

Histoire de l'aspirine

F. CHAST¹

RÉSUMÉ

L'aspirine aura été le médicament le plus populaire du XX^e siècle. Malgré une toxicité (tardivement documentée) parfois spectaculaire, l'aspirine a été largement utilisée pour le traitement de la fièvre, des douleurs et des phénomènes inflammatoires. Issue de la chimie de synthèse, l'aspirine reste néanmoins rattachée à une filiation végétale puisque plusieurs plantes contiennent des composés voisins. Enjeu industriel, économique, stratégique, l'aspirine a marqué l'histoire de la thérapeutique en raison de divers rebondissements quant à l'intérêt qu'elle suscite, notamment depuis la découverte de son mécanisme d'action cellulaire et l'inhibition de la synthèse de prostaglandines qui consacrèrent son succès en cardiologie. Elle n'a peut-être pas fini de nous étonner.

MOTS-CLÉS : aspirine, chimie thérapeutique, Eichengrün (Arthur), Gerhardt (Charles Frédéric), histoire des médicaments, Hoffmann (Félix), industrie pharmaceutique.

L'aspirine a probablement été le médicament le plus populaire de l'histoire de la médecine et de la pharmacie (1). L'aspirine est antalgique, antipyrétique, anti-inflammatoire et antiagrégant plaquettaire et a joué le rôle de chef de file dans de nombreux secteurs thérapeutiques, mais il est désormais détrôné par le paracétamol dans la lutte contre les douleurs légères ou modérées comme dans le traitement des états fébriles. Toutefois, l'aspirine reste très prescrite, à faible dose, par les cardiologues, pour la prévention secondaire (y compris lors des situations d'urgence) des récurrences après un premier accident ischémique myocardique ou cérébral lié à l'athérosclérose. En outre, depuis quelques années, des cancérologues s'intéressent à ses propriétés préventives de certains cancers ou de la formation de métastases.

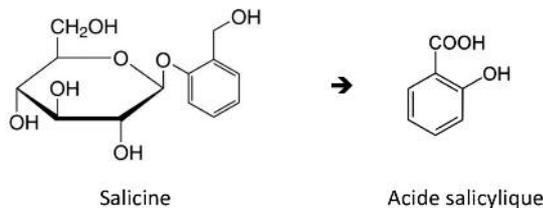
Préparée par synthèse chimique, l'aspirine n'existe pas dans la nature. On a toutefois l'habitude de la rapprocher de la salicine, substance naturelle issue de différents végétaux, parmi lesquelles le saule blanc (*Salix alba*) et la reine-des-prés (*Filipendula ulmaria*). L'écorce de saule a été utilisée en thérapeutique pendant plus de 3 500 ans. Inconnue des Sumériens, les Égyptiens en ont fait un usage fréquent et les preuves de cette utilisation précoce du saule comme antalgique et antipyrétique qui furent mises au jour en 1862 lorsqu'Edwin Smith (1822-1906), un Américain installé au Caire, fit procéder à la traduction de deux papyrus datés d'environ 1 500 av. J.-C. Le premier, dit « Papyrus de Smith » détaille 48 procédures chirurgicales. L'autre, « Papyrus de Ebers », du patronyme de son traducteur, rassem-

ble un formulaire d'environ 200 préparations de drogues végétales et animales parmi lesquelles figure l'écorce de saule. La tradition de cet usage fut perpétuée dans le monde hellénistique par Hippocrate qui proposa le saule pour soulager les douleurs de l'accouchement puis, dans l'empire romain, par Pline l'Ancien, Théophraste puis Celse et Dioscoride qui utilisèrent des extraits de feuilles de saule pour traiter la douleur, et Galien qui mit à profit ses effets fébrifuges. Jusqu'au Moyen Âge, la très large diffusion thérapeutique du saule témoigne de l'intérêt qu'a fait naître cette plante. La théorie des signatures de Pline et Dioscoride fut reprise par Paracelse sur la base d'une parabole céleste selon laquelle, Dieu regrettant d'avoir créé les maladies, donnait à l'Homme des remèdes qu'il avait placés dans les végétaux. Comment les identifier ? En s'en remettant à leur morphologie. Parmi les plus populaires, figurait la pulmonaire dont les feuilles allongées, tachetées de blanc, rappellent les lobes des poumons et se voyait donc indiquée dans les affections respiratoires, la colchique, avec son bulbe, qui rappelait tant le gros orteil qu'elle ne pouvait qu'être indiquée dans le traitement de la goutte, quant à la noix, et ses cerneaux en forme de cerveaux, elle devait être bonne pour l'esprit. Enfin, le saule, dont l'habitat est concentré dans les zones humides, trouvait une vocation naturelle à soigner les rhumatismes...

¹ Service de Pharmacie Clinique de l'Hôpital Universitaire Necker AP-HP.

Au fil des siècles, les propriétés fébrifuges du saule furent concurrencées par d'autres « drogues » végétales comme l'écorce de quinquina, ramenée des Amériques par les Jésuites espagnols. Au XVIII^e siècle, le révérend Edward Stone (1702-1768), membre du *Wadham College* à l'Université d'Oxford, cherchant à en savoir plus sur cette écorce de saule, en éprouva avec succès les propriétés fébrifuges (en réalité antipaludéennes) sur une cinquantaine de paroissiens pour conclure dans une lettre au Président de la *Royal Society* sur le caractère spectaculaire de cette efficacité (à raison d'environ 1,25 g (2 scrupules) toutes les 4 heures) (2) (Figure 1).

On connaissait donc, depuis une soixantaine d'années, les propriétés antirhumatismales du saule quand le principe actif de son écorce fut découvert. C'est en effet en 1828 que l'extraction de la salicine fut réalisée par Johann Büchner (1783-1852). La salicine, dont le nom est dérivé de *salix* (le saule en latin), fut obtenue sous la forme de cristaux de couleur « paille ». L'année suivante, Pierre-Joseph Leroux, pharmacien à Vitry-le-François, raffinait le procédé en produisant une salicine parfaitement blanche. Pour l'obtenir, il fit bouillir une décoction de saule et en évapora à sec l'extrait aqueux (3). Raffaele Piria utilisa cette matière première pour préparer l'acide salicylique par dégradation acide (4) :



Thomas-John Mc Lagan (1838-1934), médecin à Dundee (Écosse), préconisa également l'utilisation de la salicine pour traiter les rhumatismes en 1876 (5) sur le fondement d'une approche renouvelée de la « Théorie des signatures ». Cette publication était, en quelque sorte, inaugurale de la rhumatologie moderne. Pour autant, c'était toujours le même raisonnement quelque peu scabreux qui le conduisait à broder dans le droit fil d'un naturalisme désuet. Il avançait une théorie selon laquelle tout antidote devait se trouver « à proximité » du poison qu'il combattait. Ainsi, la malaria (paludisme), fièvre tropicale était-elle traitée par le quinquina, plante tropicale. Il devait donc en être de même pour les fièvres rhumatismales. Il lui paraissait ainsi logique d'affirmer que pour traiter les rhumatismes, si prompts à survenir sous les latitudes britanniques, il devait bien y avoir un remède végétal, présent en climat humide et froid et de nature à les circonvenir. Les saules, perpétuellement les « pieds dans l'eau », étaient les candidats naturels à cette vocation. Toujours est-il que les douze « grains » de salicine qu'il administrait toutes les trois heures à ses malades lui permettaient de faire disparaître les symptômes en 48 heures, même si cette posologie, purement empirique se révélait régulièrement hépatotoxique.

[195]

XXXII. *An Account of the Success of the Bark of the Willow in the Cure of Agues. In a Letter to the Right Honourable George Earl of Macclesfield, President of R. S. from the Rev. Mr. Edmund Stone, of Chipping-Norton in Oxfordshire.*

My Lord,

Read June 2d, 1763. **A**Mong the many useful discoveries, which this age hath made, there are very few which, better deserve the attention of the public than what I am going to lay before your Lordship.

There is a bark of an English tree, which I have found by experience to be a powerful astringent, and very efficacious in curing aguish and intermitting disorders.

About six years ago, I accidentally tasted it, and was surpris'd at its extraordinary bitterness; which immediately rais'd me a suspicion of its having the properties of the Peruvian bark. As this tree delights in a moist or wet soil, where agues chiefly abound, the general maxim, that many natural maladies carry their cures along with them, or that their remedies lie not far from their causes, was so very apposite to this particular case, that I could not help applying it; and that this might be the intention of Providence here, I must own had some little weight with me.

The excessive plenty of this bark furnish'd me, in my speculative disquisitions upon it, with an
D d z argument

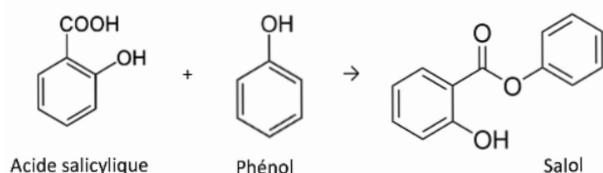
Fig. 1 - Edmund Stone. *An account of the success of the bark of the willow in the cure of agues.*

Carl Buss, médecin à Saint-Gall avait préconisé l'emploi de l'acide salicylique comme désinfectant de la lumière intestinale, en particulier pour le traitement de la fièvre typhoïde. L'acide salicylique était assez proche, structurellement, de l'acide benzoïque ou du phénol (acide phénique) qui eux, étaient, déjà connus comme antiseptiques « externes ». L'habitude qui avait été progressivement prise par les hôpitaux, de mesurer les courbes thermiques au moyen de thermomètres médicaux, permit de soupçonner puis de vérifier les qualités antipyrétiques de ce médicament. Lorsque des malades typhoïdiques étaient hospitalisés et qu'ils étaient traités au moyen de l'acide salicylique, certes persistaient-ils à mourir, mais débarrassés de leur fièvre. La publication de ces conclusions sur les propriétés antipyrétiques de l'acide salicylique, en 1875, mit quand même en vedette le médecin suisse car dans toutes les fièvres, y compris banales, l'acide salicylique et le salicylate de sodium restèrent pendant une dizaine d'années des approches thérapeutiques majeures. Peu après, les propriétés également uricosuriques du salicylate de sodium furent mises à jour; ce qui contribua à son succès.



Fig. 2 - Marcellus Nencki (Wikimedia Commons).

Un autre médecin suisse, Marcellus Nencki (Figure 2), d'origine polonaise, resta sur l'idée (juste, au demeurant) que l'acide salicylique était avant tout un antiseptique. Mais il tenta d'améliorer ses propriétés en préparant le produit de condensation de l'acide salicylique et du phénol, dont Lister venait de décrire les propriétés antibactériennes. Il obtint ainsi, en 1880, le salol.



Ce dernier avait l'avantage, sur l'acide salicylique, d'être moins désagréable à avaler. Le salol bénéficia d'un engouement populaire remarquable. Certes, il était désormais courant que toute nouveauté pharmaceutique soit présentée comme « le » médicament qui allait changer les habitudes thérapeutiques et, de ce point de vue, le salol inaugura peut-être le marketing pharmaceutique en apparaissant dans la presse populaire comme une panacée radicalement efficace.

Pourtant, le salol qui est hydrolysé rapidement dans le tube digestif en acide salicylique et phénol (ses deux drogues-mères) n'était pas, au fond, supérieur aux médicaments antérieurs. Son goût, moins désagréable que celui de l'acide salicylique, changeait tout, et ses vendeurs le savaient. L'efficacité peu affectée, incita les chimistes à

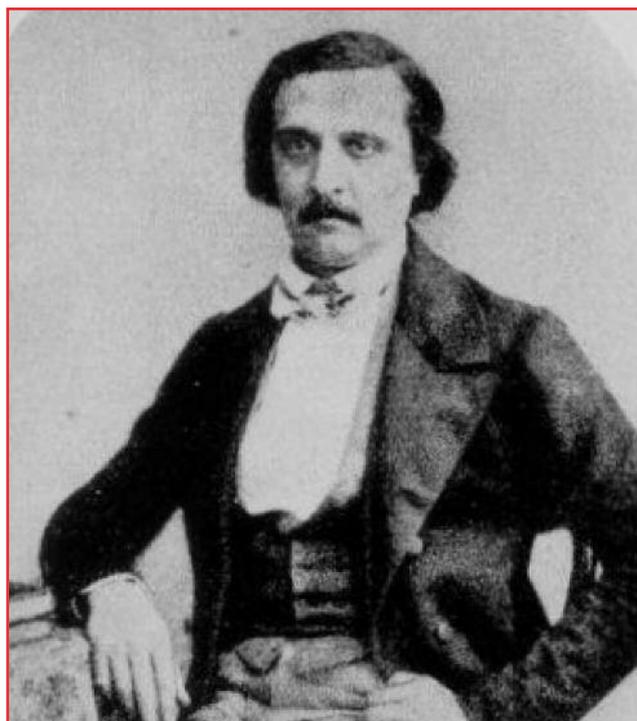


Fig. 3 - Charles Frédéric Gerhardt (Wikimedia Commons).

faire feu de tout bois pour « améliorer » encore les performances de la molécule.

Chimiquement simple, l'acide salicylique avait fait l'objet de recherches dès 1853, par Charles Frédéric Gerhardt (Figure 3) qui effectua, dans son laboratoire de Strasbourg, la synthèse de l'acide acétylsalicylique, qu'il nomma acide acétosalicylique, publia en langue allemande cette synthèse dans *Annalen der Chemie und Pharmazie* et déposa un brevet, malheureusement non exploité (6). Ce Français, de mère alsacienne et de père suisse, avait été l'élève de deux prestigieux chimistes allemands, Jöns Berzelius, initiateur de l'analyse élémentaire et Justus Von Liebig, fondateur de la théorie radicalaire, avant de suivre à Paris l'enseignement de Jean-Baptiste Dumas et de Michel-Eugène Chevreul. Grand théoricien, il contribua à la notion de valence, réforma le système des masses atomiques, et définît la notion de radical chimique comme étant un groupement d'atomes capable de se substituer à certains éléments dans les composés chimiques. Après quelques démêlés parisiens avec son maître Dumas, il fut nommé professeur à Strasbourg. Cependant son composé était impur et thermolabile. Le chimiste strasbourgeois mourut trois ans plus tard et ses travaux tombèrent dans l'oubli.

Une synthèse de l'acide salicylique fut réussie par Hermann von Gilm (7) puis par Hermann Kolbe (8) en 1859. Il s'agit d'une carboxylation du phénate de sodium par l'anhydride carbonique (CO₂) à haute pression et à chaud, suivie d'une acidification par l'acide sulfurique. Le produit de la réaction est l'acide 2-hydroxybenzoïque, c'est-à-dire l'acide salicylique. Certes, l'acide salicylique



Fig. 4 - Félix Hoffmann (Wikimedia Commons).

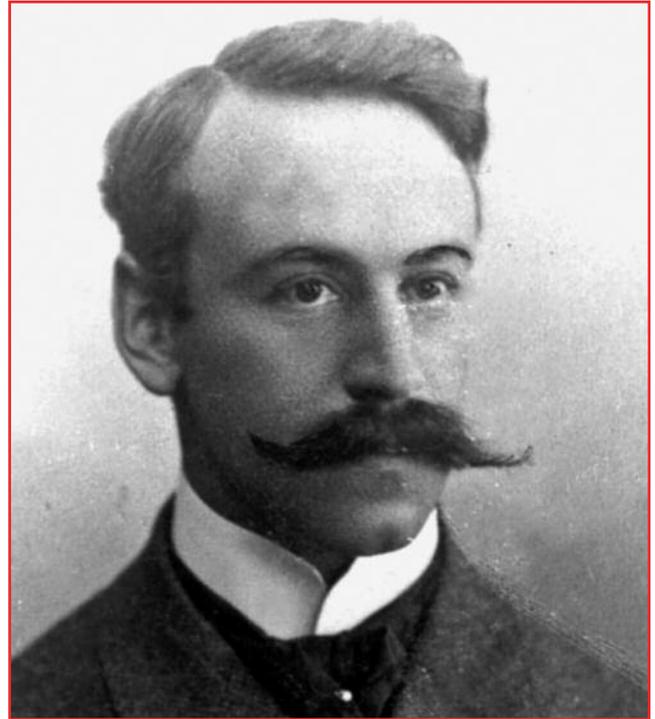


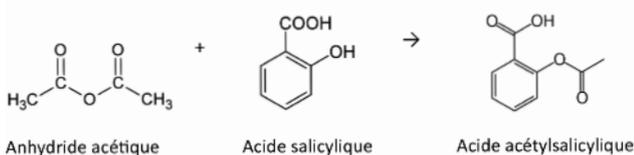
Fig. 5 - Arthur Eichengrün (Wikimedia Commons).

était un bon antirhumatismal dans les pathologies courantes, mais il avait, en revanche, vraiment un mauvais goût.

Salomon Stricker, clinicien et anatomo-pathologiste autrichien, avait déjà proposé le traitement du rhumatisme articulaire aigu par l'acide salicylique une quinzaine d'années plus tôt. Son dérivé, le salicylate de soude, mieux toléré, avait été proposé dès 1877 par Germain Sée (9), le grand interniste de l'Hôtel-Dieu de Paris avant que Dujardin-Baumetz, Jaccoud et Lépine ne soulignent ses qualités antalgique et antipyrétique.

Il fallut attendre le début des années 1890 pour que les laboratoires Bayer (fondés par Friedrich Bayer en 1863) s'intéressent à cette nouvelle famille chimique et que les dérivés salicylés entrent dans l'histoire thérapeutique, en réalité, dans l'histoire tout court.

Félix Hoffmann (Figure 4) fut recruté par le laboratoire Bayer, à Elberfeld en 1894 sous la direction d'Arthur Eichengrün (Figure 5), et reprit les travaux oubliés de Gerhardt à l'automne 1897, retrouvant aisément la méthode de synthèse de l'acide acétylsalicylique : il suffisait de chauffer pendant trois heures deux parties d'acide salicylique et trois parties d'anhydride acétique pour obtenir le produit de condensation recherché.



Arthur Eichengrün, dont le travail consistait à découvrir de nouveaux médicaments, s'est obstiné dans cette voie de recherche alors qu'Heinrich Dreser (10) (Figure 6), responsable des essais pharmacologiques de Bayer, expérimenta le produit sur les battements d'un cœur de grenouille et observa une tachycardie qui l'incita à proposer l'abandon du projet. Malgré le rejet de l'acide acétylsalicylique par les pharmacologues, Eichengrün pesa de tout son poids de responsable de la synthèse de nouveaux médicaments pour que les travaux se poursuivent jusqu'au formidable succès que l'on connaît. Pour l'anecdote, soulignons que l'anhydride acétique fut à l'origine, dans le même laboratoire et entre les mêmes mains, de la synthèse de la diacétylmorphine (plus connue sous le nom d'héroïne).

Les premiers essais cliniques eurent lieu sous la direction de Kurt Witthauer à l'hôpital des Diaconesses de Halle et de Julius Wohlgemuth à Berlin. Aussi efficace que l'acide salicylique, son dérivé « acétylé » était bien plus agréable au goût. Witthauer insista presque, auprès de Bayer, pour que l'acide acétylsalicylique fût commercialisé. La firme était réticente : valait-il la peine de commercialiser ce médicament qui n'était pas protégé par un brevet ? En fait, Bayer breveta la synthèse industrielle, le nom déposé (Aspirin®), et les premiers comprimés estampillés du nom de la firme sortirent des ateliers en 1901. L'histoire ne retint, comme découvreur de l'aspirine, que Félix Hoffmann. C'est la raison pour laquelle, en 1949, Eichengrün affirma que son nom devait également être associé au développement de l'aspirine (11). Il expliqua les circonstances dans lesquelles il avait demandé à Hoffmann de synthétiser

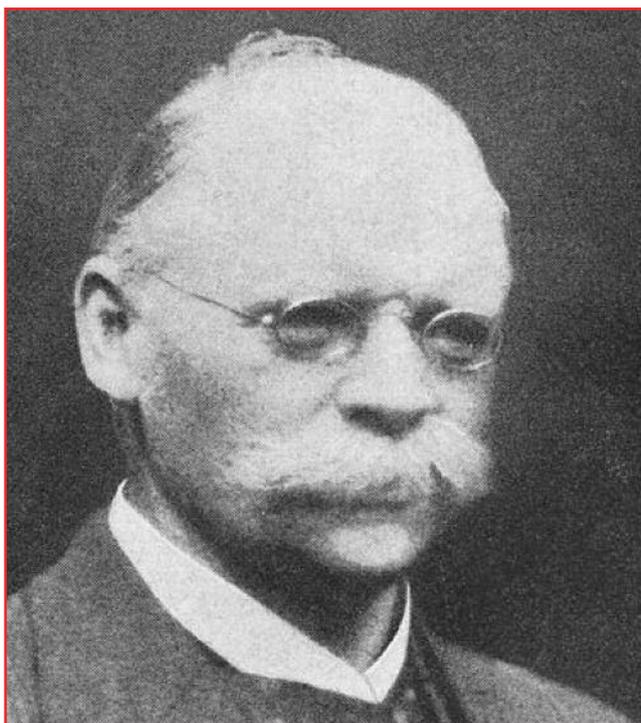


Fig. 6 - Heinrich Dreser (Wikimedia Commons).

l'acide acétylsalicylique, que ce dernier l'avait fait sans en comprendre véritablement ni l'objectif, ni les enjeux. En 1944, à son retour du camp de concentration de Theresienstadt, Eichengrün révéla même qu'il avait dactylographié une lettre (retrouvée dans les archives de Bayer), affirmant que son objectif était bien d'obtenir un dérivé du salicylate dépourvu d'effets indésirables ou en présentant moins (irritation gastrique, acouphènes) que le salicylate de sodium. Eichengrün démontra son potentiel clinique réel lorsque, avec son ami, Félix Goldmann, il recruta des médecins afin de l'évaluer en secret, ce qui devait conduire à la conclusion attendue : l'acide acétylsalicylique était un bon antalgique. Dans le contexte de l'époque, déjà teinté d'antisémitisme, Eichengrün n'avait pas mis en avant son rôle majeur dans la découverte. De son côté, Félix Hoffmann qui vécut jusqu'en 1946, omit de révéler les véritables circonstances de cette découverte. Convenons aujourd'hui que l'essentiel de la découverte est due à Eichengrün et que les aspects chimiques n'auraient pas été possibles sans l'apport de Félix Hoffmann qui trouva un moyen simple d'acétyler le phénol et d'obtenir l'acétylsalicylate sous forme pulvérulente. C'est à Walter Sneader que revient le mérite d'avoir apporté cette démonstration de la paternité d'Eichengrün dans la découverte de l'aspirine (12), montrant notamment qu'Hoffmann bénéficia de l'aryanisation de la découverte de son chef de laboratoire, même si cette position reste encore contestée par la direction de la firme Bayer.

Bayer déposa, dès 1899, le brevet et la marque de l'aspirine. Ce nom avait été adopté très rapidement (Figure 7). Un rapport de la firme, daté du 23 janvier 1899, mon-



Fig. 7 - Publicité au début du XX^e siècle.

tre comment il fut adopté. D'abord, quelques assistants proposèrent « enspirin ». Une semaine après (1^{er} février 1899), le nom « aspirin » fut enregistré comme marque de fabrique. C'est vraisemblablement en examinant le mot « spirsäure » (acide extrait de *Spirea ulmaria*), que les termes « enspirin » et « aspirin » surgirent. Le codex allemand adopta officiellement « aspirin », pour la première fois, en 1910.

Dès ses premiers pas en thérapeutique, l'aspirine connut un formidable succès. La première thèse de médecine consacrée, en France, à ce médicament est datée de novembre 1900 ; son rédacteur, Albert Liron, conclut : « nous considérons l'aspirine comme un médicament précieux... nous espérons qu'il gardera une place durable dans l'arsenal thérapeutique » (13). Au tout début de la Première Guerre mondiale, le gouvernement britannique offrit, brevet ou pas, 20 000 livres sterling à celui qui réussirait à développer une méthode de production industrielle de l'aspirine. C'était un enjeu important pour le moral des Tommies et c'est un pharmacien australien de Melbourne, George Nicholas, qui remporta le prix en proposant l'Aspro® qui, dans sa petite boîte rose, fit plus d'une fois le tour du monde.

Dans *Le Figaro* du 9 décembre 1915, allusion est faite de cette rivalité franco-allemande autour de l'aspirine : « Notre service de santé militaire ne se fournit d'aspirine qu'à bon escient. C'est à une maison française qu'il s'adresse, aux Usines du Rhône qui fabriquent, qui sont



Fig. 8 - L'Aspirine du Rhône et la guerre des tranchées.

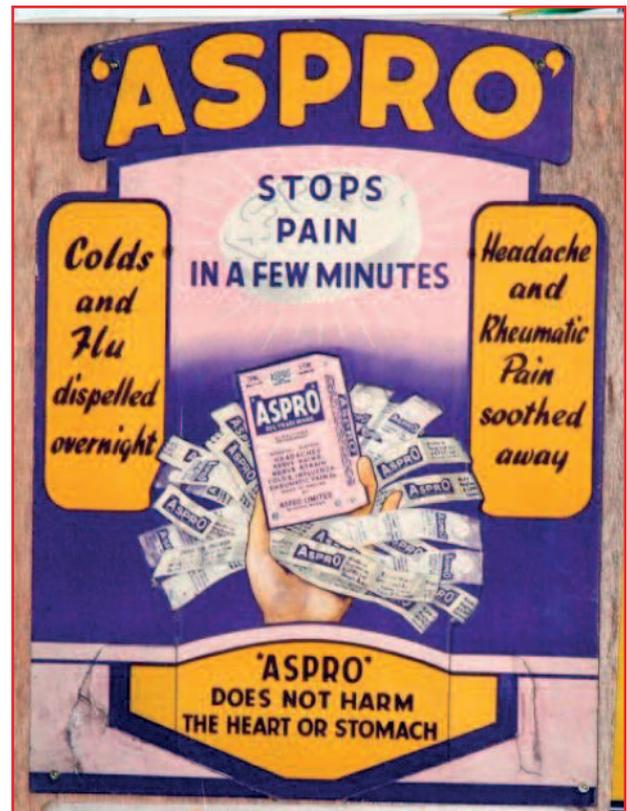


Fig. 9 - Aspro, succès planétaire, présenté comme sans danger.

ouillées pour fabriquer depuis de nombreuses années, l'aspirine pure, l'aspirine bienfaisante. Mais, dira-t-on... puisque l'aspirine est un produit allemand, puisque les savants d'Outre-Rhin ont le secret de ce produit merveilleux, comment peut-on le fabriquer en France à qualité égale ? Voilà qui ferait sourire quiconque a fait un peu de chimie, quiconque connaît un peu l'histoire de la chimie. Il faut qu'on sache, une fois pour toutes, que l'aspirine n'a rien de mystérieux, qu'elle n'a même rien d'allemand. C'est un savant français... (...) » (Figure 8). Dans la foulée, le savoir-faire français est protégé par une loi présentée au parlement et ratifiant un décret du 5 janvier 1917 prohibant l'exportation de certains produits pharmaceutiques : l'aspirine et tous ses dérivés, salicylate de bismuth, de magnésie, de soude, de naphthol, de pyramidon, etc., sauf autorisation spéciale.

Dans le cadre du traité de Versailles qui met un terme aux hostilités de la Première Guerre mondiale, l'Allemagne accepte que ses ressources économiques (article 236 : matières colorantes et produits chimiques) et les droits de propriété industrielle (article 306 et suivants) soient directement affectés aux réparations (14). Parmi les dommages de guerre que l'Allemagne dut payer en 1919, figuraient aussi les droits d'usage du mot « aspirine » qui entra bien vite dans la *British Pharmacopoeia*. C'est dire combien, dès cette époque, les « politiques » avaient déjà conféré au médicament une importance « stratégique ».

Durant ces 100 dernières années, l'aspirine est devenue un pilier de l'industrie pharmaceutique mondiale. On uti-

lise pour sa synthèse la réaction de Kolbe et, à la fin des années 1980, Rhône-Poulenc et Bayer se battaient encore pour le leadership mondial de l'aspirine. Plusieurs dizaines d'années après que le procédé de fabrication soit entré dans le domaine public en France, aux États-Unis et plus généralement dans tous les pays dotés d'une industrie de synthèse organique, la firme Bayer récupéra ses droits en 1994 (15).

Les premières utilisations de l'aspirine, en France, datent de 1908. Sa commercialisation par la Société Chimique des Usines du Rhône, qui fusionnera en 1928 avec les établissements Poulenc Frères pour donner la Société des usines chimiques Rhône-Poulenc avant de prendre le nom de Rhône-Poulenc en 1961, constituera probablement la première mise sur le marché d'un médicament préparé industriellement, à grande échelle.

Dix ans après son introduction en France, l'aspirine sera largement mise à contribution lors de l'épidémie de grippe de 1918-1919 (dite « grippe espagnole ») (16). Une analyse du rôle néfaste qu'aurait pu jouer l'aspirine en accroissant la mortalité, a vu le jour il y a quelques années et pose la question de l'impact toxicologique du médicament dans la constitution des complications observées en particulier chez les malades adultes. En effet, les autopsies réalisées sur bon nombre de patients, surtout durant l'année 1919, ont montré des poumons « humides » et hémorragiques, ce que certains ont imputé aux posologies excessives de l'aspirine (8 à 30 grammes par jour) pouvant expliquer l'œdème pulmonaire que l'on retrouve par ail-

leurs lors de n'importe quelle intoxication salicylée. Cette toxicité cardio-pulmonaire semble bien avoir prédisposé des millions de malades à la surinfection bactérienne qui fut fatale à une majorité de victimes de cette pandémie (17).

Les effets toxiques de l'aspirine, en particulier la toxicité digestive du médicament, sous-estimés lors des premières décennies de son utilisation, ont été documentés dès la mise au point des techniques d'endoscopie, à la fin des années 1930 (18) : « la remarquable constance avec laquelle on observe une inflammation de la muqueuse gastrique à la suite de traitements par l'aspirine doit attirer l'attention, d'autant qu'elle s'observe indépendamment du pH gastrique ».

Dès l'origine, Witthauer avait préconisé d'administrer l'aspirine dissoute dans de l'eau sucrée légèrement acidulée au moyen de jus de citron. Hélas, la popularité de l'aspirine joua contre la sécurité de son usage et, depuis bientôt cent ans, le tribut payé (en hémorragies digestives) par les malades en raison d'une mauvaise utilisation aura été très lourd. À partir de 1938, l'endoscopie digestive permit de démontrer la supériorité de la tolérance de l'acétylsalicylate de calcium par rapport au sel de sodium. Dès 1911, un premier relevé des effets secondaires de l'aspirine était proposé par la rédaction de la prestigieuse revue *Lancet* (19). De la même manière, les effets hémorragiques de l'aspirine n'apparaissent dans la littérature scientifique que dans les années 1940 avec une succession de publications signalant des accidents après amygdalectomies (20), mais aussi des hémorragies spontanées, en particulier, digestives (21). Très longtemps méconnues ou tues par les firmes pharmaceutiques (Figure 9), cette pharmacovigilance ne fit que croître au fil des ans. Ce fut l'occasion, compte tenu du caractère très hégémonique de ce médicament en « médecine générale », une des raisons pour lesquelles l'aspirine fut (et semble être largement restée) mise à toutes les « sauces » : voies d'administration, posologies, associations, innovations chimiques etc., avec un seul objectif : améliorer la sécurité du médicament.

Ainsi, le développement galénique de formes nouvelles, enrobées, dispersibles, effervescentes, micronisées, a-t-il complété la panoplie thérapeutique du malade fébrile, douloureux ou rhumatisant. Une innovation toute particulière mérite d'être soulignée : la mise sur le marché de l'acétylsalicylate de lysine qui autorisa l'emploi d'une forme aisément soluble, ce qui donna un second souffle à l'aspirine antalgique et anti-inflammatoire (22), notamment parce qu'une forme injectable devenait disponible.

Une nouvelle vie fut offerte à l'aspirine avec l'exploitation de ses effets bénéfiques en prévention primaire ou secondaire des événements thrombotiques en cardiologie. Les travaux de John Vane (Figure 10) sont à l'origine de l'adoption de l'aspirine par les cardiologues (23). L'intérêt de son administration à faible dose pour la prévention des accidents cardiovasculaires (syndrome aigu coronarien ou accident vasculaire cérébral) repose sur l'impact de l'aspirine sur les enzymes de régulation de la production des

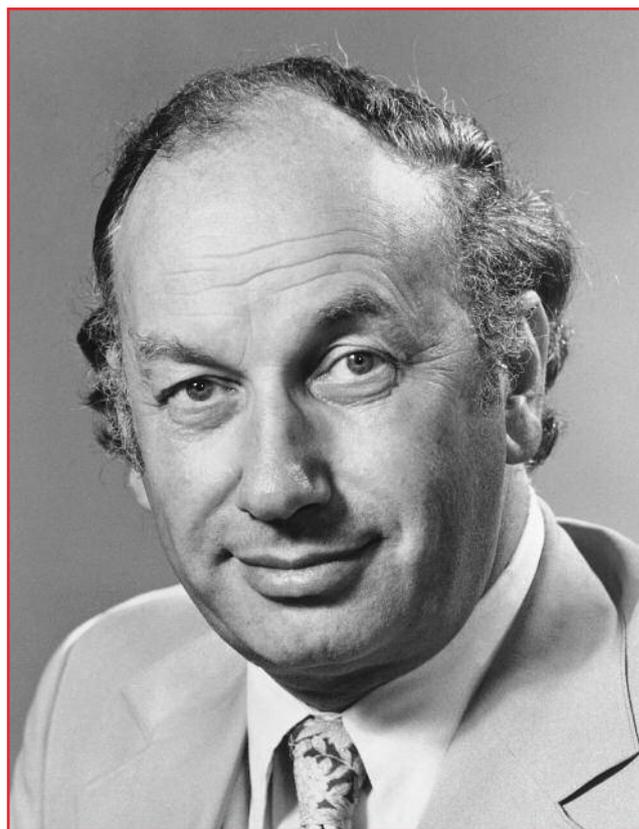


Fig. 10 - John Vane (Wikimedia Commons).

prostaglandines. Après avoir compris les conditions de l'interaction du couple aspirine et endothélium, John Vane proposa de faire de l'endothélium vasculaire un acteur physiologique et une cible pharmacologique pour de nouveaux médicaments.

Grâce à un ingénieux système de dosage biologique en « temps réel » des « hormones » présentes dans le flux sanguin irrigant un organe isolé, le *blood-bathed organ cascade*, John Vane put étudier avec une grande sensibilité de nombreux médiateurs tels l'angiotensine, la bradykinine et les prostaglandines, et découvrit notamment la prostacycline, puissant inhibiteur de l'agrégation plaquettaire. Vane expliqua l'effet des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (dont l'aspirine est le chef de file) par leur action sur une enzyme, la cyclo-oxygénase et par l'inhibition de la production de la prostacycline et du thromboxane. John Vane obtint en 1977 le prix Albert Lasker et, en 1982, le prix Nobel de médecine et de physiologie (partagé avec Sune Bergström et Bengt Samuelson).

Les isoformes de la cyclo-oxygénase ou prostaglandine endoperoxydase synthase (COX-1, COX-2 et... COX-3) ont été isolées par Martin Hemler (24) (Ann Arbor, Michigan). Au plan moléculaire, l'aspirine acétyle le groupement hydroxyle de la sérine (Ser₅₃₀) de l'enzyme, inhibant ainsi la possibilité de liaison entre le substrat (l'acide arachidonique) et l'enzyme (COX-1) (25). Une deuxième isoforme de cyclo-oxygénase, dite de type 2, fut découverte en 1991 par Dan Simmons (26). Ainsi, à côté de COX-1,

exprimée constitutivement, qui participe à la protection de l'estomac et à la vasodilatation du système artériel rénal, existe COX-2, induite par les phénomènes inflammatoires et la stimulation par les cytokines, permettant d'entrevoir des inhibiteurs spécifiques, les « coxibs », qui revêtent un rôle important dans la lutte contre l'inflammation (27).

Les effets cardiovasculaires de l'aspirine ont été démontrés dès 1978, lors d'une première étude clinique randomisée à grande échelle promue par le Groupe d'étude coopératif canadien (CCSG), dans laquelle 585 patients atteints d'un accident vasculaire cérébral recevaient, soit de l'aspirine, soit de la sulfapyrazone, pendant 26 mois. Les auteurs constatèrent que l'aspirine réduisait significativement, de 31 %, le risque de récurrence d'accident vasculaire cérébral ou de mort, mais les bénéfices dépendaient du sexe : seuls les hommes semblaient profiter de cette attitude préventive (28). D'autres études montrèrent que cette différence entre les sexes devenait non significative lors d'études incluant davantage de patients.

Le bénéfice de l'aspirine dans la prévention des événements vasculaires récurrents lors de pontages coronariens était démontré au début des années 1980. L'emploi de l'aspirine permettait de réduire de manière significative la morbidité après l'acte chirurgical. On constatait, lors de l'administration de dipyridamole (Persantine®) en péri-opératoire et d'aspirine en post-opératoire, une diminution du risque thrombotique quel que soit le terme de l'observation : à moins d'un mois, plus d'un mois et à un an (29). Le bénéfice de l'aspirine (100 à 325 mg par jour) a été confirmé ultérieurement par de très nombreux essais et méta-analyses.

Dans le domaine de la prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, l'étude ISIS-2 (*Second International Study of Infarct Survival*) montra l'effet bénéfique de l'administration précoce (< 24 heures) d'aspirine (162 mg à 325 mg), associée ou non à un agent fibrinolytique, avec une réduction du risque de 23 %. Chez les patients présentant une anomalie (sus-décalage ST) lors d'un infarctus du myocarde, l'aspirine est utile dans la réduction du

risque létal ou de récurrence (-50 %) (30), ce qui a conduit la *Food and Drug Administration* à approuver, dès 1985, l'utilisation de l'aspirine tant en prévention primaire que secondaire de l'infarctus du myocarde. L'intérêt de la prévention des accidents cardiovasculaires a été subséquentement démontré dans des situations spécifiques : en diabétologie notamment, où le bénéfice n'est pas avéré chez les patients à faible risque (31).

Depuis le début des années 1990, l'aspirine intéresse également les cancérologues (32). Les bénéfices de son administration sont variables, selon les études, les populations, les durées et modalités de traitement. Ils sont modestes, mais peuvent être pris en compte pour certains cancers dont le cancer colorectal (33).

Le fabuleux destin de l'aspirine n'a pas encore livré tous ses secrets. L'un des mystères qui a longtemps « plané » sur sa pharmacologie est cette fameuse « résistance à l'aspirine » observée quand l'aspirine se révèle incapable de réduire la synthèse du thromboxane A₂ plaquettaire et donc d'inactiver l'agrégation des plaquettes avec les conséquences que l'on imagine sur le risque d'événements cardiovasculaires. Cette résistance, mesurable par des tests de laboratoire, peut être liée à diverses étiologies : posologie insuffisante, interactions médicamenteuses, polymorphismes génétiques de la COX-1 et d'autres gènes impliqués dans la biosynthèse du thromboxane, augmentation de la production extra-plaquettaire du thromboxane, renouvellement accéléré des plaquettes (34), etc. Il y a peut-être dans le décryptage de ces particularismes, la source de nouvelles informations de nature à enrichir nos connaissances dans la biologie des médiateurs de l'inflammation et de la douleur, de la coagulation et peut-être d'autres systèmes physiologiques, en particulier neuro-humoraux.

À l'instar de la morphine et du paracétamol, l'aspirine est un médicament simple, issu de recherches effectuées au XIX^e siècle, qui a traversé le XX^e siècle, sans encombre et qui fera encore beaucoup parler de lui au XXI^e siècle. Ils ne sont pas si nombreux !

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Dilleman G. Acide acétylsalicylique et aspirine. *Rev Hist Pharm* 1977 ; **24** : 99-105.
- (2) Stone E. An account of the success of the bark of the willow in the cure of agues. *Phil Trans R Soc* 1763 ; **53** : 195-200.
- (3) Gay-Lussac LJ, Magendie F. Rapport fait à l'Académie royale des sciences le 10 mai 1830, sur le mémoire de M. Leroux, relatif à l'analyse de l'écorce de saule et à la découverte d'un principe immédiat propre à remplacer le sulfate de quinine. *J Chim Med Pharm Toxicol* 1830 ; **6** : 340-2.
- (4) Piria R. Recherches sur la salicine et les produits qui en dérivent. *CR Acad Sci (Paris)* 1839 ; **8** : 479-85.
- (5) McLagan TJ. The treatment of acute rheumatism with salicin. *Lancet* 1876 ; **1** : 342-3 & 383-4.
- (6) Gerhardt CF. Untersuchungen über die wasserfrei organischen Säuren. *Ann Chem Pharm* 1853 ; **87** : 149-79.
- (7) von Gilm H. Acetyl-derivate der Phloretin und Salicylsäure. *Ann Chem Pharm* 1859 ; **112** : 180-2.
- (8) Kolbe H. Ueber synthese der Salicylsäure. *Justus Liebigs Ann Chem* 1860 ; **113** : 125-7.
- (9) Sée G. Traitement du rhumatisme, de la goutte aiguë et chronique et de diverses affections du système nerveux par le salicylate de soude. Masson Paris ; 1877 : 55 pages.
- (10) Dreser H. Pharmakologisches über Aspirin (Acetylsalicylsäure). *Pflug Arch Ges Physiol* 1899 ; **76** : 306-18.
- (11) Eichengrün A. 50 Jahre Aspirin. *Pharmazie* 1949 ; **4** : 582-4.
- (12) Sneader W. The discovery of aspirin: a reappraisal. *BMJ* 2000 ; **321** : 1591-4.
- (13) Liron A. Étude chimique, physiologique et clinique sur l'aspirine. Thèse pour l'obtention du Doctorat en médecine, Paris, 1900 : 46 pages.
- (14) Traité de Versailles du 28 juin 1919. Journal Officiel de la République Française, 11 janvier 1920 : 458-517 ; en particulier, la partie VIII « Réparations » (article 236 et annexe VI ; articles 306 à 311).
- (15) Levesque H, Lafont O. L'aspirine à travers les siècles : rappel historique. *Rev Med Interne* 2000 ; **21** (Suppl. 1) : 8-17.
- (16) Morens DM, Fauci AS. The 1918 influenza pandemic: insights for the 21st century. *J Infect Dis* 2007 ; **195** : 1018-28.
- (17) Starko KM. Salicylates and pandemic influenza mortality, 1918-1919 - Pharmacology, pathology, and historic evidence. *Clin Infect Dis* 2009 ; **49** : 1405-10.
- (18) Douthwaite AH, Lintott GA. Gastroscopic observation of the effect of aspirin and certain other substances on the stomach. *Lancet* 1938 ; **232** : 1222-5.
- (19) Anonymous. On some effects of salicylates and aspirin. *Lancet* 1911 ; **178** : 780-1.
- (20) Neivert H. Acetylsalicylic acid and bleeding from the tonsillar wound. *Arch Otolaryngol* 1948 ; **47** : 425.
- (21) Modell W, Patterson R. Intestinal bleeding associated with acetylsalicylic acid. *J Am Med Assoc* 1951 ; **147** : 124-6.
- (22) Aron E, Delbarre H, Jankowski JM. Une importante acquisition thérapeutique : l'aspirine soluble et injectable. *Bull Acad Natl Med* 1970 ; **154** : 160-4.
- (23) Piper PJ, Vane JR. Release of additional factors in anaphylaxis and its antagonism by antiinflammatory drugs. *Nature* 1969 ; **223** : 29-35.
- (24) Hemler M, Lands WE. Purification of the cyclooxygenase that forms prostaglandins. Demonstration of two forms of iron in the holoenzyme. *J Biol Chem* 1976 ; **251** : 5575-9.
- (25) Vane JR, Botting RM. The mechanism of action of aspirin. *Thromb Res* 2003 ; **110** : 255-8.
- (26) Xie WL, Chipman JG, Robertson DL, Erikson RL, Simmons DL. Expression of a mitogenresponsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991 ; **88** : 2692-6.
- (27) Chast F. John Vane, 1927-2004, pharmacologue de l'endothélium vasculaire. *Ann Pharm Fr* 2006 ; **64** : 416-24.
- (28) The Canadian Cooperative Study Group. A randomized trial of aspirin and sulfapyrazone in threatened stroke. *N Engl J Med* 1978 ; **299** : 53-9.
- (29) Chesebro JH, Fuster V, Elveback LR, Clements IP, Smith HC, Holmes DR Jr, et al. Effect of dipyridamole and aspirin on late vein-graft patency after coronary bypass operations. *N Engl J Med* 1984 ; **310** : 209-14.
- (30) Lewis HD Jr, Davis JW, Archibald DG, Steinke WE, Smitherman TC, Doherty JE 3rd, et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina: results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1983 ; **309** : 396-403.
- (31) Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, Cushman M, Inzucchi SE, Mukherjee D, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care* 2010 ; **33** : 1395-1402.
- (32) Ducreux M. Prévention du cancer colorectal : quel est le rôle de l'aspirine. *Gastroenterol Clin Bio* 1992 ; **16** : 727-8.
- (33) Flossmann E, Rothwell PM ; British Doctors Aspirin Trial and the UK-TIA Aspirin Trial. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. *Lancet* 2007 ; **369** : 1603-13.
- (34) Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. *Lancet* 2006 ; **367** : 606-17.