

La chance au rendez-vous de la pharmacocinétique

Le principal critère d'évaluation était la solubilité dans l'eau

L'acide acétylsalicylique (AAS), plus connu sous sa dénomination commerciale Aspirin®, est un principe actif très efficace dont les propriétés pharmacologiques peuvent se résumer en quatre A: Analgésique, Antipyrétique, Anti-inflammatoire et Antiagrégant plaquettaire. Il présente néanmoins l'inconvénient d'être peu soluble dans l'eau.

Un pur hasard

Devant l'utilité d'une administration parentérale de l'acide acétylsalicylique, des chercheurs se sont appliqués à en développer une forme qui améliorerait sa solubilité pour le rendre injectable. Ils y sont parvenus en mettant au point l'acide acétylsalicylique de lysine (AAS-LYS), mais ont aussi découvert en même temps et tout à fait par hasard une forme d'AAS dotée de bien meilleures propriétés pharmacocinétiques (1)!

Solubilité, résorption

L'acide acétylsalicylique de lysine (AAS-LYS) est 140 fois plus soluble dans l'eau que l'AAS non combiné au sodium et est de ce

fait absorbé trois fois plus vite que l'AAS: 10 minutes après administration orale de doses équivalentes (1,8 g d'acide acétylsalicylique de lysine équivaut à 1 g d'acide acétylsalicylique) à des sujets volontaires sains, la concentration d'AAS-LYS mesurée dans le plasma était trois fois supérieure à celle de l'AAS (2). Après 30 minutes, la concentration plasmatique d'AAS-LYS est toujours encore le double de celle de l'AAS ; après une heure, le rapport est de 45 mg/L (AAS-LYS) sur 30 mg/L (AAS).

Mieux encore, les propriétés résorptives de l'AAS-LYS se sont avérées beaucoup plus efficaces que celles d'une préparation effervescente d'AAS en solution aqueuse. Quelques minutes seulement après son administration, les concentrations plasmatiques d'AAS-LYS étaient beaucoup plus élevées que celles mesurées après l'administration d'une solution aqueuse effervescente d'AAS (3).

Administration parentérale

La découverte fortuite qu'ont faite les chercheurs en mettant au point l'AAS-LYS a eu un effet décisif sur l'applicabilité parentérale de l'AAS. L'AAS-LYS s'est avéré être injectable et il peut être présent dans le plasma à une concentration quatre à cinq fois supérieure à celle d'une dose équivalente

d'AAS (4). Dans le cas de l'administration parentérale de 1,8 g d'AAS-LYS, la C_{max} (concentration maximale dans le plasma) est atteinte au bout de 15 minutes (220 mg/L) par voie intraveineuse et au bout de 60 minutes (180 mg/L) par voie intramusculaire. Les deux courbes se rejoignent après 4 heures et affichent encore 120 mg/l après 6 heures. Lorsque l'administration se fait par voie intraveineuse, les concentrations plasmatiques ne diffèrent pas selon le sexe du sujet. Après une application intraveineuse, la C_{max} est atteinte plus rapidement chez l'homme que chez la femme (5). Lors d'une administration par voie orale, la C_{max} est atteinte encore plus rapidement qu'en application intramusculaire. Les auteurs expliquent ceci par le fait que chez la femme, l'administration intramusculaire n'est pas réalisée directement dans le muscle mais dans le tissu adipeux.

Comparaison de l'AAS avec le paracétamol

La supériorité pharmacocinétique de l'AAS-LYS sur une préparation soluble d'AAS (3) tel qu'il est décrit plus haut permet de reporter sur l'AAS-LYS les résultats suivants trouvés pour l'AAS en solution (AAS sol). Muir N. et coll. ont étudié la biodisponibilité de

Tableau: Les résultats obtenus avec différentes préparations à l'étude

	AAS solide	PAR solide (en comprimé)	PAR sol (en solution)
300 mg AAS en comprimé (AAS solide)		Pas de différence significative constatée sur C_{max} et T_{max}	
300 mg AAS soluble, dans 50 ml d'eau (AAS sol)	Pic de concentration plasmatique de AAS sol significativement plus élevé que celui de AAS solide et absorption beaucoup plus rapide	C_{max} et T_{max} avec un net avantage pour AAS sol	Pic de concentration de AAS sol dans le plasma nettement plus élevé que le pic de PAR sol et absorption beaucoup plus rapide. La valeur AUC du PAR sol était significativement supérieure, autrement dit nettement plus longue dans le plasma.
200 mg PAR soluble, dans 50 ml d'eau (PAR sol)	Pas de différence significative constatée sur C_{max} et T_{max}	Pas de différence constatée sur C_{max} et T_{max}	

l'AAS et du paracétamol (PAR) (6). Une prise de sang a été réalisée sur 12 volontaires sains à jeun après leur avoir administré de l'AAS et du PAR respectivement sous forme solide et soluble. La C_{max} , la T_{max} (temps écoulé jusqu'à obtention de la C_{max}) et l'AUC (Area under the Curve: concentration totale dans le plasma au cours de l'administration) ont été ensuite mesurées.

Les résultats obtenus avec différentes préparations à l'étude sont les suivants: (voir p.9) Ces résultats montrent que les formes solubles de l'AAS développent un effet analgésique plus rapide que les préparations de PAR, en raison de leur résorption plus rapide dans le sang. Etant donné sa plus longue durée de séjour, on pourrait penser que ce principe actif aurait un effet analgésique plus long que l'AAS. Des données cliniques montrent cependant un effet analgésique de durée équivalente pour les deux principes actifs, car le métabolite de l'AAS,

l'acide salicylique, a un effet analgésique et sa durée de séjour dans le sang est égale à celle du paracétamol (7-9). ◆

Références:

1. Lablache Combiere B. G.: Aspegic®: une réussite galénique, supplément à l'édition française JAMA, septembre 1995.
2. Petersen et al.: Systemic availability of acetyl-salicylic acid in human subjects after oral ingestion of three different formulations, Acta Pharmacol Toxicol 1982; 51: 285.
3. Segr G., Punci F.M.: Data analysis of acetylsalicylic acid pharmacokinetics, International Symposium

on present state acetylsalicylic acid in research and therapeutic application, Rome 1982.

4. Warenbourg H. et al.: Dosage de la salicylémie chez l'homme après administration d'acétylsalicylate de lysine par voie intravéneuse et par voie intramusculaire, Lille Méd 1973(10); 20: 923-927.
5. Aarons L. et al.: Route of administration and sex differences in the pharmacokinetics of aspirin, administered as its lysin salt, Pharmaceutical Res 1989(8); 6: 660-666.
6. Muir N. et al.: Comparative bioavailability of aspirin and paracetamol following single dose administration of soluble and plain tablets, Curr Med Res Opin 1997(9); 13: 491-500.
7. Bloomfield S. et al.: A comparison of pirofen, aspirin, acetaminophen and placebo in post partum uterine cramp pain, Curr Therap Res 1981 (Suppl. 1).

Ce qu'il faut retenir

- ◆ L'AAS-LYS pénètre plus rapidement dans le sang que l'AAS.
- ◆ Les concentrations plasmatiques de l'AAS-LYS sont supérieures à celles de l'AAS.
- ◆ Contrairement à l'AAS, l'AAS-LYS peut être administré par voie parentérale.
- ◆ L'effet analgésique de l'AAS et de l'AAS-LYS dure aussi longtemps que celui du paracétamol.

Indications de l'AAS-LYS

Un bon effet analgésique et un large spectre d'indications

L'acide acétylsalicylique de lysine (AAS-LYS) est commercialisé en Suisse depuis 1971. Ses propriétés sont celles d'un analgésique classique (AAA: Analgésique, Antipyrétique et Anti-inflammatoire), auxquelles s'ajoute un effet antiagrégant plaquettaire. L'efficacité de l'AAS a déjà été démontrée dans d'innombrables études. Dans la pratique, l'AAS et son sel de lysine, l'AAS-LYS, se sont imposés comme des analgésiques doux, utilisés pour soulager des douleurs de faible intensité ou des symptômes grippaux.

Introduction

Il est intéressant de constater que l'AAS et l'AAS-LYS sont plus rarement utilisés dans les pathologies associées à des douleurs intenses. Ce qui n'est pas justifié, comme le montrent différentes études! Au contraire, l'AAS-

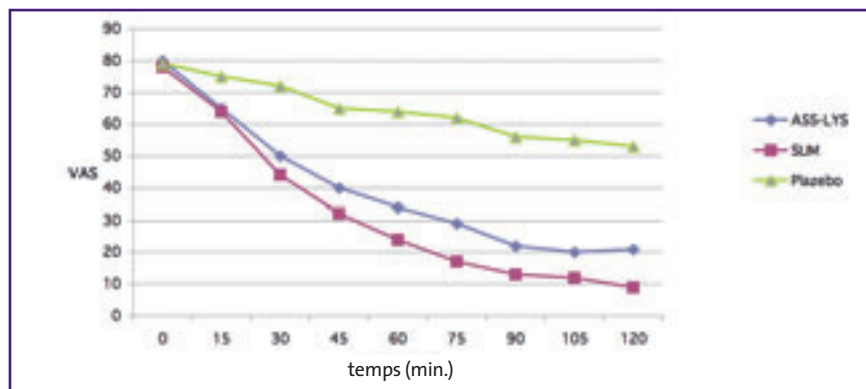


Figure: Diminution des douleurs causées par une migraine dans plusieurs groupes de traitement

LYS, doté d'excellentes propriétés pharmacocinétiques, convient parfaitement au traitement des douleurs plus intenses.

Douleurs ORL chez l'adulte

Du fait de son action anti-inflammatoire, l'AAS-LYS peut aussi être utilisé pour traiter les douleurs de ce type et son efficacité est supérieure à celle du paracétamol (PAR). C'est ce que montre une étude publiée en 2001 (1), dans laquelle le paracétamol et

l'AAS-LYS ont été administrés à des adultes souffrant de douleurs ORL causées dans la plupart des cas par une infection. 312 patients ont été traités pendant deux jours soit avec du PAR (n = 156) soit avec de l'AAS-LYS (n = 156), à raison de deux prises de 1 g par jour (J1) ou de trois prises de 1 g (J2) par voie orale. Ils avaient la possibilité de prendre cette dose, si besoin, pendant sept jours. Pendant les 2 premiers jours de traitement, ils devaient évaluer l'intensité de

leurs douleurs toutes les 2 heures à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA) (= critère d'évaluation primaire). Le 1^{er} et le 2^e jour, les patients traités avec de l'AAS-LYS, autant dans le groupe J1 que dans le groupe J2, ont déclaré avoir ressenti moins de douleurs que les patients traités avec le paracétamol. Le 2^e jour, cette différence est devenue patente. Dans le groupe de patients traités par l'AAS-LYS, le taux de réponse était supérieur à celui des groupes traités par le paracétamol (70% vs. 65%). Dans l'évaluation globale effectuée par les médecins et les patients, l'action de l'AAS-LYS s'est avérée le 2^e jour être nettement supérieure à celle du paracétamol: les auteurs de l'étude ont émis l'hypothèse que la supériorité de l'AAS-LYS pouvait avoir son origine dans l'effet anti-inflammatoire.

Traitement aigu de la migraine

Pour traiter une migraine aiguë, on administre aujourd'hui en première intention des triptans. Les triptans sont des agonistes des récepteurs de la sérotonine qui agissent contre la migraine en empêchant la libération de neuropeptides. On utilise également des analgésiques tels que l'ibuprofène ou l'acide méfénamique. Pourtant, une étude menée par l'ASASUMAMIG Study Group (2) a démontré que l'AAS-LYS s'avère très efficace en cas de crise de migraine aiguë. Elle montre que

- ◆ l'AAS-LYS et le sumatriptan ont une action significativement supérieure à celle du placebo,
- ◆ que la réponse au sumatriptan est significativement supérieure à celle de l'AAS-LYS,
- ◆ que le sumatriptan présente un nombre d'effets indésirables significativement plus élevé par rapport à l'AAS-LYS.

Au cours de cette étude multicentrique en double aveugle, à double placebo et randomisée en groupes parallèles, 275 patients souffrant de migraines aiguës, intenses ou modérées avec ou sans aura ont été traités dans 17 centres investigateurs avec 1,8 g d'AAS-LYS par voie intraveineuse (n = 119), 6 mg de sumatriptan par voie sous-cutanée (n = 114) ou un placebo (n = 42). Les patients ont évalué les deux principes actifs en notant l'évolution des douleurs intenses ou modérées jusqu'à leur atténuation, voire leur disparition, sur une échelle d'évaluation verbale simple (EVS) et une échelle visuelle analogique (EVA). Le sumatriptan et l'AAS-LYS se sont avérés nettement plus efficaces que le placebo (p < 0,0001) (cf. figure).

Dans le groupe traité par le sumatriptan (91,2 %), le taux de réponse (au minimum 50% de réduction sur l'échelle EVA) était supérieur à celui du groupe traité avec de l'AAS-LYS (73,9%) (groupe ayant reçu un placebo: 28,6 %). Deux heures après l'administration du traitement, 43,7 % des patients du groupe AAS-LYS, 76,3 % des patients du groupe sumatriptan et 13,3 % du groupe placebo déclarèrent ne plus ressentir de douleurs. Un des critères d'évaluation secondaires étudié était le délai écoulé jusqu'à ce que les patients soient en mesure de reprendre leur travail. Là encore, les deux groupes ayant reçu l'un ou l'autre des principes actifs ont montré des résultats significativement supérieurs à ceux observés dans le groupe ayant reçu le placebo.

En cas de récurrences dans les 24 heures sui-

vantes, aucune différence n'a été observée entre le sumatriptan et l'AAS-LYS.

En ce qui concerne les effets indésirables, l'AAS-LYS s'est montré significativement moins toxique (p < 0,0001) par rapport au sumatriptan et à tous les autres groupes. Au total, 86 effets indésirables ont été documentés, parmi lesquels ont été invoqués en premier lieu un état de faiblesse et de la fatigue, suivis par des vertiges et des nausées. Les douleurs thoraciques souvent associées au sumatriptan ont été rapportées quatre fois dans ce groupe vs. une fois dans le groupe placebo.

Des effets indésirables vraisemblablement liés au médicament à l'étude sont survenus chez 1,7 % des patients du groupe AAS-LYS, versus 14,7 % des patients du groupe sumatriptan et 2,3 % du groupe placebo.

Sur la base de ces résultats, les auteurs de l'étude ont conclu que le sumatriptan s.c. et l'AAS-LYS i.v. étaient des principes très efficaces pour traiter les crises de migraines aiguës. Bien qu'il soit plus efficace que l'AAS-LYS, le sumatriptan est associé à une toxicité plus importante et il est aussi plus cher. ◆

Références:

1. Cabane J, Bernard-Fernier M.F.: Douleurs otorhino-laryngologiques chez l'adulte, la Presse Médicale 2001(18); 30: 885-891.
2. Diener H.C.: for the ASASUMAMIG Study Group: Efficacy and safety of intravenous acetylsalicylic acid lysinate compared to subcutaneous sumatriptan and parenteral placebo in the acute treatment of migraine. A double-blind, double-dummy, randomized, multicenter, parallel group study, Cephalgia 1999; 19: 581-588.

Ce qu'il faut retenir

- ◆ L'AAS-LYS s'avère très efficace dans le traitement des différents états douloureux.
- ◆ L'AAS-LYS est efficace dans le traitement des migraines aiguës et présente moins d'effets indésirables que le sumatriptan.

Une nette diminution des douleurs gastro-duodénales malgré l'administration d'acide acétylsalicylique?

C'est possible avec l'acide acétylsalicylique de lysine!

Le problème de l'acide acétylsalicylique connu depuis plu-

sieurs dizaines d'années est qu'il provoque des lésions des

muqueuses gastro-intestinales, en particulier dans l'esto-

mac et le duodénum. De ce fait, de nombreux médecins hésitent à le prescrire malgré des propriétés analgésiques avérées. La combinaison de l'AAS et de l'acide aminé lysine (LYS) constitue un analgésique (AAS-LYS) présentant les propriétés analgésiques de l'AAS mais générant beaucoup moins d'effets indésirables gastro-intestinaux.

Inhibition de la synthèse des prostaglandines

La prise d'acide acétylsalicylique induit une inhibition de la synthèse des prostaglandines, une inhibition qui supprime l'effet gastroprotecteur des prostaglandines. D'où l'administration d'acide acétylsalicylique est souvent associée à des lésions des muqueuses gastriques et duodénales.

L'AAS-LYS est environ 276 fois plus soluble dans l'eau que l'AAS non combiné à l'acide aminé. L'AAS-LYS traverse ainsi beaucoup plus rapidement l'estomac, ce qui pourrait expliquer que les effets indésirables gastro-intestinaux sont beaucoup moins fréquents lors de l'administration de cet analgésique.

Etudes

De nombreuses études ont documenté une moindre incidence d'effets indésirables gastro-intestinaux sous AAS-LYS par rapport à l'AAS (1–3).

Un risque d'hémorragies trois fois plus faible

Aron et coll. ont pu démontrer que le risque d'hémorragies sous AAS-LYS était à peu près trois fois moins important que celui sous AAS (1).

Ils déterminèrent l'incidence des hémorragies à l'aide d'érythrocytes radiomarqués chez des rats auxquels on a administré de l'AAS ou de l'AAS-LYS. Les résultats ont montré que le risque d'hémorragies dans le groupe traité par AAS-LYS était environ trois fois plus faible que celui observé dans le groupe traité par AAS. Les mêmes auteurs ont réalisé des essais sur des sujets volontaires sains auxquels ils ont administré 2 g d'AAS-LYS. Seul un cas de gastrite atrophique a été rapporté sur 28 sujets traités.

Bretagne 1984

Dans une étude à trois bras, Bretagne et coll. (2) ont analysé les effets

- a) d'un placebo (PLA) (5 sujets)
- b) de l'acide acétylsalicylique de lysine (AAS-LYS) (7 sujets)
- c) de l'acide acétylsalicylique (AAS) (7 sujets)

sur la muqueuse gastroduodénale de sujets volontaires sains.

Pendant sept jours, les sujets recevaient quotidiennement 2 g d'AAS, d'AAS-LYS ou de placebo.

Les effets sur la muqueuse ont été observés par voie endoscopique une heure après la première prise de 500 mg, puis une semaine après la fin de l'étude. L'exploration a été réalisée dans le fundus, l'atrium et le duodénum et a permis de déterminer le type de lésions (pétéchies, érosions, ulcères), leur degré d'intensité (sur une échelle de 1 à 6) et leur nombre.

Résultats:

Une heure après la première prise, aucune lésion n'a été observée dans le groupe PLA. A l'inverse, des lésions gastriques (mais aucune lésion duodénale) ont été rapportées chez 3 sujets du groupe AAS-LYS vs. 5 sujets du groupe AAS.

A la fin de l'expérience, de petites pétéchies gastriques ont été mises en évidence chez un sujet du groupe PLA. 13 des 14 sujets des deux groupes de comparaison ont présenté des lésions gastriques et des lésions duodénales ont été détectées sur 3 sujets dans chacun des deux groupes.

Le degré d'intensité des lésions dans le fundus, l'atrium et l'estomac considérés comme un ensemble et dans la partie estomac-duodénum dans sa globalité était significativement plus élevé dans le groupe AAS que dans le groupe AAS-LYS. En ce qui concerne le duodénum, aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes de comparaison. Au vu des résultats, les auteurs concluent à une toxicité gastrique de l'AAS-LYS deux fois moins importante que celle de l'AAS.

Pas d'ulcères gastriques

Raschka et coll. (3) ont confirmé les résultats obtenus par Aron et coll. et démontré que l'AAS-LYS provoquait moins d'hémorragies et de troubles gastro-intestinaux.

Ainsi, 100 patients souffrant de cardiopathies et n'ayant pas d'antécédents d'hémorragies ont été randomisés pour recevoir 100 mg d'AAS ou d'AAS-LYS pendant quatre semaines. Il a été en outre demandé à ces patients de tenir un journal. Après quatre semaines, un test d'héماغglutination a été réalisé et les journaux des patients évalués. A l'issue de l'étude, les investigateurs disposaient du test d'héماغglutination et du journal exploitable de 66 patients.

Le test d'héماغglutination s'est avéré positif chez 1 patient sur 34 dans le groupe AAS-LYS vs. 6 patients sur 32 dans le groupe AAS ($p < 0,044$).

Le nombre de patients ($p < 0,017$) ayant ressenti des douleurs gastro-intestinales était significativement plus élevé dans le groupe AAS que dans le groupe AAS-LYS.

Contrairement à Bretagne et coll., cette équipe de chercheurs n'a pas décelé d'ulcères gastriques dans le groupe sous AAS-LYS. Cette étude montre que l'AAS-LYS induit moins d'hémorragies et de troubles gastro-intestinaux que l'AAS. ◆

Références:

1. Aron et al.: Prévention des accidents digestifs provoqués par aspirine, *Med Chir Dig*, 1981; 5: 48–57.
2. Bretagne J.-F. et al.: Aspirine et toxicité gastroduodénale, *Gastroenterol Clin Biol* 1984; 8: 28–32.
3. Raschka C. et al.: Risque d'hémorragies digestives après administration orale d'acétylsalicylate de D,L-lysine et d'acide acétylsalicylique, *Thérapie* 2004(5); 59: 566–568.
4. Raschka C., Koch H.J.: Etude pharmacocinétique après administration orale et intraveineuse d'acétylsalicylate de DL-lysine et administration orale d'acide acétylsalicylique chez des volontaires sains, *Thérapie* 2001; 56: 669–674.

Ce qu'il faut retenir

- ◆ AAS-LYS traverse plus rapidement l'estomac que l'AAS.
- ◆ AAS-LYS provoque moins d'hémorragies que l'AAS.
- ◆ AAS-LYS induit deux à trois fois moins de troubles gastro-intestinaux que l'AAS et leur intensité sous AAS-LYS est beaucoup moins importante.