

3-Aspirine de la tête aux pieds



Tous les talents de l'aspirine, d'un siècle à l'autre

" L'avenir de l'aspirine s'annonce encore plus prometteur que son passé » (Harry Collier)

L'exposition traite les thèmes suivants :

Comment l'aspirine agit-elle contre la fièvre, l'inflammation, la douleur, et sur la circulation sanguine ?

Pourquoi l'aspirine pose-t-elle des problèmes d'intolérance gastrique ?

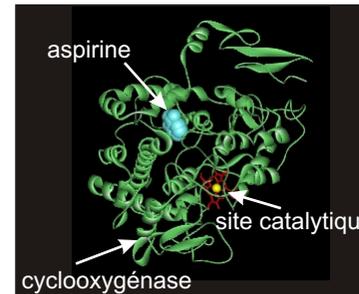
Quel est le mécanisme d'action de l'aspirine à l'échelle moléculaire ?

Suivons son cheminement : absorption, distribution puis élimination.

Actualisation des connaissances :

Introduction : Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS), utilisés pour traiter les douleurs légères et périphériques, sont produits (au niveau mondial) à hauteur de 10 000 tonnes par an. Ils représentent non moins de 4.5% des prescriptions médicamenteuses dans les pays industrialisés (chiffre largement sous-évalué car n'incluant pas l'auto-médication).

D'une manière générale, les liquides et poudres montrent une bio-disponibilité des principes actifs plus rapide (15-20 minutes) que les comprimés (30-45min). Les AINS subissent ensuite de nombreuses bio-transformations hépatiques et les métabolites sont éliminés essentiellement par le rein.



L'acide arachidonique et les Cyclooxygénases (COX)

Les Cyclooxygénases (COX 1 et COX 2) sont des enzymes clé de la cascade métabolique de l'Acide Arachidonique. En ajoutant deux atomes d'oxygène et en cyclisant celui-ci, **les COX conduisent à la production de prostaglandines** (ainsi dénommées car on a tout d'abord cru qu'elles étaient synthétisées uniquement par la prostate). La découverte des prostaglandines est initialement l'œuvre d'Ulf von Euler : il les isole du liquide séminal en 1935 et montre qu'elles sont douées d'activité biologique.

Il faudra attendre 1960 pour que leurs structures soient établies. Ces travaux se sont poursuivis durant une quarantaine d'années, essentiellement par les suédois Samuelsson et Bergstrom. L'anglais Vane trouva le lien entre l'aspirine et les prostaglandines dans les années 1970. **Le prix Nobel de médecine de 1982** récompensa ces trois chercheurs pour leurs travaux aux si vastes retombées médicales.

L'acide acétylsalicylique agit comme un donneur de groupe acétyl- $\text{CH}_3\text{-CO-}$. Il est ainsi transformé en acide salicylique, principal métabolite. L'acétyl se fixe sur un acide sérine de la cyclooxygénase ce qui produit une **inhibition irréversible** de l'enzyme.

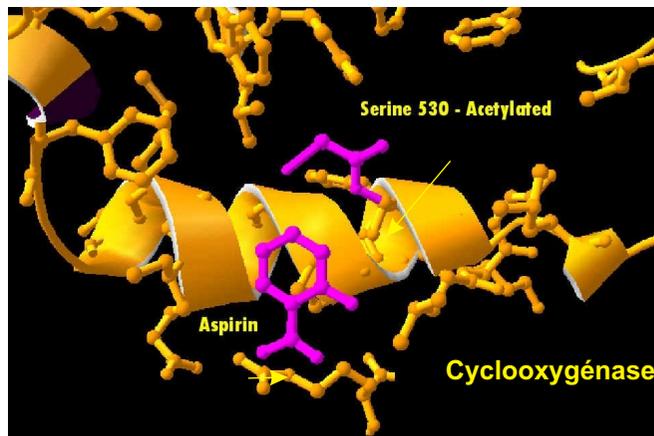
Il existe en réalité deux cyclooxygénases distinctes (COX1 et COX2) dont les spécificités sont les suivantes :

COX 1 est une enzyme **constitutive** qui produit des prostaglandines impliquées (entre autre) dans la protection de la muqueuse gastrique. Celles-ci diminuent les sécrétions acides de l'estomac et favorisent la production de mucus protecteur. Les prostaglandines de la COX1 exercent également un effet **pro-agrégant** au niveau des plaquettes : elle inhibe la coagulation sanguine. On trouve cette enzyme principalement au niveau des cellules nerveuses, des cellules de la muqueuse gastrique, dans les plaquettes sanguines et les tubules rénaux.

COX 2 est une enzyme **inductible** qui produit des prostaglandines régulant les processus inflammatoires. COX 2 produit également des prostaglandines **anti-agrégantes** au niveau des parois des cellules endothéliales. COX 2 intervient aussi dans l'ovulation, l'implantation et peut-être l'embryogenèse. On trouve cette enzyme préférentiellement dans les cellules de l'inflammation et dans celle des articulations.

L'aspirine a une plus forte affinité pour la COX1. Pour obtenir une action sur la COX2, il faut utiliser de plus fortes doses d'aspirine.

L'aspirine inhibe la cyclooxygénase par acétylation d'un résidu sérine.



Aspirine : effets thérapeutiques et précautions

L'aspirine a un effet anti-agrégant plaquettaire (anti-coagulant) à faible dose. C'est un antipyrétique et un antalgique qui exerce une action anti-inflammatoire à forte dose. Les mécanismes moléculaires sous-jacents de ces effets seront expliqués dans le prochain paragraphe.

L'aspirine n'aurait jamais obtenu l'autorisation de mise sur le marché si les normes actuelles avaient été respectées à l'époque. L'aspirine a en effet de nombreux effets secondaires liés à son activité biologique.

Tout d'abord, en cas de prise prolongée d'aspirine, *la fragilisation fréquente de la paroi gastrique entraîne des ulcérations et saignement*, pouvant aller jusqu'à la perforation du tube digestif. *L'effet anti-coagulant* évident est à la base de certaines contre indications. Cette caractéristique est en revanche utilisée pour le traitement de maladies cardio-vasculaires afin de fluidifier le sang et d'empêcher la constitution de thrombose artérielle ou cérébrale.

3% de la population globale (et 10% des asthmatiques) **sont intolérants à l'aspirine**. La cascade de l'acide arachidonique conduit aux prostaglandines via les cyclooxygénases et aux leucotriènes suite à l'action des lipooxygénases. L'utilisation d'aspirine, bloque la voie de la cyclooxygénase et conduirait, chez les patients intolérants, à une surproduction de leucotriènes par sur-activation de l'activité de la lipooxygénase. Les leucotriènes en excès provoquent ainsi une inflammation chronique.

On peut d'autre part citer le syndrome de Reyes, mortel dans 20-30% des cas et pouvant causer des dommages cérébraux permanents chez les survivants. Ce syndrome peut être favorisé par la prise d'aspirine en cas d'infection virale chez les enfants.



L'aspirine, une molécule à tout faire ?



Douleur

En cas d'inflammation, la dilatation des vaisseaux sanguins produit un œdème tissulaire qui comprime les nerfs adjacents et entraîne une sensation douloureuse. D'autre part, le seuil de stimulation des récepteurs nociceptifs est abaissé par la production de prostaglandines.

L'aspirine, par son inhibition de la synthèse des prostaglandines (via la COX2 induite en cas d'inflammation) entraîne donc une diminution de la sensation douloureuse.

Fièvre

En cas d'infection, les macrophages produisent de l'Interleukine 1 (IL1) qui va transiter jusqu'à l'hypothalamus. Ce dernier, centre de régulation thermostatique de l'organisme, va alors produire des Prostaglandines E2 qui induisent une augmentation de la température corporelle (frissons, vasoconstriction périphérique).

L'aspirine inhibe la libération de prostaglandines par l'hypothalamus, exerçant ainsi son action antipyrétique bien connue.

NB : il n'est pas démontré qu'il soit nécessaire et profitable de lutter contre la fièvre tant que celle-ci ne dépasse pas 39°C.

Agrégation

Les membranes des plaquettes sanguines sont riches en COX1, qui transforme l'acide arachidonique en ThromboxaneA2 au pouvoir pro-agrégant (et vasoconstricteur). Ces plaquettes sont des cellules anucléées incapables d'accomplir des synthèses de protéines au cours de leur durée de vie (limitée à 7-10 jours).

Les membranes des cellules endothéliales sécrètent en revanche (via les COX1 et 2) de la prostacycline ayant une action anti-agrégante (et vasodilatatrice).

L'équilibre entre ces deux productions antagonistes (prostacycline et thromboxane) assure un équilibre régulant la fluidité du sang. Lorsque l'endothélium est endommagé, on constate une sous-production de prostacycline qui provoque l'agrégation plaquettaire et la coagulation sanguine.

Lors de la prise d'aspirine, les COX sont inhibées de façon irréversible, mais de façon beaucoup plus durable dans les plaquettes qui sont incapables de produire de nouvelles enzymes COX. Dans les cellules de l'endothélium en revanche, le renouvellement permanent des enzymes dilue progressivement l'effet de l'aspirine. Il en résulte un déséquilibre tourné vers l'anti-agrégation des plaquettes, un effet secondaire bien connu de l'aspirine.

L'aspirine a donc la propriété à faible dose de fluidifier le sang. Cette effet biologique est actuellement utilisée pour lutter contre les risques de thromboses vasculaires et cérébrales chez les sujets à risques.

NB1 : A plus forte dose, l'aspirine inhibe de façon plus durable l'activité COX des cellules endothéliales et peut ainsi perdre son pouvoir anti-agrégant.

NB2 : Les maladies cardiovasculaires sont une cause de décès prépondérante dans les pays industrialisés. L'accumulation de dépôts graisseux sur la paroi des artères bloque la libération de prostacycline dans le sang, favorisant ainsi les risques de thrombose.

Digestion

Les prostaglandines produites par la COX1 ont un double effet protecteur au niveau de la muqueuse gastrique : elles diminuent la production d'acide et augmentent la production de mucus.

Même à faible doses, l'aspirine inhibe la COX1, ce qui entraîne rapidement en cas d'utilisation prolongée des problèmes de saignements voire d'ulcération gastrique.



Nouvelles pistes de recherche

Une action biologique de l'acide salicylique

Dans une publication récente, Yin, Yamamoto et Gaynor (revue Nature, 1998) trouvent un rôle biologique à l'acide salicylique, qui résulte de l'action de l'aspirine sur les COX (aspirine dé-acétylée).

Celui-ci inhiberait l'expression des gènes impliqués dans la réponse inflammatoire par le mécanisme suivant :

En conditions normales, le facteur de transcription NF kappa B est séquestré dans le cytoplasme des cellules par un inhibiteur (I kappa B). Lors de l'inflammation, I kappa B est phosphorylé par des kinases spécifiques puis dégradé. NF kappa B peut alors se transloquer dans le noyau cellulaire pour induire l'expression des gènes de la réaction inflammatoire.

Les chercheurs ont montré que l'acide salicylique était un inhibiteur des kinases spécifiques de I kappa B, ce qui expliquerait une partie de l'action anti-inflammatoire de l'aspirine. L'acide salicylique empêche la dégradation de I kappa B, NF kappa B demeure par conséquent dans le cytoplasme où il est incapable d'induire l'expression des gènes nucléaires de l'inflammation.

Ces résultats expliqueraient un effet positif de l'aspirine dans le traitement de la maladie d'alzheimer (un processus inflammatoire où NF-KB est impliqué). Cette hypothèse est aussi évoquée (parmi d'autres) pour élucider l'effet de prévention des cancers colorectaux chez la souris par l'aspirine.

Influence des anti-inflammatoires sur le comportement sexuel

De manière plus anecdotique, voici un extrait de communiqué de presse datant du 24 Mai 2004 :

Une étude montre que l'aspirine et d'autres anti-inflammatoires (paracétamol, indométacine) peuvent changer le comportement sexuel des rats. Ces médicaments, administrés aux jeunes rats, interfèrent avec le développement sexuel du cerveau. L'étude suggère que des mécanismes similaires **pourraient** intervenir chez les humains. Le système hormonal des rats n'étant pas parfaitement identique à celui des humains, on ne peut pas encore tirer de conclusion.

Les chercheurs ont identifié un mécanisme de masculinisation du cerveau, déclenché par la prostaglandine-E2 (PGE2). Cette découverte est surprenante car les prostaglandines sont généralement associées à la médiation nociceptive et aux réponses inflammatoires.

Les rats ayant reçu de l'indométacine, un anti-inflammatoire qui bloque la production de PGE2, après leur naissance ont eu une **libido très inférieure** à celle des rats qui avaient reçu un placebo. L'aire préoptique de leur cerveau, qui est liée au comportement sexuel, était moins développée. Les scientifiques ont également injecté de la PGE2 à des femelles. Ces femelles ont montré des comportements sexuels plus masculins.

Les chercheurs vont maintenant réaliser leurs expériences sur des primates. **Si les résultats sont semblables**, il y a de grandes chances pour que cela s'applique également aux humains.



Ibuprofène, paracétamol et coxibs

La multiplicité des effets secondaires de l'aspirine lui fait désormais préférer d'autres molécules.



Le paracétamol

Il est le plus consommé des anti-douleurs et a une action située plus spécifiquement au niveau du système nerveux central. **Il ne possède pas d'effet anti-inflammatoire.** Le paracétamol exerce une action antalgique similaire en intensité à celle de l'aspirine mais plus durable: 6-8 heures d'effet pour le paracétamol contre 4 heures pour l'aspirine. Il ne provoque pas d'intolérances, ne présente pas d'effet anti-coagulant, ne fragilise pas la muqueuse gastrique.

Le paracétamol est un des rares médicaments autorisés pour les femmes enceintes. Son utilisation est préconisée pour traiter la fièvre chez les enfants. En cas de sur-dosage, il peut toutefois provoquer des intoxications graves (voire mortelles), car un de ses métabolites est un puissant hépatotoxique.

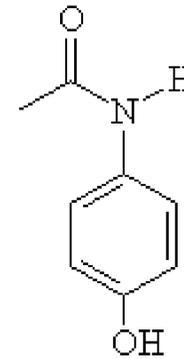
L'ibuprofène

Il est utilisé depuis 1958. Son action antalgique et anti-inflammatoire est équivalente à celle de l'aspirine. Elle est toutefois obtenue à plus faible dose. Son utilisation est donc moins susceptible d'entraîner des saignements gastriques. Tout comme l'aspirine, l'ibuprofène possède une action anti-coagulante. Les personnes généralement intolérantes à l'aspirine le sont également à l'ibuprofène (allergies croisées).

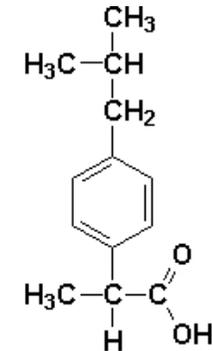
Les coxibs

Il s'agit de la dernière génération de molécules antidouleur. Ces sont des molécules de plus grande taille que l'aspirine et le paracétamol afin de cibler spécifiquement le site actif de plus grande taille de la COX2. En n'agissant pas sur la COX1 (dont le site actif est trop compact), ces molécules doivent théoriquement être dépourvues des effets secondaires d'attaque des muqueuses digestives. Les coxibs ne présentent pas d'action inhibitrice sur l'agrégation plaquettaire.

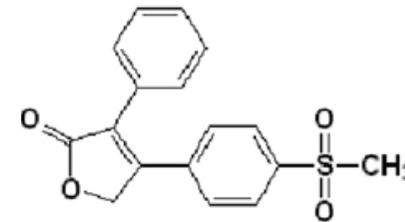
La réalité est plus nuancée : une mise au point de l'Afssaps (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) datant du 1^{er} Juillet 2004 spécifie que : « **les coxibs présentent un profil de risque qualitativement identique à celui des Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens classiques** ». Ces effets indésirables incluent le risque digestif, le risque cardio-vasculaire (hypertension artérielle, infarctus du myocarde, accidents vasculaire cérébraux), risque cutané.



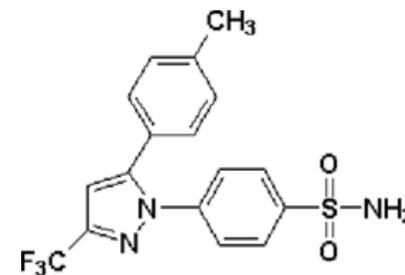
Paracétamol



Ibuprofène



Rofecoxib



Celecoxib