

*La Société d'Histoire de la Pharmacie
vous invite à découvrir la fabuleuse histoire
de l'ASPIRINE*

Aux origines

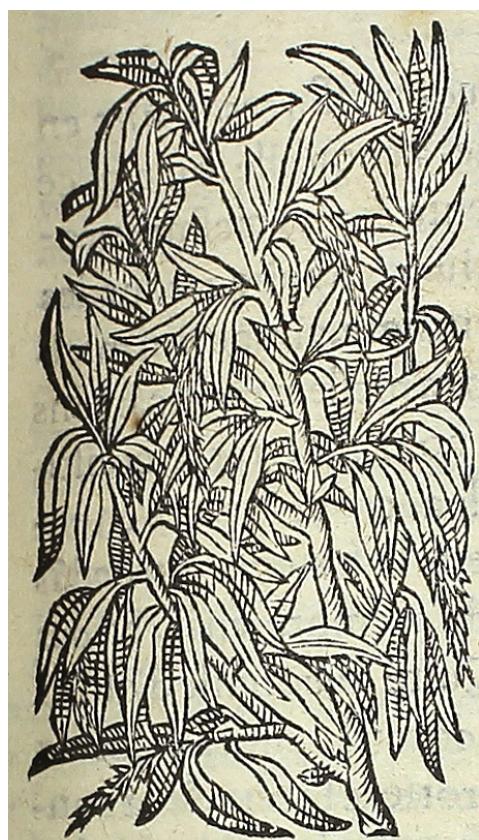


Le saule (*Salix alba*) qui était auparavant classé dans la famille des Salicaceae, se trouve actuellement rangé dans celle des Flacourtiaceae.

Il fut utilisé dès l'Antiquité, Hippocrate reconnaissait son caractère antalgique et préconisait son utilisation pour le traitement des douleurs de l'enfantement.

Discorde, au premier siècle, le conseillait pour les douleurs auriculaires.

Pline l'Ancien signalait l'usage de son suc contre les maux d'oreilles, mais aussi l'emploi des fleurs bouillies contre la goutte.



Au XVI^e siècle, Nicolas Lémery, dans son traité des drogues simples (1698) évoquait le caractère fébrifuge du saule.

Au XIX^e siècle, de nombreux scientifiques s'intéressèrent aux substances actives qui se trouvaient dans les plantes médicinales. Fontana et Büchner, tentèrent d'isoler la « salicine » de l'écorce de saule, mais c'est un pharmacien de Vitry-le-François, Pierre-Joseph Leroux, qui parvint en 1829 à l'obtenir pure et cristallisée. Les premiers résultats obtenus à l'Hôpital militaire d'Arras sur des fièvres intermittentes se montrèrent satisfaisants et furent confirmés par François Magendie.

Histoire de l'Aspirine

Antiquité - usage traditionnel du saule.

1825, 1828 - Extraction de petites quantités de salicine impure par Francisco Fontana, puis par Johann Büchner (1783-1852).



1829 - Première utilisation clinique de la salicine par Girardin, pour la fièvre.

1830 - Obtention de salicine pure et cristallisée par Pierre-Joseph Leroux.

1838 - Première synthèse de l'acide salicylique par Raffaele Piria.



1853 - Première synthèse de l'acide acétylsalicylique par Charles Gerhardt.

1876 - Première utilisation de la salicine pour le traitement des rhumatismes.



1897 - Arthur Eichengrun & Felix Hoffmann synthétisent l'aspirine à partir de l'acide salicylique et de l'anhydride acétique. Heinrich Dreser réalise les premiers essais clinique peu concluants.

1899 - Premiers travaux concluants sur les effets de l'aspirine sur la douleur et la fièvre (Kurt Witthauer & Julius Wohlgemuth).

- A. Eichengrun

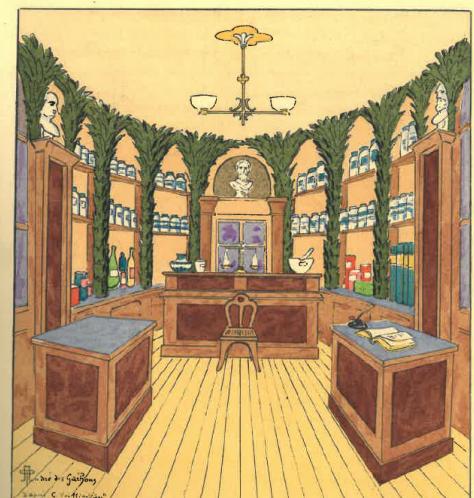
1918 - Utilisation massive de l'aspirine pendant la pandémie de « grippe espagnole ».

1968 - Description de l'influence de l'aspirine sur l'agrégation plaquettaire.

1971 - John Vane, (Londres) décrit l'inhibition de la synthèse des prostaglandines par l'aspirine.

Pierre Joseph Leroux a isolé en 1829 la salicine [en fait le salicoside] :

Un hétéroside hydrolysable en glucose et en alcool salicylique.



L'OFFICINE FONDÉE EN 1829 PAR LEROUX
A VITRY-LE-FRANÇOIS.

Dessin de G. Veilliard.
Aquarelle d'A. des Gachons.

Il fait part à l'académie des sciences de ses travaux, ce qui lui vaut un rapport élogieux : « M. Leroux, pharmacien éclairé de Vitry-le-François, sachant que le saule avait été employé plus d'une fois avec avantage comme amer et fébrifuge (qui combat la fièvre, NDLR) » a mis au point « deux extraits du saule Hélix, l'un qu'il nommait salicine [...] ces substances devant posséder le pouvoir fébrifuge ». Enfin, les commissaires estiment que l'académie doit engager Pierre Leroux à continuer la préparation en grand de cette substance, en la livrant à la consommation au plus bas prix possible.

Leroux n'ayant pas de moyen financier ne peut exploiter industriellement son procédé.

En 1850, il s'installe à Paris mais reste dans un relatif anonymat. Il continue avec ses moyens ses recherches : Étude du savon obtenu à partir des os d'herbivores en 1861, des vertus de la rose trémière en 1862-63, l'utilisation des cotons du saule et du peuplier en 1863, la mise au point d'un extincteur à eau saturée en 1866 ; des recherches sur l'ortie qui pourrait être utilisée comme matière première textile en 1868.

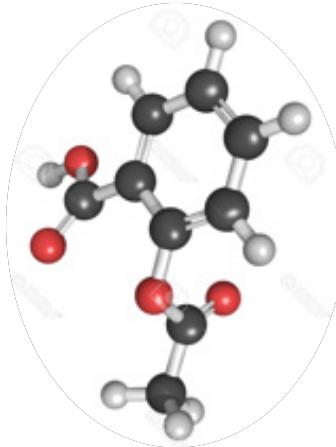
Il décède à Vitry-le-François le 20 mai 1870.

Pierre-Joseph Leroux est né à Vitry-le-François le 25 mars 1795, dans une famille de notables dont les ancêtres ont « contribué à l'édification de la Collégiale et de la porte du Pont » et dont le parent Jean-César Battellier s'illustre lors de la Révolution sur les bancs montagnards.

Il est diplômé pharmacien en 1829 et ouvre une pharmacie sur la place d'Armes.

En 1825 deux pharmaciens italiens de Vérone, Francesco Fontana et Bartolomé Brugnalelli isolent le principe actif de l'écorce de saule qu'ils baptisent salicine mais le produit est instable. En 1829 Leroux réussit dans l'arrière-boutique de son officine à produire de la Saliciline cristallisée et stable.





Raffaelle Piria, en 1838, traite la salicine par le bichromate de potassium en milieu sulfurique et isole un composé qu'il appelle hydrate de salicyle [il s'agit de l'aldéhyde salicylique].

En traitant l'hydrate de salicyle par la potasse puis l'acide chlorhydrique, il isole l'acide salicylique.

Cette synthèse difficile à industrialiser est remplacée en 1860 par celle **d'Hermann Kolbe**, qui part du phénol et du dioxyde de carbone qu'il chauffe à 200°C avec de l'hydroxyde de sodium et obtient le sel disodique de l'acide salicylique.

Cette synthèse sera améliorée par Schmitt, en 1885

H. Kolbe -



En 1853, le pharmacien **Charles Gerhardt** effectue des recherches sur les anhydrides d'acide mixtes qu'il obtient en traitant un acide carboxylique par le chlorure d'acide d'un autre. Il en synthétise toute une série.

Il a en particulier l'idée de traiter le chlorure d'acétyle par l'acide salicylique et obtient un produit qu'il pense être l'anhydride acétylsalicylique. [en réalité, il s'agit de l'acide acétylsalicylique qui sera nommé ensuite aspirine].

- C. Gerhardt

L'utilisation des chlorures d'acide, bien que très efficace, est peu prisée des industriels. C'est pourquoi, en 1897, dans le département de recherches chimiques des laboratoires Bayer dirigé par **Arthur Eichengrun**, le pharmacien **Félix Hoffmann**, le 10 octobre 1897, va remplacer le chlorure d'acétyle par l'anhydride acétique en présence d'acide phosphorique à 150°C. Ce sera la synthèse industrielle de l'aspirine.

F. Hoffmann -



La marque Aspirine



Bayer réalise l'ampleur de la découverte, il ne réussit pas à obtenir de brevet car le procédé de fabrication n'est pas considéré comme original mais dépose la marque « Aspirin » le 1^{er} février 1899 et « Aspirine » en France le 7 avril 1899. Elle est commercialisée la même année sous forme de granulés puis l'année suivante sous forme de comprimés, le succès est mondiale.

En France seul Bayer et son représentant Vicario utilisent la marque Aspirine, les autres fabricants doivent vendre leur produit sous un nom de fantaisie ou utilisent le nom chimique suivie de leur raison sociale (Acide Acétylsalicylique Heyden).

En 1902 acide acétylsalicylique, la Société Chimique des Usines du Rhône (SCUR) acquiert les droits d'exploitation du procédé de fabrication de l'Acide Acétylsalicylique de Bayer et commercialise sa spécialité sous le nom de Rhodine.

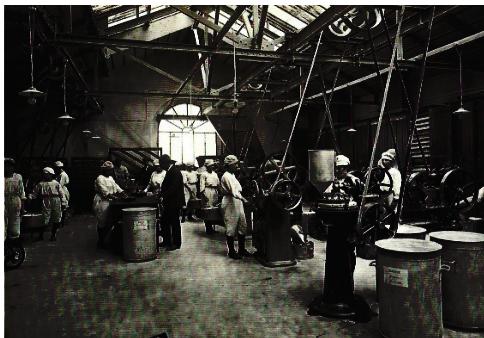
En Août 1914 éclate la Première Guerre mondiale, l'Allemagne et la France sont en guerre et les biens de Bayer sont mis sous séquestre, l'Aspirine Bayer n'est plus disponible en France pourtant les français continuent à réclamer de l'aspirine. Aussi il est décidé que Aspirine est une abréviation du nom scientifique, c'est donc un nom générique qui appartient au domaine public. La SCUR dépose le 14 janvier 1915 la marque Aspirine du Rhône.



Extrait de collection privée.

Il est communément admis que Bayer a perdu la marque Aspirine à la suite du traité de Versailles de 1919. Comme l'a écrit le Doyen Georges Dillemenn « c'est une erreur totale ».

La fabrication de l'Aspirine en France



1910

La production d'aspirine de la SCUR passe de 3 554 kg en 1908 à 33 118 kg en 1914, et à plus de 60 000 kilos en 1918.

La SCUR (Société Chimiques des Usines du Rhône fabrique à Saint-Fons à partir de 1902, les comprimés de Rhodine qui sont rebaptisés Aspirine Usines du Rhône en 1915.

Profitant de l'absence des produits allemands pendant la guerre, la SCUR obtient de l'Office des Produits Chimiques et Pharmaceutiques le monopole de la fabrication de l'acide acétylsalicylique jusqu'en 1919, une situation qui va faire l'objet de nombreuses critiques.



1930



1950

Apartir de 1928, c'est sa filiale pharmaceutique SPECIA qui est en charge du produit qui se présente sous forme de comprimés. Après la Seconde Guerre mondiale, la fabrication est automatisée.

Les comprimés sont fabriqués par compression directe à l'aide de machines rotatives fabriquées par Rhône-Poulenc à Vienne (Isère) d'où leur nom de Viennoise, ce sont des machines avec 71 stations et trois postes de fabrication qui produisent 150 000 comprimés/heure, un record pour l'époque.

Photos : Saint Fons Viennois

l'Aspirine et la grippe Espagnole

La grippe Espagnole apparaît aux États-Unis au printemps 1918 et envahit l'Europe apportée par les soldats américains.

La France est touchée à partir du mois d'août, la maladie est très contagieuse et se propage jusqu'à la fin de 1919 et va faire plus de victimes que la Première Guerre mondiale.

Le virus vient de Chine et a muté aux États-Unis, la pandémie prend le nom de « grippe espagnole » parce que l'Espagne n'étant pas impliquée dans le conflit, la presse n'est pas censurée et communique les chiffres de l'épidémie.

La mortalité est due à une surinfection bronchique bactérienne et à une pneumonie causées par le virus qui entraîne des complications pulmonaires.



Les hautes doses prescrites, 10 à 30 grammes par jour soit 20 à 60 comprimés sont à l'origine de l'accroissement de la mortalité pour des millions de malades en raison de surinfections bactériennes pulmonaires hémorragiques.

L'épidémie est responsable de la mort de 50 à 100 millions de personnes dont 400 000 en France, les jeunes adultes sont les plus frappés.

Finalement l'aspirine sera responsable du décès de nombreux malades et a aggravé l'épidémie. Toutefois, celle-ci aura fait connaître l'aspirine.

Les médecins sont dépourvus en l'absence d'antibiotique. Des gestes barrières plus ou moins bien acceptés par la population sont recommandés: lavage des mains, port de masques. Il existe peu de remèdes; l'aspirine et la quinine ainsi que les produits d'hygiène pour la gorge et le nez, les pastilles et sirops antitussifs sont prescrits.

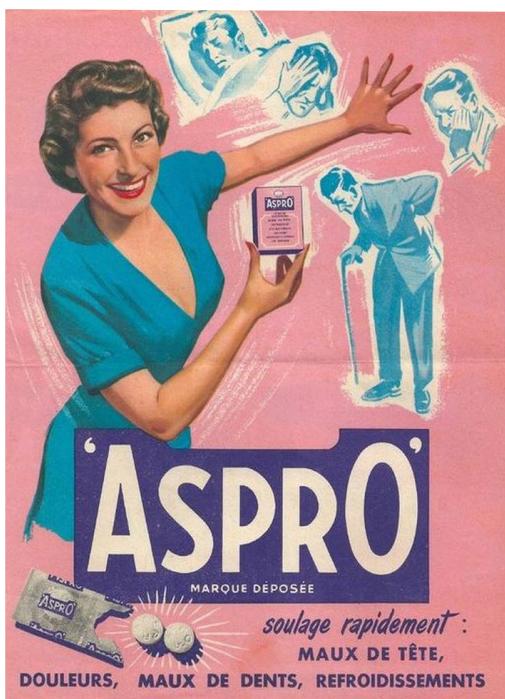
l'aspirine est massivement utilisée mais les médecins n'en connaissent pas correctement la pharmacologie et le dosage.

l'Aspirine un médicament très populaire

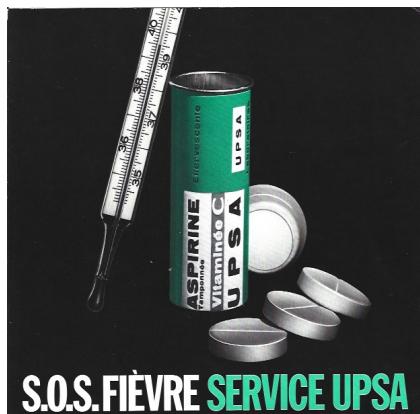
L'aspirine est commercialisée à partir de 1898 sous forme de poudre puis l'année suivante sous forme de comprimés, une nouvelle forme pharmaceutique qui va contribuer à son succès. Afin de répondre à une demande spécifique du marché français, l'aspirine est également produite sous forme de cachets.

De nombreuses associations sont commercialisées dont certaines sont très populaires comme la Métaspirine des laboratoires Métadier ou la Véganine des laboratoires Substantia.

Après la Seconde Guerre mondiale l'Aspro va s'imposer en devenant le partenaire incontournable du Tour de France.



Les Formes Pharmaceutiques de l'Aspirine : formes solubles et effervescentes



Les comprimés effervescents, UPSA

La toxicité de l'acide acétylsalicylique peu soluble dans l'eau est agressive pour la muqueuse gastrique, pour éviter ces inconvénients les galénistes vont chercher à le solubiliser en fabriquant des formes entériques (Aspirine entérique Sarein, Aspirine pH 8, Rhonal) qui se délitent dans l'intestin ou des sels hydro solubles.

Théraplix fabrique les sachets de poudre Catalgine (acétylsalicylate de sodium), la commercialisation cesse en 2008.

Par ailleurs, le laboratoire de l'Équilibre Biologique (EGIC), spécialisé dans la fabrication de médicaments à base d'acides aminés, met sur le marché l'Aspégic en 1971.

C'est un sel hydrosoluble d'acétylsalicylate de lysine. La solubilité est telle qu'elle permet une administration parentale : c'est l'Aspégic injectable. L'Aspégic et le Kardégic sont actuellement toujours commercialisées par Sanofi.



L'autre innovation c'est l'aspirine effervescente : l'alcalinisation et l'effervescence améliorent la tolérance gastrique. Le directeur du laboratoire Miles, **Andrew Beardsly** observe que des médecins prescrivent l'Aspirine en solution dans du soda pour en faciliter l'absorption, ce qui le conduit à mettre au point en 1931 une Aspirine effervescente : l'Alka Seltzer commercialisée en France à partir de 1936. Les laboratoires Miles sont absorbés par Bayer en 1979.

De son côté, le docteur **Camille Bru**, radiologue à Agen, constate que les liquides gazeux favorisent la digestion. En 1935 il fonde l'Union de Pharmacologie des Sciences Appliquées (UPSA) à Agen. Son fils le docteur **Jean Bru** lui succède en 1958 et décide de développer le savoir-faire d'UPSA dans la fabrication des comprimés effervescents. Il fabrique en 1960 l'Aspirine Vitamine C par voie humide.



SOCIÉTÉ D'HISTOIRE DE LA PHARMACIE

Fondée en 1913.

reconnue d'utilité publique

Case 64

4 avenue de l'Observatoire
75 270 PARIS Cedex 06

Site Internet : www.shp-asso.org

Siret 784 286 437 000 16

TVA FR 66 784 286 437

Adresse mail du secrétariat :

secretariate@shp-asso.org

Groupe Facebook :

http://www.google.fr/boocks/edition/_H80kxE1rWG4?hl-fr&gbpy-1

BULLETIN D'ADHÉSION

Civilité : Mr / Mme.

Nom (en majuscules) :

Prénom :

Adresse postale :

Code postal : Ville :

Adresse Électronique :

Téléphone :

Profession :

Année de naissance :

	Cotisation à la Société	Abonnement à la Revue	Cotisation et abonnement à la Revue
Membre actif	36 €	48 €	84 €
Membre donateur	63 €	48 €	111 €
Membre bienfaiteur	140 €	48 €	188 €
Étudiant (-de 28 ans)	18 €	24 €	42 €
Individuel non membre		60 €	
Institution		120 €	

(Entourer la cotisation choisie)

Règlement : - Par chèque bancaire (tiré sur une banque française ou ayant un correspondant en France), libellé à l'ordre de la Société d'Histoire de la Pharmacie.

- Par virement bancaire (sans frais pour le bénéficiaire) : IBAN : FR78 3000 2004 9800 0000 5365 L01
BIC : CRLYFRPP

J'accepte que les données fournies ci-dessus soient utilisées par les membres du bureau dans le cadre des activités de la Société d'Histoire de la Pharmacie.

Signature :

Date :

EN BOITE DE
100 COMPRIMÉS



PHARMACIE
Santé
Université Paris Cité

