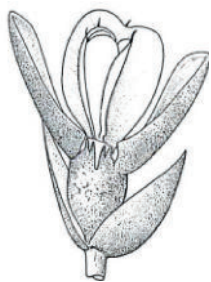


## À propos de la warfarine

Voilà encore un mot qui n'apparaît pas en français dans les dictionnaires, mais qui est présent en anglais, *warfarin*, dans l'*Oxford English Dictionary* ou le grand *Webster*. On trouve cependant le mot *warfarine* sur la boîte du médicament vendu en France sous le nom de *Coumadine*<sup>®</sup>, ou *warfarine sodique*, et connu dans les pays anglo-saxons sous le nom de *Warfarin*. Le principe actif de ce médicament est un dérivé de la coumarine, substance découverte dans la fève tonka, produite par un arbre nommé *coumarou*, par lequel il faut donc commencer cet article.

### De la fève tonka à la coumarine

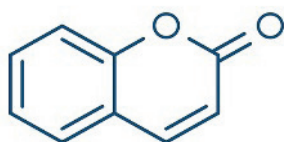
Dans la première édition (1820) de son *Histoire abrégée des drogues simples*, le pharmacien français Guibourt écrit : « *L'arbre qui produit la semence Tonka croît dans les forêts de la Guyane, et a été décrit par Aublet sous le nom de Coumarouna odorata.* » Ensuite, Guibourt décrit l'odeur douce et agréable de cette fève tonka et il ajoute : « *Cette odeur me paraît due à une substance que l'on trouve souvent cristallisée entre les deux lobes de l'amande, qui n'est ni de l'acide benzoïque ni du camphre, et qui devra prendre rang parmi les produits immédiats des végétaux.* » Il contredit ainsi le chimiste allemand Vogel pour qui la substance en question avait « *toutes les propriétés qui sont particulières à l'acide benzoïque.* » Enfin dans la deuxième édition (1826) de son ouvrage, Guibourt confirme la nouveauté de la substance. Il la nomme *Coumarime*, corrigé ensuite en *coumarine*, d'où en anglais *coumarin* (attesté en 1830), à partir de *coumarou*, le nom le plus courant donné à l'arbre produisant la fève tonka (*coumarou* et *tonka* sont des noms amérindiens). Le nom de genre retenu finalement pour cet arbre est *Dipteryx* (du grec *di* + *pteryx*, « deux ailes ») qu'avait donné, à cause de la forme de sa fleur, le botaniste allemand Schreber dans la 8<sup>e</sup> édition (posthume, 1789-1791) du *Genera plantarum* de Linné.



Fleur du coumarou (*Dipteryx odorata*)



Fèves tonka produite par le coumarou



Coumarine

La structure chimique de la coumarine est publiée en 1870.

Quelques années plus tard, la coumarine de synthèse était utilisée dans l'industrie des parfums.

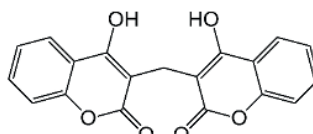
### De la coumarine du coumarou au dicoumarol du mélilot



Mélilot (*Melilotus arvensis*) (Atlas des plantes de France, 1891).

Au début des années 1920, une pathologie hémorragique des bovins est apparue dans les élevages du nord des États-Unis et au Canada. Les vétérinaires ont compris que cela était dû à l'ingestion par le bétail de fourrage avarié de mélilot, une sorte de trèfle (en anglais, *melilot* ou *sweet clover*, « trèfle doux »).

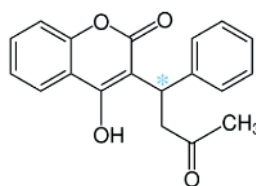
Quel rapport entre le mélilot et la coumarine ? Tout simplement leur appartenance à la même famille botanique, celle des fabacées (anciennement nommées *légumineuses*), d'où la possible existence de substances chimiques voisines dans les deux plantes. En l'occurrence, on a constaté en effet que le responsable des hémorragies était un dérivé coumarinique, le dicoumarol.



Dicoumarol ou dimère de l'hydroxy-coumarine

### Du dicoumarol à la warfarine

On a d'abord pensé à utiliser le dicoumarol lui-même comme anticoagulant, puis on a cherché une molécule plus performante. C'est une équipe américaine, de la *Wisconsin Alumni Research Foundation* (WARF), une sorte de start-up d'innovation associée à l'*University of Wisconsin-Madison*, qui a mené



Coumaphène (\* = carbone asymétrique) (de : *couma(rine)* et *phén(yle)*)

cette recherche, et est arrivée à un nouveau dérivé de la coumarine, le *coumaphène*, nommé aussi *warfarin* en 1948 aux États-Unis, où le produit (incidemment efficace comme raticide) a été commercialisé comme anticoagulant, plus largement qu'en France sous le nom de *Coumadine*<sup>®</sup>.

Depuis une dizaine d'années, de nouveaux anticoagulants oraux (NACO) sont privilégiés.

### Épilogue

Le nom *warfarin* semble bien formé de *WARF* + (cou)arin. Cela rappelle un peu l'idée d'interpréter le nom *ribose* comme *RIB* + *ose* (*Rockefeller Institute of Biochemistry*), mais pour le ribose, c'est une fausse information qui a beaucoup circulé avant d'être démentie (cf *La prodigieuse histoire du nom des éléments*, EDP Sciences/SCF, 2018, p. 146) alors que pour la warfarine, c'est bien la vérité.

**Pierre AVENAS**,  
ex directeur de la R & D dans l'industrie chimique.  
pier.avenas@orange.fr