

DU QUINQUINA ET DES HOMMES

Seigneuric C¹, Camara B², Delmont J³, Busato F¹, Payen JL¹, Armengaud M², Marchou B²

1 - Pôle Médico-Chirurgical, Centre hospitalier, 82013 Montauban Cedex

2 - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU Purpan Place du Docteur Baylac, 31059 Toulouse Cedex 9

3 - Faculté de Médecine de Marseille, Centre de Formation et de Recherche en Médecine et Santé Tropicales, Secteur Nord, Marseille Cedex 20

Med Trop 2008 ; 68 : 459-462

RÉSUMÉ • Les grandes découvertes sont souvent le fruit du hasard mais aussi de la persévérance et de l'ingéniosité des hommes. A cet égard l'histoire du quinquina est exemplaire : découvert au Pérou, il a traversé les siècles sans perdre de son efficacité dans la lutte contre le paludisme. Son activité antipaludique puissante a permis l'exploration de l'Afrique et a joué un grand rôle dans la colonisation et dans les guerres outre-mer. Du fait de son rôle stratégique, il a été l'objet de convoitise ; il a été non seulement à l'origine de la découverte de l'homéopathie et des colorants, du développement de la chimie organique et de l'industrie pharmaceutique, mais aussi de la fabrication de boissons apéritives et désaltérantes.

MOTS-CLÉS • Apéritifs - Homéopathie - Malaria - Paludisme - Quinine - Quinquina - Soda.

QUINQUINA AND MAN

ABSTRACT • Many great discoveries have been made by chance but some have been the result of human perseverance and ingenuity. A sterling example of the second case is quinquina that was discovered in Peru and is now produced in Java. Quinquina has gone through centuries without losing its medical efficacy that efficacy allowed the exploration and colonization of Africa and played a key role in the ability to conduct overseas military campaigns. Because of its strategic importance, it was a coveted resource. It led to the discovery of homeopathy and dyes, allowed the development of organic chemistry, and has been used to make alcoholic bitters and soft drinks.

KEY WORDS • Homeopathy - Malaria - Quinine - Quinquina - Soft drinks.

L'utilisation des plantes à visée thérapeutique a sans doute débuté dès la préhistoire et la phytothérapie continue d'occuper aujourd'hui encore une grande place dans les pays en développement. Les Incas utilisaient semble-t-il l'écorce d'un arbre, le « kina-kina », qui avait des vertus antipyrétiques. C'était le fameux quinquina qui a révolutionné la médecine car il a permis notamment de guérir certaines fièvres, avant que le paludisme et le parasite qui le provoque ne soient clairement identifiés.

Aujourd'hui encore, bien que son principe actif essentiel ait été synthétisé, c'est encore l'écorce de l'arbre qui depuis 400 ans assure la production de quinine, toujours active dans le traitement du paludisme.

Découverte des vertus thérapeutiques du quinquina

Selon la légende, à Loxa (Pérou), après un tremblement de terre, des arbres seraient

tombés dans un lac et l'eau, devenue amère, aurait guéri la fièvre des malades et des animaux qui s'y désaltéraient. Les Incas auraient alors reconnu les vertus fébrifuges de cet arbre : le « kina-kina » ou « écorce des écorces ».

En 1638, la comtesse Dona Ana Osario de Chinchon, épouse du vice-roi du Pérou, atteinte d'une grave fièvre intermittente utilisa la poudre de cette écorce. Guérie et reconnaissante, elle aurait permis la diffusion de ce médicament qui fut connu sous le nom de « poudre de la comtesse ». Cette version est contestée. « Il n'est pas croyable, disent Mrs de Humboldt et Olmedo, que les Espagnols aient reçu ce remède des Indiens ; il n'y a pas à Loxa la plus petite tradition qui annonce ce fait, et l'on sait d'ailleurs que les Indiens, attachés à leurs coutumes, à leur nourriture, à leurs remèdes, avec une constance inébranlable, ignorent encore entièrement l'usage du quinquina à Loxa, à Quamcabamba et dans toutes les contrées environnantes. Les fièvres intermittentes sont très communes dans ce pays, mais les habitants meurent, plutôt que de se résoudre à prendre du quinquina » (1).

A l'inverse, d'après l'Encyclopédie (1778) « l'usage du quinquina était connu des Américains...les naturels du pays ont

longtemps caché ce spécifique aux Espagnols, ce qui est très croyable, vu l'antipathie qu'ils ont encore aujourd'hui pour leurs conquérants ».

Recommandé ou non par la comtesse, le quinquina fut acheminé très difficilement vers l'Europe par les Jésuites qui étaient arrivés avec les troupes espagnoles pour évangéliser les Indiens. Ils l'introduisirent en Espagne puis en Italie, où les noms de « kina-kina », de « cara » ou « yara-churchu » (écorce à fièvre), furent remplacés par la dénomination populaire de « palo de calenturas » (bois des fièvres), « écorce du Pérou » puis « poudre des Jésuites » ou « poudre du cardinal ».

En effet le cardinal de Lugo s'illustra en utilisant le quinquina pour traiter la malaria qui sévissait à Rome touchant non seulement les cardinaux en conclave et les papes mais aussi les indigents auxquels il distribuait gratuitement le précieux remède à l'hôpital du Saint Esprit du Vatican (2,3). D'Italie la précieuse poudre se répandit dans toute l'Europe ; elle fut introduite en Angleterre où Robert Talbor, apprenti apothicaire, avait acquis une grande réputation en traitant les nobles du royaume. Il s'installa à Londres comme « spécialiste en

• Correspondance : marchou.b@chu-toulouse.fr

Histoire de la médecine

Histoire de la médecine Histoire de la médecine Histoire de la médecine Histoire de la médecine

fièvres » (la fièvre était alors considérée comme une maladie) ; ses succès en ce domaine lui valurent la protection du roi Charles II qui l'anoblit, au grand dam des membres du Royal College of Physicians.

En 1649, sur les conseils de Mazarin, Louis XIV ingurgita sa décoction (composée sans doute de doses importantes de poudre d'écorce prises fréquemment et surtout sans saignée ni purge) qui le guérit d'une fièvre persistante. En 1679 le «roi Soleil» achetait le secret de la formule à R. Talbor pour une somme considérable de 48 000 livres et lui accorda en plus une pension à vie de 2 000 livres ! La Cour s'empara du phénomène et la marquise de Sévigné devint une ardente propagandiste de «l'écorce du Pérou». L'arrivée en France de ce fameux médicament révolutionna non seulement le traitement des fièvres mais encore modifia spectaculairement «l'image de marque» de la médecine et des médecins.

A ce sujet on peut comparer deux extraits célèbres de Molière et de La Fontaine, écrits à dix ans d'intervalle, l'un avant l'achat de la fameuse formule et l'autre après. En 1673 Molière, dans « Le malade imaginaire », son dernier ouvrage, tourne en ridicule la médecine et son inefficacité dans son fameux :

« *Clysterium donare/Postea seignare/ Ensuite purgare/Reseignare, repurgare et reclystare* »

En 1682, le succès de ce fabuleux remède allait lui valoir les honneurs de La Fontaine dans son célèbre « Poème du quinquina » (4).

Dans le premier chant quelques citations rappellent Molière et les échecs de la médecine classique :

« *On n'exterminait pas la fièvre, on la lassait* »

« *Ce sang ainsi bouillant ? Ils saignaient, mais en vain* »

« *Puis l'art nous abandonne au remède des vœux.* »

Dans le second il rend hommage au remède miracle et à Louis XIV qui en a bénéficié, et a surtout permis sa vulgarisation :

« *...Louis règne ; et les dieux Réservait à son siècle un bien si précieux* »

« *Il n'est dû qu'à ce bois, digne fils du Soleil* »

« *... un remède au plus grand de nos maux:*

C'est l'écorce du kin, seconde Panacée »

« *L'or entouré d'écueils avait des pour-suivants ;*

Nos mains l'allaient chercher au sein de sa patrie :

Le quina vint s'offrir à nous en même temps

Plus digne mille fois de notre idolâtrie

« *La base du remède étant ce divin bois* »

« *Le quina s'offre à vous, usez de ses trésors* »

« *Le quina règne aujourd'hui : nos habiles s'en servent* »

En 1820, on écrivait : « *ce médicament, le plus précieux de tous ceux que possède l'art de guérir, est une des plus grandes conquêtes faites par l'homme sur l'empire végétal... Nous n'en connaissons point encore qui puisse remplacer la propriété la plus remarquable du quinquina, qui puisse, comme lui, arracher avec certitude des bras de la mort l'homme dévoré par une fièvre pernicieuse...* » (1).

C'est grâce au quinquina que l'homéopathie (5, 6) fut découverte par Samuel Hahnemann. En 1790, ce médecin d'origine prussienne, traduisant la Matière Médicale du médecin écossais W.Cullen, se trouva en désaccord avec ses conclusions à propos du quinquina. Il l'expérimenta donc sur lui-même et ressentit des symptômes semblables à ceux de la malaria : « *la substance capable de guérir la fièvre quarte peut aussi*

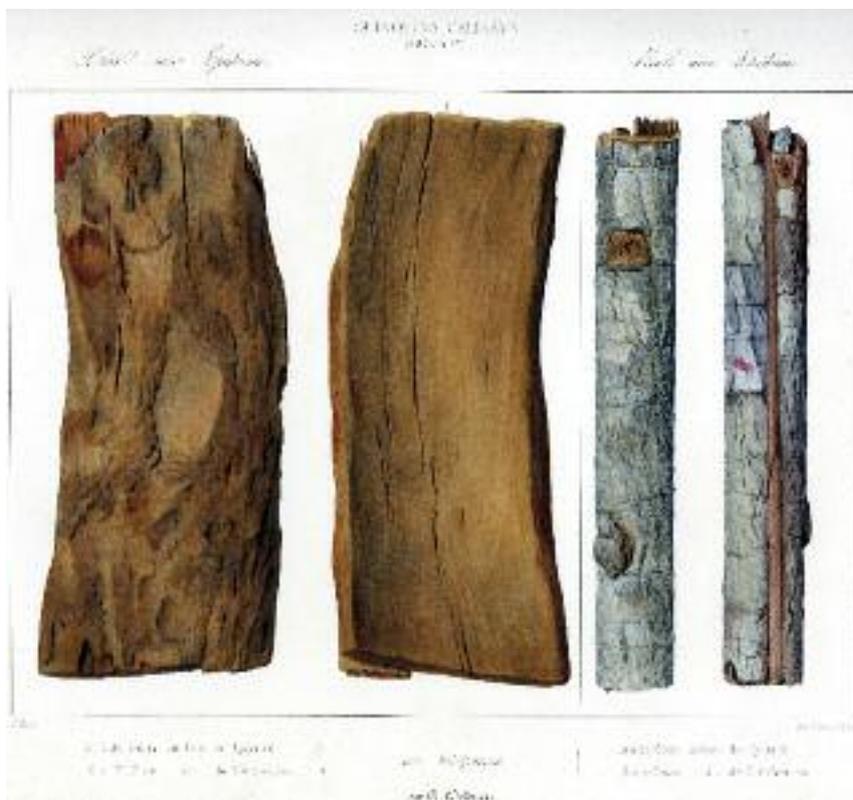
la provoquer ». En 1796, il publia un article : « *Essai sur un nouveau principe pour découvrir les vertus curatives des substances médicinales* » qui fonda l'homéopathie. Le remède, étudié chez l'homme sain, entraîne des symptômes analogues à la maladie qu'il doit guérir ; c'est la « *loi des semblables* ».

Dans la « Matière Médicale » homéopathique (7) le quinquina ou « China » n'est pas utilisé spécialement contre les fièvres mais plutôt chez « les personnes débilitées après pertes des liquides organiques, et présentant une hypersensibilité nerveuse ».

Du quinquina à la quinine

En 1735, Joseph de Jussieu, botaniste, et Charles Marie de La Condamine, géomètre, partis en expédition « en Equateur pour y mesurer un degré de méridien terrestre », décriront l'arbre, son biotope et tentèrent de ramener des échantillons qui seront perdus (8). Le baron von Humboldt, naturaliste allemand, redécouvrit l'arbre et parvint à rapporter des plants en Europe.

En 1742, Carl von Linne lui a donné son nom, Cinchona, en souvenir de la comtesse de Chinchon, la première patiente connue, qui aurait été guérie par la plante ;



Quinologie des quinquinas, 1854. (Coll. Bibliothèque HIA Sainte-Anne Toulon).

Histoire de la médecine

Histoire de la médecine Histoire de la médecine Histoire de la médecine Histoire de la médecine



Figure 1. Fleur de quinquina. © Konig/Jacana.

mais il commit une faute d'orthographe qui ne sera jamais corrigée.

Les arbres, toujours verts, ont des feuilles ovales ; les fleurs apparaissant à la fin du printemps, disposées en panicules terminales, sont de couleur rose, pourpre ou blanche. Elles exhalent une odeur agréable ressemblant à celle du lilas. On classe les cinchonas en trois groupes principaux : gris, jaunes et rouges selon la couleur de l'écorce (9) et on en dénombre plus de cinquante variétés (10-12) (Fig. 1). Le composé actif, formé dans les feuilles, descend dans le tronc puis se localise dans l'écorce et les racines où sa concentration varie selon la luminosité, l'espèce, le sol et l'âge de la plante (10).

Lors de leur découverte, dans la cordillère des Andes, ces précieux arbres de 15 à 20 mètres de hauteur poussaient à une altitude de 1 200 à 3 000 mètres. On les rencontrait toujours sur les versants orientaux, amazoniens, où ils jouissaient d'une température moyenne constante, d'une forte pluviosité et d'une hygrométrie élevée. Disséminés parmi les autres espèces forestières, les quinquinas formaient des groupes serrés et épais auxquels les Péruviens donnaient le nom de « manchas » (taches).

La récolte des écorces, périlleuse, confiée à des « cascarilleros » ou « cascadores », (cascara signifie écorce en espagnol), allait devenir frénétique : ils « entreprennent l'exploitation ou plus exactement la destruction d'un canton. Ils abattent l'arbre, le décortiquent et font sécher les écorces » (11). Les Jésuites, évangélistes et soucieux de ne pas épuiser cette richesse, exigeaient de replanter, en forme de croix, 5 arbres pour un arbre abattu. Mais, après leur expulsion du Pérou en 1767, l'exploitation devint anarchique, dévastant les gisements naturels.

Si les zones de production s'épuisent, les besoins augmentent ainsi que les prix . Il faut donc, soit augmenter la récolte d'écorce en étendant et en améliorant la production (12), soit isoler le produit actif et le synthétiser.

De manière plus ou moins illégale, plusieurs puissances coloniales vont se procurer des graines, ou de précieux arbustes, pour tenter de les acclimater dans différentes régions du monde. La France essaya sans succès en Algérie, l'Angleterre en Inde et à Ceylan mais la culture du quinquina sera remplacée par celle du thé. En 1865, les Hollandais achètent des semences à C. Ledger, explorateur et négociant britannique. Ils réussissent à planter des cinchonas à Java et Sumatra et améliorent leur productivité (*C. ledgeriana*) avec, pour 10 000 pieds à l'hectare, un rendement d'environ 10 tonnes d'écorce, soit 1 tonne de quinine (13). Le quinquina est coté à Amsterdam et les Hollandais ont le quasi monopole de la production qui est régulée par le « Kina bureau ».

A Yersin introduit le quinquina en Indochine pour produire sa propre quinine (30 000 tonnes d'écorce en 1939). Il préface l'opuscule de BARAT, soulignant le «...grand intérêt économique et social à répandre en quelques autres contrées propices à la culture des Cinchonas » (14).

En 1820, les pharmaciens PJ Pelletier et JB Caventou isolent enfin l'alcaloïde actif : la quinine, qu'on peut doser et surtout produire en quantité (Première usine de fabrication à Nogent sur Marne en 1826). Ils ne font pas breveter leur procédé . Une inscription sur la stèle commémorative du boulevard Saint Germain à Paris rappelle leur générosité « par leur précieuse découverte, par leur désintéressement ils ont mérité le titre de bienfaiteurs de l'humani-

té ».

D'autres substances seront extraites, notamment la cinchonine, cinchonidine et la quinidine, puissant anti-arythmique cardiaque qui n'est plus utilisé actuellement.

La synthèse chimique de la quinine sera longue et difficile ; elle permettra la découverte, en 1856 par WH Perkin, du premier colorant synthétique : le mauve.

La synthèse partielle réalisée en 1931 par P Rabe ne sera complète qu'en 1944 grâce aux travaux de RB Woodward et WE Doering (15). Mais la synthèse stéréosélective complète n'a été réalisée que très récemment par G Storck (16) (Fig. 2).

La recherche a été stimulée par les conflits notamment la dernière guerre mondiale, car les Japonais avaient envahi les zones de production, tandis que le paludisme faisait des ravages dans la zone des combats en Afrique du Nord et en Asie du sud-est.

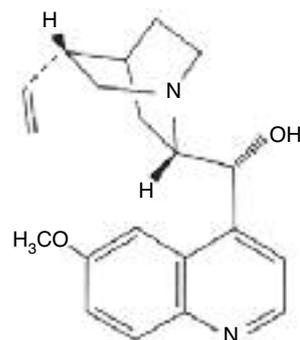


Figure 2. Structure de la quinine ($C_{20}H_{24}O_2N_2$).



Monument Pelletier et Caventou.

Histoire de la médecine

Histoire de la médecine Histoire de la médecine Histoire de la médecine Histoire de la médecine

La quinine en campagne militaire

Si le paludisme commence à reculer en Europe dès la fin du XIX^e siècle, notamment grâce à l'assèchement des marais (palus=marais), il reste par contre solidement implanté sur le continent africain.

Dès 1834, FC Maillot, médecin militaire, qui avait déjà utilisé la quinine en Corse, était affecté à l'hôpital de Bône. Il ignorait alors la cause du paludisme mais pensait que seules les fièvres intermittentes tierces ou quartes pouvaient être guéries par la quinine. A Bône où la mortalité des « fiévreux » atteignait 25%, il fit un large usage de ce médicament, avec succès, puisque la mortalité chuta à 5%. FC Maillot précisa les modalités du traitement curatif et recommanda l'utilisation de la quinine à titre prophylactique. La production de quinine en grande quantité et son utilisation avec des dosages précis allaient permettre l'exploration du continent africain et sa conquête. En 1893 l'expédition du Dahomey, actuel Bénin, est un grand succès sanitaire, les troupes ayant bien respecté les consignes. Au contraire, en 1895, l'expédition de Madagascar fut un véritable désastre car les recommandations d'hygiène et les règles de protection étaient inadaptées et surtout mal respectées : 5756 morts, 25 du fait des armes mais 5731 à cause des maladies, essentiellement le paludisme !

La quinine aujourd'hui

La quinine est toujours active dans le traitement du paludisme, à l'exception de quelques zones en Asie où circulent des souches de *Plasmodium falciparum* de sensibilité réduite. Elle est encore très largement utilisée, que ce soit par voie orale, intraveineuse ou même rectale (17). Son origine est toujours végétale car son extraction de l'écorce des quinquinas, très riche en produits actifs, est plus simple et moins onéreuse que sa synthèse.

Le dictionnaire Vidal (18) répertorie actuellement des spécialités pour traiter le paludisme mais aussi les crampes musculaires, les fissures anales, les hémorroïdes et les états de fatigue.

Si les vertus antipyrétiques et antipaludiques du quinquina puis de la quinine se sont progressivement imposées, on a aussi utilisé l'écorce à des fins paramédicales. « Tonique amer et astringent, il stimule l'appétit par l'augmentation des sécrétions salivaires et gastriques ». La poudre est employée comme topique pour les pansements de plaies atones et fétides et entre aussi dans la composition de dentifrices, antiseptiques et shampoings. On l'administre sous forme de décoction, de teinture d'extraits, de sirop et même de vin. Ainsi s'est développée

une industrie de vin de quinquina qui va opposer les producteurs de vin et d'apéritif aux pharmaciens. De très nombreux apéritifs sont encore à base de quinquina : Ambassadeur®, Byrrh®, Calisay®, Cap Corse®, Damiani®, Dubonnet®, Kina®, Lillet®, Picon®, Saint-Raphaël®... Des limonades (Schweppes tonic®) vantent leurs vertus désaltérantes et toniques (19).

On estime que 300 à 500 tonnes de quinine sont produites annuellement, dont 40 % sont utilisées par l'industrie pharmaceutique et 60 % par l'industrie alimentaire (15) !

Conclusion

A l'ère de la médecine fondée sur les preuves, il ne faut pas oublier tous ces pré-décèsseurs, inconnus ou célèbres, qui ont permis à l'humanité de traverser les siècles en affrontant avec succès des maladies dont elle ignorait l'origine. Grâce à leur don d'observation et leur bon sens, ces hommes ont su reconnaître les végétaux actifs, qui ne sont sans doute pas tous répertoriés (20, 21). Ils ont permis la découverte et l'utilisation du quinquina puis de la quinine, qui demeure un pilier de la pharmacopée antipaludique.

Références

1. Société de médecins et chirurgiens. Dictionnaire des Sciences Médicales. Vol 45 Paris: Panckoucke; 1820.
2. Lee MR. Plants against malaria. Part 1: Cinchona or the Peruvian bark. *J R Coll Physicians Edinb* 2002; 32 : 189-96.
3. Schlagenhauf P. Malaria: from prehistory to present. *Infect Dis Clin North Am* 2004; 18 : 189-205.
4. De La Fontaine J. Poème du Quinquina. La Pléiade. Gallimard ed, Lonrai, 2004.
5. Hahnemann S. Organon de l'art de guérir. : Boiron ed, Paris, 1975.
6. Hahnemann S. Traité des maladies chroniques et leur traitement homéopathique. Maisonneuve ed, 1969.
7. Charrette G. Précis d'homéopathie. La matière médicale pratique. Librairie Le François, Paris, 1949, 605 p.
8. de La Condamine CM. Voyage sur l'Amazone. La Découverte ed, St Amand Montrond, 2004.
9. Dorvault FLM. L'officine ou le répertoire général de pharmacie pratique. Librairie de la Faculté de Médecine, Paris, 1880, 1662 p.
10. Reimers M N. Les quinquinas de culture. Société d'Editions Scientifiques ed, Paris, 1900.
11. Bory P. Les chercheurs de quinquinas (des vallées de Caravaya à l'Amazone). Mame ed, Tours, 1891, 296 p.
12. Weddell HA. Histoire naturelle des quinquinas ou monographie du genre Cinchona suivie d'une description du genre Cascarilla et de quelques autres plantes de la même tribu Masson ed, Paris, 1849.
13. Witchl M, Anton R. Plantes thérapeutiques. Tec et Doc Lavoisier ed, Tournai, 2003, 689 p.
14. Barat M. Le quinquina en Indochine. Institut des Recherches Agronomiques et forestières.
15. Kaufman TS, Rúveda ET. The quest for quinine: those who won the battles and those who won the war. *Angew Chem Int Ed Engl* 2005; 44 : 854-85.
16. Seeman JI. The Woodward-Doering/Rabe-Kindler total synthesis of quinine: setting the record straight. *Angew Chem Int Ed Engl* 2007; 46 : 1378-413.
17. Barennes H, Munjakazi J, Verdier F, Clavier F, Pussard E. An open randomized clinical study of intrarectal versus infused Quinimax for the treatment of childhood cerebral malaria in Niger. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998; 92 : 437-40.
18. Vidal- Le Dictionnaire. Malesherbes: Maury; 2006.
19. Meyer CG, Marks F, May J. Gin tonic revisited. *Trop Med Int Health* 2004; 9 : 1239-40.
20. Benoit-Vical F. Ethnomedicine in malaria treatment. *Idrugs* 2005; 8 : 45-52.
21. Willcox ML, Bodeker G. Plant-based malaria control: research initiative on traditional antimalarial methods. *Parasitol Today* 2000; 16 : 220-1.