

**MEMOIRE POUR LE DIPLOME UNIVERSITAIRE DE DOCTEUR DES SCIENCES
PHARMACEUTIQUES**

**Soutenu publiquement le 28 Octobre 2021
Par Mme JENAN IKBALHOUSSEN**

**Du quinquina à l'hydroxychloroquine : histoire de deux controverses
thérapeutiques**

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur DURIEZ Patrick, Professeur en physiologie à la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lille

Assesseur(s) : Madame le Docteur LEHMANN Hélène, Maître de conférences HDR en droit pharmaceutique et de la santé à la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Monsieur POTENCIER Jacques, pharmacien titulaire d'officine retraité et membre de la Société française d'histoire de la pharmacie et de l'Association du patrimoine hospitalier de Lille



Faculté de Pharmacie de Lille

rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe : SAVINA	Marie-Dominique

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe
CHAVATTE Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique

M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie

M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle

Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique

Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale

M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

A ma directrice de thèse, Madame le Docteur Hélène LEHMANN

Pour m'avoir fait l'honneur d'encadrer mon travail, je vous remercie pour votre disponibilité, votre patience, vos conseils et la qualité de vos enseignements tout au long de mes études. Soyez assurée de mon profond respect et de ma plus vive reconnaissance.

Au président du jury, Monsieur le Professeur Patrick DURIEZ

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant la présidence de mon jury et l'intérêt que vous avez témoigné pour ce travail en acceptant de le juger. Soyez assuré de tout mon respect et ma gratitude.

A Monsieur le Docteur Jacques POTENCIER

Pour le grand honneur que vous me faites en participant à ce jury et l'intérêt que vous portez au sujet en acceptant de le juger. Veuillez trouver ici l'expression de tout mon respect et ma haute considération.

A vous Sayyad et Shahrbanou,

Mes anges, mes plus belles rencontres sur Terre, je vous remercie d'avoir fait partie de ma vie. Merci de m'avoir tant apporté. Soyez bénis pour l'éternité.

Sayyad mes mots ne sont pas assez forts pour t'exprimer toute ma reconnaissance et mon admiration. Tu es un tout, merci d'avoir embellit ma vie et de faire en sorte que je puisse la regarder sous un angle apaisé. Je te témoigne ici de ma gratitude éternelle.

A Annie DRUESNE,

Merci pour tout ce que tu as fait pour moi, pour tes pensées les plus douces et réconfortantes. Pour la belle lumière que tu dégages qui ne laisse personne indifférente sur son passage.

A mes chers parents,

Pour tous vos sacrifices depuis toutes ces années et votre amour inconditionnel. Je vous chéris de toute mon âme et pense chaque jour à vous. Merci pour tout. Par ce travail, j'espère vous faire honneur.

A toi mon oncle Sabir,

Merci beaucoup pour tout le soutien que tu m'as témoigné durant ces longues années d'études. Sois assuré de ma plus profonde gratitude. Que Dieu te bénisse ainsi que ton adorable famille.

A toi ma Raicha,

Ma sœur, merci d'avoir toujours cru en moi et de me soutenir dans les moments difficiles, à m'écouter me plaindre pendant des heures sans pour autant éprouver de l'agacement. Merci pour cette belle complicité que nous avons construite au fil des années. Je serai toujours là pour toi et je t'aime très fort.

A Mes petits frères, Fahran et Ehssan,

Lorsque je pense à vous, c'est toujours avec mes meilleurs souhaits et prières. Je vous aime si forts. Fahran, je regrette tellement ta perte, si tu savais...

Table des matières

1	INTRODUCTION.....	20
2	CHAPITRE I : TOUR D’HORIZON DU QUINQUINA DANS LE MONDE.....	21
2.1	PREMICES DE LA DECOUVERTE DU QUINQUINA EN EUROPE	21
2.1.1	<i>En Espagne</i>	21
2.1.2	<i>A Rome</i>	24
2.1.3	<i>Aux Pays-Bas</i>	25
2.1.4	<i>En France</i>	25
2.1.4.1	La théorie Hippocratico galénique	26
2.1.4.2	La théorie humorale	26
2.1.5	<i>En Allemagne</i>	28
2.1.6	<i>En Angleterre</i>	29
3	CHAPITRE II. CLASSIFICATION BOTANIQUE DU QUINQUINA.....	37
3.1	CARACTERISTIQUES GENERALES.....	37
3.2	REPARTITION GEOGRAPHIQUE :	37
3.3	MILIEU DE CULTURE	38
3.4	DESCRIPTION BOTANIQUE.....	38
3.5	DESCRIPTION MACROSCOPIQUE DE LA DROGUE	40
3.6	DESCRIPTION MICROSCOPIQUE	41
3.7	COMPOSITION CHIMIQUE DES ECORCES	42
4	LES ALCALOÏDES TOTAUX :	44
4.1	LE GROUPE DES ALCALOÏDES QUINOLEIQUES	44
4.2	PROPRIETES PHYSICOCHIMIQUES	45
4.3	USAGES DU QUINQUINA	45
1.1.1	<i>[En pharmacie]</i>	45
4.3.1	<i>En industrie agro-alimentaire (liquoristerie) :</i>	46
4.3.2	<i>En cosmétique</i>	46
4.4	INDICATIONS THERAPEUTIQUES DU QUINQUINA	47
4.4.1	<i>En homéopathie</i>	47
4.4.2	<i>Ecorce de quinquina en vrac</i>	47
4.4.3	<i>Teinture-mère de quinquina rouge</i>	48
4.4.4	<i>En allopathie</i>	48
5	ALCALOÏDES ACTIFS.....	49
5.1	CAS DE LA QUININE	49
5.1.1	<i>Les travaux de J.Pelletier et J.Caventou</i>	49
5.1.2	<i>Notion d’alcali</i>	49
5.1.3	<i>Pharmacocinétique de la quinine</i>	54
5.1.4	<i>Utilisation thérapeutique de la quinine dans le paludisme</i>	54
5.1.4.1	Mécanisme d’action de la quinine dans le paludisme	55
5.1.4.2	Posologie (49,50).....	55
5.1.4.3	Surveillance du traitement	55
5.1.4.4	Effets indésirables	56
5.1.4.5	Interactions médicamenteuses	57
5.1.4.6	Contre-indications absolues :	57
5.1.5	<i>Utilisation dans les douleurs musculaires</i>	57
5.1.5.1	Posologie	57
5.1.5.2	Effets indésirables	58
5.1.5.3	Contre-indications :	58
5.2	CAS DE LA QUINIDINE.....	59
5.2.1	<i>Propriétés pharmacologiques</i>	59
5.2.2	<i>Mécanisme d’action</i>	60
5.2.3	<i>Indication thérapeutique</i>	60
5.2.4	<i>Contre-indications</i>	60
5.2.5	<i>Surveillance du traitement</i>	61

6	CHAPITRE III. LES DERIVES SYNTHETIQUES DE LA QUININE	62
6.1	CAS DE LA CHLOROQUINE	62
6.1.1	<i>Origine</i>	62
6.1.2	<i>Mécanisme d'action</i>	64
6.1.3	<i>Pharmacocinétique</i>	65
6.1.4	<i>Posologie par indication thérapeutique (66)</i>	65
6.1.5	<i>Effets indésirables (67)</i>	66
6.1.6	<i>Contre-indications</i>	66
6.1.7	<i>Précautions d'emploi</i>	67
6.1.8	<i>Surveillance du traitement</i>	67
6.2	CAS DE LA MEFLOQUINE (68,69)	67
6.2.1	<i>Indication thérapeutique</i>	67
6.2.2	<i>Mécanisme d'action</i>	68
6.2.3	<i>Posologies</i>	68
6.2.4	<i>Effets indésirables</i>	69
6.2.5	<i>Contre-indications :</i>	69
6.2.6	<i>Interactions médicamenteuses</i>	70
6.3	CAS DE L'HYDROXYCHLOROQUINE	70
6.3.1	<i>Mécanisme d'action (70)</i>	70
6.3.2	<i>Propriétés pharmacologiques/indications thérapeutiques</i>	71
6.3.3	<i>Effets indésirables</i>	71
6.3.4	<i>Contre-indications :</i>	72
7	CHAPITRE IV. LA MALADIE COVID-19	73
7.1	RAPPEL HISTORIQUE	73
7.1.1	<i>Quelques chiffres épidémiologiques :</i>	73
7.1.2	<i>Description du virus :</i>	74
7.1.3	<i>Mode de transmission :</i>	75
8	SUR LA PISTE DE L'HCQ FACE A LA COVID-19 EN FRANCE ET DANS LE MONDE	76
8.1	DONNEES IN VITRO.....	76
8.1.1	<i>Hypothèses</i>	76
8.2	L'HCQ EN FRANCE SELON LE PROTOCOLE DU PR RAOULT	78
8.2.1	<i>Résultats</i>	79
8.3	ETUDES CLINIQUES	80
8.3.1	<i>RECOVERY</i>	80
8.3.2	<i>SOLIDARITY</i>	80
8.4	IMPACT DU PROTOCOLE EN PLEINE CRISE SANITAIRE	81
8.5	RECOMMANDATIONS NATIONALES EN FRANCE.....	82
9	CONCLUSION.....	87

LISTE DES ABREVIATIONS

- ACE2** : enzyme de conversion de l'angiotensine 2
- AEMPS** : Agence Espagnole des Médicaments et Produits de Santé
- AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché
- ANSM** : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé
- ARN** : Acide ribonucléique
- ATU** : Autorisation Temporaire d'Utilisation
- AZT** : Azithromycine
- Cl** : chlore
- CI** : contre-indiqué
- CIVD** : Coagulation Intra Vasculaire Disséminé
- CPP** : comité de protection des personnes
- CRAT** : Centre de référence sur les agents tératogènes
- CRPV** : Centre Régional de Pharmacovigilance
- CYP** : cytochrome P
- ECDC** : Centre européen de prévention et de contrôle des maladies
- ECG** : Electrocardiogramme
- EMA** : Agence Européenne des Médicaments
- ESCOF** : Coopérative Scientifique Européenne de Phytothérapie (=European Scientific Cooperative On Phytotherapy)
- FDA** : Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux
- HCSP** : Haut conseil de la santé publique
- HCQ** : Hydroxychloroquine
- HMPC** : Comité des médicaments à base de plantes (=Herbal Medicinal Products Committee)
- INPN** : Inventaire National du Patrimoine Naturel
- IV** : intraveineuse
- PR** : Polyarthrite Rhumatoïde
- PRAC** : Comité européen d'évaluation des risques en pharmacovigilance
- PTT** : Purpura Thrombotique Thrombocytopénique
- PUI** : Pharmacie à usage intérieur
- RTU** : Recommandation temporaire d'utilisation
- SPILF** : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

TAG : Troubles Anxieux Généralisé

TNF : Facteur de Nécrose Tumorale

UICPA : Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée

UV : Ultra-Violet

VO : voie orale

1 INTRODUCTION

Depuis la découverte de la quinine par les pharmaciens Pelletier et Caventou en 1820, la quinine et par extension, la chloroquine de par sa stabilité chimique, son faible coût et sa facilité de production fait qu'il a été le médicament antipaludique le plus largement utilisé dans le monde.

La quinine fut une découverte spectaculaire car elle allait enfin se dresser contre la redoutable fièvre des marais dont souffrait sévèrement l'Europe depuis le XVII^e siècle.

Néanmoins, pour parvenir à ce progrès thérapeutique, l'introduction du quinquina, espèce d'origine végétale et sud-américaine, en Europe s'articule autour de vives polémiques quant à son implantation et son acceptation puisqu'elle va mettre en confrontation tout le corps médico-scientifique.

Nous allons donc voir ensemble dans un premier temps toute la partie historique relatant le parcours, non sans encombres, de la découverte de la quinine en passant par la description botanique des différentes espèces de quinquinas dotées de propriétés thérapeutiques puis nous parlerons des dérivés de synthèse de la quinine et enfin du rôle de ces derniers dans la pandémie de la Covid-19.

2 CHAPITRE I : Tour d'horizon du quinquina dans le monde

2.1 Prémices de la découverte du quinquina en Europe

2.1.1 En Espagne

Les tous premiers échos de la découverte de l'existence du quinquina remontent à l'époque de la domination de la conquête espagnole au Pérou vers le commencement du XVII^e siècle.

En effet, c'est un médecin italien du nom de Sebastiano Bado (1) qui relate dans son ouvrage intitulé « *Anaetasis cortici Peruviani, seu China Chinae defensio* » un remède miracle qui lui fut partagé par son ami alors en mission au Pérou, qui lui-même lui fut partagé par un indigène pour lutter contre les fièvres. Ce remède était alors connu sous le nom de « Palo de Calenturas » ou « bois des fièvres ».

Le Roi d'Espagne Philippe IV désigna Don Jeronimo Fernandez de Cabrera Borodella y Mendoza - nommé le comte de Chinchon - en tant que vice-roi pour régner sur les terres du Pérou (2). L'auteur rapporte dans son ouvrage que dans le cadre de ses déplacements de Cadix à Lima, le comte de Chinchon fut accompagné par son épouse qui était enceinte, et pour qui le voyage s'est révélé extrêmement difficile. Elle tomba gravement malade puis fut miraculeusement guérie et décida de partager le remède autour d'elle et jusqu'en Europe lorsqu'elle y retournera, d'où le nom de « poudre de la comtesse ».

Finalement, on se rendra compte plus tard que le récit de Sebastiano Bado ne serait qu'une histoire enjolivée car le comte de Chinchon, à aucun moment, ne fit mention de guérison miraculeuse ni du quinquina dans ses rapports. Il était pourtant connu pour tenir ses journaux officiels avec une certaine rigueur et minutie en y consignait ses moindres activités pendant ses dix années au pouvoir, dont on retrouvera en 1930 les archives à Séville.

D'autre part, Bado justifiait l'usage du terme « quinquina » pour désigner « l'écorce du Pérou » par traduction de la langue quechua « kina kina ». Or, outre le fait qu'il n'eut jamais été en Amérique du Sud, le kina kina désignait en réalité un tout autre arbre qui est le baumier du Pérou (*Myroxylon peruiferum*) d'où l'inexactitude de l'information.

Ceci dit, on peut se poser la question de savoir si les Indiens du Pérou connaissaient d'ores et déjà les propriétés et l'utilisation du quinquina ? Cette énigme est difficile à résoudre car les sources sont variées. Selon Flückiger et Hanbury dans leur seconde édition de *Pharmacographie* parue à Londres en 1879 (3) , Alexander von Humboldt (1769-1859) - naturaliste et voyageur allemand - rapporte que les natifs de Loxa préféraient mourir que d'avoir recours à des remèdes qu'ils considéraient comme dangereux. Il assura également que l'on ne pouvait pas se procurer l'écorce de quinquina sur les marchés aux herbes de Loxa.

D'autres récits viennent corroborer cette idée. Selon Poppig (1798-1868) - médecin allemand -, les habitants de Huanuco étaient réfractaires à l'utilisation du quinquina contre les fièvres. Richard Spruce - médecin anglais (1817-1893) - rapporta en 1861, plus au Nord du pays, qu'il était tout à fait impossible de convaincre les Cascarilleros d'Equateur que leur écorce pouvait servir à autre chose que la fabrication de teinture textile. Ou selon Markham (en 1862) qui remarqua que les malles des médecins traditionnels locaux (qui de père en fils transmettent et exercent leur art depuis l'émergence même des civilisations amérindiennes) ne contenaient aucune trace de l'écorce de quinquina.

Cette hypothèse pourrait également s'expliquer par le fait que les fièvres intermittentes étaient encore inconnues des Indiens d'Amérique jusqu'à l'arrivée des conquistadors qui importèrent la maladie de l'Ancien Monde.

Cependant, on ne saurait affirmer avec certitude que les Indiens du Pérou méconnaissaient les vertus de cet arbre car ils étaient bien familiers avec leur flore et s'en servaient à diverses fins de guérison. Rappelons que la maladie était perçue différemment dans ces pays. En effet, la maladie s'ancrait dans une dimension où prédominait la superstition et dépendait donc de son origine. C'est-à-dire que pour ces peuples indigènes, un malade était traité, selon ses symptômes, par une cure à base de plantes médicinales et d'un rituel exorciste que procède le « pago » qui est le guérisseur initiateur du rite. Chaque village possédait un pago. Ces deux types de cures s'effectuaient simultanément ou consécutivement, et ces guérisseurs utilisaient couramment la « cascarilla ». (4) Or la cascarilla n'est autre qu'une énième dénomination sous-entendue de « l'écorce de quinquina ».

Hippolyte Ruiz dans son livre « *Quinologia* » affirma également que les Indiens de Loxa utilisaient cet « arbre à l'écorce amère » en faisant macérer les écorces plusieurs

jours dans de l'eau pour ensuite l'administrer aux malades. Mais ils dissimulèrent ce remède aux Espagnols pour les dissuader d'envahir leur territoire (5).

Vraisemblablement, les récits de la découverte de l'utilisation du quinquina reviendraient aux missionnaires jésuites. A cet effet, on peut citer Augustin Antonio de la Calancha (1584-1654) dans son livre « *Cronica moralizada del Orden de San Augustino en el Peru* » et le jésuite Bernabé Cobo (1572-1659) dans son livre « *Historia natural del Nuevo Mundo* » achevé en 1653 qui en esquissent les premières descriptions. S'inspirant des propriétés du baumier du Pérou notamment son amertume et son procédé de récolte, les Jésuites auraient, par la volonté de trouver un traitement pour les malades atteints d'accès fébriles, mené des observations botaniques et c'est de là que jaillit l'idée que l'amertume de l'écorce du quinquina pourrait aussi donner quelque effet thérapeutique bénéfique ; suite à ces constatations, ils entreprirent donc ce qu'on appelle aujourd'hui des essais cliniques.

Un autre récit rapporte que ce sont les missionnaires jésuites qui, vers 1620, eurent l'idée d'imiter les indiens travaillant dans les mines par l'utilisation de l'écorce de quinquina contre les fièvres, les voyant boire une boisson chaude à base d'écorce de quarango pour soulager les tremblements de froid causés par l'humidité des mines(6). En somme, ces missionnaires s'accorderont à dire qu'il s'agit d'un arbre en provenance de la région de Loxa, aux écorces rougeâtres et amères, qui, une fois pulvérisées et diluées dans une boisson, procuraient une guérison stupéfiante contre les fièvres. (7) Ceci valut au remède le nom de « poudre des Jésuites » dont ils firent par la suite le commerce en Espagne et ils en détinrent le monopole d'exportation du Pérou vers l'Europe pendant près d'un siècle.

D'ailleurs, d'autres missionnaires jésuites conquérèrent également l'Asie notamment la Chine. On peut citer les noms de Jean de Fonteney (1643-1710), Joachim Bouvet (1656-1730), Jean-françois Gerbillon (1654-1707) entre autres qui ont apporté la guérison à l'empereur Kangxi qui avait contracté une fièvre tenace contre laquelle les médecins impériaux semblaient impuissants. En récompense, l'empereur leur a offert un terrain à l'intérieur de la cité impériale sur lequel les jésuites érigèrent « l'Eglise du Nord », le Beitang.

2.1.2 A Rome

Pendant ce temps à Rome vers l'an 1623, la malaria sévit gravement dans le pays. L'étymologie du nom malaria vient de l'italien « *mal* » « *aria* » qui voulait dire « *mauvais air* », en référence aux émanations des marécages que l'on croyait être la cause des fièvres. (8) Le Pape Urbain VIII décréta devant l'urgence de la situation qu'il fallait déployer tous les efforts pour trouver un traitement curatif. C'est l'apothicaire jésuite Augustino Salumbrino, installé à Lima, qui envoya un paquet de quinquina sous forme d'extrait de plantes à Rome (9). C'est le père Domenico Anda, chef des apothicaires de l'hôpital San Spirito à Ospedale qui fit la première prescription de *Corticus peruvianus*, « l'écorce péruvienne ».

L'annonce bien que difficile de la diffusion de la poudre de quinquina à l'ensemble de l'Europe se fit à partir de Rome puisque c'est le cardinal Juan de Lugo, devenu conseiller du Pape Innocent X, qui en répandit l'usage d'abord dans toute l'Italie (10), d'où le nom de « poudre du cardinal » ou « *Pulvis lugonis* ». En effet, celui-ci convainquit le Pape d'expérimenter sur la population romaine les effets du quinquina, en chargeant son médecin le docteur Fonseca de tout le travail clinique. Les résultats satisfaisants ne tardèrent à se répandre. Ils en distribuèrent gratuitement aux plus démunis ainsi qu'à la pharmacie du *Collegio Romano* et à l'hôpital de San Spirito Santo.

L'apothicaire Pietro Paolo Puccerini (1600-1661) qui était l'apothicaire du Collegio Romano consigna dans sa ***Schedula Romana*** en 1649 des instructions quant au dosage et à l'administration du produit : *2 drachmes (1/4 oz ou 8 g de la poudre finement broyée dans un verre de vin blanc hautement concentré aussitôt la survenue des premiers symptômes.* (11) [page 28]

L'écorce du quinquina fut ajoutée au formulaire officiel de Rome en 1649.

On dit que l'année 1655 fut la première année dans laquelle pas un seul citoyen romain ne décéda de la malaria (11).

Toutefois ce nouveau remède tant défendu par le Pape Innocent X n'eut pas le même effet escompté en termes médico-scientifiques car de multiples confusions circulaient et de nombreuses oppositions se sont soulevées remettant en cause toute l'effervescence autour cette mystérieuse poudre.

2.1.3 Aux Pays-Bas

C'est par le biais de la *Schedula Romana*, un livret pharmaceutique romain dans lequel sont consignés les dosages et les méthodes d'administration d'un produit (12), que fut introduit le remède à l'archiduc Leopold Guillaume d'Autriche (13), vice-roi de Belgique et de Bourgogne. Ayant eu personnellement recours au traitement, sa rémission ne fut que de courte durée au point qu'il refusa de reprendre à nouveau le traitement à base de quinquina.

Devant le décès du gouverneur d'Autriche, son médecin Jean-Jacques Chifflet repoussera violemment ce remède tant vanté dans son ouvrage intitulé *Pulvis febrifugus orbis Americani ventilatus* (s.l.,1653) en consolidant l'importance de la médecine des contraires et en dénonçant et mettant en garde contre l'arnaque du quinquina : « *la fièvre étant due à une fermentation d'un principe particulier, le traitement ne peut être que purge et saignée. Le quinquina appartenant lui, à la classe des corps secs, ne peut que dessécher et brûler davantage l'organisme du malade* ». Nous verrons plus bas en quoi consiste la médecine des contraires.

De cet ouvrage va naître l'émergence d'une polémique grandissante parmi laquelle on retrouve par exemple l'ouvrage de Sebastiano Bado contre Chifflet et Plempis (14).

2.1.4 En France

La position de la France, notamment celle de Monsieur Guy Patin, doyen du Collège Royal de Médecine de Paris va être ferme et sans équivoque.

En effet, on retrouve une correspondance du 30 décembre 1653 à l'attention de Falconet les écrits suivants tirés de *Guy Patin, Lettres, J.H. Réveillé-Parise (éd.), Paris, 1846, t.III, p.19* : « *Pour le livre de M. Chifflet, je vous en enverrai un à la première occasion. Cette poudre de quinquina n'a pas deçà aucun crédit. Les fous y ont couru, parce qu'on la vendoit bien cher ; mais l'effet ayant manqué, on s'en moque aujourd'hui. J'avois traité une fille de la fièvre quarte si heureusement, que l'accès étoit réduit à deux heures seulement. Sa mère, impatiente, ayant entendu le bruit que faisoit cette poudre des Jésuites, en acheta une prise de quarante francs, dont elle avoit grande espérance à cause du grand prix. Le premier accès, après cette prise, fut de dix-sept heures, et beaucoup plus violent qu'aucun autre qu'elle eût auparavant. Aujourd'hui, cette mère a peur de la fièvre de sa fille et a grand regret de son argent. Voilà comment va le monde, qui n'est qu'un sot et veut être trompé. Cette poudre fort*

est chaude et ne purge en aucune façon. Ils disent qu'elle est diaphorétique ; ce sont des fictions, aussi bien que tout ce qu'on dit de la chair des vipères [...]. »(15)

Une autre lettre à Belin, qui invoque ce qui suit : « *Je ne crois pas aux qualités occultes en médecine [...] quoi qu'en aient dit Fernel et d'autres de qui toutes les paroles ne sont point mot d'évangile. Je les puis détruire par plus de cinquante passages d'Hippocrate et de Galien à point nommé, et par l'expérience même [...] En notre religion chrétienne, je crois comme tous devons croire, beaucoup de choses que nous ne voyons point mais c'est par le moyen de la foi qui nous y oblige ; mais en fait de médecine, je ne crois que ce que je vois. »*

Pour comprendre l'ampleur du problème, il faut se rendre compte des personnalités impliqués car elles occupaient de hautes fonctions. La *Revue de Paris*(16) [page 243] consacre une biographie à Guy Patin dans laquelle il est dit : « *Guy Patin était d'une nature violente, énergique, opiniâtre, et qui ne se pliait point à la mode et aux caprices de son temps. Nourri dans le respect des anciens de la faculté, fort d'une érudition ingénieuse et solide, savant dans l'Hippocrate et dans l'Aristote, récalcitrant et frondeur par tempérament, il ne demandait qu'à haïr les hommes et les choses (...).* »

2.1.4.1 La théorie Hippocratico galénique

Guy Patin resta toute sa vie fidèle aux fondements antiques de la médecine du XVII^e siècle, représentés par les illustres Galien et Hippocrate. Il est un fervent défenseur de la tradition galénique qui a pour fondement l'équilibre des humeurs dans l'organisme sans pour autant y vouer un attachement aveugle. En vérité ce qu'il méprisait par-dessus tout c'étaient les charlatans qui venaient tromper les pauvres gens par diverses panacées.

2.1.4.2 La théorie humorale

La conceptualisation de la maladie selon Hippocrate et Galien étant beaucoup plus étoffée et développée, je vais néanmoins essayer d'en résumer les grandes lignes.

En effet, pour Hippocrate, les maladies et les symptômes qui en découlent résultent d'un déséquilibre entre les éléments feu, eau, air, terre qui sont eux-mêmes associés aux qualités physiques du chaud, du froid, de l'humide et du sec. Ceux-là influant sur les quatre humeurs : sang ; phlegme ; bile jaune ou cholère ; bile noire ou atrabile. Ainsi pour rétablir l'équilibre, il va procéder par similitude « **similia similibus**

curantur » à l'aide de saignées, purge, diurétiques et autres procédés permettant d'aider la Nature à évacuer les encrassements du corps.

D'autre part dans le prolongement des notions hippocratiques, Galien ajoute dans son schéma de physiologie humaine les tempéraments que sont : les sanguins ; les flegmatiques ; les mélancholiques et les colériques. Aussi, pour Galien, comme la maladie s'ancre non seulement dans sa caractérisation, sa localisation mais aussi sa cause qui peut être extérieure à l'individu, il fait intervenir la guérison par les contraires « **contraria contrariis curantur** ». La santé résultant donc d'une harmonie entre les quatre humeurs.

Par exemple, l'élément feu étant chaud et sec, l'humeur qui s'y accorde est la bile et par conséquent le tempérament correspondant est cholérique ou bilieux (emporté et prompt à réagir).

L'élément air étant chaud et humide, l'humeur qui s'y accorde est le sang, avec un tempérament sanguin (chaleureux et aimable).

L'élément eau étant froid et humide, l'humeur qui s'y accorde est le phlegme ou pituite avec un tempérament alors phlegmatique (lent et apathique).

L'élément terre étant froid et sec, l'humeur qui s'y accorde est la mélancholie (ou atrabile) avec un tempérament alors mélancholique ou atrabilaire (triste et déprimé).

Les connaissances médicales concernant les fièvres n'étaient pas encore au point avant la découverte du degré Celsius en 1742, chacun y amenait donc sa propre interprétation. En fait, la fièvre était considérée comme une véritable maladie, et était redoutée de tous car il était parfois très difficile d'en venir à bout. Pour décrire la fièvre, on utilisait les termes fièvres continues ; fièvres intermittentes ; fièvres pernicieuses ; fièvre tierce, quarte, double tierce et double quarte en fonction de la durée et de la fréquence des rechutes.

Dans le cas qui nous intéresse, la fièvre a pour élément le feu donc l'état fébrile est considéré comme chaud et sec, causé par un excès de bile. Or le quinquina est quant à lui considéré comme une drogue végétale chaude et sèche.

En vertu du principe de Galien, il faut donc administrer au patient des médicaments aux propriétés opposées de celle de l'humeur qui est responsable de la maladie et donc, ici, l'exemple du quinquina étant impossible à appliquer puisqu'on ne va pas

traiter ou purger « l'humeur chaude » par le « chaud ». De plus, le quinquina n'était même pas considéré comme purgatif.

Les traitements les plus couramment proposés et pratiqués dans la quasi grande majorité des maladies au Moyen-Age étaient les saignées accompagnées de purgatifs. L'un étant complémentaire de l'autre dans la médecine des Anciens.

A ce propos, Galien mentionne : « *les humeurs naturelles peuvent être viciées par une foule de causes, mais une fois formées, il faut qu'elles soient expulsées. La nature se charge parfois de ce soin au moyen de la fièvre, mais il faut l'aider. Un excellent moyen de désobstruer la circulation et de la débarrasser des humeurs peccantes est la saignée.* » (17)

Patin y avait très régulièrement recours : « *à raison de cinq ou six fois l'an* » selon *une lettre de Patin à Spon du 7 mars 1651, éd. Capron, op.cit.* Il saignait tout type de maladies, tous types de fièvres (les continues, les intermittentes, les tierces ou les quartes). La saignée se réalise autant de fois que le corps le supporte selon l'appréciation du médecin, sur toute ou partie du corps.

En ce qui concerne la purge, elle consiste à évacuer « l'humeur en excès » et à lever les « obstructions » des conduits. Guy Patin prône les mérites de la purge avec des purgatifs toujours doux, sans danger pour le malade, peu coûteux et facile d'accès. Parmi ces purgatifs il nomme : « *la casse, le séné, le sirop de fleurs de pêcher, de roses pâles et de chicorée, composé avec rhubarbe, suffisent presque à tout* » dans *une lettre à Falconnet du 18 juin 1666, éd. Capron, op.cit.*

2.1.5 En Allemagne

La divergence d'opinions n'en est pas moindre en Allemagne. Michael Ettmüller reprendra la *Pharmacopée raisonnée de Schröder* (1600-1664)(18) en proposant de remplacer le quinquina par la gentiane dans son ouvrage *Pratique générale de médecine de tout le corps humain* : « *le quinquina est comme on sait, une écorce aromatique approchante de la cannelle qu'on apporte du Pérou, et que quelques-uns appellent la gentiane des Indes. (...) On le nomme aussi Antiquartium Peruvianum, à cause qu'il est singulier dans les fièvres quartes. Il guérit néanmoins heureusement les fièvres tierces chroniques et les doubles tierces fausses. On le donne depuis une dragme jusqu'à deux dans un verre de vin avant le paroxysme, la dose la plus ordinaire est une dragme. (...) Je suis persuadé que notre gentiane est un excellent fébrifuge,*

et qu'on la substituer au quinquina ou gentiane des Indes une dragme de son suc condensé dans du vin, prise une heure avant le paroxisme guérit salutairement toutes les fièvres intermittentes, rien n'empêche de la donner aussi en poudre comme le quinquina, celui-ci est néanmoins assuré et admirable dans les fièvres quartes et tierces durables. » (19)

2.1.6 En Angleterre

Alors que l'épidémie de peste frappe Londres, le célèbre clinicien Thomas Sydenham (1624-1689) surnommé aussi l'Hippocrate d'Angleterre publia un an après un ouvrage intitulé *Methodus curandi febres propriis observationibus superstructa* (1666) contre l'opinion dominante. D'abord parce qu'il ne traite pas de la peste mais aussi parce qu'il recommande l'utilisation de l'écorce de quinquina dans les fièvres intermittentes d'après les observations qu'il a pu faire sur le champ de bataille auprès de soldats blessés. Ses observations et travaux sur la malaria, la scarlatine, la rougeole, la dysenterie et le typhus font de lui le plus grand épidémiologiste du XVII^e siècle. (20) A noter que Sydenham aura le soutien de Charles de Barbeyrac en France, docteur de Montpellier et de Sebastiano Bado mais pas celui qui est à la tête de l'Angleterre, le lord Cromwell qui considère cette poudre venue de Rome comme un poison destiné à les éliminer, « the devil's powder » = « la poudre du Diable ».

Mais comme le quinquina ne préserva pas de la peste, il fut aussitôt tombé dans l'oubli, appuyé également par tous ceux qui étaient formellement contre l'utilisation de l'écorce.

Il faudra attendre une dizaine d'année pour que le quinquina se retrouve de nouveau sur le devant de la scène grâce à Robert Talbor (1642-1681), un jeune apprenti apothicaire anglais originaire de l'Essex. Alors âgé de 26 ans, il se présente à Londres comme le plus grand spécialiste des fièvres, dont il se vante à s'appeler le « pyrétiate », notamment à travers la publication de son opuscule de quatre pages en 1672 intitulé « *Pyretologia, A rational account of the cause and cure of Agues, With their Signs* ».

Dès lors, il va mettre en avant un fébrifuge qui diffère de la poudre des Jésuites - qu'il ne manquera pas de diaboliser en passant - par une formule dont il détint jalousement le secret. Nul n'était au courant de son secret, qui, rappelons-le, avait mauvais œil en Angleterre.

C'est ainsi que sa popularité va grandir autant que sa fortune car son remède fonctionne et qu'il a une grande habilité à le promouvoir. Sa réputation fut d'autant plus propulsée par les nobles du Royaume puisqu'il sera anobli par le Roi d'Angleterre Charles II en 1678 duquel il reçut le titre de « premier médecin ordinaire de sa Majesté » pour l'avoir guéri d'une fièvre tenace.

Pendant ce temps en France, au cours de la même année, le fils du Roi Louis XIV, le grand Dauphin, est atteint d'une fièvre quarte très difficile à traiter. Le premier médecin du Roi Louis XIV, Daquin (ou Antoine d'Aquin) sait qu'il risque de tout perdre, sa place est en jeu car il n'arrive pas à guérir Monseigneur le Dauphin. Ayant eu vent des miracles de l'anglais il le fit mandater pour venir en France, c'est alors que Robert Talbor se rendit à la cour de Versailles afin d'administrer son remède.

Comme de coutume dans la monarchie, il fallait apporter la preuve irréfutable de guérison pour que le Roi consente à expérimenter sur lui-même et sa famille le remède salutaire. On peut retrouver les correspondances de Madame de Sévigné à l'égard de l'Anglais (qui en passant a grandement contribué à développer sa notoriété) : « *L'Anglois (le chevalier Talbor) a promis au Roi sur sa tête, et si positivement, de guérir Monseigneur dans quatre jours, et de la fièvre et du dévoiement, que s'il n'y réussit, je crois qu'on le jettera par les fenêtres : mais si ses prophéties sont aussi véritables qu'elles l'ont été pour tous les malades qu'il a traités, je dirai qu'il lui faut un temple comme à Esculape (...)* Le Roi lui a fait composer son remède devant lui, et lui confie la santé de Monseigneur ». (21)

Bientôt le grand Dauphin guérit. Il soigna également plusieurs membres de la famille royale. Devant ce triomphe, Le Roi Louis XIV gratifia Talbor d'une pension de deux milles livres ainsi que de sa protection en France. Il demanda aussi la révélation de la formule du remède contre la colossale somme d'argent de quarante-huit mille livres mais les sources ne permettent pas d'affirmer avec certitude que Talbor consentit à le faire. En effet, on trouve deux versions, l'une qui dit que Talbor communiqua son secret à Daquin et Fagon (tous deux médecins du roi), en présence de Colbert et une autre version rapportant que c'est Nicolas de Blégnny, chirurgien du roi qui a découvert le secret et qui partagea un opuscule intitulé « le remède anglois pour la guérison des fièvres » apparue en 1682.

La renommée de l'Anglais ne va pas tarder à basculer car Nicolas de Blégnny s'est embarqué dans un virulent affront contre Talbor accusant l'affaire d'une grande supercherie puisque le fameux remède en question consistait en réalité en une forte concentration de poudre des Jésuites diluée dans du vin dont l'amertume était déguisée par diverses plantes aromatiques (persil, fenouil, cannelle...). Talbor retourna en Angleterre suite à cette exposition et y décéda trois ans après son séjour à Paris à l'âge de 40 ans dans des circonstances inconnues.

Néanmoins Talbor réussit à conquérir la sympathie de toute la classe aristocratique, on ne parlait plus que de son remède dans les salons, on peut évoquer par exemple le poème de Jean de La Fontaine qui célèbre les vertus du quinquina écrit en 1682, un long poème composé d'un peu plus de 600 vers. (22) [à partir de la page 321]

On peut affirmer que c'est grâce à l'influence et au pouvoir du roi Louis XIV que le quinquina a marqué l'histoire car s'il ne l'avait pas personnellement utilisé et répandu, le sort du quinquina en aurait peut-être été autre d'abord par effet de mimétisme à l'égard du roi car les courtisans voulaient tout faire comme sa majesté et aussi car il a réduit au silence par la même occasion tous les détracteurs opiniâtres du quinquina. Un véritable engouement autour du quinquina va se répandre, Louis XIV en fait venir plusieurs tonnes de Lisbonne et de Cadix et en fait distribuer dans la ville.

En 1681, sous ordre du roi, François de Monginot (médecin apothicaire royal) va publier le secret du quinquina dans un ouvrage intitulé *De la guérison des fièvres par le quinquina*. On y trouve notamment les modalités de préparation, « *la manière de s'en servir dans toutes les fièvres indifféremment* » et de « *répondre aux objections que l'on pourra faire à son encontre* ».

Tout d'abord l'auteur fait remarquer (bien que totalement évasif) que les quinquinas se « *divisent en deux espèces, dont l'une est cultivée & de meilleure nature, l'autre est sauvage & beaucoup moindre en vertu.* »

Parmi les modalités de préparation, en voici un extrait, page 18-20 :

« On peut donner le Quinquina en forme solide, ou en liqueur. En forme solide, comme en bol ou en extrait.

Pour le donner en bol, il faut le mettre en poudre très subtile & le mêler avec quelque extrait, comme celui de graine de Genièvre, ou avec quelque sirop ou conserve, comme celle d'œILLETS rouges, ou de fleurs de soucy.

Pour le donner en extrait, il faut tirer la teinture avec l'eau de vie, ou avec l'esprit d'un vin simple ou composé, & la réduire en une consistance de miel : cette préparation demande plus que toutes les autres un bon artiste.

Si on le veut donner en liqueur, ce sera en teinture ou en infusion. En teinture, comme celle qui sert à faire l'extrait ; & selon qu'on la voudra avoir plus ou moins forte, & la donner en moindre quantité, on retirera par la distillation plus ou moins de l'esprit de vin qui aura servi à faire cette teinture, laquelle se donnera dans quelque liqueur convenable.

Que si on le donne en infusion, il la faut faire avec le vin, ou avec quelque autre liqueur, à froid ou à chaud ; soit qu'on mette en l'infusion le Quinquina seul, ou qu'il y ait addition d'autre chose ».

Il ajoute : « Il faut prendre quatre pintes de vin blanc ou de vin rouge, celui des deux qui aura moins de vert, & qui aura plus de délicatesse que de force ». (23)

Dans une lettre adressée à son ami Racine, le 23 août 1687, Boileau écrit : « *j'ai été ravi, charmé, enchanté du succès du quinquina ; et ce qu'il a fait sur notre ami Hessein m'engage encore plus dans ses intérêts que sur la guérison de ma fièvre double-tierce* ». Il ajoute aussi que « *la chose devient à la mode, et on commencera bientôt, à la fin des repas, à le servir comme le café et le chocolat* » page 107. (24)

C'est ainsi que le quinquina a su se démarquer des autres remèdes O combien nombreux qui circulaient à l'époque et qu'il a été convoité de tous puis banalisé à tel point qu'on commençait à l'utiliser pour tout et n'importe quoi, comme apéritif, dépuratif, aphrodisiaque, etc...mais il n'en reste pas moins que le quinquina était désormais reconnu comme le spécifique des fièvres intermittentes.

Le problème de l'extension néfaste de l'usage du quinquina est dû au fait qu'il n'y avait pas vraiment d'encadrement puisque la Faculté était réticente à le faire officiellement reconnaître dans les pharmacopées ou alors seulement succinctement dans la Pharmacopée Universelle de Nicolas Lémery par exemple et aussi et surtout parce que résidait encore un mystère concernant l'identité exacte de l'espèce pourvue de la propriété fébrifuge. Ceci peut aussi s'expliquer par la forte demande de l'écorce qui engendra un marché non fiable à des prix exorbitants puisqu'on sait aujourd'hui qu'il y'a plus de 40 espèces de quinquina !...

Il fallait donc attendre encore un petit peu pour que le quinquina s'affiche dans les officines puis les apothicaires en fourniront plus régulièrement.

C'est sous le règne de Louis XV que fut organisée l'expédition géodésique française de 1735 ayant pour but de mesurer un degré du méridien sur la ligne de l'Equateur afin de déterminer la forme de la figure de la Terre (parfaitement ronde ou plutôt aplatie aux pôles). Cette mission fut constituée de quelques collaborateurs scientifiques de renom appartenant à l'Académie royale des Sciences tels que Charles Marie de la Condamine (1701-1774), astronome et géographe, et Joseph de Jussieu (1704-1779), botaniste et médecin, et Pierre Bouguer (1698-1758), physicien et mathématicien.

Au cours de cette mission, Joseph de Jussieu et Charles Marie de la Condamine réussirent à s'emparer de l'arbre contenant la fameuse écorce péruvienne et à en faire la description. Seules les mémoires de C. de la Condamine furent envoyés à l'Académie des Sciences notamment celui de 1737 qui fut ensuite publié sous l'intitulé *L'étude du quinquina, de ses vertus, de la meilleure manière d'en extraire le suc*.

On retrouve néanmoins un mémoire inédit de J. de Jussieu intitulé *Description de l'arbre à quinquina* de 1737 mais publié bien plus tardivement (en 1936) par la société du traitement des quinquinas et non par l'Académie des Sciences de Paris. (25,26)

Cinq ans plus tard en 1742, c'est le suédois Car von Linné (1707-1778) qui élabore le genre « Cinchona » en hommage à la comtesse de Chinchon qui aurait été la première personnalité à avoir été guérie par l'écorce. Il s'est largement aidé des observations de la Condamine pour en répertorier les espèces. La littérature s'accorde à dire que Linné aurait commis une faute d'orthographe en omettant le premier « h » Chinchona au lieu de Cinchona mais quoi qu'il en soit, c'est le terme cinchona qui est resté intact tel que l'a créé Linné.

C'est notamment grâce à Linné aussi qu'on doit la base de la taxonomie moderne, une nomenclature binomiale des êtres vivants qui se veut universel.

A partir de là, c'est la course frénétique aux exploitations de l'arbre pour réussir non seulement à s'approvisionner en écorces mais aussi à pouvoir isoler le principe actif qui donne l'action fébrifuge.

Il est important de mentionner que la récolte des écorces était laborieuse car les arbres mesurant entre quinze et vingt mètres, c'est aux « cascarilleros » (c'est-à-dire ces hommes qui récoltent les écorces) qu'incombait la lourde tâche de les abattre, les écorcer et les sécher. (27)

Les ressources vont s'amoinrir rapidement car plusieurs milliers d'hectares de forêt sont tout simplement détruits dans la région de Loxa, lieu de prédilection pour l'exploitation du quinquina.

Pour pallier à ce problème il fallait soit rapporter des plants pour tester l'acclimatation de l'arbre dans d'autres pays (avec toutes les contraintes politiques et légales qui accompagnent ce défi) et pouvoir ainsi en produire à plus grande échelle, soit isoler le principe actif et le synthétiser. On peut citer l'allemand Von Humboldt qui rapporta quelques plants en Europe, avant que de très grosses productions par les puissances coloniales comme par exemple les Hollandais à Java qui réussirent à obtenir le monopole de production et les Anglais en Inde. En France aussi s'est mis en place une culture de quinquinas dans les colonies françaises notamment en Afrique et en Indochine grâce à Alexandre Yersin, celui qui a découvert l'agent responsable de la peste *Yersinia pestis*. (28)

En ce qui concerne la quête scientifique, nombreux sont ceux qui se sont essayé à la recherche du principe actif. En effet, de nombreux chimistes et pharmaciens vont se lancer dans cette aventure mais les résultats expérimentaux restaient plus ou moins approximatifs.

A ce titre, on peut citer le « sel essentiel de La Garaye », une préparation d'extrait sec de quinquina par Claude Toussaint Marot et son épouse ; ou le « quinquinate de chaux » qui est un sel cristallisé à acide végétal et à base de chaux par M. Deschamps, pharmacien lyonnais ; appelé aussi « sel de Deschamps ».

Puis il y a eu Nicolas Vauquelin, qui avait aussi abordé l'étude chimique sur dix-sept espèces de quinquina en leur soumettant divers types de réactifs qui aboutirent à la caractérisation du **kinate de chaux** ou **acide kinique**, nom donné pour représenter cet acide qui est « véritablement différent de tous ceux qui sont connus maintenant » selon son ouvrage intitulé « Expériences sur les diverses espèces de quinquina » en 1806. Il y ajouta que « c'est à cet acide uni à la chaux que les médecins de Lyon, au rapport de M. Deschamps, ont attribué la vertu fébrifuge des quinquinas ; ils prétendent qu'aucune fièvre intermittente ne résiste à deux prises de ce sel, de 36 grains chacun. » (29)

En 1812, c'est le portugais Dr Bernadino Antonio Gomès qui isola une substance qu'il nomma **cinchonin** à partir du quinquina gris (30,31)

Enfin le 11 septembre 1820, MM. Pelletier et Caventou déposent leur ouvrage intitulé « Recherches chimiques sur quelques plantes de la famille des Rubiacées. Premier mémoire sur les quinquinas » à l'Académie des Sciences qui scelle la découverte de l'isolement de la quinine à partir d'écorces de quinquina. Ils reçurent l'honorable prix Monthyon d'une valeur de dix mille francs à l'échelle nationale (32) ainsi qu'une extraordinaire renommée à l'international. C'est aussi grâce à la grandiose découverte de ces deux pharmaciens qu'on a su mettre un terme aux nombreuses falsifications autour des écorces de quinquina mais aussi un incroyable retentissement mondial au niveau sanitaire et politico-économique.

Un monument à leur honneur fut érigé en 1900 au niveau du boulevard Saint Michel à Paris.



Figure 1 monument de MM Pelletier et Caventou sur la place Saint Michel. (32)

3 Chapitre II. Classification botanique du quinquina

Règne	Plantae
Sous-règne	Viridiplantae
Division	Magnoliophyta
Classe	Magnoliopsida
Sous-classe	Asteridae
Ordre	Gentianales
Famille	Rubiaceae
Sous-famille	Cinchonoideae
Genre	Cinchona
Espèces	<i>pubescens</i> ; <i>calisaya</i> ; <i>ledgeriana</i> ; <i>officinalis</i> ; etc...

Tableau 1 Taxonomie des quinquinas selon l'INPN (33)

3.1 Caractéristiques générales

Il faut savoir qu'il existe une quarantaine d'espèces d'arbres à quinquinas si on intègre aussi les espèces hybrides. On distingue le quinquina rouge ou *Cinchona pubescens* Vahl, syn. *C. succirubra* Pavon qui est l'espèce officinale ; puis le quinquina jaune (= *C. calisaya* Weddel) et *C. ledgeriana*. Par contre, comme on l'a vu plus haut le quinquina gris ou *C. officinalis* est l'espèce la plus pauvre en quinine, son nom latin peut porter à confusion, cette espèce est plutôt utilisé en liquoristerie.

3.2 Répartition géographique :

La carte des Andes de répartition des quinquinas par H.A. Weddel en 1854 nous indiquait que les quinquinas rouges étaient surtout concentrés dans la région de Loxa (ou Loja) ; puis au Pérou dans la région de Cuzco et dans les forêts de Huanuco dont abritaient davantage les quinquinas gris et en Nouvelle Grenade (actuelle Colombie)

il y avait plutôt des « carabayas » (nom commercial donné au *Cinchona micrantha* de Mutis dont leur présence s'étendait jusqu'à Santa Fé...

Puis les quinquinas de culture prirent place principalement en Afrique et en Asie (des tentatives de culture à Madras en Inde, au Ceylan..) mais c'est Java qui fut la zone la plus propice au développement des quinquinas de culture, menés par les Hollandais. Aujourd'hui encore, l'Afrique continue à maintenir cette activité notamment au Congo (premier fournisseur mondial à côté de l'Indonésie), au Kenya, à Madagascar etc...

3.3 Milieu de culture

Les quinquinas sont exigeants car ils ont besoin :

- 1) d'altitude : entre 1200 et 1800 m pour avoir une croissance, une longévité et un rendement optimaux.
- 2) de beaucoup d'eau : donc d'une forte pluviosité sans sécheresse, c'est pourquoi ils apprécient particulièrement de se positionner en reliefs montagneux car cela apporte une forte pluie (climat de moussons à fortes pluies)
- 3) d'un sol et un sous-sol perméables pour que l'eau puisse être drainée (pas d'eau stagnante)
- 4) d'un sol qui puisse particulièrement être riche en humus ou azote.(34)
- 5) d'une température qui ne descend pas les 10°C.

3.4 Description botanique

Les arbres mesurent entre 15 à 20 m de haut.

Les feuilles plus ou moins ovales ou allongées sont pétiolées et pourvues de deux petites stipules. Le limbe est rigide, entier, de forme ovale ou elliptique, à nervation pennée. (35)

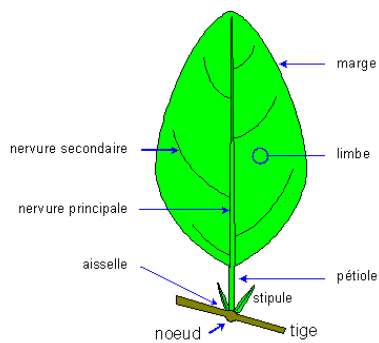


Figure 2 feuilles de quinquina https://inpn.mnhn.fr/espece/cd_nom/448583

Les fleurs, de couleur blanc-rosé sont velues sur les bords et s'agencent en grappes de cymes terminales, avec une corolle tubuleuse puis évasées en 5 lobes, tandis que le calice est pubescent à 5 dents.

Les fruits sont disposés en capsules ovalaires, oblongues et déhiscentes, renfermant de nombreuses petites graines aplaties et ailées.



Figure 3 fleurs de quinquina https://inpn.mnhn.fr/espece/cd_nom/448583



Figure 4 fruits du quinquina https://inpn.mnhn.fr/espece/cd_nom/448583

La partie utilisée (drogue) est essentiellement **l'écorce de tronc**, séchée, entière ou fragmentée ainsi que l'écorce des branches obtenues par battage et écorçage.

3.5 Description macroscopique de la drogue



Figure 5 : écorce de quinquina rouge

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cinchona_officinalis_001.JPG

Les écorces sont de forme variable : parfois en gros tuyaux enroulés ou courbés lorsqu'ils viennent des petites branches et rameaux ou en gros fragments aplatis lorsqu'ils viennent du tronc et pouvant mesurer jusque 30 cm de haut pour 2 à 6 mm d'épaisseur.

La surface externe de la drogue est terne, gris-brun ou grise et recouverte de lichens ; de plus elle est fissurée en biais, sillonnée ou ridée longitudinalement. Le toucher est rugueux.

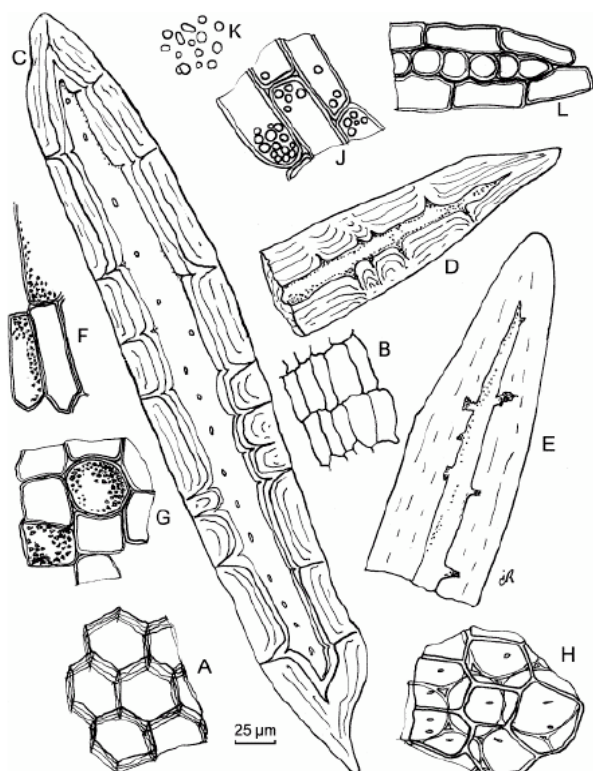
La surface interne quant à elle est de couleur brun-rouge foncé, nettement striée.

La cassure est courte pour les couches extérieures et fibreuses dans les couches intérieures.

L'odeur est faiblement aromatique mais la saveur est très amère et astringente.

3.6 Description microscopique

Légendes :



A, B. Suber, vu de face (A) et vu en section transversale (B)
C, D, E. Fibres libériennes
F, G. Idioblastes parenchymateux remplis de microprismes d'oxalate de calcium
H. Cellules parenchymateuses
J. Cellules parenchymateuses contenant des grains d'amidon
K. Grains d'amidon
L. Parenchyme libérien avec rayon médullaire en section tangentielle

Figure 6 identification microscopique des éléments propres au quinquina

Disponible sur <https://docplayer.fr/45959117-Universite-montpellier-i-laboratoire-de-pharmacognosie-travaux-pratiques-de-pharmacognosie-les-substances-naturelles-dans-la-chaine-du-medicament.html>

Sur une coupe transversale de l'écorce préalablement réduite en poudre, on peut observer :

- Un suber développé qui vient fortement s'adhérer au tissu sous-jacent ; ce suber est formé de cellules à paroi minces remplies de masse brun-rouge ;
- Un phelloderme réduit ;
- Un liber formé de cônes libériens étroits et sinueux séparés par des rayons médullaires bi ou trisériés de couleur jaune ; ces cônes renferment des fibres jaunes, striées, fusiformes, à lumen irrégulier, à paroi très épaisses pouvant atteindre 90 µm de diamètre et 1300 µm de long avec des canalicules très visibles et infundibuliformes ; qui distinguent les quinquinas ;

- Un parenchyme cortical qui renferme des petits grains d'amidon de 6 à 10 μm de diamètre ainsi que des cellules idioplastiques remplies de microprismes d'oxalate de calcium et des cellules allongées sécrétrices à gommages et à tanins.



Figure 7 fibre libérienne striée

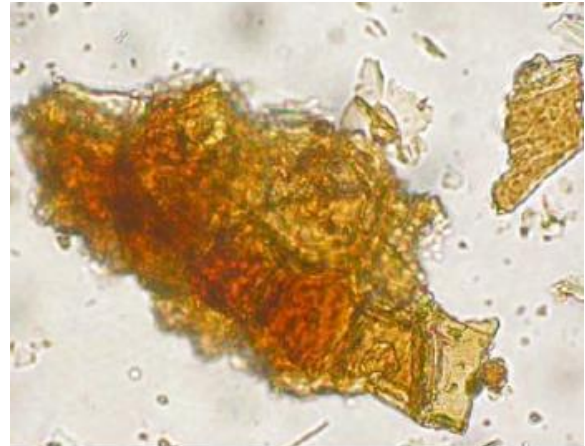


Figure 8 le suber

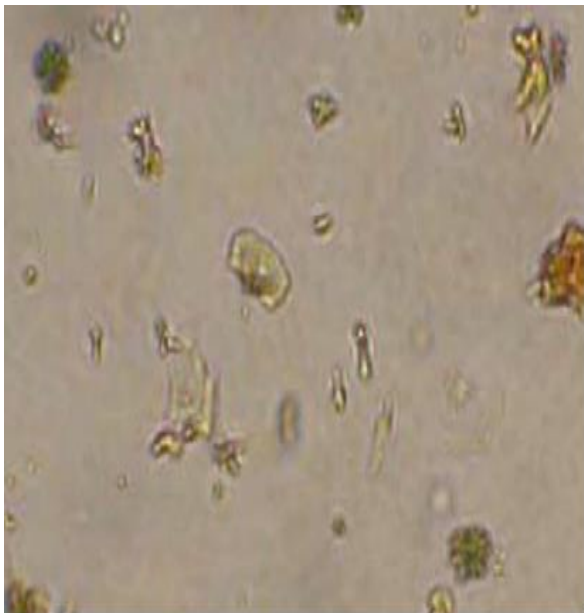


Figure 9 des microprismes d'oxalate de calcium

Fig 8, 9, 10 Disponible sur <https://docplayer.fr/45959117-Universite-montpellier-i-laboratoire-de-pharmacognosie-travaux-pratiques-de-pharmacognosie-les-substances-naturelles-dans-la-chaine-du-medicament.html>

3.7 Composition chimique des écorces

Les écorces de tronc renferment les substances suivantes :

- Des alcaloïdes totaux :

La teneur en alcaloïdes varie selon l'espèce. Les alcaloïdes totaux représentent entre 5 à 15% dont 60% de type quinine. La quinine et la quinidine sont les alcaloïdes majoritaires.

Il existe des alcaloïdes minoritaires de nature indolique tel que la cinchonamine qui est majoritairement retrouvée dans les feuilles ; ainsi qu'une trentaine d'autres alcaloïdes

minoritaires tels que l'épiquinine, la cupréine, la quintoxine, l'hydroquinine et l'hydroquinidine, etc...

- Des tanins catéchiques : Entre 3 à 5% de dimères et trimères de :
 - Cinchonaïnes I a à I d : caféates de flavan-3-ols.
 - Cinchonaïnes II a et II b : cinchonaïne I a ou I b-(4→8) -épicatéchine.

Ces tanins lorsqu'ils s'oxydent deviennent des phlobaphènes, appelés encore « rouge de Quinquina »

- Les saponosides :

On retrouve un principe amer à génine triterpénique dicarboxylique appelé quinovoside qui donne du quinovone (= 6-désoxy-glucoside) une fois hydrolysée, responsable de l'amertume ainsi que la formation d'acide quinovique.

- Huiles essentielles :

Composée de terpénoïdes uniquement à l'état de traces (0.005%) : monoterpènes : alpha-terpinéol, limonène, linalol.

- Les autres constituants :

On retrouve aussi de l'acide quinique (acide organique), de l'amidon, de l'oxalate de calcium (fig. 10) ainsi que du glucoside amorphe.

4 Les Alcaloïdes totaux :

4.1 Le groupe des alcaloïdes quinoléiques

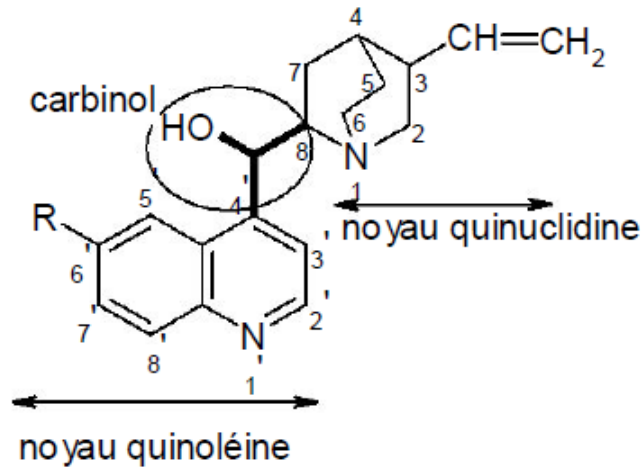


Figure 10 structure commune des alcaloïdes quinoléiques

Les principes actifs appartiennent au groupe des alcaloïdes quinoléiques « indolo-monoterpéniques ». Dans ce groupe il y a 4 bases principales qui forment deux paires de diastéréoisomères avec la **quinine** (lévogyre) et la **quinidine** (dextrogyre) ainsi que leurs dérivés déméthoxylés qui sont la **cinchonidine** (lévogyre) et la **cinchonine** (dextrogyre).

Ces alcaloïdes possèdent donc en commun un noyau de base quinoléique. C'est un noyau aromatique hétérocyclique qui provient d'un réarrangement du noyau indole issu du métabolisme du tryptophane. Ce noyau est relié par un pont « carbinol » (fonction alcool secondaire) à une quinuclidine (qui est un bicyclic avec un azote) porteur d'une chaîne vinylique. (Fig.11)

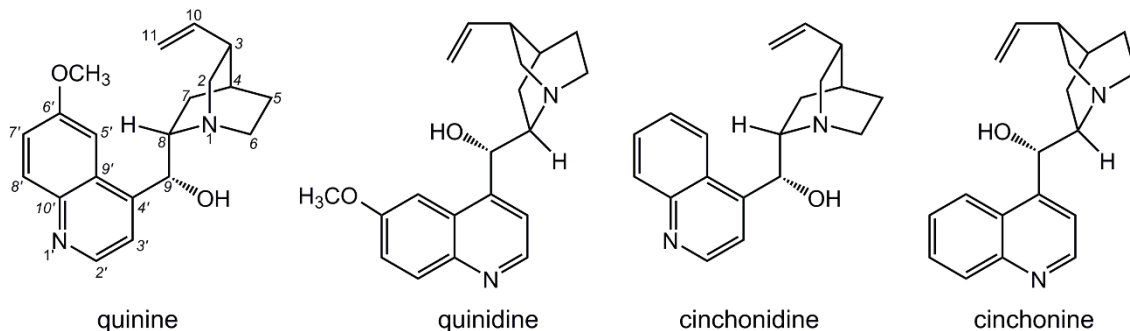


Figure 11 principaux alcaloïdes de l'écorce (disponible sur :<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205193.g001>)

4.2 Propriétés physicochimiques

La présence des deux azotes basiques est une des principales propriétés des alcaloïdes quinoléiques. En effet, l'un est tertiaire quinuclidinique avec une constante de basicité $K_b = 10^{-4}$ et l'autre quinoléique avec $K_b = 2.3 \cdot 10^{-9}$. Pour rappel, plus la constante de basicité est élevée, plus la base se dissout dans l'eau et donc plus la base est forte. Il en résulte donc ici deux séries de sels, ceux qui sont peu solubles dans l'eau (sels « basiques ») et ceux qui sont plus hydrosolubles (sels « neutres »).

4.3 Usages du quinquina

1.1.1 [En pharmacie]

Autrefois, le quinquina était utilisé sous forme de préparation galénique comme la QUINTONINE® qui a connu un succès fou en France par le biais de publicités commerciales assez accrocheurs de l'époque dont le slogan était « La quintonine donne bonne mine ». Elle était créée par Eugène Cayron, pharmacien français dans les années 1910-1940 pour être ensuite industrialisée après la deuxième guerre mondiale jusque 2011 date de l'arrêt de sa commercialisation. Cet élixir était réputé pour avoir des vertus alléguant une action anti-fatigue, fortifiante sanguine et stimulante de l'appétit et il fallait le mélanger à du vin à consommer avant chaque repas. La Quintonine® était même à cette époque vendue en pharmacie pour 4,95 francs. (36)

Où sont mes belles couleurs d'autrefois ?

*En fortifiant votre sang
la QUINTONINE
vous les rendra*

Pour retrouver votre bonne mine, il n'est qu'un moyen lutter contre cette fatigue qui vous abat, retrouver l'appétit et le sommeil, enrichir votre sang par une cure de Quintonine. Ce fortifiant triomphé de toutes les dépressions. Lisez cette lettre de Mlle LAMANY, route de Tranzault, à Ardentes:

« Il y a quelque temps, j'étais obligée de me mettre du rouge aux joues pour faire croire que j'allais bien. En fait, très fatiguée, très pâle, dormant mal, mangeant sans appétit, j'étais à bout. Aujourd'hui, après un mois de Quintonine, gaie, bien portante, j'ai vu revenir mes couleurs naturelles et j'ai repris mes occupations avec dix fois plus d'entrain qu'auparavant. »

L'association, dans sa formule, de huit plantes toniques, apéritives et stomachiques et de Glycérophosphate de chaux, fait



de la Quintonine un reconstituant puissant et complet. Versez le contenu du flacon dans un litre de vin de table et prenez, avant chaque repas, un verre à mètre du délicieux fortifiant ainsi obtenu. Les résultats ne se feront pas attendre.

Toutes pharmacies, seulement 4 fr. 95 le flacon.

LA QUINTONINE

donne bonne mine

JEP & GARIN

Figure 12 réclame publicitaire disponible sur <https://www.france-pittoresque.com/spip.php?article3579>

4.3.1 En industrie agro-alimentaire (liquoristerie) :

D'autres boissons apéritives à base de quinquina gris étaient aussi apparues sur le marché français pour la fabrication de **toniques ou apéritifs digestifs** avec quelques marques telles que le Dubonnet, Byrrh, le Lillet, Saint Raphael... De nos jours, on connaît également la boisson gazeuse Schweppes Indian Tonic dans laquelle on retrouve une formulation à base d'extraits d'écorces de quinquina.

Les teneurs en quinine (indifféremment des sels utilisés) sont limitées à 100 mg/l pour la Commission de régulation européenne, 85 mg/l par l'Institut fédéral Allemand d'évaluation des risques, 83 mg/l par la FDA dans les eaux toniques et entre 250 et 300 mg/kg pour les liqueurs selon les instances. (37)

4.3.2 En cosmétique

Le quinquina s'est retrouvé dans les produits capillaires pour son action prétendue fortifiante contre la chute et la casse des cheveux et quelques marques le commercialisent encore aujourd'hui, notamment le laboratoire Klorane par exemple qui utilise l'extrait d'écorces de *Cinchona calisaya* avec sa gamme spéciale « rituel à la quinine » sous forme de shampoings et après-shampoings fortifiants et sérum tonifiant. (38)

On peut citer également la lotion de quinine de *Claude Bell* qui permettrait de freiner la chute des cheveux et stimuler la bulbe pileuse pour conserver une densité capillaire ou l'eau de quinine de *Clubman Pinaud*, un tonique capillaire composé d'une arôme distillée à partir de l'écorce de quinquina.

4.4 Indications thérapeutiques du quinquina

4.4.1 En homéopathie

Il est utilisé dans les préparations homéopathiques sous le nom de **china rubra** (2CH à 30CH et 4DH à 60DH) qu'on retrouve dans la Pharmacopée française en vigueur (version du 08/01/2021) et qui satisfait aux exigences de la monographie *Quinquina (0174)*. Cependant concernant les indications il appartient aux professionnels d'en déterminer au cas par cas l'indication et la posologie en regard de l'usage traditionnel homéopathique. (39,40)

4.4.2 Ecorce de quinquina en vrac

De plus, comme le quinquina rouge figure toujours dans la Pharmacopée française en vigueur (11^e édition de 2012) (Cf. ANSM) dans la liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement (plantes européennes et d'outre-mer) et qu'elle n'est pas libérée du monopole pharmaceutique, la vente du quinquina rouge est donc strictement réservée aux pharmaciens. Selon les autorités européennes (ESCOP et le HMPC de l'EMA), les propriétés retenues par les autorités européennes sont celles contribuant à renforcer l'appétit, soutenir la digestion et le confort digestif. Ces informations tiennent compte du cadre des allégations de santé autorisées conformément à la législation européenne sur les compléments alimentaires (CE n° 1924/2006).

On retrouve dans la Pharmacopée européenne version 10.1 le quinquina (écorce) en vrac et l'extrait fluide titré de quinquina.

Le quinquina s'utilise chez l'adulte, en infusant 1,8 g d'écorce broyée pour une tasse d'eau bouillante jusque trois fois par jour en tant que anti-inflammatoire, anti-asthénique, diurétique, stimulant de l'appétit. (41) Cet usage est contre-indiqué en cas d'ulcère gastrique ou d'allergie à la quinine ou à la quinidine. De plus, elle est déconseillée en cas de prise concomitante avec la ciclosporine car elle diminue son absorption ainsi qu'avec les traitements antivitaminé K du fait du risque de

potentialisation de ces derniers. (*Disponible sur : cahier 2 du n°3271 du 27 avril 2019 du Moniteur des pharmaciens*).

En usage externe, l'écorce de quinquina serait utilisée comme cicatrisant et antiseptique.

4.4.3 Teinture-mère de quinquina rouge

Formulée à base de *C. succirubra* avec de l'alcool 10% (1/5), de l'eau, de l'huile essentielle et des tanins, dont le dosage se situe entre 50 à 150 gouttes par jour , existe aussi dans des utilisations en tant que tonique amer, stimulant de l'appétit et antiasthénique.

4.4.4 En allopathie

Nous allons maintenant développer les indications thérapeutiques des principaux alcaloïdes actifs du quinquina.

5 Alcaloïdes actifs

5.1 Cas de la quinine

5.1.1 Les travaux de J.Pelletier et J.Caventou

Pour poser le contexte, et ce, bien qu'il fût admis par tous que les écorces de quinquina présentaient une activité dans les fièvres intermittentes, on n'arrivait pas à savoir quelles espèces étaient dotées de cette propriété vu leur diversité mais aussi vu leur approvisionnement difficile et fort coûteux.

5.1.2 Notion d'alcali

La notion d'alcali était utilisée pour désigner une substance d'origine naturelle provenant des plantes et qui provoque une réaction alcaline (jusque-là on ne caractérisait que des produits acides ou neutres). Le premier alcali végétal de l'histoire fut la morphine tirée de l'opium en 1817, puis il y a eu par la suite la narcotine (de l'opium) ; l'émétine (de l'ipéca) tandis que la strychnine (de la fève de St Ignace) en 1818, la brucine (de la noix vomique) et la vératrine (à partir de l'ellébore) en 1819 étaient découvertes par MM. Pelletier et Caventou.

Ce terme « alcali » a par la suite été remplacé par « alcaloïdes » par le pharmacien W. Meissner en 1819 car il s'agit dans sa globalité d'un ensemble de molécules d'origine végétale possédant surtout un azote intra cyclique en plus du carbone et de l'hydrogène. Les alcaloïdes sont issus de la biogénèse des acides aminés et répartis de façon hétérogène tant au niveau structurelle, chimique que pharmacologique.

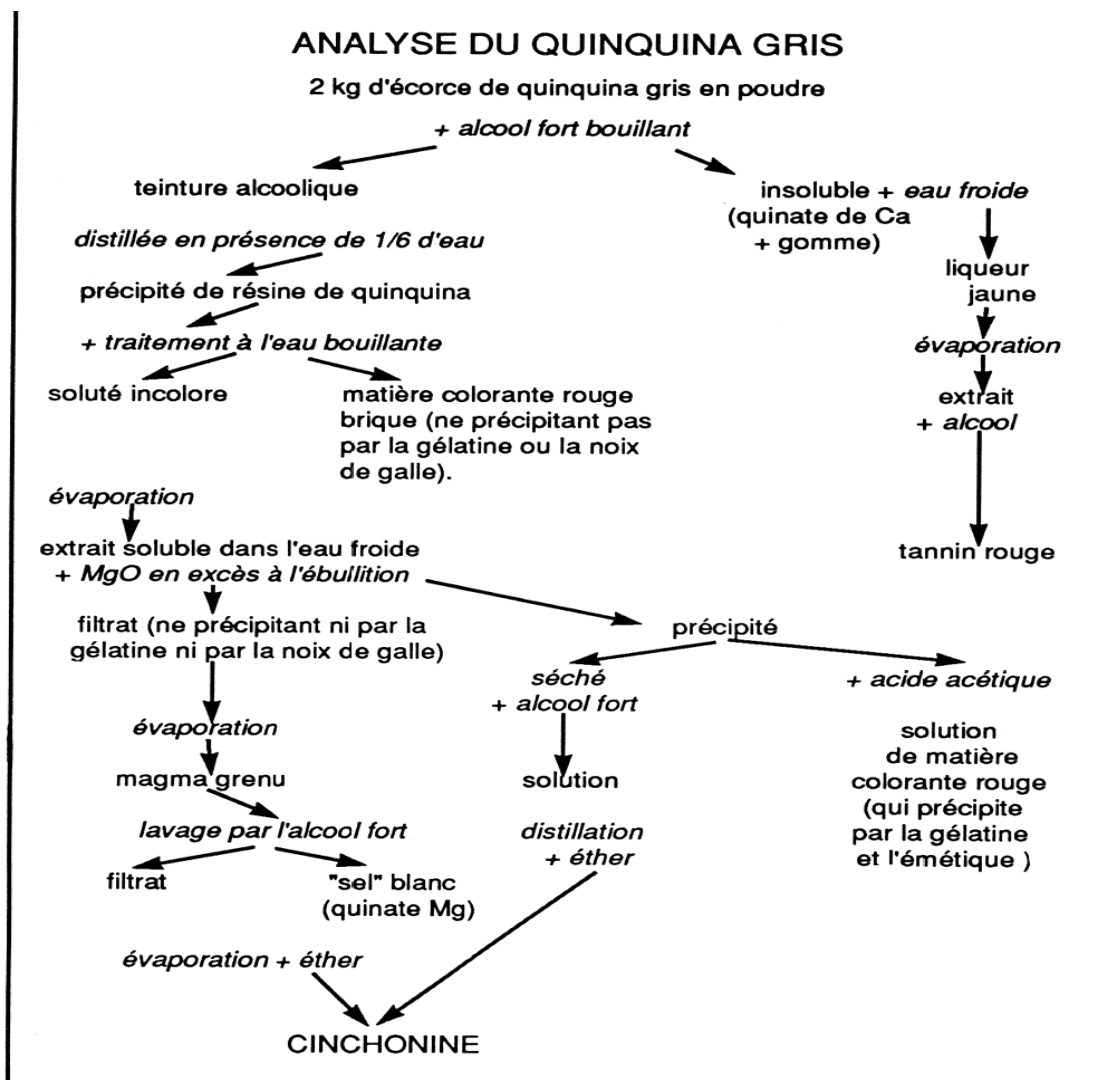


Figure 13 extraction de la cinchonine (42)

Lorsque les deux pharmaciens entreprirent l'analyse chimique des quinquinas, ils utilisèrent une méthode améliorée du Dr Bernadino Antonio Gomès à partir du quinquina gris ou *C. officinalis*. Mais en quoi consistait la préparation de B.Gomès ? En fait, il a d'abord élaboré un extrait alcoolique de quinquina gris qu'il a ensuite fait revenir par de l'eau jusqu'à évaporation. Il en résulta un deuxième extrait qui cette fois était également « lavé » par de l'eau et de la potasse. Autrement dit, il « lavait » l'extrait alcoolique pour « voir tout ce qui n'a pas été dissous par l'eau et ce qui a été dissous par la potasse ». En découla un produit non dissout, insoluble, qu'il a de nouveau plongé dans l'alcool. Cette fois, la substance fut précipitée par de l'eau et forma de petits cristaux qu'il appela alors cinchonine. (43)

A partir de ce procédé, les deux pharmaciens eurent l'idée de modifier le procédé d'extraction en utilisant cette fois non pas que de l'eau chargée de potasse mais de l'acide chlorhydrique dilué pour dissoudre l'extrait alcoolique, la solution étant

précipitée par de la magnésie en excès. La substance issue de cette précipitation fut lavée et séchée puis de nouveau plongée dans de l'alcool bouillant ce qui entraîna la formation de cristaux blancs une fois refroidis.

Ce n'était autre que la cinchonine obtenue à l'état pur et ils démontrèrent ainsi que c'est un « alcali végétal ».

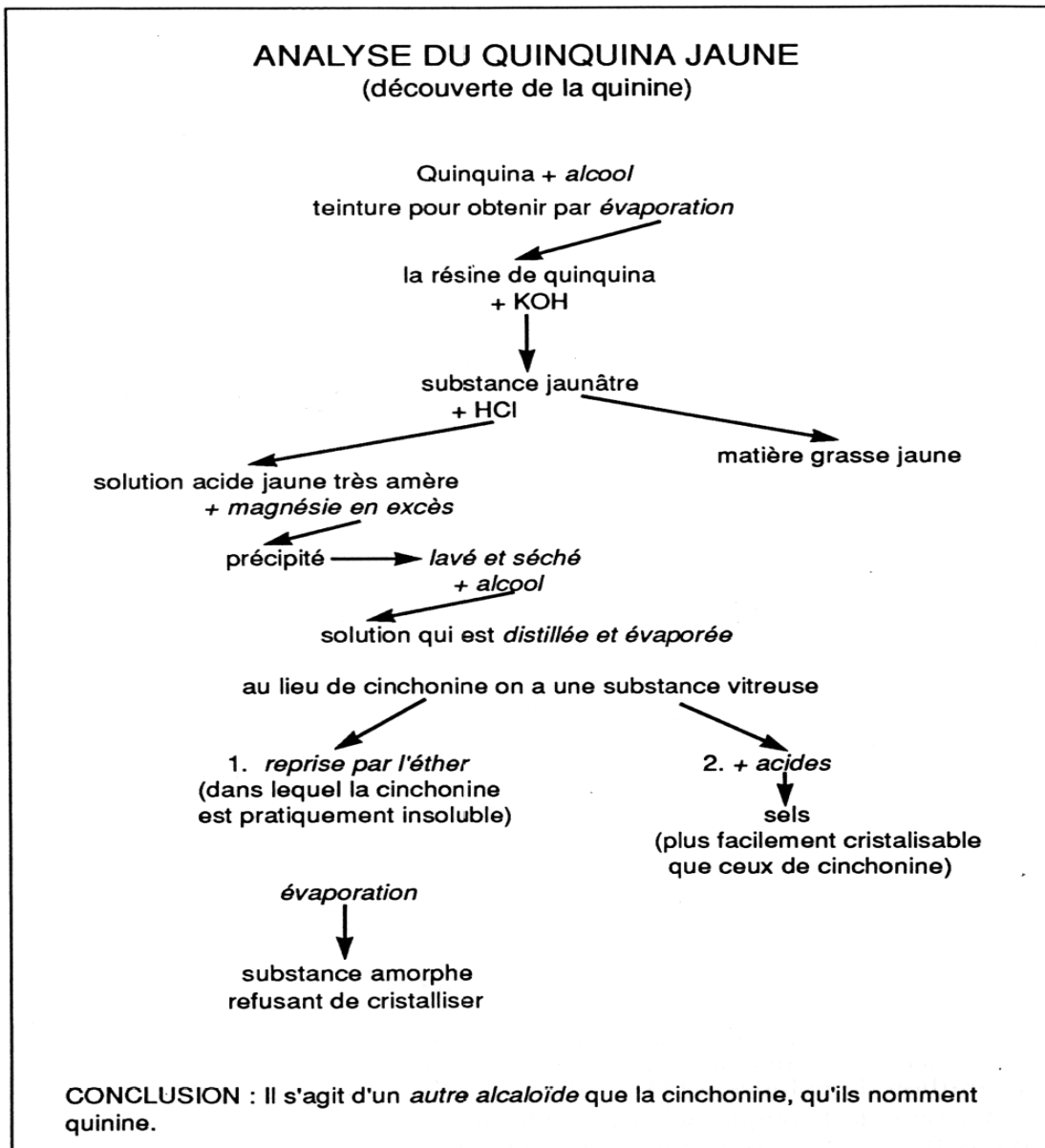


Figure 14 extraction de la quinine (42)

Concernant le quinquina jaune ou *Cinchona calisaya* (autrefois appelé *C. cordifolia*) les deux pharmaciens répétèrent le même procédé en commençant par broyer puis pulvériser l'écorce pour obtenir la poudre avant de la transformer en teinture de quinquina avec de l'alcool. Pour autant, avec les mêmes étapes que pour le quinquina gris, ils s'aperçurent que la cinchonine ne cristallise pas quel que soit le solvant utilisé pour purifier le produit ; celui-ci restait amorphe, de couleur jaunâtre et transparente

avec la particularité singulière toutefois de produire des sels très blancs lorsque dissous dans tous les acides en donnant plus facilement une cristallisation. Ils déduisirent que cette substance obtenue était une **base salifiable**. Le composé alcalin ainsi obtenu étant différent de la cinchonine, ils le nommèrent la quinine.

En conclusion, leur analyse chimique a permis d'identifier que la cinchonine est insoluble dans l'éther mais cristallisable tandis que la quinine est soluble dans l'éther mais non cristallisable et aussi insoluble dans l'eau à l'inverse de ses sels qui y sont très solubles. Ils ont pu de la sorte établir une dizaine de sels de quinine.

Pour s'assurer que la quinine n'est pas une résultante de la cinchonine mêlée d'une impureté, ils analysèrent aussi le quinquina rouge ou *Cinchona pubescens*, ex. *C. succirubra* qui, cette fois, donna les deux molécules simultanément avec des rendements variables.

En effet, pour 1kg de quinquina rouge, ils quantifièrent 8 g de cinchonine pour 17 g de quinine à la différence du quinquina gris qui donnait uniquement 2 g de cinchonine par kg d'écorce et du quinquina jaune qui donnait uniquement 9 g de quinine par kg. (42) Ainsi l'espèce la plus rentable chimiquement est donc le quinquina rouge.

A l'issue de ces études, ils étaient en possession de deux molécules mais il restait une incertitude de savoir laquelle exactement était dotée de l'activité thérapeutique.

C'est par l'intermédiaire des travaux cliniques de François de Magendie qui reçut les échantillons des deux pharmaciens que l'on sut que c'est bien la quinine qui est dotée de la propriété fébrifuge.

La quinine fut dès lors utilisée presque exclusivement sous sa forme sulfate dans l'armée dès 1823, en Algérie comme antipaludique dès 1834 (44) et dans le reste du monde avec la création d'usines d'extraction, comme celle de Hambourg en 1822 qui fut la toute première ; la seconde usine fut érigée à Amsterdam en 1823 par le pharmacien d'Ailly, une autre usine à Philadelphie la même année par Farr et Kunzi qui devint la firme Powers Weightmann Rosengarten puis Merck and Co suivie par McKensson et Robbins Inc à New York ; la création de la première usine à quinine allemande par Friedrich Koch en 1824 ; et en Angleterre celle de Howards and Sons Ltd.

En France, plusieurs fabriques de quinine ont vu le jour, comme celle de Levailant en 1827, Delondre en 1828 avant de fusionner avec celle de Pelletier en 1836 qui va former la « marque des 3 cachets ». Et par la suite ce sera la Société du traitement des quinquinas qui prendra la succession de la marque des 3 cachets.

Quant à l'importation du quinquina en France au XIX^e siècle en provenance du Pérou et de l'Equateur, elle a connu une croissance exponentielle. Le graphique montre la consommation effective de l'écorce de quinquina sur le territoire français de 1827 à 1886. (45)

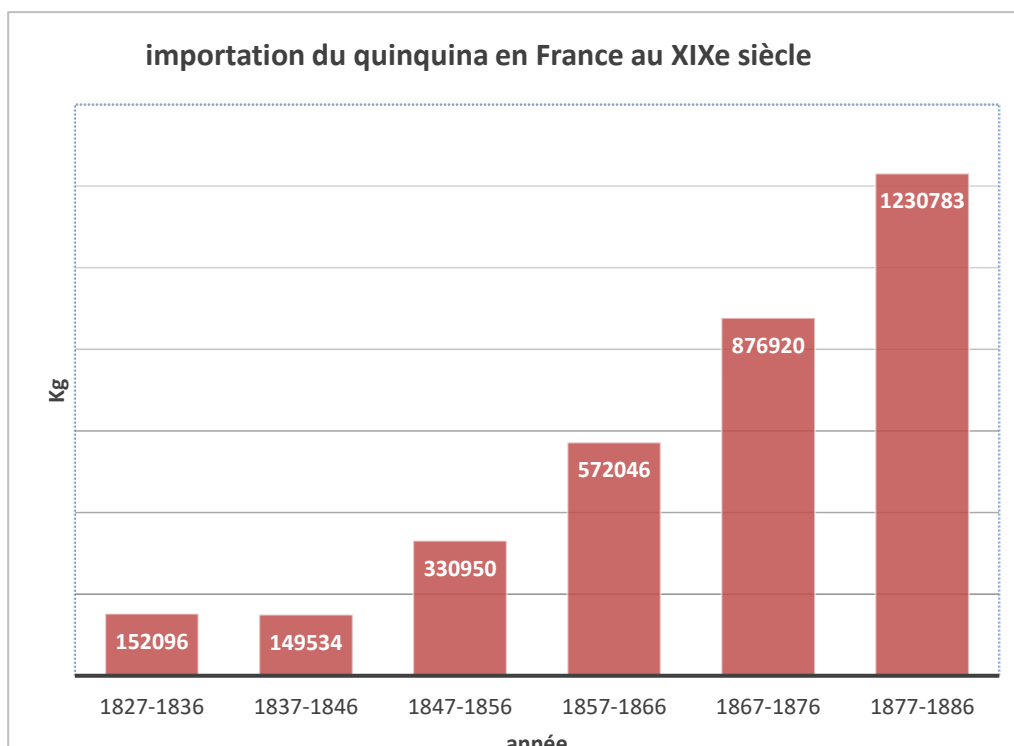


Figure 15 Importation du quinquina en France au XIXe siècle

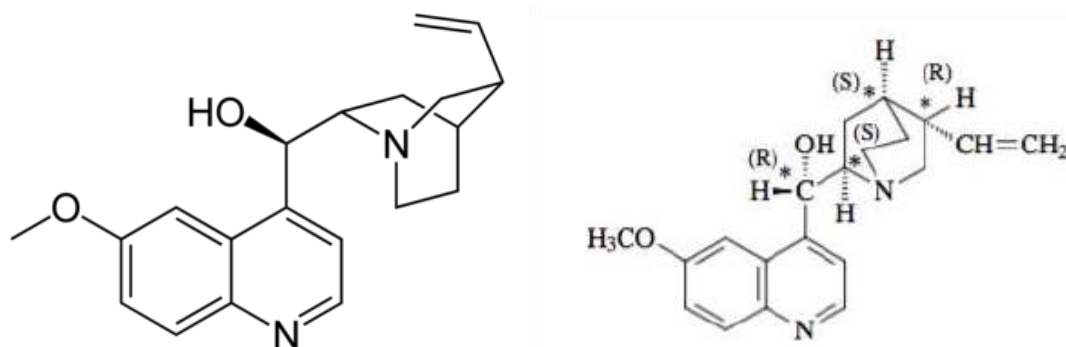


Figure 16 structure moléculaire de la quinine (<https://fr.wikipedia.org/wiki/Quinine>)

La quinine a pour formule brute $C_{20}H_{24}N_2O_2$ (46); son nom UICPA est le (R)-(6-méthoxyquinolin-4-yl) ((2S,4S,8R) -8-vinylquinuclidin-2yl) méthanol et son poids moléculaire est de 324,4 g/mol. La quinine comporte un groupement méthoxy en position 6 du noyau quinoléique mais ce méthoxy n'est pas indispensable à l'activité, on peut donc par exemple le remplacer par un chlore pour augmenter son activité. Pareil en position 8 si on place un halogène (Cl). Son activité est liée à la juxtaposition

de la fonction alcool secondaire et de l'azote quinuclidine. On doit avoir une distance de l'ordre de 3Å.

On peut noter aussi les deux carbones asymétriques (fig. 14) mais c'est la configuration érythro (RS) de la quinine qui est indispensable à l'activité antipaludique. Il est important de mentionner que la synthèse de quinine n'existe pas donc elle ne peut être que systématiquement extraite à partir de l'écorce.

5.1.3 Pharmacocinétique de la quinine

La résorption digestive est rapide et importante. Il y a un passage transplacentaire et dans le lait maternel qui est très faible. La biotransformation hépatique est rapide avec un hydroxylation en position 2. Sa biodisponibilité par VO est d'environ 95% et le pic plasmatique est atteint en 1 à 3 h avec l'obtention de l'état d'équilibre en 3 jours. L'élimination est de 80% par voie biliaire et 20% par voie urinaire sous forme inchangée.(47)

5.1.4 Utilisation thérapeutique de la quinine dans le paludisme

La quinine a toujours sa place dans les thérapeutiques modernes bien que de nouveaux médicaments sont maintenant utilisés pour mieux prendre en charge le paludisme de manière efficace.

De manière générale, la prise en charge du paludisme dépend de l'espèce responsable de la maladie et des critères de gravité.

Pour rappel, il existe 5 espèces de parasites du genre *Plasmodium* (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi*) en pathologie humaine (versus plus de 140 espèces en pathologie animale) mais c'est le *P. falciparum* qui est transmis par la piqûre de moustique femelle du genre Anophèle infecté qui est l'espèce la plus dangereuse qui peut parfois provoquer des complications graves telles qu'un neuropaludisme, une insuffisance rénale ou un décès dans les cas les plus graves ; c'est pourquoi il existe un protocole lorsque l'on voyage vers et/ou lorsque l'on retourne d'un pays impaludé. Car le risque dépend du pays que l'on visite, c'est pourquoi les destinations sont classées par groupes (0 à III) selon le type de paludisme qui circule mais aussi à cause de la chimiorésistance.

On utilise la quinine en tout dernier recours lorsqu'il y a un échec de traitement (résistance aux 4-amino-quinoléines), une contre-indication ou une allergie par exemple dans les accès palustres non compliqués à *P. falciparum* ou en urgence par voie parentérale en dernier recours pour les accès perniciose. En effet, elle se

positionne ainsi en 3^e intention dans les cas de paludisme sans signe de gravité, par VO. Par contre en urgence la quinine par voie IV qui était autrefois le traitement de référence est remplacée par l'artésunate chez l'enfant et l'adulte qui dispose à cet effet d'une ATU nominative. La quinine n'est jamais utilisée en prophylaxie.

Par ailleurs, il existait également des cas de résistances documentées à la quinine, dont les premiers furent décrits au Brésil en 1908 puis en 1932 au niveau de la frontière entre le Brésil et la Bolivie. Ces cas de résistances restent sporadiques.

5.1.4.1 Mécanisme d'action de la quinine dans le paludisme

La quinine est un schizonticide sanguin majeur d'action rapide. Elle s'accumule dans la vacuole digestive du *P. falciparum* qui est le site de dégradation de l'hémoglobine. Elle va se complexer à la ferriprotoporphyrine IX. On aura une inhibition de la détoxification de la ferriprotoporphyrine IX (c'est-à-dire l'inhibition de la transformation de l'hème qui est toxique pour le parasite). Cette inhibition va conduire à l'accumulation de la ferriprotoporphyrine IX dans la vacuole digestive qui forme l'hémozoïne, un pigment non toxique et entraînant la lyse du parasite. (48)

5.1.4.2 Posologie (49,50)

La particularité de la quinine est que son dosage doit toujours être exprimée en équivalence-base (quinine-base ou alcaloïdes-base) d'où la nécessité de redoubler de vigilance afin d'éviter les erreurs de dosage.

Selon les dernières recommandations de la SPILF, chez l'adulte, la dose est de 8mg/kg toutes les 8h pendant 7 jours. Même posologie chez l'enfant.

Les spécialités existantes sont QUINIMAX® pour la voie orale et QUININE Renaudin® pour la voie IV auquel on adjoint un soluté glucosé à 5 ou 10% pour pallier à l'effet indésirable hypoglycémiant.

5.1.4.3 Surveillance du traitement

Lorsqu'on traite un patient avec la quinine, il est nécessaire de prendre en compte les facteurs de risques de gravité que sont :

- Le sujet âgé
- Les antécédents de pathologie cardiaque
- L'hypokaliémie

- L'historique thérapeutique : le patient est-il sous diurétique, sous anti-hypertenseurs ou sous médicaments allongeant l'intervalle QT ?

Avant l'instauration et tout au long du traitement, il est également important d'effectuer un ECG avec mesure du QRS et du QT et un contrôle de la glycémie toutes les heures suite à l'administration de la dose de charge puis toutes les 4 heures.

Dans tous les cas de figure, lorsque l'on a recours à la quinine, il est obligatoire de surveiller systématiquement l'état clinique, la quininémie ainsi que la glycémie. (49)

5.1.4.4 Effets indésirables

On regroupe sous le nom de **cinchonisme** les effets indésirables dose-dépendants qui signent une intoxication (surdosage) pouvant apparaître lors de l'usage de la quinine. Ils se manifestent par des (51):

- Troubles auditifs : acouphènes, baisse de l'acuité auditive (hypoacousie), vertiges
- Troubles visuels : photophobie, diplopie
- Risque d'anémie hémolytique aigue parfois grave et compliquée par une insuffisance rénale aigüe.

En plus, il peut également y avoir :

- Hypoglycémie : la quinine entraîne une sécrétion d'insuline et peut aggraver ou déclencher une hypoglycémie. Il faudra toujours rechercher et traiter les complications surtout que les signes cliniques peuvent ne pas apparaître immédiatement.
- Cardiotoxicité : la quinine a un effet inotrope négatif, elle diminue la conduction cardiaque, pouvant allonger l'espace QT
- De par sa propriété alpha bloquant adrénergique, elle peut induire une vasodilatation, une dépression myocardique et un risque d'hypotension
- Troubles dermatologiques : rash cutané, photosensibilité voire un choc anaphylactique, œdème de Quincke
- Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhée, crampes intestinales, douleurs épigastriques
- Troubles hématologiques : thrombocytopénie, neutropénie, PTT, CIVD, SHU
- Convulsions

Ces effets sont réversibles à l'arrêt du traitement.

La conduite à tenir en cas de surdosage est de procéder à une évacuation gastrique et à un lavage d'estomac ainsi qu'à une utilisation de charbon activé surtout lorsque la prise en charge est rapide et dans l'heure qui suit l'intoxication.

5.1.4.5 Interactions médicamenteuses

La quinine est métabolisée par le cytochrome P450 (CYP) 3A4, de nombreux substrats inhibiteurs ou inducteurs peuvent donc modifier sa cinétique. Selon une étude qui a testé *in vitro* différents inhibiteurs enzymatiques, il en résulte que les médicaments nécessitant une adaptation posologique sont principalement la tétracycline, le kétoconazole, l'érythromycine, la nifédipine et l'oméprazole. (52)

5.1.4.6 Contre-indications absolues :

- Antécédents avérés de fièvre bilieuse hémoglobinurique
- Hypersensibilité à la quinine
- Troubles du rythme ou troubles de conduction graves.

Petite précision concernant la voie intra-musculaire, elle est contre-indiquée car il y a un risque de nécrose musculaire au point d'injection avec l'apparition d'abcès.

5.1.5 Utilisation dans les douleurs musculaires

La quinine possède une indication en rhumatologie dans la classe des myorelaxants. En effet, de par sa propriété myorelaxante sur les muscles striés, elle est utilisée dans le traitement des crampes idiopathiques nocturnes de l'adulte en association avec l'acide ascorbique (=vitamine C), la thiamine (=vitamine B1) ou l'aubépine (53) mais seulement lorsque les autres traitements ne fonctionnent pas.

Il existe deux spécialités : HEXAQUINE® et OKIMUS® à prendre par VO et qui font partie de la liste I.

5.1.5.1 Posologie

La posologie doit toujours tenir compte de l'équivalence base.

HEXAQUINE®	OKIMUS®
1 à 3 comprimés par jour maximum, le soir au coucher.	3 à 4 comprimés par jour maximum, le soir au coucher

Dans Hexaquine®, on retrouve deux substances actives composées de 120 mg/cp de quinine (benzoate) avec 32 mg/cp de chlorhydrate de thiamine. Dans Okimus® on retrouve deux substances actives composées de que 80 mg/cp de quinine (benzoate) avec 60mg/cp d'extrait sec d'aubépine.

5.1.5.2 Effets indésirables

Compte tenu des mêmes effets indésirables cités précédemment il faut toujours surveiller le patient surtout les premières semaines ; d'ailleurs s'il n'y a pas d'amélioration des crampes après 4 semaines, le traitement doit être définitivement arrêté. C'est un traitement d'appoint qui doit être établi par un spécialiste.

5.1.5.3 Contre-indications :

- Ces médicaments ne doivent pas être utilisés chez la femme enceinte ou allaitante, sauf uniquement dans le cas des accès palustres.
- En cas de myasthénie
- En cas d'administration concomitante de quinine, médicaments ou boissons qui contient de la quinine

5.2 Cas de la quinidine

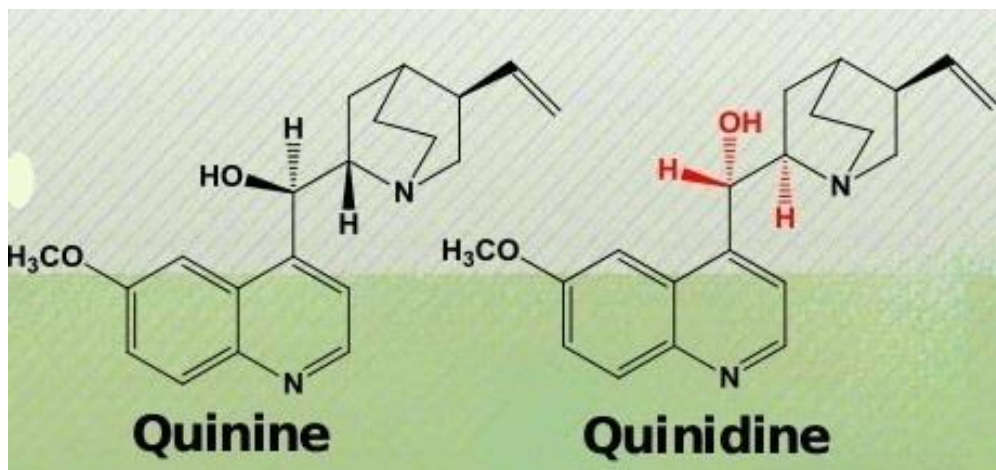


Figure 17 différence structurale entre quinine et quinidine

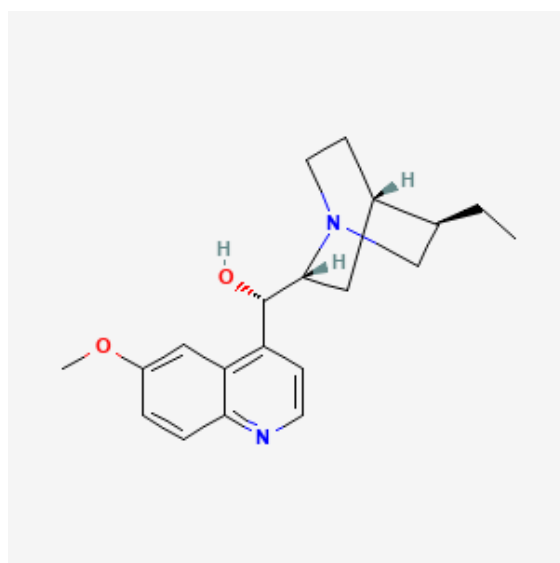


Figure 18 structure moléculaire de l'hydroquinidine (54)

5.2.1 Propriétés pharmacologiques

La quinidine est le stéréoisomère de la quinine. On retrouve un produit issu de l'hémisynthèse qui est l'hydroquinidine et qui possède à un degré renforcé toutes les propriétés de la quinidine. C'est le chef de file des antiarythmiques de Vaughan-Williams de classe I sous-classe A, qui de ce fait la rend inexploitable dans le traitement du paludisme même si en effet la quinidine peut contribuer à l'action schizonticide de la quinine.

5.2.2 Mécanisme d'action

La quinidine et l'hydroquinidine agissent en bloquant les canaux sodium voltage-dépendants au niveau des cellules myocardiques, diminuent la contractilité myocardique (effet inotrope négatif) donc attention à plus fortes doses avec les risques de troubles du rythme grave.(55) Leurs effets antiarythmiques dépendent essentiellement de l'effet stabilisant de membrane. Par ailleurs elles possèdent également des propriétés anticholinergiques.(56) De plus l'hydroquinidine est vasodilatateur artériel (donc peut induire une hypotension). La quinidine est rapidement métabolisée par la voie hépatique et il en résulte un métabolite pharmacologiquement actif, la 3-hydroxy-quinidine, responsable d'effets secondaires principalement de type torsades de pointe. L'hydroquinidine donne aussi un métabolite 3-OH.

5.2.3 Indication thérapeutique

On retrouve une seule spécialité à base d'hydroquinidine : le SERECOR® utilisable par VO (gélule à libération prolongée), utilisé dans le traitement et la prévention des troubles du rythme ventriculaires documentés. Il peut aussi être utilisé chez les patients porteurs de dispositif implantable pour prévenir les chocs cardiaques électriques.

Ce médicament fait partie de la liste I et dont la prescription initiale est réservée aux spécialistes en cardiologie.

5.2.4 Contre-indications

Du fait de ses propriétés, l'hydroquinidine ne doit jamais être utilisée en cas d'hypersensibilité à l'un des constituants, de troubles de la conduction cardiaque, ni avec les médicaments torsadogènes (les autres antiarythmiques, le citalopram, l'escitalopram, la digoxine etc...) ni avec les bêtabloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque (métoprolol, bisoprolol, nébivolol, carvedilol).

Il y a de très nombreux médicaments qui peuvent rentrer en interaction avec l'hydroquinidine (inhibiteurs/inducteurs enzymatiques).

Compte tenu de l'importante variabilité pharmacocinétique individuelle, on peut retrouver des EI de nature idiosyncrasique nécessitant une surveillance lors des premières heures après la première administration ; d'autres EI nombreux (troubles digestifs, allongement de l'intervalle QT, éruption cutané, hypotension,

photosensibilité...) et on peut également retrouver ici aussi un risque de cinchonisme surtout en cas de surdosage. (57)

5.2.5 Surveillance du traitement

Bilan sanguin complet, ECG, surveillance électrolytique (kaliémie, magnésémie).

6 Chapitre III. Les dérivés synthétiques de la quinine

Faisons à présent un saut au cours de la première guerre mondiale dans laquelle la quinine continua de jouer un rôle important. Alors que le paludisme causa un véritable désastre sanitaire parmi les troupes françaises d'Orient en 1916, les frères Sergent mirent en place un plan de campagne strict afin de contenir l'épidémie. (58)

Pour se faire, ils obligèrent la prise régulière de comprimés de quinine à toutes les troupes (soldats et hauts gradés) pendant 6 mois ; et ils s'assurèrent qu'elle était bien prise, par la recherche du médicament dans les urines (puisque'elle persistait jusque 24h après la prise) grâce au « réactif de Tanret » à base d'iodomercurate de potassium (59). Le refus de la prise était considéré comme un refus d'obéissance devant l'ennemi et était sévèrement sanctionné. Voici un petit exemple parmi tant d'autres qui témoigne de la place qu'occupait la quinine en France.

Mais le problème qui se posait était l'appauvrissement de la quinine puisque c'est une substance naturelle qu'il fallait faire venir par bateau. L'approvisionnement mondial en quinine a été refusé aux forces Alliées en 1941 puisque l'Indonésie - terre de culture des quinquinas et fournisseur mondial - a été occupée par le Japon durant la Seconde guerre mondiale (60). Il fallait donc trouver un dérivé de synthèse qui permettait de produire un antipaludique efficace et idéalement à moindre coût.

C'est en 1911 que naquirent les premiers pas vers la chimiothérapie antipaludéenne par le travail, notamment, de Paul Ehrlich (1854-1915) dans lequel il découvrait une activité antipaludique discrète à partir du bleu de méthylène qu'il administra à raison de 100 mg à ces patients atteints de forme bénigne de paludisme. Ce colorant (qui fut synthétisé par l'allemand Heinrich Caro en 1876) permet d'imprégner le noyau du Plasmodium en bleu tout en conservant les mécanismes biologiques. C'est par cette expérience qu'est issue la relation entre colorants et substances anti-infectieuses (61).

6.1 Cas de la chloroquine

6.1.1 Origine

Plusieurs décennies durant, les chimistes cherchèrent à éliminer les effets toxiques de la quinine de synthèse en testant diverses substitutions sur les branchements de la

molécule tout en cherchant à conserver le squelette structurel et les caractéristiques chimiques de la quinine lui conférant ses propriétés thérapeutiques, dans le but d'éradiquer le paludisme.

Il y a eu la mépacrine ou l'atébrine (=quinacrine) comportant un chromophore de type bleu de méthylène mais leur toxicité était non négligeable (cf annexe 2). On peut citer l'exemple de l'atébrine qui était utilisé par les troupes des puissances Alliées pour le traitement du paludisme de 1943 à 1946 et qui provoquait la fameuse coloration de la peau en jaune ainsi que d'autres EI.

Puis la classe des **8-amino-quinoléines** représentés par la primaquine, la plasmoquine ou pamoquine puis la rhodoquine.

C'est réellement en 1934 que le fruit de la recherche va donner un nouvel antipaludéen de synthèse par les Allemands, molécule qui a failli sombrer dans l'oubli.

En effet, Hans Andersag synthétise la résochine (=4-aminoCHINolin) dans les laboratoires Bayer, une filiale du groupe IG-Farben en 1934. La résochine fut le chef de file des **4-amino-quinoléines** (représentant une nouvelle classe d'antipaludéens) mais elle a été initialement abandonnée pensant qu'elle était trop toxique pour l'homme.

En 1936, H. Andersag poursuivit ses travaux en réarrangeant la configuration structurelle de la résochine par un autre dérivé moins toxique, le 3-méthylresochine appelé encore sontochine dont le brevet a été racheté par les Américains (The Winthrop Chemical Company).

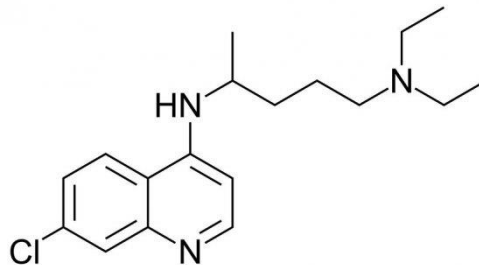
En fait, pour comprendre cette relation qui était pourtant devenue ennemie durant la seconde guerre mondiale, il faut revenir en 1905, année où un partenariat pour la production de médicaments entre IG-Farben et Winthrop Chemical était conclue et où la firme Bayer (donc appartenant à IG-Farben) s'était implantée aux USA depuis 1905, dont 50% des bénéfices lui étaient directement reversés. Cette dernière accorde une licence pour de nouveaux médicaments qu'ils ont mis au point, dont notre chloroquine qui était placée dans l'oubli vu qu'on la pensait légèrement plus toxique que l'atrabrine pour l'homme (selon un essai clinique sur 4 patients hospitalisés en psychiatrie qui a été rendu public seulement en 1945 (62)).

Les Américains ont réintégré ces molécules dans leur recherche, pour étudier les effets des 4-amino-quinoléines, en les identifiant par des noms de code SN-6911 et SN-7618 (63). C'est cette dernière qui fut renommée chloroquine (=7-chloro-(4-diethylamino-1-methylbutylamino)-quinoline-diphosphate) par l'Américain EK Marshall

en 1945 (64). Des essais cliniques en Tunisie en 1941-1943 furent menés conjointement aux cotés des Français et leurs résultats probants sur l'efficacité de la chloroquine sur les espèces *P. vivax*, *P. malariae* et *P. falciparum* permirent à l'ONU de reconnaître officiellement la chloroquine comme traitement antipaludique de référence dès 1947. Dès lors la chloroquine a tout pour plaire car elle présente aussi un coût de fabrication très faible (que la quinine), elle fut donc produite massivement sur le marché mondial.

Toutefois, l'utilisation à outrance de la chloroquine fut à l'origine de l'émergence de chloroquinorésistance, onze ans à peine, après son introduction.

En effet, les premiers cas de résistance de *P. falciparum* à la chloroquine furent détectés en 1957 à la frontière Cambodge-Thaïlande et Colombie-Vénézuéla.



Chloroquine

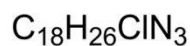


Figure 19 structure moléculaire de la chloroquine (@istock)

6.1.2 Mécanisme d'action

La chloroquine est une base faible qui s'accumule dans la vacuole digestive du *Plasmodium* selon un gradient de pH puis - comme la quinine - elle bloque la dégradation de ferriprotoporphyrine IX en hémotoxine. C'est donc un schizonticide, actif uniquement sur les formes érythrocytaires des Plasmodiums et non sur les formes intrahépatiques. La présence de l'halogène chlore en position 7 est indispensable à son activité.

D'autre part, la chloroquine ainsi que l'hydroxychloroquine sont créditées d'activités anti-inflammatoires diverses ainsi que d'une capacité à induire une apoptose lymphocytaire, une diminution de certaines cytokines impliqués notamment dans la

physiopathologie de maladies auto-immunes (Lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde...) (65)

6.1.3 Pharmacocinétique

La CQ (et HCQ) ont un grand volume de distribution et sont fortement liées aux protéines plasmatiques. Leur métabolisme est hépatique et leur élimination est majoritairement rénale. La demi-vie de la CQ est de 20 jours en moyenne tandis que celle de son métabolite actif est de 59 à 67 jours. La demi-vie de l'HCQ est de 30 jours environ.

6.1.4 Posologie par indication thérapeutique (66)

La chloroquine (sous sa forme sulfate) est toujours commercialisée en France, sous le nom de spécialité est NIVAQUINE® et administrée par VO sous forme de comprimés. La forme sirop n'est plus commercialisée depuis le 1^{er} juillet 2021 suite à des problématiques de fabrication selon le laboratoire Sanofi-Aventis.

La chloroquine est inscrite dans la liste II des médicaments soumis à prescription médicale. Plusieurs indications thérapeutiques sont retenues :

Chez l'enfant :

Indications NIVAQUINE®	Posologie chez l'enfant :
TTT curatif paludisme	<i>*si poids entre 10-60kg :</i> À J-1 : 10mg/kg en 1 prise puis 5mg/kg 6h après. A J2 et J3 : 5 mg/kg/j en 1 prise.
TTT préventif paludisme	<i>* A partir de 30 kg : 1.7mg /kg/j</i> le jour du départ et durant tout le séjour dans la zone d'endémie puis 4 semaines suivant le retour. De préférence après le repas (évite EI).

Chez l'adulte :

Indications NIVAQUINE® :	Posologie Adulte :
Traitement curatif du paludisme	* $\geq 60kg$: À J-1 : 600 mg en 1 prise puis 300mg 6h après. À J-2 et J-3 : 300 mg en 1 prise/ j à heure fixe
Traitement préventif du paludisme (chimioprophylaxie) Zone 1 +/- zone 2	100 mg/j soit 1 Cp/j
Polyarthrite Rhumatoïde	200-300mg TTT d'attaque 100-200mg TTT d'entretien
Lupus (discoïde ou subaigu)	100 à 200mg/j jusque disparition des lésions. 400mg/j si pas de réponse thérapeutique au bout de 1-2 mois. Attention toutefois : diminution progressive de la posologie en cas de rémission !!!
Traitement préventif lupus systémique	5 mg/kg/j
Traitement préventif des lucites	200 à 300mg/j 7jours avant toute exposition solaire puis durant 15j

6.1.5 Effets indésirables (67)

Les plus fréquents sont des troubles d'ordre :

- Digestifs : nausées, vomissements, diarrhées
- Nerveux : insomnies, dépression, anxiété
- Oculaires : vision floue, troubles de l'accommodation, **rétinopathies** +/- irréversibles si traitement au long cours
- Dermatologiques : prurit, DRESS syndrome
- Risque d'hypoglycémie ++

6.1.6 Contre-indications

- Rétinopathie, sauf en absence de recours, après balance B/R

- Allergie au blé, hypersensibilité à la chloroquine ou à des molécules apparentées.
- En association avec les certains inhibiteurs enzymatiques : Citalopram, escitalopram, dompéridone (torsadogènes)

6.1.7 Précautions d'emploi

Les femmes et hommes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace, et ce, jusque 8 mois après l'arrêt du traitement (risque génotoxique potentiel). Chez la femme enceinte, le CRAT déconseille les séjours en zones d'endémie. Toutefois l'utilisation de la chloroquine reste possible lorsque la situation l'impose (paludisme ou autre pathologie nécessitant ce traitement pour la mère, à condition d'utiliser la dose efficace la plus faible possible). Pas de problème chez la femme allaitante.

6.1.8 Surveillance du traitement

En raison du risque de rétinopathie pour les traitements à long terme, une évaluation ophtalmologique comportant un examen du fond d'œil, du champ visuel, de la vision des couleurs, complété par un électrorétinogramme de référence est nécessaire en préthérapeutique. Le dernier examen ne sera nécessaire ultérieurement que s'il y'a une perturbation des autres tests, réalisés habituellement tous les six mois.

6.2 Cas de la méfloquine (68,69)

La méfloquine est un autre dérivé antipaludique de synthèse de la classe des 4-quinoléine-méthanol. Elle est apparue dans les années 1980 comme successeur de la chloroquine en Asie du Sud Est mais des cas de résistance se sont développés cinq ans à peine après son introduction à cause de son utilisation en monothérapie, au Vietnam, en Thaïlande, au Cambodge.

Elle est commercialisée en France sous la spécialité LARIAM® sous forme de comprimé administré par VO (un comprimé sécable contient 250mg de méfloquine) et fait partie de la liste I des médicaments soumis à prescription.

6.2.1 Indication thérapeutique

LARIAM® est utilisé dans la chimioprophylaxie du paludisme en zone de chimiorésistance élevée (pays du groupe 3) ainsi que dans le traitement des accès simples de paludisme en zone de chloroquinorésistance.

6.2.2 Mécanisme d'action

La méfloquine est un schizonticide sur les formes érythrocytaires du *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* et *P. ovale*.

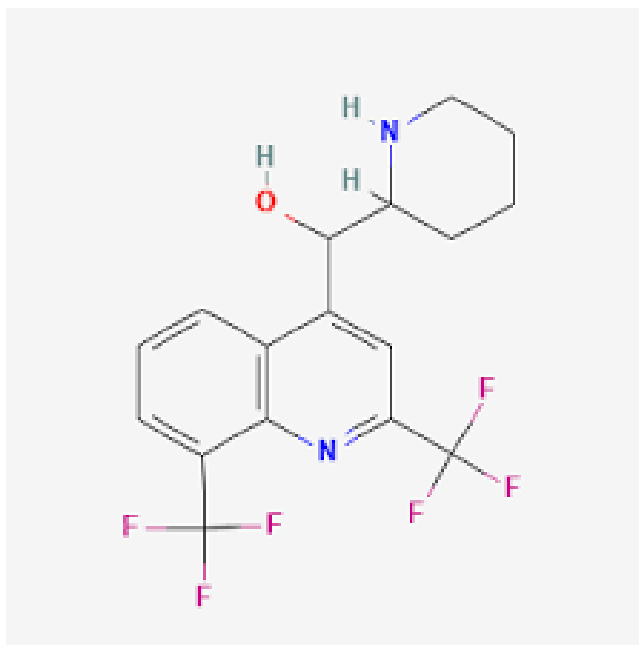


Figure 20 structure moléculaire de la méfloquine (disponible sur <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)

6.2.3 Posologies

Indication	Adulte	Enfant
TTT préventif paludisme	250mg de méfloquine base en 1 prise par semaine	*entre 15-45kg (entre 3 et 15 ans) : 5 mg/kg de méfloquine base en 1 prise par semaine

Pour le traitement curatif, la dose totale de 25mg/kg doit être administrée en moins de 24h, mais répartie en 2 à 3 prises par intervalle de 6 à 12h.

Schéma posologique en fonction du poids : (*Cp= comprimé)

- >60 kg : 6 Cp à 250mg
- 46 à 60kg : 5 Cp à 250mg
- 31 à 45 kg : 3 à 4 Cp à 250mg
- 21 à 30kg : 2 à 3 Cp à 250mg

- 5 à 20kg : ¼ Cp à 250mg/2,5kg OU 1 Cp à 250mg/10kg en 2 prises à 12h d'intervalle
- < 5kg : utilisation non appropriée.

La surveillance clinique (fièvre) est importante dans les 48 à 72h afin de confirmer ou non l'existence d'une résistance du *Plasmodium* à la méfloquine, auquel cas il conviendra d'effectuer le relai par un autre antipaludique.

Il existe une réaction croisée de *P. falciparum* entre méfloquine et halofantrine.

Les comprimés sont à avaler (ou écraser et dissous pour les enfants <6 ans si difficulté à avaler) avec un grand verre d'eau ou de jus d'orange au cours d'un repas car la méfloquine a un goût amer et piquant.

6.2.4 Effets indésirables

Il existe des effets indésirables très fréquents propres à la méfloquine de type troubles du sommeil notamment insomnie, cauchemars nocturnes, sommeil perturbé.

D'autres EI fréquents peuvent s'ajouter :

- Nausées, vomissements, surtout en début de traitement
- Troubles neuropsychiatriques : étourdissements, vertiges, dépression...qui peuvent perdurer jusque plusieurs mois après arrêt du médicament
- Troubles visuels (troubles rétinien, neuropathie optique) nécessitent de consulter immédiatement.
- En cas de palpitations ou autre signes cardiaques, il faut consulter rapidement.

6.2.5 Contre-indications :

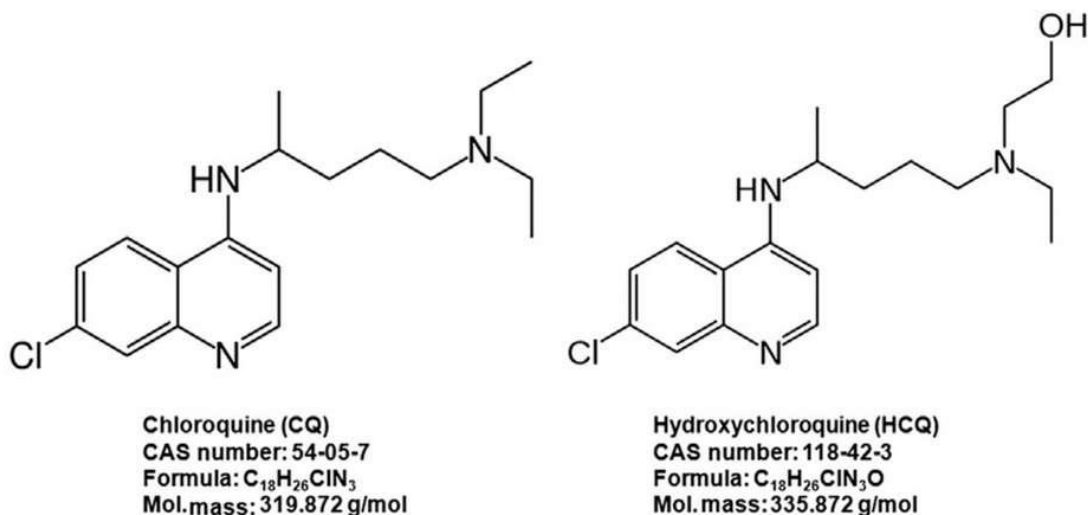
- Allergie à la méfloquine et classe apparentée
- En cas de déséquilibre et troubles de l'humeur (dépression, troubles anxieux généralisés, idées suicidaires, cauchemar, schizophrénie...)
- Antécédents de convulsions
- Antécédent de fièvre bilieuse hémoglobinurique
- IH sévère
- Association halofantrine + méfloquine en raison du risque de l'allongement de l'intervalle QT potentiellement mortel. La prise de halofantrine devra attendre au minimum 15 semaines après la dernière prise de méfloquine.
- Associations acide valproïque + méfloquine ; valpromide + méfloquine

6.2.6 Interactions médicamenteuses

Entre la méfloquine et les vaccins vivants atténués : nécessité de respecter un délai de 3 jours avant la première dose de méfloquine ou 3 jours après la vaccination.

Méfloquine et anticoagulants ou antidiabétiques : nécessité de contrôler la kaliémie et la glycémie, surtout avant le départ vers la zone d'endémie.

6.3 Cas de l'hydroxychloroquine



A partir de 1955 apparaît sur le marché du médicament, une molécule structurellement proche de la chloroquine, l'hydroxychloroquine qui diffère par la présence de l'hydroxyle (OH) c.-à-d. par la substitution du groupe hydroxyéthyl au groupement éthyl en bout de la chaîne latérale de la 4-amino-quinoléine. C'est grâce à cette configuration qu'on obtient des propriétés anti-inflammatoire, antalgique et immunomodulante.

L'hydroxychloroquine est commercialisée en France sous la seule spécialité PLAQUENIL® utilisée par VO sous forme de comprimés dosés à 200mg de sulfate d'HCQ.

Il est à noter que par arrêté du 13 Janvier 2020, PLAQUENIL® est inscrit sur la liste II des substances vénéneuses, suite à une harmonisation avec les médicaments de la même classe.

6.3.1 Mécanisme d'action (70)

L'HCQ est une base faible qui a tendance à augmenter le pH lysosomal dans les cellules présentatrices d'antigènes, ce qui induit une interférence avec le processus de phagocytose, perturbant alors la présentation des auto-antigènes.

Il a été démontré que les réponses des cellules T sont modifiées et de nombreuses cytokines sont inhibées notamment l'IL-1, IL-2, IL-6, IL-17, IL-22, l'IFN α ainsi que le TNF- α .

De plus, les effets bénéfiques de l'HCQ pourraient être dus à l'inhibition de l'activation des récepteurs de type Toll. En effet, l'acidification endosomale induit par l'HCQ provoque la diminution de la signalisation des récepteurs de type Toll 3, 7, 8 et 9 provoquant à son tour une diminution de l'activation des cellules dendritiques et la diminution de la production d'interférons.

6.3.2 Propriétés pharmacologiques/indications thérapeutiques

L'HCQ est donc un médicament immunomodulateur d'où son utilisation dans les maladies articulaires d'origine inflammatoire comme la polyarthrite rhumatoïde ainsi que d'autres manifestations inflammatoires chroniques comme certains lupus (lupus érythémateux discoïde, lupus érythémateux subaigu) et en prévention des rechutes des lupus systémiques. Il réduit les poussées mais le mécanisme à long terme n'est pas complètement élucidé.

L'HCQ est également photoprotectrice : elle réduit la sensibilité de la peau aux rayons UV, c'est pourquoi on retrouve son utilisation dans la prévention de certaines photodermatoses telles que les lucites.

Remarque : l'HCQ n'a pas d'indication propre pour le traitement du paludisme bien qu'elle soit considérée comme un antimalarique de synthèse du fait de sa structure 4-amino-quinoléine comme son homologue la chloroquine.

6.3.3 Effets indésirables

Outre les effets indésirables fréquents d'ordre ophtalmologique voire risque de rétinopathie à long terme, le comité de sécurité de l'EMA (PRAC) a renforcé le point d'information et de vigilance sur la chloroquine et l'HCQ en novembre 2020 (71) suite au retour de l'AEMPS concernant l'utilisation de ces deux molécules hors AMM dans le traitement du Covid-19. En effet, on connaît déjà l'existence d'un large spectre de risque de troubles neuropsychiatriques même aux doses autorisées (nervosité, insomnies, psychose, dépression) mais la revue de l'EMA a confirmé l'existence de risques pouvant être parfois plus graves à la fois chez des patients ayant ou non des antécédents de problèmes de santé mentale. Il a été démontré que l'HCQ pouvait induire ces effets indésirables dès le premier mois après le début du traitement

contrairement à la chloroquine (par faute de données suffisantes pour établir un résultat précis).

Ainsi, le PRAC recommande la mise à jour des informations sur ces deux produits pour mieux informer les professionnels et les patients sur le risque de comportement suicidaire et de troubles psychiatriques (pensées irrationnelles, anxiété, hallucinations, sentiment de confusion, dépression, pensées d'automutilation ou de suicide).

Les autres risques d'effets indésirables existants sont :

- Des troubles digestifs : douleur abdominale, nausées
- Des troubles cutanéomuqueux : prurit, urticaire, éruption cutanée
- Une hypoglycémie
- un allongement de l'intervalle QT
- une toxicité cardiaque chronique : cas de cardiomyopathie pouvant mener à une insuffisance cardiaque

6.3.4 Contre-indications :

L'HCQ est contre-indiquée :

- En cas d'hypersensibilité connue à la molécule
- En cas de rétinopathies,
- Aux enfants de moins de 6 ans (forme galénique non adaptée)
- Avec les médicaments torsadogènes (citalopram, escitalopram, hydroxyzine, dompéridone, pipéraquline)

Remarque : chez la femme enceinte, selon le CRAT, les données sont nombreuses et rassurantes, il n'y a pas de contre-indication absolue chez la femme enceinte. En effet bien que l'HCQ traverse la barrière placentaire, aucune répercussion n'a été retenue à ce jour. L'allaitement est envisageable car la quantité d'HCQ ingérée via le lait est très faible (3% de la dose maternelle)

7 Chapitre IV. La maladie Covid-19

7.1 Rappel historique

Le XXI^e siècle a été jalonné par la survenue de trois épidémies mortelles pour l'homme impliquant la famille des coronavirus (CoV). En effet, nous avons connu :

- **en 2003**, le virus SARS-CoV, virus responsable du syndrome respiratoire aigu sévère ;
- **en 2012**, l'émergence du MERS-CoV responsable également d'une atteinte respiratoire du Moyen-Orient pouvant être fatale ;
- et la toute dernière datant de **2019**, le SARS-CoV2 responsable de la maladie de la covid-19 et qui constitue en réalité le septième coronavirus pathogène pour l'homme.

L'émergence de ce nouveau coronavirus s'est initialement manifesté dans un marché de fruits de mer à Wuhan (72), en Chine (ville de onze millions d'habitants) et s'est rapidement répandue dans tout le pays puis dans le monde entier, de sorte que l'OMS a déclaré la pandémie le 12 Mars 2020.

C'est également un virus de classe 3 (selon le classement des agents biologiques selon leur pathogénicité et l'existence ou non d'une prophylaxie ou d'un traitement efficace) selon l'article R4421-3 du Code du travail car il peut provoquer une maladie grave chez l'homme et constituer un danger sérieux pour les travailleurs ainsi qu'une propagation possible dans la collectivité.

Les tous premiers symptômes relevés par l'hôpital de Wuhan qui avait admis 41 patients le 2 Janvier 2020 étaient les suivants : fièvre, toux, myalgie. Tous avaient développé une pneumonie confirmant des anomalies au scanner thoracique. Par ailleurs, des complications ont été rapportées (SRAS, lésion cardiaque, anémie) dont six personnes décédées. (72)

7.1.1 Quelques chiffres épidémiologiques :

Selon Santé publique France et l'ECDC, depuis le 31 décembre 2019 jusqu'à la semaine 36, il y a eu 229 millions 425 774 cas confirmés dans le monde dont 37 millions 863 314 en Europe avec 4 millions 699 359 décès dans le monde et 764 710 en Europe (73).

7.1.2 Description du virus :

La dénomination du nom « coronavirus » fait référence à la « couronne » que forment certaines protéines à la surface de ces virus.

Le SARS-Cov2 est un virus dit à ARN enveloppé, simple brin, et de polarité positive c'est-à-dire que son mécanisme de réplication fait qu'il est directement traduit en protéines et possède une enzyme, l'exoribonucléase qui lui confère une viabilité (stabilité) en corrigeant les erreurs lors de la réplication du génome.

Le SARS-CoV2 n'est pas totalement unique en son genre puisque son génome est à 79% homologue à celui du SARS-CoV et 52% avec le MERS-CoV mais par contre il est similaire à 96% avec le RATG13-CoV, un coronavirus qui infecte les chauve-souris. Et c'est pourquoi l'hypothèse de l'hôte intermédiaire = la chauve-souris a été évoquée pour comprendre l'origine de ce nouveau virus. (74)

Son génome code pour 15 gènes dont 4 composant des protéines de structure, à savoir (75) :

- une protéine de surface (S ou Spike) permettant l'interaction et la fusion du virus avec sa cellule cible. En effet, cette protéine joue un rôle clé car le domaine de liaison appelé RBD (=Recepteur Binding Domain) qui est contenu dans le sous-domaine S1 est le domaine spécifique qui permet au virus de se lier au récepteur ACE des cellules-cibles puis d'y entrer.
- une protéine de membrane (M)
- une protéine d'enveloppe (E)
- une protéine de nucléocapside (N)

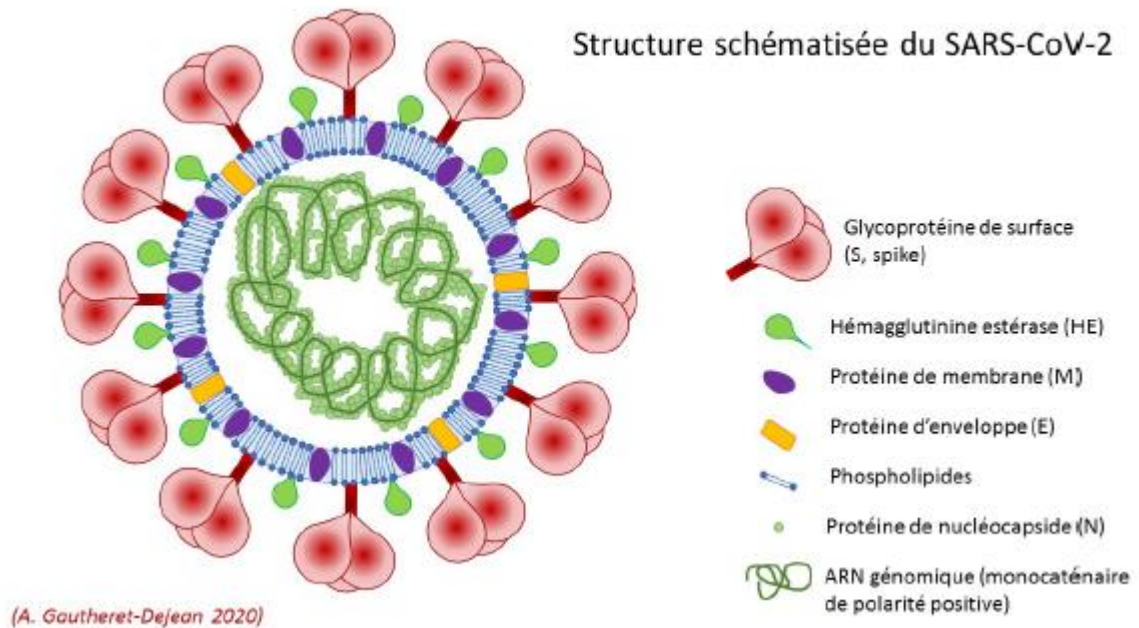


Figure 21 composants du virus SARS-CoV-2. (Par A.Gautheret-Dejean 2020)

7.1.3 Mode de transmission :

La transmission du virus se fait d'une personne infectée à une personne saine soit :

- a) par contact direct avec la personne infectée OU une surface contaminée par cette dernière
- b) par transmission aéroportée des particules virales à travers les gouttelettes ou aérosol émis par la personne infectée.

8 Sur la piste de l'HCQ face à la Covid-19 en France et dans le monde

Face à la pandémie, des chercheurs voient dans la chloroquine et l'hydroxychloroquine une arme contre la Covid-19.

On peut noter que l'idée de l'utilisation de la chloroquine avait déjà été proposée lors de l'épidémie de grippe aviaire H5N1 puisqu'une étude sur modèle animal avait montré que la CQ semblait améliorer de manière significative les lésions pulmonaires aiguës chez les souris infectées (par un mécanisme d'inhibition de l'autophagie via la dégradation du cytoplasme afin d'éliminer les cellules apoptotiques) et améliorer leur survie. (76)

8.1 Données in vitro

En effet, les toutes premières études sont chinoises, elles ont été menées in vitro sur des cellules de culture Vero infectées par le SARS-CoV2 testées avec la chloroquine/HCQ et ont suggéré une action potentielle antivirale dans les pneumonies induites par le SARS-CoV2 (77).

8.1.1 Hypothèses

Les mécanismes théoriques proposés supposant l'action antivirale de la CQ et l'HCQ contre le virus du SARS-CoV2 sont les suivantes (78):

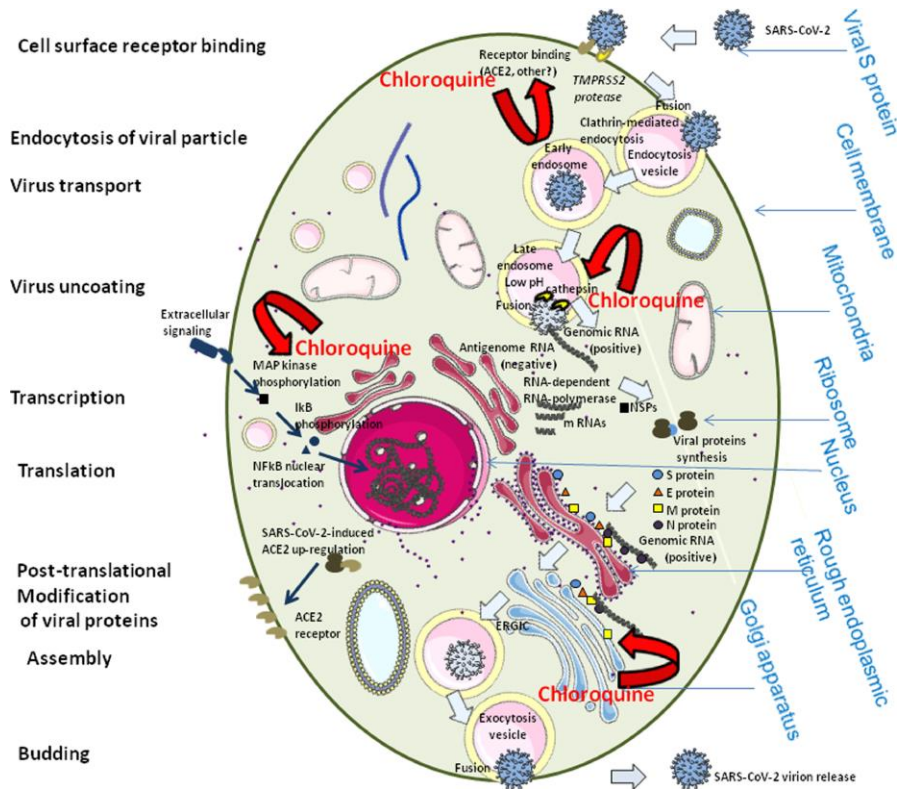


Figure 22 représentation schématique des possibles effets de la CQ sur le SARS-CoV2 (78)

1. Inhibition de la quinone réductase 2 :

C'est une enzyme qui joue un rôle dans la synthèse des acides sialiques, responsables de la reconnaissance des ligands aux récepteurs. En effet, il a été retenu l'hypothèse selon laquelle le virus SARS-CoV2 reconnaît les récepteurs cellulaires ACE2 grâce à sa spicule virale S (protéine S pour Spike) lui permettant de s'attacher à la surface de la cellule-hôte qui agit donc comme récepteur d'entrée (interaction enzyme-récepteur). Cette hypothèse représenterait la première étape permettant l'entrée du matériel viral dans le cytoplasme après qu'il eut traversé la membrane cellulaire.

L'inhibition de la quinone réductase 2 empêcherait la glycosylation du récepteur ACE2 et donc la pénétration de la particule virale dans les cellules Vero E6 (ce sont des cellules de culture utilisés dans le modèle in vitro ici).

Remarque : les cellules humaines qui expriment ACE2 sont les cellules du poumon, des artères, du cœur, des reins et des intestins.

2. Alcalinisation des endosomes :

On a vu que la CQ et l'HCQ sont des bases faibles. De par cette propriété, ils seraient capables d'élever le pH des endosomes et des lysosomes, organites cellulaires assurant la fusion des membranes.

En effet, physiologiquement, le pH de la lumière endosomale et lysosomale est maintenu entre 6,5 et 4,5 en raison de l'activité des pompes à protons ATP-dépendants se trouvant dans leurs membranes (79). De ce fait, la CQ et l'HCQ étant des bases faibles, empêcheraient la maturation de ces organites cellulaires qui ont besoin du milieu acide pour assurer la fusion virus-endosome, perturbant alors la voie de plusieurs enzymes dont les hydrolases acides menant au transport et au relargage du contenu de ces organites notamment la libération des virions nouvellement synthétisés par la machinerie post-traductionnelle.

3. Inhibition de la réplication virale :

Il y aurait un possible rôle in vitro contre l'action du SARS-CoV2 par inhibition de la phosphorylation / activation de la protéine kinase activée par le mitogène p38 (MAPK).

8.2 L'HCQ en France selon le protocole du Pr Raoult

Trois mois après l'installation de la pandémie, la piste de recherche menée et défendue par le Professeur Raoult, directeur de l'IHU de Marseille et son équipe, a suscité une polémique virulente en France puis dans le monde, avec un impact important dans la gestion de la crise sanitaire de la Covid-19.

Le protocole en question, dont l'essai avait été autorisé par l'ANSM et le CPP le 5 et 6 Mars 2020 puis publié dans une revue scientifique, le *Journal International des agents antimicrobiens* (80) relate l'utilisation de l'HCQ seule ou en association avec l'AZT, portant sur un échantillon total de 26 patients qui ont reçu quotidiennement une dose de 200 mg de sulfate d'HCQ 3 fois par jour par VO pendant une dizaine de jours dont 16 représentant des cas contrôles.

Parmi les patients sous HCQ, six d'entre eux ont reçu une dose de 500 mg d'AZT par VO le premier jour puis 250 mg d'AZT par jour durant les quatre jours qui suivirent.

L'intérêt de l'utilisation concomitante de l'AZT réside dans l'explication que l'AZT pouvait prévenir les sur-infections respiratoires sévères et celui de l'HCQ plutôt que la CQ était justifié par le profil de sécurité clinique qui semblait meilleure pour l'HCQ que pour la CQ avec la possibilité d'administrer de plus fortes doses.

Ce protocole est un essai clinique « ouvert et non randomisé » : « ouvert » veut dire que c'est un type d'essai dans lequel le patient et le médecin/observateur savent ce

que reçoit le patient comme traitement. Et « non randomisé » signifie qu'il n'y a pas d'affectation aléatoire des patients. Il s'agissait en outre d'une étude observationnelle. Le critère d'évaluation portait sur l'effet de l'HCQ dans les charges virales respiratoires, aboutissant à la conclusion d'une réduction significative de la charge virale dans les prélèvements nasopharyngés confirmés par RT-PCR à j6 après le début du traitement comparé au groupe contrôle.

8.2.1 Résultats

Dans cette première étude, les résultats ont montré que 70% des patients traités par l'HCQ étaient guéris virologiquement au jour 6 contre 12.5% dans le groupe contrôle et que l'addition de l'AZT à l'HCQ (sur un échantillon de 6 patients) était significativement plus efficace pour éliminer le virus à 100% comparativement au groupe (n=14) n'ayant reçu que l'HCQ seule avec un taux de 54%.

Les limites de cette première étude figurent dans le faible nombre d'échantillons, dans le suivi limité des résultats à long terme ainsi que de l'abandon de six patients (drop-out) durant l'étude. Ce drop-out était dû au fait que 3 patients ont été transférés en soins intensifs respectivement à J2, J3 et J4 du début du protocole ; un autre patient décéda à J3 ; un autre patient avait décidé de quitter l'hôpital à J3 et le dernier patient lui, avait arrêté son traitement à J3 à cause de nausées.

Dès lors, l'étude fut très médiatisée et controversée par le corps médico-scientifique ainsi qu'au niveau de la population générale dont nous verrons l'impact plus bas.

Le 28 Mars 2020, une deuxième étude observationnelle (81) sans groupe contrôle a été menée cette fois sur un échantillon de 80 patients qui ont reçu la combinaison HCQ 200 mg 3 fois par jour et AZT 500 mg à J1 puis 250mg/j de J2 à J5. Les auteurs rapportent 81,3% d'issue favorable chez 65 patients qui sont sortis de l'unité de soin avec de faibles scores infectieux, 15% ont nécessité une oxygénothérapie, et il y eut 1 décès et 3 patients intégrés en soins intensifs.

Deux autres études proposant la combinaison de traitement par les mêmes auteurs sont parues le 9 avril 2020 (sur 1061 patients) et le 7 mai 2020 (sur 3737 patients).

Puis une toute récente étude en pré-print en date du **24 septembre 2021** (82) portant sur un échantillon de 10 429 patients dont 79,7% ont reçu la combinaison HCQ+ AZT , 10,5% ont reçu l’AZT seule, 2% ont reçu l’HCQ seule et 7,8% n’ont rien reçu a montré que le traitement combinant HCQ+AZT était associé à un risque plus faible de mortalité lorsque la détection de la maladie et le traitement ambulatoire sont précoces et une amélioration de la survie , indépendamment de l’âge, du sexe et de la période épidémique. Cette étude apporte en outre le fait que le zinc et les anticoagulants sont susceptibles d’améliorer davantage les résultats.

8.3 Etudes cliniques

Depuis la publication de ce protocole très médiatisé, une avalanche d’études (plus de 350) ont été menées à travers le monde, qu’on peut retrouver sur la base de données littéraires *ClinicalTrials.gov*.

Je vais citer à titre d’exemple les deux plus grands essais de grande envergure internationale à savoir l’essai RECOVERY et l’essai SOLIDARITY.

8.3.1 RECOVERY

C’est un essai anglais de type randomisé contrôlé multicentrique incluant plus de 11000 patients à travers toute l’Angleterre pour tester les différentes pistes de traitements dont l’HCQ. En effet, un bras de 1561 patients avait reçu une dose de charge de 2 x 800 mg puis une dose d’entretien durant 9 jours à raison de 400 mg 2x/jour pour évaluer la mortalité à 28 jours. Les résultats ont montré une absence de différence significative à 28 jours (25,7% pour HCQ contre 23,5% pour les soins habituels ; soit un rapport de risque RR=1,11 [intervalle de confiance à 95% : 0,98-1,26 ; p=10]. Les auteurs ont conclu que l’HCQ ne présentait pas d’avantage significatif en terme de mortalité chez les patients hospitalisés pour la Covid-19.

8.3.2 SOLIDARITY

C’est un essai clinique de type randomisé multicentrique d’envergure internationale, piloté par l’OMS. Plus de 11200 patients ont été recrutés à travers une trentaine de pays pour tester l’efficacité de différentes molécules dont l’HCQ. Le 17 juin 2020 l’OMS avait annoncé l’arrêt du recrutement de patients pour le bras HCQ sur la base des données de l’étude qui n’indiquaient pas de réduction sur la mortalité (RR=.1,19 (0,89-

1,59, $p=0.23$) (83). Le 4 juillet 2020, l'OMS a officialisé la recommandation du Comité directeur international de l'essai Solidarity de mettre fin à la section HCQ suite à la conclusion que l'HCQ n'a pas ou peu d'effet sur les patients hospitalisés atteints de la Covid-19, comme l'indiquent la mortalité globale, l'initiation de la ventilation et la durée de séjour à l'hôpital.

8.4 Impact du protocole en pleine crise sanitaire

Face à l'urgence d'une crise sanitaire et au désarroi d'une population, il arrive que des comportements inhabituels voire irrationnels naissent en réaction à une situation donnée. Tel fut le cas avec la hausse de consommation de boissons toniques comportant la présence, bien que modeste, de quinine qui fut relayée à tort par bon nombre de médias puisque l'effet antiviral évoqué *in vitro* concernait le dérivé de synthèse de la quinine.

La figure 23 montre la proportion de recherches utilisant les termes « coronavirus et Schweppes » ou « quinine et tonic » entre fin 2019 et mai 2020, par rapport à la zone où le taux d'utilisation des mots-clés est le plus élevé (37).

B.Lefrère et al.

Revue française d'allergologie x.

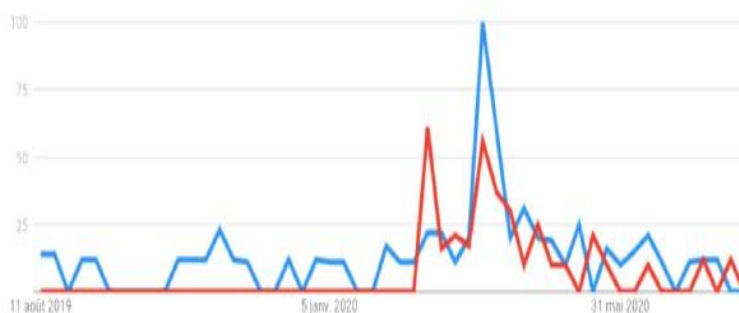


Figure 23 analyse comparative de la fréquence de saisie mondiale sur Google des termes « Coronavirus et Schweppes » (rouge) ou « quinine et tonic » (bleu). Source : B.Lefrère et al.

Les principales manifestations soulevées par la consommation de ces boissons toniques sont de nature dermatologiques pour 70% des cas avec des toxidermies de type érythème pigmenté fixe et exanthème généralisé ; et hématologique dans 19% des cas avec des conséquences parfois graves (thrombopénie, syndrome hémorragique localisé ou diffus, microangiopathie thrombotique) et plus rarement des symptômes oculaires, cardiaques et auditives.(37)

8.5 Recommandations nationales en France

Depuis le début de la pandémie à Covid-19, l'ANSM avait autorisé au total 16 essais cliniques évaluant l'HCQ. Les recommandations ont été revues au fur et à mesure des résultats des essais sur l'HCQ en regard de son efficacité et de sa sécurité.

En France, initialement dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire, un décret fut publié au *Journal Officiel de la République française* le 23 Mars 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie notamment des dispositions relatives à la mise à disposition de médicaments. En effet, l'article 12-2 du décret n° 2020-293 mentionne que :

« Par dérogation à l'article L.5121-8 du Code de la Santé Publique, l'HCQ (...) peut être prescrit, dispensé et administré sous la responsabilité d'un médecin aux patients atteints par la Covid-19, dans les établissements de santé qui les prennent en charge, ainsi que, pour la poursuite de leur traitement si leur état le permet et sur autorisation du prescripteur initial, à domicile. »

Par ailleurs, ce décret précisait que « la spécialité PLAQUENIL® et les préparations à base d'HCQ ne peuvent être dispensées par les pharmacies d'officine que dans le cadre d'une prescription initiale émanant exclusivement de spécialistes en rhumatologie, médecine interne, dermatologie, néphrologie, neurologie ou pédiatrie ou dans le cadre d'un renouvellement de prescription émanant de tout médecin.»

Enfin, le décret précisait que l'exportation de l'hydroxychloroquine est interdite afin de garantir l'approvisionnement approprié et continu des patients sur le territoire national, en officines de ville comme dans les PUI.

Finalement, le décret a été officiellement abrogée par un décret publié au *Journal Officiel de la République française* le 27 mai 2020 après un ré examen du positionnement de l'HCQ dans la prise en charge des patients atteints par la Covid-19 effectué par le HCSP.

Le 14 mai 2020, l'ANSM a mis en place, avec la collaboration des CRPV, un plan de surveillance renforcé des EI liés à l'utilisation notamment de l'HCQ. Les EI observés sont connus et décrits dans le RCP (hépatotoxicité, néphrotoxicité, rétinopathies et troubles cardiovasculaires). Par ailleurs, 43 cas d'EI cardiaques particuliers liés à l'utilisation de l'HCQ seul ou avec l'AZT ont été observés par le CRPV de Nice dont 7

cas de mort subite, 3 cas récupérés par choc électrique et d'autres troubles du rythme tels que des troubles de la conduction notamment l'allongement de l'intervalle QT (réversible à l'arrêt du traitement). L'ANSM a donc rappelé que ces médicaments doivent uniquement être utilisés à l'hôpital, sous étroite surveillance médicale, dans le cadre fixé par le HCSP.(84)

> Répartition des effets indésirables de l'hydroxychloroquine (n=288)

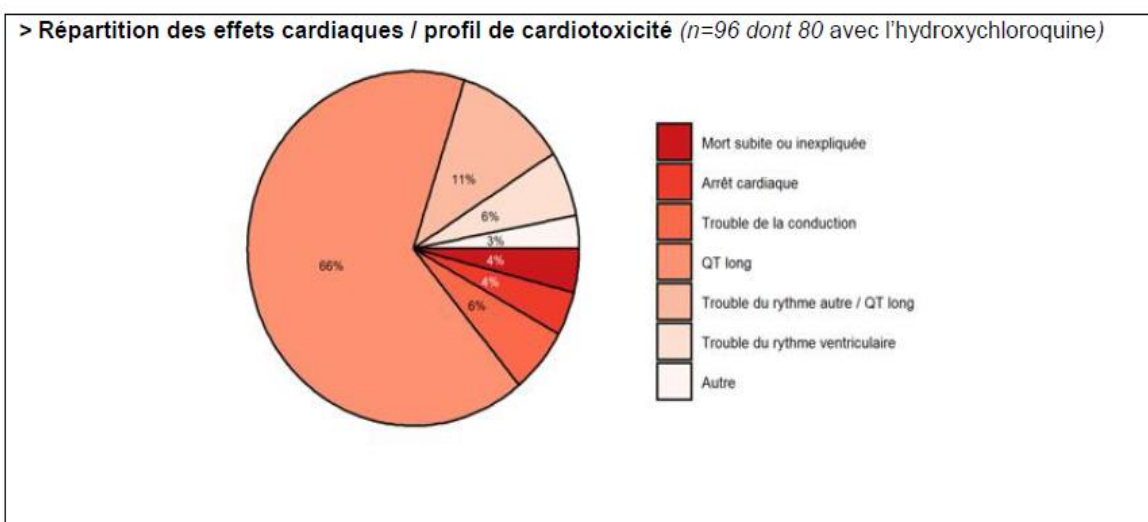
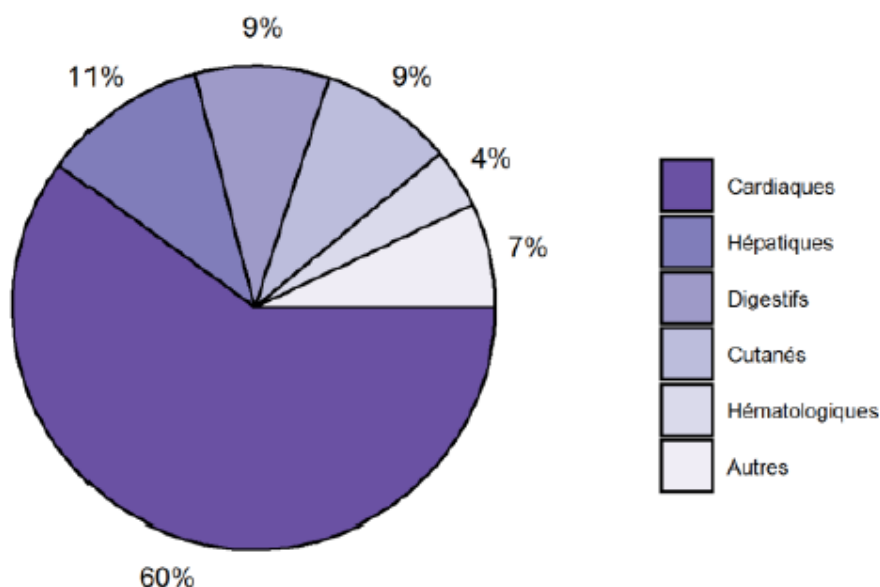


Figure 24 répartition des EI de l'HCQ selon l'ANSM

Par ailleurs, le HCSP recommande à tout prescripteur de prendre en compte l'état limité des connaissances et d'être conscient face à l'engagement de la responsabilité

de chacun vis-à-vis de la prescription de médicaments hors AMM, en dehors du cadre d'essais cliniques. (85)

Ce contexte de sur-prescription a par exemple été identifié aux Etats-Unis, on peut voir sur le graphique ci-dessous (figure 24) l'explosion du nombre de prescriptions médicales (y compris de la part des prescripteurs non-habituels) entre janvier 2019 et janvier 2020. On peut également voir une hausse de prescriptions par les prescripteurs de routine (dermatologue, néphrologue, rhumatologue et allergologue) en mars 2020 (86). L'action-réaction de l'affaire de l'HCQ a eu une grande répercussion dans le monde, on peut citer l'exemple du président des Etats-Unis qui avait, le 4 Avril 2020, autorisé l'achat et le stockage de 29 millions de pilules d'HCQ à l'intention des patients atteints de Covid-19. Par ailleurs, la FDA avait initialement délivré une autorisation d'utilisation précoce de l'HCQ le 28 mars 2020 comme traitement avant de révoquer cette décision le 15 juin 2020 après examen approfondi des données. (87)

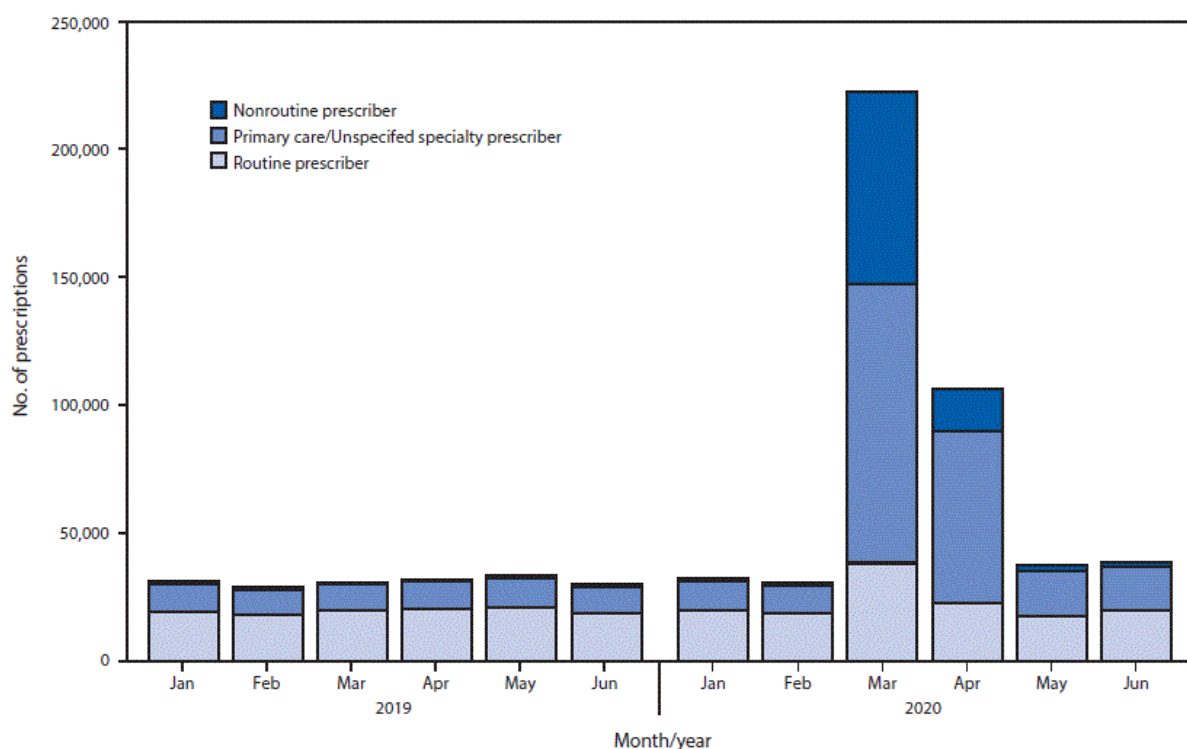


Figure 25 Nombre de prescriptions de janvier 2019 à Janvier 2020 aux Etats-Unis (86)

En France, le 26 mars 2020, une alerte de l'ANSM a été publiée suite aux difficultés d'accès/d'approvisionnement dans les pharmacies d'officines de la spécialité PLAQUENIL® notamment pour les patients sous traitement au long cours. En effet, l'ANSM avait demandé aux pharmaciens d'officine « de ne délivrer ces médicaments

que sur prescription médicale dans leurs indications habituelles, afin de sécuriser leur accès » aux patients sous traitement chronique. (88)

Le 22 mai 2020, une étude observationnelle publiée dans le prestigieux journal scientifique *The Lancet* fondé en 1823, suggérait que l'HCQ, associée ou non à l'AZT, provoquait des risques accrus de mortalité et une augmentation des arythmies cardiaques chez les patients covid+ hospitalisés. Cette étude était basée sur les données de la société Surgisphere qui devait collecter les dossiers médicaux de 96000 patients covid+ à travers les six continents. Ces patients ont été divisés en cinq groupes. Le risque de décès, étudié avec un modèle statistique, a été estimé jusqu'à une augmentation de 45% avec le traitement.

Le caractère très alarmant donné par cette étude a provoqué une réponse presque immédiate de la part des instances sanitaires puisque le 24 mai 2020, le HCSP recommandait de ne pas utiliser l'HCQ seule ou associée à un macrolide ; d'évaluer le rapport B/R de l'utilisation de l'HCQ dans les essais cliniques et de renforcer la régulation (inter)nationale des différents essais (89) et le 26 mai 2020, l'ANSM a suspendu les essais cliniques évaluant l'HCQ dans la prise en charge des patients »(90). De même, l'OMS avait suspendu provisoirement le recrutement de patients sous HCQ dans l'essai SOLIDARITY.

Or il s'est avéré que, le 4 Juin 2020, l'étude en question a été retractée par trois des quatre co-auteurs, à cause de la véracité des données primaires et des analyses effectuées. Il semblerait que l'ensemble des données, le rapport d'audit ISO complet sur les serveurs de la société Surgisphere ne peuvent pas être vérifiables à cause du refus de patron de la société de divulguer ces données confidentielles.

Par ailleurs, l'ANSM a actualisé la surveillance renforcée des EI liés à l'utilisation de la CQ et de l'HCQ chez les patients atteints de la Covid-19 en regard des troubles neuropsychiatriques pouvant être graves (nervosité, insomnies, dépression, symptômes aigus de psychose, suicide ou risque de suicide) qui sont survenus à la fois chez des patients avec et sans antécédents de troubles de la santé mentale. Cette mise à jour fait suite à la revue de l'EMA (71) amenant ainsi à mettre à jour les RCP de ces médicaments.

Le 23 septembre 2020, le rapport de la HAS sur la veille scientifique de certains médicaments contre la Covid-19 mentionne la non recommandation de l'utilisation de l'HCQ +/- AZT dans le traitement de la Covid-19 compte tenu des résultats de l'Université d'Oxford, de l'OMS et de l'INSERM qui avaient annoncé en juin/juillet 2020 l'interruption du groupe HCQ des études RECOVERY, SOLIDARITY et DisCoVeRy chez les adultes hospitalisés pour Covid-19 sévère car les données n'ont montré aucun effet bénéfique.

Le 23 Octobre 2020, l'ANSM statue sur une demande de RTU pour l'HCQ dans la prise en charge de la Covid-19. Elle a décidé qu'en tenant compte des données disponibles hétérogènes et inégales, du profil de sécurité et des recommandations thérapeutiques internationales, qu'elle ne pouvait accorder une RTU dans le traitement ou la prévention de la maladie pour l'HCQ mais que cette décision pourra être révisée si de nouveaux résultats d'études cliniques venaient modifier le constat.

(91)

9 CONCLUSION

La formidable histoire de la découverte du quinquina et de son principe actif ainsi que son cheminement à travers le temps et les époques nous démontre qu'il y a une véritable dynamique interdisciplinaire menant à l'élaboration d'un médicament mais cette découverte fut aussi l'objet de convoitise mondiale sur le plan géopolitique et économique.

En effet, ce qui est marquant avec le quinquina c'est qu'il a été pionnier non seulement dans le domaine de la chimie et de la pharmacologie par l'isolement d'une substance active à partir d'un extrait de plantes mais aussi dans le développement de l'industrie pharmaceutique et de manière globale dans la structuration et l'encadrement de la pharmacie en partant de la conception d'une drogue à sa commercialisation.

Pour autant, l'introduction du quinquina en Europe ne s'est pas passée aussi facilement que l'on pourrait le croire car c'était une substance végétale inconnue des Anciens, qui allait en contre-sens des doctrines médicales vigoureusement respectées et enseignées mais aussi l'objet de virulentes critiques car véhiculé, propagé par des représentants religieux qui allaient remettre en cause certaines croyances.

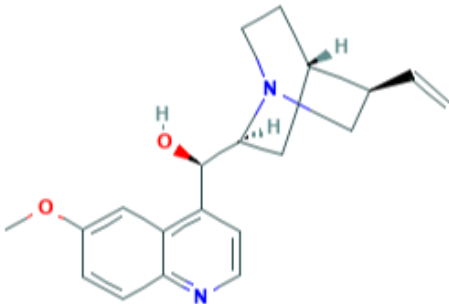
L'histoire du quinquina nous apprend également qu'il a toujours existé des controverses scientifiques voire méthodologiques pour lutter contre un élément inconnu, qu'il s'agisse de paludisme ou de coronavirus, la lutte entre partisans et opposants n'a jamais cessé d'exister mais finalement ne pourrait-on pas penser que les divergences d'opinions scientifiques et les idées qui en émanent ont permis de contribuer à l'évolution de l'humanité ?

ANNEXE 1 : Extrait du poème sur le quinquina - Jean de la Fontaine - 1682

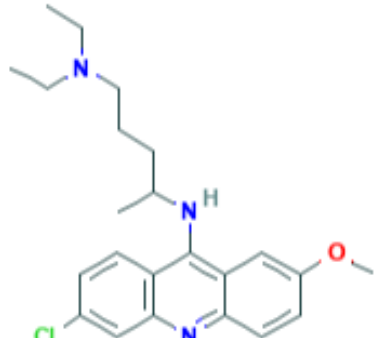
[...] C'est l'écorce du kin, seconde panacée.
Loin des peuples connus Apollon l'a placée.
Entre elle et nous s'étend tout l'empire des flots.
Peut-être il a voulu la vendre à nos travaux ;
Peut-être il la devoit donner pour récompense
Aux hôtes d'un climat où règne l'innocence. [...]
C'est la fièvre, autrefois espérance trop sûre
A Cloton, quand ses mains se lassoient de filer.
Nous en avons en vain l'origine cherchée.
On prédisoit son cours, on savoit son progrès,
On déterminoit ses effets ;
Mais la cause en étoit cachée. [...]
J'enseigne là-dessus une nouvelle route :
C'est le bien des mortels ; que tout mortel
m'écoute.
J'ai voir ce que croit l'école et ses suppôts :
On a laissé long-temps leur erreur en repos.
Le quina l'a détruite, on suit des lois nouvelles.
[...]
Tout mal a son remède au sein de la nature.
Nous n'avons qu'à chercher : de là nous sont
venus
L'antimoine avec le mercure,
Trésors autrefois inconnus.
Le quina règne aujourd'hui : nos habiles s'en
servent.
Quelques-uns encore conservent,
Comme un point de religion,
L'intérêt de l'école et leur opinion.
Ceux-là même y viendront ; et désormais ma veine
Ne plaindra plus des maux dont l'art fait son
domaine.

Peu de gens, je l'avoue, ont part à ce discours :
Ce peu c'est encor trop. Je reviens à l'usage
D'une écorce humeuse, et qui va tous les jours
Rappeler des mortels jusqu'au sombre rivage.
Un arbre en est couvert, plein d'esprits odorants,
Bas de tige, étendu, protecteur de l'ombrage :
Apollon a doué de cent dons différents
Son bois, son fruit, et son feuillage. [...]
Quant à ses qualités principes de sa force,
C'est l'âpre, c'est l'amer, c'est aussi la chaleur.
Celle-ci cuit les sucres de qualité louable,
Dissipe ce qui nuit ou n'est point favorable ;
Mais la principale vertu
Par qui soit ce ferment dans nos corps combattu,
C'est cet amer, cet âpre, ennemis de l'acide,
Double frein qui, domptant sa fureur homicide,
Apaie les esprits de colère agités. [...]
Mais, comme il faut au quina quelque choix,
Le vin en veut aussi bien que ce bois :
Le plus léger convient mieux au remède ;
Il porte au sang un baume précieux,
C'est le nectar que verse Ganymède
Dans les festins du monarque des dieux. [...]
Corrigez-vous, humains ; que le fruit de mes vers
Soit l'usage réglé des dons de la nature.
Que si l'excès vous jette en ces ferments divers,
Ne vous figurez pas que quel qu'humeur impure
Se doive avec le sang épuiser dans nos corps.
Le quina s'offre à vous, usez de ses trésors.

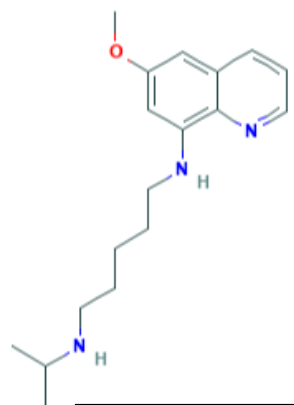
ANNEXE 2 : structure moléculaire de la quinine et de ses dérivés synthétiques



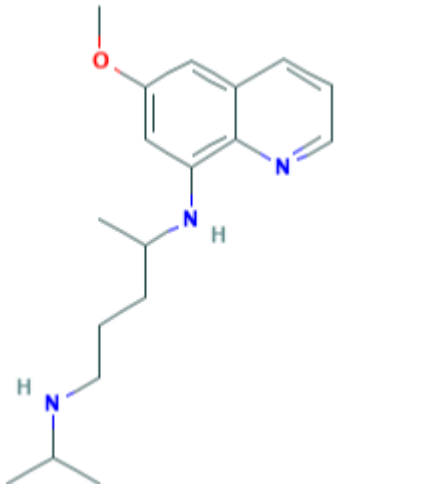
Quinine



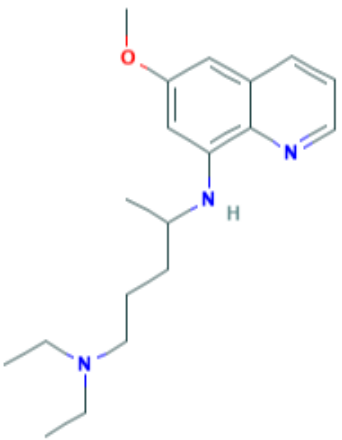
Mépacrine



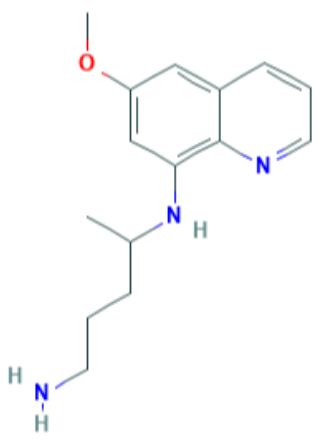
Pentaquine



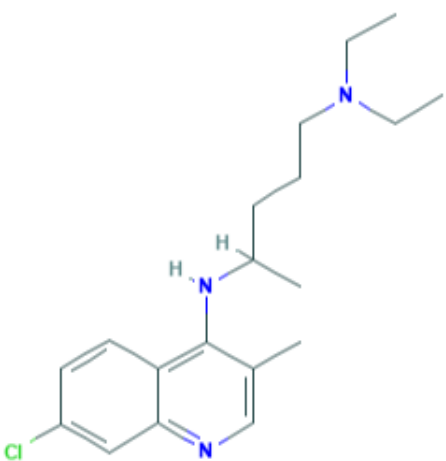
Isopentaquine



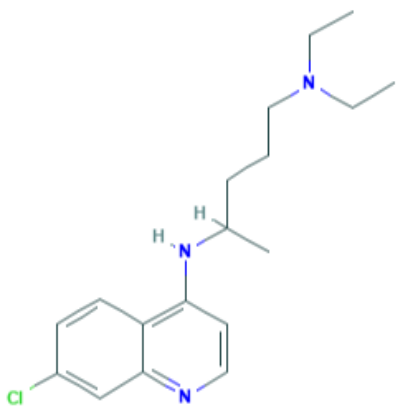
Pamaquine



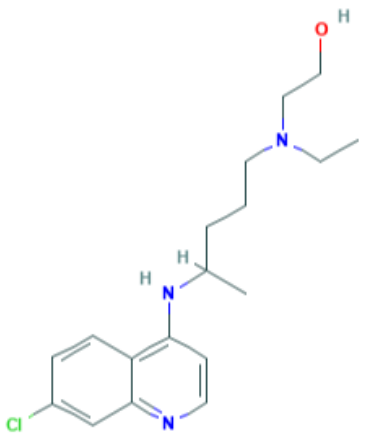
Primaquine



Sontochine



Chloroquine



Hydroxychloroquine

Bibliographie

1. Guitard E-H. La légende du quinquina : José E. Muñoz, Los condes de Chinchon en la historia de la ciencia. *Rev Hist Pharm.* 1956;44(148):287-8.
2. Perrot É (1867-1951) A du texte. Quinquina et quinine / par M. Émile Perrot,... [Internet]. 1930 [cité 1 juill 2021]. Disponible sur: <https://numba.cirad.fr/ark:/12148/bpt6k1100371h>
3. Urdang G. The Legend of Cinchona. *Sci Mon.* 1945;61(1):17-20.
4. Molinié A. Cure magique dans la vallée sacrée du Cuzco. *J Société Américanistes.* 1979;66(1):85-98.
5. Gutierrez-Golomer L. Confusions historiques à propos du quinquina. *Rev Hist Pharm.* 1968;56(199):187-90.
6. Marquet L. Comment fut découvert le quinquina : Francisco Guerra, El descubrimiento de la quina, *Medicina e Historia (Barcelona, J. Uriach y Cia)*, 2e époque, n° 69, juin 1977, p. 7-26. *Rev Hist Pharm.* 1978;66(237):134-5.
7. Lamy J. Samir Boumediene, La colonisation du savoir. Une histoire des plantes médicinales du « Nouveau Monde » (1492-1750). Vaulx-en-Velin, Éditions des Mondes à faire, 2016, 477 p. *Cah D'histoire Rev D'histoire Crit* [Internet]. 1 nov 2017 [cité 25 juin 2021];(136). Disponible sur: <http://journals.openedition.org/chrhc/6067>
8. malaria. In: Wiktionnaire [Internet]. 2021 [cité 20 août 2021]. Disponible sur: <https://fr.wiktionary.org/w/index.php?title=malaria&oldid=29217682>
9. Toovey S. The Miraculous Fever-Tree. The Cure that Changed the World: Fiametta Rocco; Harper Collins, San Francisco, 2004, 348 pages, Paperback, ISBN 0-00-6532357. *Travel Med Infect Dis.* 1 mai 2004;2(2):109-10.
10. Lévy S, Azoulay S. Stories About the Origin of Quinquina and Quinidine. *J Cardiovasc Electrophysiol.* juill 1994;5(7):635-6.
11. Marko V. From Aspirin to Viagra: Stories of the Drugs that Changed the World. Springer Nature; 2020. 288 p.
12. Maehle A-H. *Drugs on Trial: Experimental Pharmacology and Therapeutic Innovation in the Eighteenth Century.* Rodopi; 1999. 388 p.
13. Furdell EL. *The Royal Doctors, 1485-1714: Medical Personnel at the Tudor and Stuart Courts.* University Rochester Press; 2001. 332 p.
14. Baldi SA du texte. *Anastasis corticis peruviae seu chinae chine defensio* ([Reprod.]) / Sebastiani Badi genvensis [Internet]. 1663 [cité 6 juill 2021]. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k511115>
15. Patin G (1601-1672) A du texte. *Lettres de Gui Patin.* T. 3 / nouv. éd., augm. de lettres inédites, précédée d'une notice biographique, accompagnée de remarques scientifiques, historiques... par J.-H. Reveillé-Parise,... [Internet]. 1846 [cité 6 juill 2021]. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k2022508>
16. Véron LD. *Revue de Paris. Bureau de la Revue de Paris.*; 1843. 666 p.

17. Noury P (Dr) A du texte. De la Saignée générale, ses indications, par le Dr Paul Noury,... [Internet]. 1898 [cité 7 juill 2021]. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k56864991>
18. La pharmacopée raisonnée de Schroder, commentée par Michel Etmuller. Tome second [Internet]. [cité 12 juill 2021]. Disponible sur: https://numelyo.bm-lyon.fr/f_view/BML:BML_00GOO0100137001102819211?pid=BML:BML_00GOO0100137001102819211&pg_titre=&pid=BML:BML_00GOO0100137001102819211&pg_titre=
19. Etmüller M. PRATIQUE GENERALE DE MEDECINE DE TOUT LE CORPS HUMAIN.: TOME PREMIER. Chez THOMAS AMAULRY, ruë Merciere, au Mercure Galant; 1691. 800 p.
20. Anstey P. The Creation of the English Hippocrates. *Med Hist.* oct 2011;55(4):457-78.
21. SÉVIGNÉ. Lettres de ---, de sa famille et de ses amis. Lavigne-Chamerot; 1836. 784 p.
22. Fontaine J de L. Oeuvres de La Fontaine. Lefèvre; 1826. 440 p.
23. Monginot F de (1569-1637) A du texte. De la Guérison des fièvres par le quinquina. [Par F. de Monginot.] [Internet]. 1681 [cité 19 juill 2021]. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k3271281>
24. Œuvres complètes de Boileau Desprèaux, contenant ses poésies, ses écrits en prose, sa traduction de Longin, ses lettres a Racine ...précédées d'un discours sur les caractères et l'influence des œuvres de Boileau ...Tome premier[-troisième]. 1824. 392 p.
25. Jussieu J de. Description de l'arbre a quinquina : mémoire inédit de Joseph de Jussieu [Internet]. Paris : Société du traitement des Quinquinas; 1936 [cité 20 juill 2021]. 58 p. Disponible sur: <http://archive.org/details/b29826585>
26. Jussieu J de (1704-1779). Description de l'arbre à quinquina. :68.
27. 1147227. Les chercheurs de quinquinas : des vallées de Caravaya à l'Amazone [Internet]. Issuu. [cité 22 juill 2021]. Disponible sur: <https://issuu.com/scduag/docs/chercheurs/299>
28. Delaveau P. Production de quinquina dans l'Empire français : A.Yersin et E. Perrot. *Rev Hist Pharm.* 1995;83(304):75-84.
29. Guyton de Morveau LB. Annales de chimie, ou, Recueil de mémoires concernant la chimie et les arts qui en dépendent. Recl Mém Concern Chim Arts Qui En Dépendent Spéc Pharm. 1815 1789;96 v.
30. Julien P. Qui a découvert la quinine et la cinchonine ? : Horst Peal, Wolfgang Schneider, Wer entdeckte Chinin und Cinchonin ?, in Beiträge zur Gesch. der Pharm.,1970. *Rev Hist Pharm.* 1971;59(208):342-342.
31. Academia Real das Sciencias de Lisboa., Lisboa AR das S de. Memorias da Academia Real das Sciencias de Lisboa [Internet]. Vol. 3. Lisboa : Academia Real das Sciencias de Lisboa; 1812. 752 p. Disponible sur: <https://www.biodiversitylibrary.org/item/30840>
32. Janot M-M. Discours du professeur M.-M. Janot. *Rev Hist Pharm.* 1969;57(201):317-22.
33. Cinchona pubescens Vahl, 1790 - Arbre à quinine, Quinquina [Internet]. Inventaire National du Patrimoine Naturel. [cité 28 nov 2020]. Disponible sur: https://inpn.mnhn.fr/espece/cd_nom/448583

34. Musset R. L'arbre à quinquina : son écologie ; état de la culture. *Ann Géographie*. 1942;51(285):64-7.
35. Cinchona pubescens - Quinquina rouge [Internet]. [cité 6 août 2021]. Disponible sur: <https://quelleestcetteplante.fr/especes.php?genre=Cinchona&variete=pubescens>
36. Apéritifs et autres usages du quinquina [Internet]. Human-Hist. 2020 [cité 3 août 2021]. Disponible sur: <https://humanhist.com/culture/bien-etre-art-de-vivre/aperitifs-et-autres-usages-du-quinquina/>
37. Lefrère B, Barbaud A, Bagot M, Bourgogne E. Eau tonique et quinine – un cocktail de bicentenaire servi en pleine effervescence. *Wwwem-Premiumcomdatarevues18770320unassignS1877032021002736* [Internet]. 13 mai 2021 [cité 28 juin 2021]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/1445275/resultatrecherche/5>
38. print PF digital finger. Shampoing fortifiant anti-chute de cheveux | Quinine [Internet]. [cité 20 août 2021]. Disponible sur: <https://www.klorane.com/fr-fr/p/shampoing-a-la-quinine-edelweiss-bio>
39. Pharmacopée - Préparations homéopathiques - Français - ANSM [Internet]. [cité 6 août 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/pharmacopee/preparations-homeopathiques-francais>
40. Fiche info - CHINA RUBRA BOIRON, degré de dilution compris entre 2CH et 30CH ou entre 4DH et 60DH - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 août 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=60380201>
41. QUINQUINA ROUGE ECORCE EQUATEUR [Internet]. Pharmacie PAVY. [cité 21 août 2021]. Disponible sur: <https://pharmaciepavy.fr/produit/quinquina-rouge-ecorce/>
42. Rossignol P. Les travaux scientifiques de Joseph Pelletier. *Rev Hist Pharm*. 1989;77(281):135-52.
43. Chast F. La découverte de la quinine par Joseph Pelletier et Joseph B. Caventou (1820). 2020;16.
44. Lefebvre P. La lutte contre le paludisme en Algérie pendant la conquête : François Maillot (1804-1894). *Rev Hist Pharm*. 1989;77(281):153-62.
45. douanes FD générale des. Tableau décennal du commerce de la France avec ses colonies et les puissances étrangères ... Imprimerie nationale; 1848. 466 p.
46. 130-95-0 | Sigma-Aldrich [Internet]. [cité 21 août 2021]. Disponible sur: https://www.sigmaaldrich.com/FR/fr/search/130-95-0?focus=products&gclid=CjwKCAjwylKJBhBPEiwAu7zll-q7-zlCZ44_nfc_nCK2tJeh68vpvkn4j0WjACplXqEGK4nBWRqzTBoCrloQAvD_BwE&page=1&perPage=30&sort=relevance&term=130-95-0&type=cas_number
47. Quinine [Internet]. [cité 21 août 2021]. Disponible sur: <https://www.sfm.u.org/toxin/PROTOCOL/QUININE/QUININE2.HTM>
48. Verdier M-C, Bentué-Ferrer D, Tribut O. Suivi thérapeutique pharmacologique de la quinine. *Therapies*. 1 nov 2011;66(6):507-16.
49. Recommandations Paludisme : traitement [Internet]. VIDAL. [cité 6 août 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/paludisme-traitement-1845.html>

50. Recommandations [Internet]. [cité 12 août 2021]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/fr/recommandations.html>
51. Cinchonism - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cité 10 août 2021]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/cinchonism>
52. Zhao X-J, Ishizaki T. A further interaction study of quinine with clinically important drugs by human liver microsomes: determinations of inhibition constant (Ki) and type of inhibition. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1 sept 1999;24(3):272-8.
53. Quinine : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 20 août 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/quinine-2993.html>
54. PubChem. Hydroquinidine [Internet]. [cité 24 août 2021]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/91503>
55. Goldberg WM, Chakrabarti SG. The Relationship of Dosage Schedule to the Blood Level of Quinidine, Using All Available Quinidine Preparations. *Can Med Assoc J.* 7 nov 1964;91(19):991-6.
56. Antiarythmiques (médicaments des troubles du rythme cardiaque) [Internet]. [cité 24 août 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/specialites/item/antiarythmiques-medicaments-des-troubles-du-rythme-cardiaque>
57. Résumé des caractéristiques du produit - SERECOR 300 mg, gélule à libération prolongée - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 24 août 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60518136&typedoc=R#RcpConduite>
58. Les Pasteuriens pendant la Grande Guerre : paludisme et Armée d'Orient [Internet]. Institut Pasteur. 2018 [cité 25 août 2021]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/actualites/pasteuriens-grande-guerre-paludisme-armee-orient>
59. Delvincourt R. Allocution de M. Robert Delvincourt, docteur en pharmacie, lue en l'hôtel de ville de Troyes le 18 avril 1983. *Rev Hist Pharm.* 1983;71(258):229-32.
60. Coatney GR. Pitfalls in a Discovery: The Chronicle of Chloroquine. *Am J Trop Med Hyg.* 1 mars 1963;12(2):121-8.
61. Chast F. Les colorants, outils indispensables de la Révolution biologique et thérapeutique du XIXe siècle. *Rev Hist Pharm.* 2005;93(348):487-504.
62. Rádl S. From Chloroquine to Antineoplastic Drugs? The Story of Antibacterial Quinolones. *Arch Pharm (Weinheim).* 1996;329(3):115-9.
63. Office of Medical History [Internet]. [cité 26 août 2021]. Disponible sur: <https://history.amedd.army.mil/booksdocs/wwii/infectiousdisvolii/chapter18.htm>
64. Krafts K, Hempelmann E, Skórska-Stania A. From methylene blue to chloroquine: A brief review of the development of an antimalarial therapy. *Parasitol Res.* 13 mars 2012;111:1-6.
65. Hayem G. Traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs classiques du lupus érythémateux systémique. *Rev Rhum.* 1 juin 2005;72(6):563-71.

66. NIVAQUINE 100 mg cp séc - indications - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 26 août 2021]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/nivaquine_100_mg_cp_sec-11880-indications.html
67. Résumé des caractéristiques du produit - NIVAQUINE 100 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 26 août 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65130778&typedoc=R>
68. Résumé des caractéristiques du produit - LARIAM 250 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 26 août 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65999556&typedoc=R#RcpEffetsIndesirables>
69. LARIAM 250 mg cp séc - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 26 août 2021]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/lariam_250_mg_cp_sec-9914-pharmacodynamie.html
70. Durcan L, Petri M. Immunomodulators in SLE: Clinical evidence and immunologic actions. *J Autoimmun.* nov 2016;74:73-84.
71. CZARSKA-THORLEY D. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 23-26 November 2020 [Internet]. European Medicines Agency. 2020 [cité 23 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-23-26-november-2020>
72. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet.* 15 févr 2020;395(10223):497-506.
73. Coronavirus : chiffres clés et évolution de la COVID-19 en France et dans le Monde [Internet]. [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-chiffres-cles-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde>
74. Coronavirus et Covid-19 · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 2 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov/>
75. Marqueurs biologiques d'immunité dans le cadre de la Covid 19 [Internet]. Eurofins Biomnis. [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/biomnis-live/actualites/marqueurs-biologiques-dimmunit%C3%A9-dans-le-cadre-de-la-covid-19/>
76. Yan Y, Zou Z, Sun Y, Li X, Xu K-F, Wei Y, et al. Anti-malaria drug chloroquine is highly effective in treating avian influenza A H5N1 virus infection in an animal model. *Cell Res.* févr 2013;23(2):300-2.
77. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends.* 2020;14(1):72-3.
78. Devaux CA, Rolain J-M, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Agents.* 1 mai 2020;55(5):105938.
79. Diering GH, Numata M. Endosomal pH in neuronal signaling and synaptic transmission: role of Na⁺/H⁺ exchanger NHE5. *Front Physiol.* 13 janv 2014;4:412.

80. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 1 juill 2020;56(1):105949.
81. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Sevestre J, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Med Infect Dis*. 1 mars 2020;34:101663.
82. Matthieu MILLION J-CL, Matthieu MILLION J-CL. Early combination therapy with hydroxychloroquine and azithromycin reduces mortality in 10,429 COVID-19 outpatients. *Rev Cardiovasc Med*. 24 sept 2021;22(3):1063-72.
83. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results | NEJM [Internet]. [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2023184>
84. Actualité - Médicaments utilisés chez les patients atteints de la COVID-19 : une surveillance renforcée des effets indésirables - ANSM [Internet]. [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/medicaments-utilises-chez-les-patients-atteints-de-la-covid-19-une-surveillance-renforcee-des-effets-indesirables>
85. Coronavirus SARS-CoV-2 : recommandations thérapeutiques [Internet]. [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=785>
86. Bull-Otterson L. Hydroxychloroquine and Chloroquine Prescribing Patterns by Provider Specialty Following Initial Reports of Potential Benefit for COVID-19 Treatment — United States, January–June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020 [cité 28 sept 2021];69. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6935a4.htm>
87. Saag MS. Misguided Use of Hydroxychloroquine for COVID-19: The Infusion of Politics Into Science. *JAMA*. 1 déc 2020;324(21):2161-2.
88. Actualité - L'ANSM sécurise l'accès aux traitements Plaquenil et Kaletra pour les patients atteints de maladie chronique - ANSM [Internet]. [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-securise-lacces-aux-traitements-plaquenil-et-kaletra-pour-les-patients-atteints-de-maladie-chronique>
89. Covid-19 : utilisation de l'hydroxychloroquine [Internet]. [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=837>
90. Actualité - COVID-19 : l'ANSM souhaite suspendre par précaution les essais cliniques évaluant l'hydroxychloroquine dans la prise en charge des patients - ANSM [Internet]. [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/covid-19-lansm-souhaite-suspendre-par-precaution-les-essais-cliniques-evaluant-lhydroxychloroquine-dans-la-prise-en-charge-des-patients>
91. Actualité - L'ANSM publie sa décision sur la demande d'une RTU pour l'hydroxychloroquine dans la prise en charge de la maladie COVID-19 - ANSM [Internet]. [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-publie-sa-decision-sur-la-demande-dune-rtu-pour-lhydroxychloroquine-dans-la-prise-en-charge-de-la-maladie-covid-19>

SERMENT DE GALIEN



En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité. En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;
- De coopérer avec les autres professionnels de santé.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date :

Signature de l'étudiant(e) et du Président du jury



Université
de Lille



Version validée par la conférence des Doyens des Facultés de Pharmacie le 7 février 2018



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant: JIGANNI Kholi Housseni NE 2805 DOMIKUR

Date, heure et lieu de soutenance:

Le 28/09/2021 à 18h15 Amphithéâtre ou salle: Ampli Curie

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'affirme sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant:

[Signature]

Avis du directeur de thèse

Nom: LEDIANN

Prénom: Helena

- Favorable
- Défavorable

Motif de l'avis défavorable:

Date: 18/09/2021

Signature: *[Signature]*

Avis du président du jury

Nom: Duriez

Prénom: Patrick

- Favorable
- Défavorable

Motif de l'avis défavorable:

Date:
Signature:

Décision du Doyen

- Favorable
- Défavorable

4/10/21
Le Doyen
[Signature]
B. DECAUDIN



NB: La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2020/2021

Nom : JENAN

Prénom : Ikbalhoussen

Titre de la thèse : Du quinquina à l'hydroxychloroquine : histoire de deux controverses thérapeutiques

Mots-clés : quinquina, quinine, chloroquine, hydroxychloroquine, Pelletier, Caventou, crise sanitaire, Covid-19, urgence sanitaire, protocole, essais cliniques, intégrité scientifique, usage hors AMM, RTU, pharmacovigilance, responsabilité, réglementation.

Résumé :

Alors que nous avons commémoré en 2020 le bicentenaire de l'isolement de la quinine à partir d'écorces de quinquina par Pelletier et Caventou, nous avons abordé successivement dans ce mémoire la description botanique des quinquinas, leurs principaux constituants phytochimiques dont les alcaloïdes que sont la quinine, la quinidine, la cinchonine et la cinchonidine ainsi que leurs principales propriétés thérapeutiques. Nous avons également traité des difficultés rencontrées par le quinquina pour s'imposer en thérapeutique du fait de son incompatibilité d'action avec la théorie hippocratique-galénique. Nous avons ensuite décrit les dérivés de la quinine et en particulier la chloroquine et l'hydroxychloroquine ainsi que leurs indications thérapeutiques et conditions d'utilisation validées. Enfin nous avons évoqué les tentatives d'usages hors AMM de ces dernières molécules durant la crise sanitaire de la Covid-19 ainsi que les risques auxquels exposent ces protocoles de traitements expérimentaux.

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur DURIEZ Patrick, Professeur en physiologie à la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lille

Assesseur(s) : Madame le Docteur LEHMANN Hélène, Maître de conférences HDR en droit pharmaceutique et de la santé à la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Monsieur POTENCIER Jacques, pharmacien titulaire d'officine retraité et membre de la Société française d'histoire de la pharmacie et de l'Association du patrimoine hospitalier de Lille

