables, en particulier gastriques.

DE LA SYNTHÈSE DE L'ACIDE SALICYLIQUE : UNE DÉCOUVERTE FRANÇAISE INEXPLOITÉE

Depuis son isolement à Paris par Piria par action de la potasse bouillante sur l'aldéhyde salicylique provenant de la salicine [19, 20], dont le chimiste français J.B. Dumas montra qu'il correspondait en fait à la *Spirsäure*, plusieurs fois la synthèse d'acide salicylique fut réalisée, mais non exploitée. Même si son nom est toujours resté dans l'ombre le premier à avoir synthétisé l'aspirine est un chimiste français de renom [5], le pharmacien Charles-Frédéric Gerhardt (1816-1856), qui fut un temps professeur à l'École supérieure de pharmacie de Strasbourg, dont le rôle dans le développement de la théorie atomique fut considérable et qui introduisit la notion de série homologue en chimie [28]. Présentés en mai et juin 1852, puis publiés l'année suivante en français [29] et en allemand [30], ses travaux portant sur les anhydrides d'acide, consistaient à faire réagir le sel de sodium d'un premier acide carboxylique avec le chlorure d'acyle provenant de l'halogénéation d'un second acide organique. Il eut l'idée de faire réagir le salicylate de sodium sur le chlorure d'acétyle. Il considéra que la substance blanche qu'il avait isolée était l'anhydre mixte de l'acide salicylique et de l'acide acétique. Il la nomma « acide acéto-salicylique ». En fait, c'est l'acide acétylsalicylique qu'il avait obtenu, sans toutefois l'identifier [3] ! Ce n'est qu'en 1859 que l'acide acétylsalicylique fut consciemment synthétisé par H. von Gilm, par action de l'acide salicylique sur le chlorure d'acétyle [31], et en 1869 que ce produit fut identifié à celui que Gerhardt avait synthétisé seize ans plus tôt [32]. Il ne s'agissait alors que de chimie organique pure, sans visée thérapeutique particulière. Produit chimique de plus parmi les milliers d'autres préparés quotidiennement par les chimistes, l'acide acétylsalicylique faillit tomber dans l'oubli et ce alors qu'en 1860, Hermann Kolbe (1818-1884), de l'université de Marburg mettait au point une technique de préparation permettant une production industrielle d'acide salicylique. Kolbe chauffait le phénol sodé dans un courant de gaz carbonique, ce qui conduisait au sel disodique de l'acide salicylique, qu'il suffisait ensuite d'acidifier. Le défaut de cette méthode résidait toutefois dans l'obtention de rendements toujours inférieurs à 50 %, en raison de la récupération en fin de réaction, de la moitié du phénol mis en œuvre [32]. C'est à R. Schmit qu'il revient d'avoir résolu cette difficulté en opérant sous pression, ce qui condui-

sait au carbonate de phényle et de sodium, qui se transportait thermiquement en salicylate de sodium. C'est la fameuse réaction de Kolbe-Schmit sur laquelle des générations d'étudiants se sont penchées contraintes et forcées. Quinze ans plus tard, en 1874, F. von Heider, élève de Hermann Kolbe, ouvrait à Dresde la première usine de synthèse de dérivés salicyliques [33]. Cette production industrielle permit un certain nombre d'applications thérapeutiques dont nous avons parlé, mais surtout une commercialisation industrielle non pas en tant que médicament mais en tant qu'antiseptique. Hermann Kolbe, dans son mémoire daté de 1874 annonçant la mise en route de sa fabrication industrielle, rapportait ses premiers essais sur son activité antiseptique ; cet acide étant apparenté au phénol connu pour ses activités antiseptiques. Les résultats obtenus en l'ajoutant en petites quantités à du lait, de la viande permettant une meilleure conservation, puis la réduction du nombre d'infections en l'utilisant en pulvérisation sur des plaies permirent son succès commercial. Aujourd'hui, en dépit de son pouvoir antiseptique remarquable et de sa relative innocuité, l'acide salicylique n'est plus autorisé pour la conservation des produits alimentaires, sauf en Allemagne où l'on peut encore en ajouter légalement à la bière à des posologies faibles (de 3 à 4 g par hectolitre) [33].

La conclusion de cette longue histoire se passe entre 1897 et 1899, en Prusse rhénane dans les laboratoires Bayer, fondés en 1863 par le chimiste Friedrich Bayer et initialement spécialisés dans les colorants. En 1895, décidant de s'intéresser aux produits pharmaceutiques, cette société fait appel au pharmacologue Heinrich Dreser et au docteur Arthur Eichengrün et engage une dizaine de chimistes dont le pharmacien Felix Hoffmann dont l'un des sujets de recherche proposés portait sur l'élaboration d'un dérivé de l'acide acétylsalicylique moins toxique. La légende suggère que le père de ce jeune chimiste souffrant d'un rhumatisme inflammatoire, calmé par l'acide salicylique, mais le tolérant mal sur le plan digestif, aurait demandé à son fils de lui trouver un remède miracle. Ce dernier se plongeant dans les travaux de Gerhardt et de Kraut et adaptant peut-être la technique imaginée par le Russe Marcellus Nencki (1847-1901), redécouvrit l'acide acétylsalicylique (*figure 1*). Felix Hoffmann proposa donc l'utilisation de cette molécule qui fut initialement refusée par Dreser, du fait d'une possible cardiotoxicité sur la grenouille. Un conflit s'engagea alors avec le docteur Eichengrün, qui, lui, fut d'emblée convaincu des résultats de ce produit, mais qui ne put s'opposer au veto de son collègue Heinrich Dreser. Il poursuivit néanmoins ses essais sur l'aspirine à titre privé, en le testant sur lui-même et en demandant au représentant Bayer de Berlin de distribuer les 100 g qu'il avait fabriqués à quelques médecins de confiance. Le rapport de Goldmann et les observations de Eichengrün conduisirent la direction générale à une experti-

se extérieure qui confirma l'efficacité de la substance. Heinrich Dreser publia alors un rapport sur l'efficacité du produit, dont Bayer venait de déposer en Allemagne la marque « Aspirin » (le A étant l'abréviation du radical acétyl ; « spir » celle de *Spirsäure* qui en allemand signifie acide de spirée, nom botanique de la Reine-des-prés, et *In* un suffixe classique en chimie industrielle) [34]. L'antériorité française de la fabrication de l'acide acétylsalicylique ne permit pas à la firme Bayer de déposer un brevet en Allemagne, pour protéger leur invention, seule une marque déposée leur assurera la propriété industrielle (figure 3). Cette impossibilité de déposer un brevet eut des conséquences pour Felix Hoffmann et Arthur Eichengrün, dont les contrats avec la société Bayer stipulaient qu'ils ne pourraient bénéficier de redevances d'inventeur que pour des produits brevetés en Allemagne et ce contrairement à Heinrich Dreser dont le contrat portait sur des primes à la commercialisation de nouveaux produits, ce qui fit sa fortune [1]. Quelques mois plus tard, Bayer faisait la même démarche en France, puis au bureau international de Berne. Bayer devint ainsi un géant mondial de l'industrie pharmaceutique en étant le seul distributeur mondial de l'aspirine jusqu'en 1917. À cette date, l'expiration de la protection américaine du brevet amena la société Monsanto à produire de l'aspirine. Cependant, durant la Première Guerre mondiale, la branche américaine de Bayer fut considérée comme prise de guerre et mise en vente en 1918.

La société Sterling Products (aujourd'hui Sterling Drug Inc) acheta les droits pour une somme de 5,3 millions de dollars [1], et est toujours l'une des six sociétés américaines à produire de l'aspirine. La Première Guerre mondiale eut aussi pour conséquence en France, au Royaume-Uni et aux États-Unis, la transformation de l'aspirine en un générique commercialisé sous ce nom par de nombreuses sociétés. Dans les autres pays, la société Bayer put maintenir ses droits sur l'aspirine, gardant le monopole du sigle « aspirine », les autres sociétés devant le commercialiser sous un autre nom [5]. Mais cette interprétation des clauses économiques du traité de Versailles (section VII, propriétés industrielles) est discutable, car avant la fin de la guerre de 1914, le terme aspirine était déjà considéré en France comme un terme générique et la marque aspirine était déjà tombée dans le domaine public, en dehors de toute stipulation du traité de paix du 29 juin 1919 [2]. Cependant, la société Bayer réclama une indemnité pour l'utilisation de sa marque déposée en Alsace-Lorraine de 1917 à 1927, cette province ayant été jusqu'à cette date soumise aux régimes des marques allemandes. En 1994, la compagnie allemande récupéra aux États-Unis ses droits sur l'aspirine.

La période de découverte, la pauvreté de la pharmacopée et surtout l'absence de commission spécifique permirent l'utilisation rapide de l'aspirine chez l'homme. Il est vraisemblable que si cette molécule avait vu le jour à la fin du

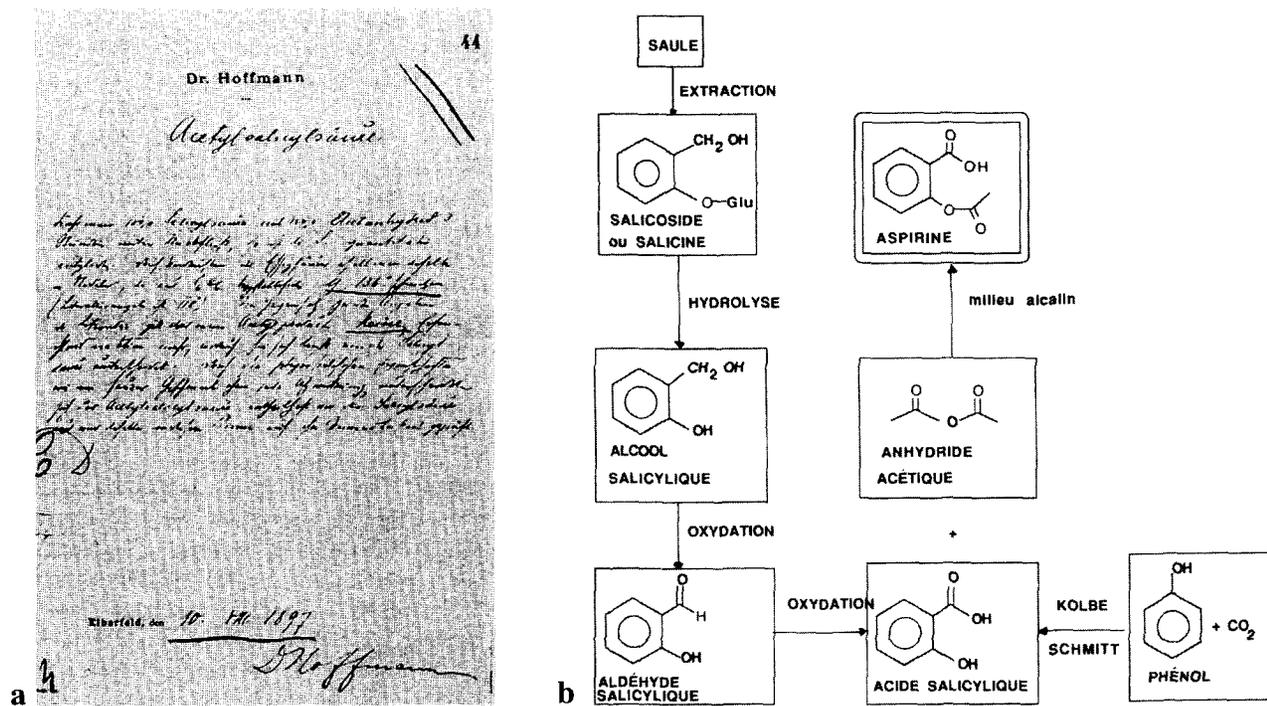


Figure 3. a. Rapport d'Hoffmann du 10 août 1897. b. La filiation chimique du saule à l'aspirine.

XX^e siècle, elle n'aurait jamais pu être utilisée chez l'homme car elle aurait probablement échoué aux multiples épreuves aujourd'hui nécessaires (expertises pharmacologiques, toxicologiques, tératologiques et cliniques) pour une autorisation de mise sur le marché (AMM). En 1982, Pierre Duchene-Marullaz [35] imagina l'arrivée dans un département de pharmacologie de quelques grammes d'une poudre blanche, d'un poids moléculaire 180,13, d'un pKa de 3,27 avec une proposition d'orientation pour un premier triage : analgésie et anti-inflammatoire. Les résultats de toxicité chez la souris, puis d'efficacité sur les modèles d'études de l'analgésie et de l'inflammation laissent à penser que l'industriel n'aurait jamais poussé les expérimentations, d'autant qu'aux posologies préconisées les modèles animaux utilisés en toxicologie inciteraient les toxicologues à donner un avis défavorable (mauvaise tolérance de l'aspirine chez le chien, retard de la mise bas et embryopathies à fortes posologies chez le rat). En fait, le rapport risque/bénéfice de l'aspirine n'a pu être mis en évidence qu'après une longue utilisation chez l'homme, dans un rapport américain publié en 1977 qui conclut que « l'aspirine est un analgésique public sûr et efficace lorsqu'elle est prise aux doses recommandées de 325 à 650 mg toutes les quatre heures pendant la durée des symptômes, sans dépasser 4 000 mg par 24 heures pendant dix jours » [36].

L'ASPIRINE ET LE XX^e SIÈCLE : DE SON MÉCANISME D'ACTION À DE NOUVELLES INDICATIONS

Après une première commercialisation en poudre conditionnée en flacon de verre (figure 4), l'aspirine fut, dès 1904, proposée sous forme de petits comprimés sous tube de verre (figure 5), et c'est sous cette présentation que le produit se répandit à travers le monde, pour ses propriétés antipyrétiques, antalgiques et anti-inflammatoires. Si l'effet antithrombotique fut évoqué dès 1871, Binz rapportant quelques épistaxis [5], il faillit être fatal au développement du produit lorsque des médecins le prescrivirent au fils du tsar Nicolas II, ce qui aggrava son hémophilie. Heureusement, le moine Raspoutine sut convaincre le couple impérial de renoncer à cette médication nouvelle et de s'en remettre à la foi, et la santé du jeune prince s'améliora... [37]. De fait, l'aspirine fut rapidement connue dans le monde entier (figure 6) et apparut dans diverses œuvres littéraires de Thomas Mann, Graham Greene, Kafka ou encore du philosophe espagnol Ortega y Gasset, fondateur de la *Revue de l'Occident* qui parla d'une ère nouvelle l'« âge de l'aspirine » [38].

Si la toxicité gastrique avait été suggérée plusieurs années auparavant, la possibilité d'hémorragies digestives liées à la prise d'aspirine ne fut signalée que dans les années 1950 [39] et confirmée ultérieurement, même si les nouvelles formes pharmaceutiques réduisant les temps de



Figure 4. Premier flacon d'aspirine.

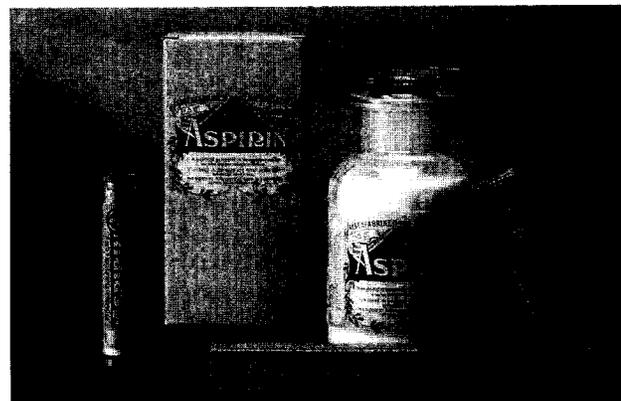


Figure 5. Modes de présentation de l'aspirine.

contact allaient en diminuer la fréquence [40]. De même, dans les années 1980, la possibilité de syndrome de Reye décrit à Sidney [41], responsable d'un syndrome rare mais souvent mortel chez l'enfant [42], conduisit plusieurs pays à suspendre la commercialisation de certains médicaments pédiatriques contenant de l'aspirine. Cependant, cette affaire était peut-être le fait de la guerre économique que se livraient les fabricants de l'aspirine et ceux des nouveaux anti-inflammatoires, dont le coût était dix fois plus élevé. De fait, cette molécule continua à être largement



Figure 6. Commercialisation et publicité.

utilisée (antalgique le plus populaire dans le *Guinness Book of records* en 1950) médicament faisant partie de la trousse de premiers secours pour les cosmonautes de la capsule Apollo en 1969 [1], ce d'autant que ses propriétés antithrombotiques furent mieux connues.

Observée dans les années 1940, mais considérée plutôt comme un effet secondaire que comme une vertu thérapeutique nouvelle [43, 44], l'action anticoagulante de l'aspirine ne fut prise en considération qu'en 1948 par Gibson, qui la proposa avec succès chez des patients souffrant d'angine de poitrine et de maladies thromboemboliques, suggérant la réalisation d'études complémentaires [45, 46]. L'étape suivante fut le fait d'un oto-rhino-laryngologiste californien, L.L. Craven, qui, observant des complications hémorragiques après amygdalectomie chez des patients recevant de l'aspergum (contenant de l'aspirine), proclama que l'aspirine avait une action anticoagulante. Il la proposa alors systématiquement à ses patients âgés pour prévenir la survenue d'infarctus, tant en prévention primaire que secondaire, réalisant les premières cohortes non contrôlées, de 400 puis 8 000 patients. Les résultats de ses travaux ne furent pas pris en considération car, d'une part, ils furent menés sans rigueur scientifique et, d'autre part, publiés dans un obscur journal du Mississippi [47, 48], à une époque où l'intérêt des antivitamines K et notamment du dicoumarol était étudié dans cette indication [5]. Si plusieurs équipes travaillèrent sur ce thème, il fallut la publication de H. Weiss qui montra que l'aspirine induisait une prolongation du temps de saignement en empêchant l'agrégation des plaquettes pour commencer à appréhender l'activité antithrombotique de l'aspirine [49]. Quelques années plus tard, John Vane, qui reçut en 1982 le prix Nobel pour ces travaux, montra que l'acide acétylsalicylique inhibait la production de prostaglandines en bloquant la cyclo-oxygénase [50]. Dès lors, de multiples travaux dé-

montrèrent l'efficacité de l'aspirine en prévention notamment secondaire des maladies cardiovasculaires [51]. La découverte récente de deux formes de cyclo-oxygénase (COX-1 et COX-2), COX-1 étant présent de manière constitutive, alors que COX-2 n'est synthétisée que sous l'action de stimuli chimiques inflammatoires, laisse à penser que des inhibiteurs spécifiques de COX-2 auront une activité anti-inflammatoire plus importante [52, 53]. L'efficacité moindre (de vingt à cinquante fois) de l'aspirine sur COX-2 explique ainsi la nécessité de fortes posologies d'aspirine pour obtenir une action anti-inflammatoire.

Telle est l'histoire de ce médicament, dont l'origine et les modalités de fabrication et d'utilisation chez l'homme ont fait l'objet, tant en France qu'à l'étranger, notamment aux États-Unis, d'ouvrages qui furent des succès de librairie [38, 54]. Après plus de deux siècles d'évaluation chez l'homme, cette molécule n'a pas fini de surprendre, d'autant qu'il n'est pas exclu que de nouvelles indications potentielles soient envisagées.

RÉFÉRENCES

- 1 Jack DB. One hundred years of aspirin. *Lancet* 1997 ; 350 : 437-9.
- 2 Dillemann G. Acide acétylsalicylique et aspirine. *Rev Hist Pharm* 1977 ; 24 : 99-105.
- 3 Lafont O. Mise au point sur les publications relatives à la synthèse de l'acide acétylsalicylique. *Rev Hist Pharm* 1996 ; 43 : 269-73.
- 4 Bardin P. Les papyrus médicaux de l'Égypte pharaonique. Paris : Librairie Arthème Fayard ; 1995.
- 5 Mueller RL, Scheidt S. History of drugs for thrombotic disease: discovery, development and directions for the future. *Circulation* 1994 ; 89 : 432-49.
- 6 Delaveau P. La mémoire des mots en médecine et pharmacie. Paris : Éditions Louis Pariente ; 1992.
- 7 Mathiole PA. Commentaires sur les six livres de Dioscoride. Lyon : Guillaume Roville ; 1572.
- 8 De l'Ecluse Charles. *Rariorum Plantarum Historia*. Anvers : Éditions Plantin Moretus ; 1601.
- 9 Theophraste. *De Historia Plantarum*. Apud Henricum Laurentium. Amstelodami ; 1644.
- 10 Lemery N. Dictionnaire universel des drogues simples contenant les noms, origines, choix, principes. Paris : C. D'Houry, seul imprimeur libraire de Monseigneur le Duc d'Orléans ; 1759.
- 11 Cazin FJ. Traité pratique et raisonné des plantes médicinales indigènes et acclimatées. Paris : Asselin & Houzeau ; 1886.
- 12 Stone E. An account of the success of the bark of the willow in the cure of agues. *Philos Trans R Soc Lond (Biol)* 1763 ; 53 : 195-200.
- 13 Valmont-Bomare M. Quatrième édition du dictionnaire raisonné universel d'histoire naturelle contenant l'histoire des animaux des végétaux et des minéraux. Lyon : Bruyset Frères ; 1791.
- 14 Chaumetton FP, Chamberet et Poret. Flore médicale (tome 6). Paris : Éditeur CLF Panckoucke ; 1818. p. 105-7.
- 15 Bouchardat A. Manuel de matière médicale, de thérapeutique comparée et de pharmacie. Paris : Germer Baillière ; 1846.
- 16 Dorvault H. L'officine ou répertoire général de pharmacie pratique. Paris : Éditions Becllet et Labé ; 1850.
- 17 Trousseau A, Pidoux H. Traité de thérapeutique ; 2^e édition. Paris : Éditions Becllet et Labé ; 1841.
- 18 Foy F. Cours de pharmacologie ou traité élémentaire d'histoire naturelle médicale, de pharmacie et de thérapeutique, suivi de l'art de formuler. Paris : Germer-Baillière Libraire ; 1831.

- 19 Piria R. Sur la composition de la salicine et quelques-unes de ses réactions. *CR Acad Sci* 1838 ; 6 : 620-4.
- 20 Piria R. Recherches sur la salicine et les produits qui en dérivent. *Ann Chim Phys* 1838 ; 69 : 281-325.
- 21 Leroux H. Découverte de la salicine. *J Chim Méd* 1830 ; 6 : 341.
- 22 Weissman G. Aspirin. *Sci Am* 1991 ; 264 : 84-90.
- 23 Collier HOJ. Aspirin. *Sci Am* 1963 ; 209 : 96-108.
- 24 Charcot, Bouchard et Brissaud. *Traité de médecine*. Paris : Éditions Beclét et Labé ; 1893.
- 25 Brouardel, Gilbert et Girode. *Traité de médecine et thérapeutique*. Paris : Masson ; 1896.
- 26 MacLagan TJ. The treatment of rheumatism by salicin and salicylic acid. *Lancet* 1876 ; i : 342.
- 27 Sée G. Traitement du rhumatisme, de la goutte aiguë et chronique et de diverses affections du système nerveux par le salicylate de soude. Paris : Masson ; 1877.
- 28 Duquenois P. Gerhardt, in *Figures pharmaceutiques Françaises*. Paris : Masson ; 1953, p. 125-30.
- 29 Gerhardt C. Recherches sur les acides organiques anhydres. *Ann Chim Phys* 1853 ; 37 : 285-342.
- 30 Gerhardt C. Untersuchungen über die wasserfreien organischen sauren. *Ann Chem Pharm* 1853 ; 87 : 149-79.
- 31 Von Gilm H. Acetyl-derivate der phloretin und salicylsäure. *Ann Chem Pharm* 1859 ; 112 : 180.
- 32 Kraut K. Ober salicylverbindungen von Ad Schröder und Ad Prinzhorn. *Ann Chem Pharm* 1869 ; 150 : 1-20.
- 33 Jacques J. À propos de l'aspirine et de son histoire. *Revue du Palais de la découverte* 1995 ; numéro spécial 46 : 5-19.
- 34 Dreser H. Pharmakologisches über aspirin (acetylsalicylsäure). *Pflüg Arch Ges Physiol* 1899 ; 76 : 306-18.
- 35 Duchene-Marullaz P. Pourrait-on aujourd'hui introduire l'aspirine en thérapeutique ? *Bull Acad Natl Med* 1982 ; 166 : 347-52.
- 36 Analgesic. *Federal Register*. 8 juillet 1977 ; 42 n° 131 : 25381-35412.
- 37 À la découverte de la biologie médicale de l'aspirine. *Revue du Palais de la découverte*. Tran Thi Ngoc MA 1995 ; 46 : 21-51.
- 38 Perrin LF, Laurent E. *L'aspirine*. Paris : Collection Ellipse ; 1991, p. 11-7.
- 39 Alvarez AS, Summerskill WHJ. Gastrointestinal haemorrhage and salicylates. *Lancet* 1958 ; ii : 179-82.
- 40 Hochain P, Capet C, Colin R. Complications digestives de l'aspirine. *Rev Med Inter* 2000 ; 21 Suppl 1 : 50-9.
- 41 Reye RDK, Morgan G, Baral J. Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera: a disease entity in childhood. *Lancet* 1963 ; 2 : 749-52.
- 42 Arrowsmith JB, Kennedy DL, Kuritsky JN, Faich GA. National pattern of aspirin use and Reye syndrome reporting United States 1980-1985. *Pediatrics* 1987 ; 79 : 858-63.
- 43 Link KP, Overman RS, Sullivan WR, Nuebner CF, Scheel LD. Studies on haemorrhagic sweet clover disease. *J Biol Chem* 1943 ; 147 : 463-73.
- 44 Goven CD. The effect of salicylate administration on the prothrombin time. *J Pediatr* 1946 ; 29 : 629-36.
- 45 Gibson PC. Salicylic acid for coronary thrombosis? *Lancet* 1948 ; ii : 965.
- 46 Gibson PC. Aspirin in the treatment of vascular diseases. *Lancet* 1948 ; ii : 1172-4.
- 47 Craven LL. Experiences with aspirin (acetylsalicylic acid) in the nonspecific prophylaxis of coronary thrombosis. *Miss Valley Med J* 1953 ; 75 : 38-40.
- 48 Craven LL. Prevention of coronary and cerebral thrombosis. *Miss Valley Med J* 1956 ; 78 : 213-5.
- 49 Weiss HJ, Alefort LM, Kochwa S. The effect of salicylates on the haemostatic properties of platelets in man. *J Clin Invest* 1968 ; 47 : 2169-80.
- 50 Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature* 1971 ; 231 : 232-5.
- 51 Antiplatelet Trialist' Collaboration. Collaborative overview of randomised trial of antiplatelet therapy. I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J* 1994 ; 308 : 81-106.
- 52 Hla T, Neilson K. Human cyclo-oxygenase 2 c-DNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992 ; 89 : 7384-8.
- 53 Vane JR. Towards a better aspirin. *Nature* 1994 ; 307 : 215-6.
- 54 Mann CC, Plummer ML. The aspirin wars: money, medicine and 100 years of rampant competition. New York, NY: Alfred A Knoff Inc; 1991. p. 1-420.