



Association des Amis du Patrimoine Médical de Marseille (A.A.P.M.M.)



Hôpital Sainte Marguerite -13274 MARSEILLE CEDEX 09
Tél. 04 91 74 51 70 et 71 - Site web : <http://patrimoinemedical.univmed.fr>

Le quinquina. Un bienfait pour l'humanité. par les Professeurs Alain Durand, Jean-Pierre Reynier et Robert Aquaron

Le Quinquina est une plante originaire du Pérou, dont la connaissance nous est parvenue au XVIIe siècle.

Les légendes

Le Pérou fut découvert en 1513 et soumis au joug espagnol vers le milieu du XVIe siècle.

Les premiers chroniqueurs de la découverte du quinquina rapportent que la Comtesse Del Cinchon, épouse du vice-roi du Pérou, aurait été guérie de fièvres par un remède secret connu des seuls Indiens.

Puis les jésuites de Lima en 1530 racontèrent que la perspicacité d'un de leurs missionnaires, essayant sur lui-même les effets de diverses plantes situées dans le Nord du Pérou, aurait découvert les effets de l'écorce de quinquina. D'ailleurs au XVIIe siècle, ce sont les jésuites qui l'importèrent en Espagne, à Rome, en France puis en Europe et en gardèrent l'exclusivité commerciale sous une forme appelée « *poudre des jésuites* ».

Enfin dernière légende, les Indiens utilisaient déjà cette écorce depuis des temps immémoriaux pour ses propriétés contre la douleur, la fièvre et l'appelaient Kina Kina ou Quina-Quina, l'écorce de l'écorce, c'est à dire l'écorce par excellence.

Où est la vérité ?

Ces légendes sont apparues opportunément pour magnifier l'action des uns ou au contraire décrédibiliser celle des autres.

La diffusion du quinquina

Les jésuites de la Généralité de Lima introduisent le quinquina en Europe en 1633. Ses vertus pour soulager les fièvres intermittentes sont rapportées dès 1639 par Jacques Chifflet, médecin de l'archiduc Léopold d'Autriche, vice-roi des Pays-Bas et de Bourgogne. Il raconte que les Espagnols l'appelaient alors Palo de Calenturas, c'est-à-dire « *Bois des fièvres* » et que l'écorce était connue sous le nom de « *China febris* ». A Bruxelles et Anvers, on la désignait plutôt sous le nom de « *Pulvis jesuiticus* » ou, plus communément encore, de « *Pulvis peruvianus ou Peruvianum febrifugum* ». A Rome, on parlait plutôt de « *Pulvis eminentissimi cardinalis de Lugo* », parce que le dit cardinal avait coutume de l'administrer aux pauvres de la ville.

Parmi ceux qui contribuèrent le plus à la diffusion du nouveau médicament en Europe, se trouve Robert Talbor (1642-1681) qui faisait l'éloge de la poudre de quinquina tout en mettant en garde ses lecteurs contre ses effets dangereux lorsqu'elle est mal administrée. Celui-ci avait travaillé comme aide-apothicaire à Cambridge, puis s'était établi dans l'Essex où il pratiqua la médecine avec un certain succès. On dispose de renseignements précis sur l'usage du quinquina par Louis XIV, guéri lui aussi de plusieurs fièvres intermittentes survenues dans les années 1680-1700. La « *querelle du quinquina* » opposa Robert Talbor, médecin anglais, à Nicolas de Blégnny, proche de Daquin, premier médecin du roi. C'est à partir de là que le quinquina va être universellement reconnu.

En 1678, Robert Talbor propose la poudre de quinquina à Louis XIV qui la lui achète et il devient son protecteur.

Pour quelles raisons Louis XIV fait-il preuve d'un grand intérêt pour cette poudre ? Officiellement pour soigner le Dauphin, mais aussi parce qu'il a rassemblé toute sa cour, les grands du royaume, les ministres, les artistes à Versailles. Or ce château est construit sur des terrains marécageux, asséchés pour la construction.

Il n'empêche que le lieu est insalubre, infecté de moustiques et propice aux fièvres tierces (tierces parce qu'au troisième jour de fièvre, il y a un pic de température qui peut être mortel).

C'est ce que plus tard on appellera l'accès palustre, terme qui vient de « *palustra* » signifiant « *marécage* » en latin. Ce n'est qu'en 1880 qu'Alphonse Laveran, médecin militaire en poste à Constantine en Algérie, mettra en évidence dans une goutte de sang d'un févreux l'hématozoaire responsable du paludisme, inoculé par un moustique, l'anophèle.

A la cour le succès est immédiat. Tous les grands du royaume veulent en disposer. Madame de Sévigné payera 50 pistoles la poudre de quinquina pour son usage personnel.

Geoffroy, l'apothicaire du roi, prépare des pilules de quinquina et pour en masquer l'extrême amertume les enrobe d'une feuille d'or (d'où l'expression « *dorer la pilule* » pour faire passer quelque chose de désagréable).

Jean de La Fontaine écrit un poème à la gloire du quinquina, du roi et de son ministre Colbert (Fig. 1)

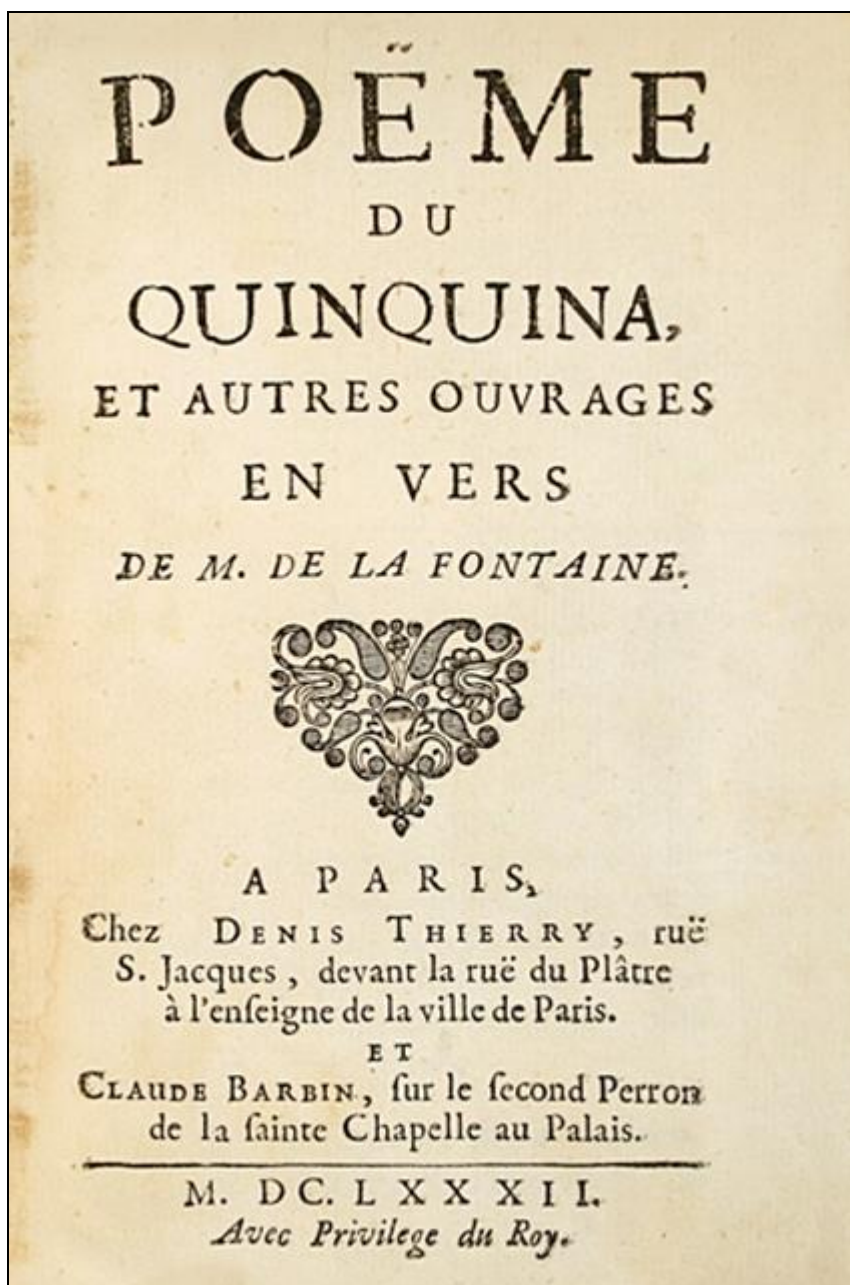


Fig 1 – Poème du quinquina de Jean de la Fontaine
(Texte original : <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k576021/f1.item>)

L'identification

Au début du XVIII^e siècle on sait que le quinquina provient de l'écorce d'un arbre du Pérou, utilisé sous forme de poudre ou après macération de l'écorce dans du vin. Mais quel est cet arbre ? La Condamine était en mission dans la région équatoriale de l'Amérique du Sud pour mesurer le méridien terrestre. Il était accompagné par le botaniste Joseph de Jussieu qui lui conseilla de ramener en France des échantillons d'écorce du Pérou en 1738. Carl Von Linné, botaniste suédois, établit en 1742 le genre *Cinchona* en l'honneur de la comtesse Del Cinchon, épouse du vice-roi du Pérou, guérie par la mystérieuse poudre des indiens.

Les *Cinchona* appartiennent à la famille des rubiacées (Fig. 2). Ce sont des arbres qui vivent isolés dans la forêt notamment dans le district de Loxa au Nord du Pérou.

Il existe quatre espèces de *Cinchona*, *C.*, en fonction de la teinte que prends la face interne de l'écorce : blanc (sans effet), gris, *C. officinalis* (peu efficace), jaune, *C. calisaya* et *ledgeriana*. et rouge, *C. succirubra* (les plus actifs). Plus tard, d'autres espèces furent créées par les botanistes avec de meilleurs rendements.



Fig 2 – Feuilles et fleurs de quinquina

La composition

On doit à François-Antoine de Fourcroy (1755-1809) les premières études chimiques sur les écorces de quinquinas. Elles furent suivies par celles de Louis-Nicolas Vauquelin (1763-1829) qui se borna à enregistrer l'action de divers réactifs chimiques sur les espèces connues (solubilité, apparition ou changement de coloration). Après les travaux du docteur Gomez, médecin de la marine royale du Portugal, sur la cinchonine, ce sont deux pharmaciens français, Joseph Pelletier (1788-1842) et Joseph Caventou (1795-1877), qui vont parvenir à isoler la quinine de l'écorce du quinquina (Fig. 3). Alors que le docteur Gomez avait travaillé sur des écorces de quinquina gris et obtenu un composé non-fébrifuge,

Joseph Pelletier et Joseph Caventou vont, eux, mener leurs expériences sur des échantillons de quinquina jaune. C'est ainsi qu'ils vont isoler, en 1820, une base cristallisée qu'ils vont tout d'abord nommer Bertholine (en l'honneur du chimiste Berthollet), puis quinine.



Fig 3 – Statue de Joseph Pelletier et de Joseph Caventou
Boulevard Saint Germain à Paris

L'analyse chimique des quinquinas par MM. Pelletier et Caventou fera l'objet d'un rapport présenté à l'Académie des Sciences, le 11 septembre 1820. Il sera publié dès février 1821 dans le Journal de pharmacie et des sciences accessoires.

Ces travaux ouvriront la voie à l'isolement des trois autres alcaloïdes isolés des quinquinas : quinidine, cinchonine, cinchonidine. Il faudra attendre plus d'un siècle (1944) pour que la première synthèse totale de la quinine soit réalisée par Robert B. Woodward et William Von Eggers Doering.

Action pharmacologique

La quinine a été le premier médicament efficace contre le paludisme. Cette maladie, responsable de près d'un million de morts par an, est due à un parasite unicellulaire du genre Plasmodium, transmis à l'homme par des piqûres de moustiques infectés du genre anophèle. Le moustique injecte le plasmodium qui gagne d'abord le foie (cycle hépatique) et s'y développe, puis libère dans la circulation sanguine des mérozoïtes qui vont s'installer dans les globules rouges (cycle érythrocytaire).

La quinine est active seulement contre les formes intra-érythrocytaires.

Cependant, elle est toxique pour le système nerveux, on a donc cherché à synthétiser des analogues n'ayant pas ce défaut :

- La chloroquine, commercialisée en 1946 en France sous le nom de Nivaquine, n'est pas efficace sur tous les plasmodiums dont il existe 3 espèces principales : vivax, malariae et falciparum.
- La méfloquine (Lariam), plus efficace mais aussi plus toxique.

Le développement

Mais en attendant, la recherche de quinquina bat son plein. En effet, les grandes puissances européennes se bâtissent un empire colonial, les troupes envoyées Outre-mer doivent rester en bonne santé et la quinine devient indispensable.

Compte tenu des difficultés de s'approvisionner de manière satisfaisante en Amérique du Sud (sous domination espagnole, mais avec de nombreuses révolutions), la culture du quinquina va se développer en Inde et à Ceylan, actuel Sri Lanka, pour les anglais, en Indonésie pour les Hollandais en particulier à Java qui fournissent les quatre cinquièmes de la production mondiale et en Indochine pour les Français. Alexandre Yersin (1863-1943) quitte l'institut Pasteur en 1892 pour Nha-Trang, un petit port situé sur la mer de Chine en Annam. Il devient planteur de quinquina (fig. 4). Après quelques essais d'acclimatation, il crée une station de 5 000 hectares à une altitude de 1 000 mètres avec comme espèces cultivées : *C. succirubra*, *C. ledgeriana* et un hybride de Java, dit Malabar. En 1936 la récolte s'élève à 30 tonnes d'écorces avec un taux de quinine de 74g/kg.



Fig 4 – Yersin devant sa pépinière de quinquina près de Nha-Trang, Annam, 1892

L'acclimatation du quinquina en Afrique se fera au début du XXe siècle par les Allemands au Tanganyka, ex-Afrique orientale allemande et par les Français au Cameroun. C'est Yersin qui envoie des graines de *C. ledgeriana* au Cameroun. Une plantation est créée en 1935 à Dschang, dans le pays Bamiléké à une altitude de 1 000 mètres.

Comment administrer la quinine aux troupes coloniales et aux résidents européens dans les colonies ? Chez les Anglais la quinine est un composant aromatique de l'eau tonique (tonic water). Suivant la tradition, le goût amer de la quinine utilisée contre le paludisme incita les coloniaux britanniques en Inde à la mélanger avec du gin, créant ainsi le cocktail « *gin tonic* ».

Cependant, le gin tonic actuel est très différent de la boisson de cette époque, notamment parce que la dose de quinine employée n'est désormais qu'environ le quart de ce qu'elle était. Aux Etats-Unis, la dose maximale autorisée est de 83 mg/l dans le gin tonic.

Dans les colonies françaises et particulièrement pendant la campagne d'Algérie en 1830, le quinquina vit s'accroître sa renommée. Sous le climat épuisant, pour lutter contre la malaria (mot italien signifiant « *mauvais air* »), autre nom du paludisme, seules les distributions de quinquina mêlé au vin, rendirent la santé aux troupes et aux premiers colons.

Gaétan Picon (1809-1882) passe son enfance à Marseille et dans sa région, Toulon, Aix-en-Provence. Engagé en Algérie il attrape la fièvre tierce. Il élabore alors une recette originale appelée « *Amer Africain* », en incorporant de la gentiane et des zestes d'orange au quinquina. Il ouvre une première distillerie en 1837 à Philippeville en Algérie, puis une usine à Marseille en 1872. L'apéritif est alors rebaptisé l'Amer Picon.

Joseph Dubonnet (1818-1871), pharmacien de son état, inventa le « *Vin Tonique au Quinquina* ». Il résulte de la macération des écorces de quinquina dans des barriques de vieux vins de liqueur. Il s'exporte dans le monde entier et il est resté célèbre par son slogan publicitaire « *Dubo, Dubon, Dubonnet* ». La formule est entourée d'un secret bien gardé. Parmi les ingrédients figurent le quinquina, la cannelle, des zestes d'oranges amères, des grains verts de café et de la camomille. Le vieillissement a lieu en fûts de chêne durant deux à trois ans.

La même année, 1846, Alphonse Juppet crée le Saint Raphaël, emblématique concurrent du Dubonnet, qui devrait son nom aux prières que son créateur adressa au saint afin qu'il l'aide à trouver la bonne recette pour masquer le goût amer du quinquina.

Puis une multitude de marques, plusieurs centaines, apparaissent dans le sillage des trois précurseurs, comme Byrrh, Ambassadeur, Bonal, de nombreux Cap Corse, le Quina du château d'If.

Ces vins aromatisés, rouges ou blancs, se consomment secs au début, puis additionnés de glaçons et de zeste de citron et parfois d'eau de seltz ou de limonade.

En pharmacie, on trouve la célèbre Quintonine : la quintonine a été inventée en 1910 par Eugène Cayron, pharmacien à Chateauroux. C'est un sirop résultant du mélange de quatre teintures : quinquina, oranges amères, kola, cannelle et d'extrait de gentiane et de quassia de la Jamaïque avec du sucre et 5% d'éthanol. C'est un stimulant et fortifiant, très utilisé pendant la guerre de 1914-1918 et après, connu également par le slogan publicitaire « *la quintonine donne bonne mine* ». Il figurait encore dans le « Vidal » de 1998 ! Après la seconde guerre mondiale, progressivement le mot quinquina disparaît des étiquettes.

Aujourd'hui le paludisme reste un gros fléau surtout en Afrique et la quinine injectable est toujours le médicament essentiel du traitement de l'accès palustre (Quinimax[®]) (Fig. 5).

Le quinquina sous forme de poudre d'extrait est toujours utilisé comme amer dans de nombreux apéritifs, un peu passés de mode, mais qui conservent encore des amateurs.

En revanche, le quinquina n'est pratiquement plus utilisé de nos jours pour ses propriétés pharmacologiques en dehors de l'homéopathie sous forme de teinture mère.



Fig 5 – Ampoules injectables de Quinimax