



**HAL**  
open science

# Histoire des remèdes contre le paludisme : du Cinchona à l'Artemisia annua

Arthur Blache

► **To cite this version:**

Arthur Blache. Histoire des remèdes contre le paludisme : du Cinchona à l'Artemisia annua. Sciences pharmaceutiques. 2023. hal-04517025

**HAL Id: hal-04517025**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04517025>**

Submitted on 22 Mar 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES  
UNIVERSITAIRES**

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact bibliothèque : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)  
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE



FACULTÉ  
DE PHARMACIE

UNIVERSITE DE LORRAINE  
2023

---

FACULTE DE PHARMACIE

**T H E S E**

Présentée et soutenue publiquement

Le 12/01/2023, sur un sujet dédié à :

**HISTOIRE DES REMEDES CONTRE LE PALUDISME :  
DU CINCHONA A L'ARTEMISIA ANNUA.**

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par Arthur BLACHE

né le 12/11/1995

**Membres du Jury**

Président : Mme. Dominique LAURAIN-MATTAR

Professeur des Universités

Juges : Mme Rosella SPINA.  
Mme Aurélie MAIGUY  
M. Aurélien MARTIN

Maître de Conférences  
Pharmacienne Hospitalière  
Pharmacien

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**  
**Année universitaire 2022-2023**

**DOYEN**

Raphaël DUVAL

**Vice-Doyen**

Julien PERRIN

**Directrice des études**

Marie SOCHA

**Conseil de la Pédagogie**

Président, Luc FERRARI

Vice-Présidence - vacant

**Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier**

Présidente, Béatrice DEMORE

**Commission Prospective Facultaire**

Président, Igor CLAROT

Vice-Président, Raphaël DUVAL

**Commission de la Recherche**

Présidente, Caroline GAUCHER

**Chargés de Mission**

**Communication**

Aline BONTEMPS

**Innovation pédagogique**

Alexandrine LAMBERT

**Référente ADE**

Virginie PICHON

**Référente dotation sur projet (DSP)**

Marie-Paule SAUDER

**Référent vie associative**

Arnaud PALLOTTA

**Responsabilités**

**Filière Officine**

Caroline PERRIN-SARRADO

**Filière Industrie**

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Filière Hôpital**

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

**Pharma Plus ENSIC**

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Pharma Plus ENSAIA**

Xavier BELLANGER

**Pharma Plus ENSGSI**

Igor CLAROT

**Cellule de Formation Continue et Individuelle**

Luc FERRARI

**Commission d'agrément des maîtres de stage**

François DUPUIS

**ERASMUS**

Mihayl VARBANOV

**DOYENS HONORAIRES**

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Pierre LEROY

Philippe MAINCENT

Claude VIGNERON

Patrick MENU

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Jean-Claude BLOCK

Pierre DIXNEUF

Chantal FINANCE

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Emmanuelle BENOIT

François BONNEAUX

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Patrick MENU  
Alain NICOLAS  
Janine SCHWARTZBROD  
Louis SCHWARTZBROD

Bernard DANGIEN  
Dominique DECOLIN  
Marie-Claude FUZELLIER  
Françoise HINZELIN  
Marie-Hélène LIVERTOUX  
Bernard MIGNOT  
Blandine MOREAU  
Dominique NOTTER  
Francine PAULUS  
Christine PERDICAKIS  
Marie-France POCHON  
Anne ROVEL  
Gabriel TROCKLE  
Maria WELLMAN-ROUSSEAU  
Colette ZINUTTI

### **ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE  
Annie PAVIS

### **ENSEIGNANTS**

Section CNU

\*

Discipline d'enseignement

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Hématologie, Biologie cellulaire</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Caroline GAUCHER <sup>H</sup>	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

### **MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Pauline GILSON	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Caroline LAROYE	82	<i>Biothérapie</i>
Julien PERRIN <sup>H</sup>	82	<i>Hématologie biologique</i>
Loïc REPPPEL	82	<i>Biothérapie</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

## **MAITRES DE CONFÉRENCES**

Xavier BELLANGER <sup>H</sup>	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Isabelle BERTRAND <sup>H</sup>	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN <sup>H</sup>	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Cédric BOURA <sup>H</sup>	86	<i>Physiologie</i>
Sandrine CAPIZZI	87	<i>Parasitologie</i>
Antoine CAROF	85	<i>Informatique</i>
Frédérique CHANGEY	87	<i>Microbiologie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Natacha DREUMONT <sup>H</sup>	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY <sup>H</sup>	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS <sup>H</sup>	86	<i>Pharmacologie</i>
Reine EL OMAR	86	<i>Physiologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Stéphane GIBAUD <sup>H</sup>	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Jérémie GOUYON	85	<i>Chimie analytique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT <sup>H</sup>	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD <sup>H</sup>	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Balbine MAILLOU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Christophe MERLIN <sup>H</sup>	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER <sup>H</sup>	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Arnaud PALLOTTA	85	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Marianne PARENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL <sup>H</sup>	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Franceline REYNAUD	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER <sup>H</sup>	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT <sup>H</sup>	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU <sup>H</sup>	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>

## **PROFESSEUR ASSOCIE**

Julien GRAVOULET	86	<i>Pharmacie clinique</i>
------------------	----	---------------------------

## **PROFESSEUR AGREGE**

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

<sup>H</sup> *Maître de conférences titulaire HDR*

\* *Disciplines du Conseil National des Universités :*

*80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

*81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

*82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

*85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

*86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

*87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

*11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes*

# SERMENT DE GALIEN

**En** présence des Maitres 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.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,  
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES,  
CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME  
PROPRES A LEUR AUTEUR ».

# Remerciements

A ma Présidente de Jury.

Mme Dominique LAURAIN-MATTAR, Professeur des Universités en Pharmacognosie.

Merci de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse.

Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mes remerciements les plus sincères.

A ma Directrice de Thèse.

Mme Rosella SPINA, Maître de Conférences en Pharmacognosie.

Merci de m'avoir accompagné tout au long de la réalisation de cette thèse, pour vos conseils avisés ainsi que votre soutien.

Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mes remerciements les plus sincères.

A mes juges.

Mme Aurélie MAIGUY, Docteur en Pharmacie. Pharmacienne Hospitalière.

Merci de me faire l'honneur d'être présente dans mon jury, en acceptant d'évaluer mon travail.

Travailler avec toi lors de mon stage hospitalier de 5<sup>ème</sup> année m'a apporté autant de connaissances que de chaleur humaine.

Puisses-tu trouver ici l'expression de mes remerciements les plus sincères et de ma profonde amitié.

M. Aurélien MARTIN, Docteur en Pharmacie.

Merci de me faire l'honneur d'être membre de mon jury, en acceptant d'évaluer mon travail.

Veillez trouver ici l'expression de mes remerciements les plus sincères.

A mes parents qui m'ont toujours aidé et soutenu dans mes études.

Merci pour votre accompagnement tout au long de mes études et pour la confiance que vous m'avez toujours accordée.

A mes grands-parents pour leur profonde affection et gentillesse.

# Histoire des remèdes contre le paludisme : du *Cinchona* à *l'Artemisia annua*.

## Table des matières.

<b>Introduction.....</b>	<b>1</b>
Histoire du Paludisme ou Malaria.....	2
1. Charles Louis Alphonse Laveran (1845-1922) : découverte du Plasmodium falciparum. ...	3
2. Cycle de vie du plasmodium. ....	3
<b>Partie 1 : Histoire du Quinquina. ....</b>	<b>5</b>
<b>I. Indiens du Pérou et le Quinquina.....</b>	<b>5</b>
1. Découverte des Indes méridionales : XV <sup>e</sup> siècle. ....	5
2. L'arbre Quinquina. ....	6
3. Légendes et vérités de la découverte du Quinquina.....	6
3.1. Légende Comtesse de Chinchón : 1628.....	6
3.2. Légende du lac.....	8
3.3. La vérité des Jésuites.....	8
4. Agostino Salombrini (1564-1642).....	9
5. Confusions historiques : Une écorce rougeâtre et amère, un arbre inconnu. ....	10
5.1. Sebastiano Bado. 1653 : Premier traité sur le Quinquina. ....	11
5.2. Publications de La Calancha en 1638 et Bernabé Cobo en 1653. ....	12
<b>II. Destinée en Europe. ....</b>	<b>13</b>
1. Utilisation des pharmacopées indiennes dans le monde occidental. ....	13
2. Introduction du Quinquina en Italie.....	13
Cardinal Juan de Lugo (1583-1660). ....	13
3. Introduction du Quinquina à la Cour de France.....	15
3.1. Robert Talbor (1642-1681). ....	16
3.1.1. Carrière en Angleterre.....	16
3.1.2. Talbor à la Cour de France. ....	17
3.1.3. Guérison du Grand Dauphin Louis de France. ....	18
3.1.4. Recette de Talbor. ....	21
3.2. La guérison de Louis XIV : 1686.....	22
<b>III. Expéditions au Nouveau Monde au XVIII<sup>e</sup> siècle. ....</b>	<b>24</b>
1. Expédition française de l'Académie des Sciences de 1735 à 1743 : La Condamine. Jussieu. ....	24
1.1. Escale en Martinique et St Domingue.....	24
1.2. Explorations dans la région de Quito. ....	25
1.3. Exploration région de Loja.....	25
1.4. Publications de Jussieu. ....	25

2. Expéditions Espagnoles.....	27
2.1. L'Expédition botanique au Pérou et Chili (1777-1788) : Ruíz, Pavón et Dombey.....	28
2.1.1. Expédition Ruíz. Pavón. Dombey.....	29
2.1.2. Publications de Pavón et Ruiz.....	30
2.2. L'Expédition en Nouvelle Grenade (1783-1816.) : Mutis.....	31
2.2.1. Arrivée de Mutis en Nouvelle Grenade.....	32
2.2.2. Correspondances entre Mutis et Linné.....	33
2.2.3. Expédition de 1783. ....	35
2.2.3.1. Déroulé de l'Expédition.....	35
2.2.3.2. Collaboration de Matiz.....	36
2.3. L'Expédition en Nouvelle Espagne (1787-1803) : Martin Sessé y Lacasta. ....	37
<b>IV. Commerce du Quinquina au XVIII<sup>e</sup> siècle entre l'Amérique du Sud et l'Europe jusqu'à la dissolution de la Compagnie de Jésus en 1773. ....</b>	<b>39</b>
1. Acceptation des bienfaits. ....	39
2. Le champ d'application du remède. ....	40
<b>V. De l'ère du Quinquina à la quinine.....</b>	<b>41</b>
1. Pelletier et Caventou : extraction de la quinine et de la cinchonine en 1820. ....	41
2. Quinquina jaune : <i>Cinchona ledgeriana</i> . ....	42
3. Augustin-Pierre Delondre (1790-1865) : Découverte de la quinidine, alcaloïde du Quinquina jaune en 1833.....	43
4. William Henry Perkin (1838-1907) : tentative de synthèse de la quinine et découverte de la mauvéine. ....	44
<b>VI. La quinine aux Etats Unis : John S. Sappington (1776-1856). ....</b>	<b>45</b>
1. Industrie pharmaceutique à Philadelphie au XIX <sup>e</sup> siècle. ....	46
2. La pilule miracle de Sappington. ....	47
3. Diffusion du remède à travers les Etats Unis.....	48
<b>VII. Le transfert du Quinquina : des Andes aux Indes Orientales. ....</b>	<b>50</b>
<b>VIII. Le Quinquina en Algérie : François Maillot.....</b>	<b>51</b>
<b>IX. La quinine. XX<sup>e</sup> siècle. ....</b>	<b>52</b>
<b>I. Le <i>Cinchona</i> Program des USA : 1940-1945. ....</b>	<b>52</b>
1. La guerre et les besoins en matières premières des USA.....	52
2. La quête du Quinquina dans les Andes.....	53
3. Récolte et vente du <i>Cinchona</i> . ....	54
4. Pépinières, plantations et usines d'alcaloïdes. ....	55
5. La fin du programme <i>Cinchona</i> . ....	56
<b>II. Culture du Quinquina au XX<sup>e</sup> siècle.....</b>	<b>57</b>
1. Culture au Congo.....	58
2. Culture en Asie : Java.....	60
<b>III. Antipaludéens de synthèse. ....</b>	<b>61</b>

1. Bleu de Méthylène : chlorure de méthylthionium. ....	61
2. Synthèse de la quinine.....	62
2.1. La revendication de Rabe et Kindler. ....	62
2.2. Synthèse de la quinine par Woodward et Doering. ....	62
2.3. Milan Uskokovic (1924-2015). ....	63
2.4. Synthèse par Stork. ....	64
3. Etude des différents antipaludiques. ....	65
3.1. Alcaloïdes du Quinquina.....	65
3.2. Amino-8 quinoléines : Pamaquine (Plasmoquine), Rhodoquine. ....	66
3.3. Amino-9 acridines : Mépacrine. ....	67
3.4. Amino-4 quinoléines : Résochine. Sontochine.....	68
3.4.1. Résochine.....	68
3.4.2. Tests en Afrique du Nord. ....	69
4. Années après-guerre. ....	71
5. Médicaments actuels dérivés du Quinquina. ....	71
<b>IV. Les boissons à base de Quinquina. ....</b>	<b>72</b>
1. La consommation des Quinquinas en apéritifs XIX <sup>e</sup> et XX <sup>e</sup> siècle.....	72
1.1. Le vermouth. ....	72
1.2. Saint Raphaël 1830 : Le breuvage du pharmacien Adhémar Juppet. ....	72
1.3. Dubonnet : 1846.....	74
1.4. Byrrh : Frères Violet 1873.....	75
1.5. Quintonine : 1910.....	76
2. Sodas à base de quinine : Schweppes. ....	78
<b>Partie 2. L'Artemisia annua.....</b>	<b>81</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>81</b>
<b>I. Pharmacopée chinoise de l'Antiquité à nos jours.....</b>	<b>81</b>
1. Médecine Chinoise. ....	81
2. <i>Artemisia annua</i> . ....	83
3. Chronologie des textes fondateurs de la médecine chinoise de l'Antiquité à nos jours. ...	83
<b>II. Utilisation de l'Artemisia annua dans la pharmacopée traditionnelle. ....</b>	<b>86</b>
<b>III. Histoire de l'Artemisia annua. ....</b>	<b>86</b>
1. Description botanique de la plante. ....	86
2. Habitat. ....	87
3. Conditions géographiques et climatiques.....	88
4. Culture. ....	88
4.1. Préparation de la terre pour les semis par une stérilisation préalable. ....	89
4.2. Semis. ....	89
4.3. Repiquage.....	90

4.4. Besoins en eau.....	90
4.5. Récolte.....	90
4.6. Séchage.....	91
4.7. Production de graines.....	91
4.8. Bouturage.....	91
5. Phytochimie de l' <i>Artemisia annua</i> .....	91
5.1. Les principaux composants chimiques de l' <i>Artemisia annua</i> .....	91
5.2. Structure chimique de l'Artémisinine.....	92
6. Domaines d'utilisations de l' <i>Artemisia annua</i> .....	93
6.1. Utilisations thérapeutiques.....	93
6.2. Utilisations culinaires.....	93
6.3. Utilisation cosmétique.....	93
<b>IV. Chine années 1970 : Tú Yōuyōu.....</b>	<b>94</b>
<b>V. Bionexx à Madagascar.....</b>	<b>97</b>
<b>VI. East African Botanicals au Kenya, Ouganda et Tanzanie.....</b>	<b>98</b>
<b>VII. Traitements prophylactiques en Afrique.....</b>	<b>99</b>
1. L'Artavol : traitement préventif en Ouganda.....	99
2. Désapprobation du gouvernement ougandais en 2020.....	100
<b>VIII. Thérapies ACT : Artemisinin-based combination therapy (Thérapie combinée à base d'artémisinine).....</b>	<b>101</b>
1. Recommandations OMS.....	101
2. Combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA).....	101
3. Avis contradictoires.....	101
4. OMS : Intégrer la médecine traditionnelle.....	102
<b>IX. Développement récent en Afrique de la culture de l'<i>Artemisia annua</i>.....</b>	<b>103</b>
1. Maisons de l' <i>Artemisia</i> .....	103
2. Etudes cliniques en République Démocratique du Congo.....	104
<b>X. Prévention et traitement actuels du paludisme.....</b>	<b>105</b>
1. Etat des lieux du paludisme en 2015.....	105
2. Progrès pour éradication du paludisme.....	105
3. Inquiétudes pour l'avenir.....	106
4. Prophylaxie.....	107
5. Traitements curatifs.....	107
<b>Conclusion.....</b>	<b>108</b>

## Table des Illustrations.

Figure 1 : Comte de Chinchón.....	7
Figure 2: Comtesse de Chinchón, malade. ....	8
Figure 3: Anastasis Corticis Peruviae de Sebastiano Bado (17). ....	12
Figure 4: Cardinal Juan de Lugo. ....	15
Figure 5: Le remède Anglois pour la guérison des Fièvres. (28) .....	19
Figure 6: De la guérison des Fièvres par le Quinquina de François de Monginot. (21) .....	20
Figure 7: Description de l'arbre à quinquina de Joseph de Jussieu. (36) .....	26
Figure 8: Joseph de Jussieu.....	27
Figure 9: Jean Louis de Morainville .....	27
Figure 10: Carte des Colonies d'Amérique Latine au XVIII <sup>e</sup> siècle. (39).....	28
Figure 11: Flora Peruviana et Chilensis de Ruiz et Pavon. (48) .....	31
Figure 12: Rio Magdalena. (51).....	32
Figure 13: Cinchona Cordifolia. Quinologie de Mutis. Planche XX. (58).....	37
Figure 14: Quinine. C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> . (62) .....	41
Figure 15: Cinchonine. C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O. (63).....	41
Figure 16: Quinologie des Quinquinas de A. Delondre. (67) .....	43
Figure 17: Mauvéine C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> N <sub>4</sub> Cl. (69) .....	44
Figure 18: John S. Sappington. (72).....	45
Figure 19: Usine Rosengarten & Sons. Philadelphie. (73) .....	46
Figure 20: Sappington's Anti-Fever Pills Box. (72) .....	49
Figure 21: Theory and Treatment of Fevers by Dr. John Sappington. (76) .....	49
Figure 22: Carte des Colonies Africaines. (84).....	59
Figure 23: L'Insulinde au XIX <sup>e</sup> siècle . Indes Néerlandaises et Empire Britannique. (85) .....	60
Figure 24: Structure chimique Quinine. (88).....	62
Figure 25: William von Eggers Doering .....	63
Figure 26: Robert Burns Woodward .....	63
Figure 27: Milan Uskokovic (1924-2015). (94).....	64
Figure 28: Gilbert Stork (1921-2017). (96).....	65
Figure 29: Structure chimique Pamaquine. (99) .....	66
Figure 30: Structure chimique Mépacrine. (99).....	68
Figure 31: Structure chimique Chloroquine. (99).....	70
Figure 32 : Structure chimique Amodiaquine. (99). ....	71
Figure 33 : Quinquina St Raphaël. (105).....	73
Figure 34 : Montgolfière St Raphaël. Exposition Universelle 1900. (105).....	73
Figure 35: Affiche 1896 : Quinquina Dubonnet de Jules Chéret.(1836-1932). (109)...	74
Figure 36: Affiche vers 1900.....	74
Figure 37: Dubonnet. Boulevard Poniatowski Paris. Années 1930. Fonds Combier du musée Niépce de Chalons sur Saône. (111).....	75
Figure 38: Concours d'affiches Byrrh 1906 attribué à Laurent Desrousseaux. (114) ..	76
Figure 39: Graman Quassi (1692-1787). (115).....	77
Figure 40: Affiche Quintonine. (118).....	78
Figure 41: Bouteille ovoïde Schweppe XIX <sup>e</sup> siècle. (119).....	79
Figure 42: Technique traditionnelle Banshō myōhōshū (1853). (125) .....	82
Figure 43: Wen Bing Tiao Bian. (134) .....	85

<i>Figure 44: Artemisia annua. (135)</i> .....	87
<i>Figure 45: Cultures d'Artemisia annua avant les années 2000.</i> .....	88
<i>Figure 46: Structure chimique Artémisinine. (141)</i> .....	93
<i>Figure 47: Province de Hainan. Chine. (143)</i> .....	94
<i>Figure 48: Stockholm 10 décembre 2015. Remise du Prix Nobel de Physiologie. (146)</i> .....	96
<i>Figure 49: Boîte d'Artavol. (159)</i> .....	100

## Introduction.

Depuis l'Antiquité, sur toute la planète les civilisations ont su tirer parti de la nature, par l'observation et l'étude de la flore les entourant.

Sous toutes les latitudes, elles ont su exploiter les écosystèmes dans lesquels elles vivaient, d'un environnement extrême tels que les hauts plateaux arides montagneux jusqu'aux forêts tropicales denses et humides, ou sous un climat plus tempéré.

Grâce à cette communion avec la Nature, ils ont découvert ses bienfaits : les propriétés thérapeutiques des plantes pour se soigner dans ce milieu naturel parfois hostile.

Au fil des siècles, les peuples créèrent ainsi les pharmacopées traditionnelles, par l'accumulation et la transmission de ces savoirs, d'abord de manière orale, puis dans des traités médicaux.

En Europe, les voyages d'exploration à la découverte du Nouveau Monde se succédèrent du XVI<sup>e</sup> au XVIII<sup>e</sup> siècle.

Ces expéditions conquérantes permirent à des médecins et botanistes, la découverte de la flore médicinale des civilisations Indiennes, inconnues jusqu'alors dans la vieille Europe.

La communion des peuples d'Amérique Latine avec la terre nourricière la *Pacha Mama* existe toujours de nos jours au Pérou, en région agricole comme en région citadine.

*Pacha* est un terme de la langue quechua signifiant L'Univers ou la Terre et *Mama* La Mère.

La *Pacha Mama* est l'incarnation de la relation de l'homme à la Terre et la Vie.

Elle est considérée comme un être vivant, à l'origine de tous les animaux, végétaux et minéraux.

En ville, pour tout nouveau projet professionnel, une nouvelle construction et en zone rurale, pour toute nouvelle saison agricole, une incantation à la *Pacha Mama* est prononcée.

Les échanges sur les remèdes avec des plantes inconnues, entre les guérisseurs Indiens et les scientifiques d'Europe, bouleversa la pratique de la médecine en Occident.

Le vieux continent était ravagé par les fièvres palustres et un remède venu du Nouveau Monde allait permettre la guérison des peuples : le Quinquina.

## Histoire du Paludisme ou Malaria.

Le paludisme est une maladie infectieuse à transmission vectorielle causée par des parasites Plasmodia, dont *Plasmodium falciparum* est le plus contagieux et mortel.

*Plasmodium falciparum* infecte plus de 500 millions de personnes chaque année, causant la mort de plus de 1,2 million de personnes et cause d'énormes pertes économiques dans les pays atteints par ce fléau épidémique.

La majorité des décès concerne la population des enfants de moins de cinq ans.

Le paludisme existe depuis l'aube de l'humanité.

Dès l'Antiquité, des textes chinois, indiens, grecs, mentionnent les fièvres périodiques, évoquant le paludisme.

Des manuscrits anciens mentionnent des fièvres périodiques accompagnées de symptômes tels que des frissons, transpiration, caractéristiques du paludisme.

Le « *Huang Ti Nei Ching Su Wen* », « 黄帝内经 » ou « *Classique de médecine interne de l'Empereur Jaune* », est le plus ancien ouvrage de médecine traditionnelle chinoise, dont les premiers fondements remontent à 2700 ans avant notre ère.

Les écrits des sources anciennes au II<sup>e</sup> siècle avant J.-C. décrivent les symptômes du paludisme.

Le traité médical « *Pu Ji Fang* », « 普濟方 » : « *Prescriptions pour le soulagement universel* », l'un des textes de prescription médicale les plus anciens, publié en 1406, contient des chapitres sur le paludisme.

Dans la mythologie chinoise, le paludisme est décrit sous la forme de trois démons : le premier tient un marteau, le second un seau d'eau froide, pendant que le troisième entretient un four brûlant. Ces trois démons sont une narration des symptômes de l'affection : céphalées, frissons et fièvres.

Dans l'Antiquité, les Égyptiens avaient noté que les fièvres se propageaient durant la période annuelle de décrue du Nil, découvrant les limons du fleuve. Les médecins vont établir une classification des fièvres, selon les rythmes de leur apparition et manifestation.

Après le premier accès de fièvre, suivi d'une période d'apyrexie, ses accès revenaient le plus souvent tous les trois ou quatre jours : fièvres tierce et quarte.

Sur les frontons des monuments de l'Égypte Antique, les hiéroglyphes racontent l'histoire des maladies associant fièvre, frissons et augmentation du volume de la rate.  
(1)

Le philosophe et médecin grec, Hippocrate (460-370 avant J.-C.), considéré comme « *le Père de la médecine* », a décrit diverses fièvres, mais la fièvre était alors considérée comme un symptôme et non l'origine d'une maladie.

Hippocrate, puis le pharmacien Galien, (201-129 avant J.-C.) ont établi le lien entre les eaux stagnantes des marais et la propagation de la maladie.

Galien a attribué les fièvres aux miasmes des marais (le mauvais air).(2)

L'étymologie des dénominations de la maladie a deux sources : paludisme vient du vieux français palud, lui-même dérivé du latin « *palus* » signifiant marais.

La dénomination malaria vient de l'italien qui signifie mauvais air, faisant référence aux miasmes et est rentré dans le vocabulaire anglo-saxon. (3)

Cette appellation a été donnée à la maladie car il existe une grande concentration de moustiques dans les zones marécageuses. (4)

La maladie est due au *Plasmodium*, un parasite véhiculé par les moustiques anophèles qui peuplent les marais.

Ses symptômes sont des fièvres intermittentes, qui peuvent conduire à la mort.

### **1. Charles Louis Alphonse Laveran (1845-1922) : découverte du Plasmodium falciparum.**

Charles Louis Alphonse Laveran, un médecin militaire français découvre en 1880, le parasite responsable du paludisme : *Plasmodium falciparum*.

Après avoir examiné le sang de personnes infectées par le paludisme, Alphonse Laveran démontre que le paludisme est causé par un protozoaire de la famille des Plasmodium, qui attaque les globules rouges.

Celui-ci est responsable de la « fièvre tierce maligne » qui a une périodicité de recrudescences fébriles tous les trois jours.

Pour la première fois est mis en évidence que les protozoaires pouvaient être la cause de maladies.

Il entre à l'institut Pasteur et reçoit en 1907 le prix Nobel de physiologie pour ses travaux sur le rôle du protozoaire dans la cause des maladies palustres.

### **2. Cycle de vie du plasmodium.**

Il existe trois espèces de plasmodium : le *Plasmodium falciparum*, le *Plasmodium vivax* et le *Plasmodium malarix*.

Si l'être humain se fait piquer par l'Anophèle (espèce de moustique) infecté par l'hématozoaire *Plasmodium*, celui-ci va inoculer le parasite via sa salive empoisonnée.

Au moment de l'inoculation, le parasite est à l'état de sporozoïte (petite cellule allongée). Le plasmodium vit exclusivement dans le sang et sa présence est limitée aux vaisseaux sanguins chez l'homme.

Les sporozoïtes, nichés dans les petites veines de la peau se dispersent dans le sang, vont se fixer aux hématies, les transpercer et s'établir à l'intérieur.

Le parasite va grandir et pour assurer sa croissance, il va alors digérer l'hémoglobine du globule rouge. La digestion de l'hémoglobine donne un pigment noirâtre, l'hémozoïne. A cette phase de croissance, le parasite perd sa mobilité.

Cette matière noirâtre qui est un dérivé de la substance ferrugineuse du sang est l'un des marqueurs du paludisme.

Ce cycle complet aura duré soixante-douze heures. A ce stade de croissance, le Plasmodium se segmente en un certain nombre de tranches. Chacune de ces tranches se sépare des autres et forme un nouvel organisme indépendant.

L'hématie hôte, réduite à une simple coque, éclate et libère dans le sang les nouveaux parasites.

Cet éclatement libère également l'hémozoïne, qui sera captée par les globules blancs ou les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins.

Chaque exemplaire de *Plasmodium* nouvellement créé va ainsi se fixer à une nouvelle hématie, et le cycle va recommencer.

En conséquence, tous les trois jours, le cycle du *Plasmodium* se répète.

Les organes richement vascularisés : le foie, la rate, le rein, prennent cette coloration noirâtre qui, à l'autopsie, est le signe révélateur du paludisme.

C'est au XVII<sup>e</sup> siècle, qu'un médecin clinicien italien, Giovanni Lancisi (1654-1720), découvrit le lien entre ce noircissement des organes et la fièvre paludéenne.

Chaque globule rouge parasité est condamné à une destruction plus ou moins rapide.

Dans les cas graves, il y a un globule rouge attaqué pour cent globules sains.

Dans les cas extrêmes, la proportion peut s'élever à un pour dix, voire un pour trois.

L'anémie peut être l'une des conséquences fatales de l'infection palustre, plus ou moins grave selon le nombre de globules atteints.

Le parasite entrant dans le sang provoque donc des accès fébriles immédiats.

Camillo Golgi (1843-1929), médecin italien, comprit, après avoir étudié le cycle de vie du *Plasmodium falciparum*, que la périodicité de pullulation du parasite était responsable des fièvres intermittentes. (5)

## Partie 1 : Histoire du Quinquina.

Le Quinquina (*Cinchona*) est un arbuste à feuillage persistant de la famille des Rubiacées.

En 1998, une étude a conclu qu'il existe dans la littérature scientifique 330 noms spécifiques pour le *Cinchona*, mais seulement 23 reconnues comme des espèces distinctes.

La distribution originale des quinas s'étend du centre de la Bolivie au nord de la Colombie et du Venezuela, à des altitudes de 600 à plus de 3 000 mètres.

Le *Cinchona pubescens*, Quinquina rouge, est la seule variété qui pousse hors des Andes, dans les montagnes du Costa Rica, ainsi que sur la côte nord du Venezuela.

La migration du *Cinchona* vers de nouvelles latitudes a commencé dans les années 1860. Aujourd'hui, cette plante existe dans toutes les régions tropicales.

Le terme Quinquina fût publié pour la première fois dans un écrit d'un médecin italien originaire de Gênes : Sebastiano Bado.

Jusqu'alors, le terme employé par les Jésuites était « *arbol de las calenturas* », l'arbre des fièvres.

### I. Indiens du Pérou et le Quinquina.

#### 1. Découverte des Indes méridionales : XV<sup>e</sup> siècle.

Les Espagnols et les Portugais ont précédé tous les peuples européens en Amérique du Sud et ont marqué de leur culture cette partie du monde, appelée de nos jours l'Amérique latine.

Lors de son troisième voyage en 1498, Christophe Colomb, après avoir fait escale aux îles du cap Vert, avait fait route vers l'Ouest en suivant l'équateur.

Le 31 juillet 1498, il arriva en vue d'une terre qu'il appela l'île des Géants, aujourd'hui Trinidad : l'île de la Trinité.

Plus tard, il découvrait le delta de l'Orénoque, sur la côte du Venezuela actuel et accoste pour la première fois sur le continent sud-américain.

Après Christophe Colomb, dès la fin du XVI<sup>e</sup> siècle, les conquistadores de l'Amérique Latine soumirent avec une extrême brutalité presque toutes les côtes du continent : la Guyane et le Brésil en 1500, la Patagonie en 1512, le Pérou en 1526, l'Equateur en 1532.

Des explorations plus pacifiques auront lieu ensuite au XVII<sup>e</sup> siècle. (6)

Les conquistadores apportèrent avec eux les maladies de la vieille Europe, dont la fièvre des marais : malaria ou paludisme.

Mais le Nouveau Monde a un remède : le Quinquina.

## 2. L'arbre Quinquina.

Les Indiens quechuas du Pérou, de Bolivie et d'Equateur nomment l'arbre de Quinquina « *kina kina* », qui signifie écorce des écorces.

Cette dénomination s'appliquait à l'origine au *Myroxylon pereirae*, légumineuse qui fournit le baume du Pérou.

C'est un arbre de quinze à trente mètres, qui pousse sur le versant oriental humide dans les forêts d'altitude de la Cordillère des Andes entre 1800 et 3000 m d'altitude.

L'arbre à Quinquina pousse du Venezuela jusqu'en Bolivie en passant par la Colombie, l'Equateur et le Pérou.

Les écorces de cet arbre étaient utilisées bien avant l'arrivée des Espagnols, pour leur action antipyrétique.

Les récits des chroniqueurs de cette époque sont partagés : certains auteurs affirment que les Indiens connaissaient ce remède, tandis que d'autres déclarent que le Quinquina ne figurait absolument pas dans la pharmacopée indienne.

Parmi les explorateurs, seuls La Condamine et Jussieu admettent que le Quinquina appartient à la pharmacopée indienne.

Dans leur ouvrage « *Relación histórica del viaje hecho de orden de su Majestad a la América Meridional* », publié en 1748 à Madrid, les explorateurs espagnols Jorge Juan y Santacilia (1713-1773), et Antonio de Ulloa (1716-1795), soutiennent que ce serait Jussieu lui-même qui aurait enseigné aux Indiens les manières de reconnaître les meilleures écorces, d'en extraire le remède et enfin de l'utiliser. (7)

## 3. Légendes et vérités de la découverte du Quinquina.

### 3.1. Légende Comtesse de Chinchón : 1628.

Les premières origines de la découverte du Quinquina sont racontées dans des écrits prétendant que la comtesse de Chinchón, épouse du vice-roi du Pérou, aurait été guérie de fièvres palustres par un remède secret des Indiens.

En 1628, Jerónimo Luis de Cabrera Fernández Bobadilla Cerda y Mendoza, quatrième Comte de Chinchón, (1589-1647) reçoit du roi d'Espagne Philippe IV le titre du vice-roi du Pérou. Il occupa cette fonction du 14 Janvier 1629 au 18 décembre 1639. Il embarque avec sa famille pour Lima.

Quelque temps plus tard, son épouse est atteinte de fièvres intermittentes. Le médecin du vice-roi, Don Juan Vega, diagnostiqua une forte attaque de paludisme. Les crises de plus en plus fréquentes laissaient craindre pour la vie de la Reine.

La nouvelle parvint au Corregidor de la province de Loja, province située à 1300 km au nord de Lima dans l'actuel Equateur.

Le Corregidor est à l'époque le premier magistrat d'une ville espagnole dans laquelle ne résidait pas de gouverneur.

Juan Lopez de Canizares, missionnaire Jésuite, fut le Corregidor de Loja de 1637 à 1643.

En 1636, souffrant de fièvres intermittentes, un Indien l'avait guéri grâce à des décoctions d'écorce.

Il écrivit au Vice-Roi et lui envoya un paquet d'écorces, en lui vantant les effets miraculeux :

*« Altesse, humblement et respectueusement, Je vous fais porter par mon serviteur quelques morceaux d'écorce de l'arbre "quinaquina " qui pousse sur ce territoire. Vous pouvez la rendre agréable au goût en la mêlant, une fois pulvérisée, avec du vin fort. Et si Dieu le veut, cela guérira votre Comtesse de la maladie mortelle dont elle souffre. Voici quelques années, je me suis libéré d'une fièvre semblable. » (8)*

Le vice-roi fit venir le Corregidor à Lima, et voulut qu'il teste d'abord son remède sur les malades de l'hôpital souffrant de fièvres, avant de l'administrer à la Comtesse.

Le Corregidor procéda en présence des médecins et les malades furent guéris des fièvres en quelques jours.

Avec cette preuve de l'efficacité thérapeutique de cette poudre d'écorce, la Comtesse de Chinchón prit la décoction de cette poudre mélangée dans du vin. En quelques jours, la fièvre disparut, les frissons s'atténuèrent jusqu'à la guérison. (8)

En reconnaissance, le Comte de Chinchón fit distribuer de la poudre d'écorce aux pauvres.

En 1640, lors de son retour en Espagne, le Comte emporta avec lui cette écorce si précieuse, bientôt connue comme « *poudre de la Comtesse* ». L'usage s'en répandit dans toute l'Europe.

Les figures 1 et 2 représentent deux fresques de l'hôpital Santo Spirito de Rome, relatant la guérison de la Comtesse de Chinchón, avec « *l'écorce merveilleuse qui chasse la fièvre.* »



Figure 1 : Comte de Chinchón.

*Le Comte de Chinchón apprend par un de ses serviteurs indigènes l'existence d'un médicament fébrifuge préparée avec l'écorce d'un arbre.*

*Fresque de l'hôpital Santo Spirito de Rome. Crédit : Wellcome Collection. (9)*



*Figure 2: Comtesse de Chinchón, malade.*

*La Comtesse de Chinchón, malade à Lima, s'émerveille de la potion colorée par l'écorce merveilleuse qui chasse la fièvre. Fresque de l'hôpital Santo Spirito de Rome. Crédit : Wellcome Collection. (10)*

### 3.2. Légende du lac.

La légende du lac attribue aux Espagnols la découverte des propriétés du Quinquina. Selon cette légende, près de Loja, il y avait une forêt sur les bords d'un lac. L'eau du lac avait une couleur rougeâtre, car des racines d'arbre baignaient dans le lac. Un jour, des soldats espagnols, épuisés après de longues marches, et atteints de fièvres se désaltèrent de cette eau saumâtre et leur fièvre disparut. Les arbres dont les racines baignaient dans cette eau miraculeuse étaient des Quinquinas. (11)

### 3.3. La vérité des Jésuites.

Au-delà de ces deux légendes, la réalité serait plus prosaïque.

La découverte des Quinquinas semble plus vraisemblablement due à la présence des Jésuites, établis à proximité des exploitations minières.

La Compagnie des Jésuites, est une congrégation catholique fondée en 1539, par St Ignace de Loyola (1491-1556), un prêtre théologien espagnol.

Dès sa création, elle envoie des missionnaires à travers le Monde, pour christianiser les populations.

Les Jésuites ont développé un système international de communication, pour informer Rome des progrès de cette christianisation.

Dès la découverte des Indes Méridionales, ils s'installent au contact des populations Indiennes pour les évangéliser.

Grâce à cette implantation, les Jésuites étudient la pharmacopée locale et s'en approprient les remèdes.

Très vite, ils en diffusent l'usage en Europe, ils y envoient des plantes, des baumes et transmettent les recettes ancestrales des Indiens.

Dans ce système, l'influence jésuite en Europe renforce leur présence en Amérique Latine.

Dans ce contexte, les plantes médicinales jouent un rôle significatif.

Le paludisme n'existait pas avant l'arrivée des Conquistadors en Amérique du Sud mais la pharmacopée indienne disposait de remèdes pour leurs propriétés fébrifuges.

En 1663, Gaspar Caldar de Heredia, médecin portugais publie une compilation de dissertations médicales : « *De pulvere febrifugo Occidentalis Indiae. La introducción de la quina en Europa* ».

Il y raconte que des Indiens travaillaient dans des mines d'or dans la province de Quito. L'atmosphère de ces mines était humide et les Indiens avaient fréquemment des fièvres. Les Jésuites missionnaires avaient observé que les Indiens se soignaient avec des décoctions d'écorce de quarango (variété de Quinquina) infusées dans de l'eau chaude.

Heredia raconte : « *Les pères de la Compagnie de Jésus leur demandèrent de quel arbre ils obtenaient l'écorce soulageant les tremblements et le froid. Les Indiens montrèrent avec plaisir l'arbre et leur offrirent l'écorce comme un humble présent en disant : « quarango »* ».

Les Jésuites demandèrent à d'autres missionnaires des informations à propos de l'arbre et de son écorce. Ils testèrent la décoction contre les tremblements dus aux fièvres intermittentes et le remède se révéla efficace. (12)

Au fil du temps, les Jésuites ont diffusé cette poudre de Quinquina via des apothicaires de Lima et ce remède a pris le nom de « *Poudre des Jésuites* ».

Cette poudre des Jésuites a été largement diffusée en Espagne et les Jésuites en ont conservé longtemps le monopole.

Mais la poudre de Quinquina ne rencontra pas l'unanimité dans le monde médical : si certains la prescrivaient pour traiter les fièvres, d'autres s'en abstenaient avec crainte.

Les mérites de l'écorce du Pérou ne s'imposèrent pas immédiatement, car les réticences des médecins et apothicaires étaient fortes et la détermination du dosage adéquat était très aléatoire.

#### **4. Agostino Salombrini (1564-1642).**

En 1604, le frère jésuite italien Agostino Salombrini (1564-1642), est nommé Pharmacien au Collège Saint-Paul de Lima où il restera durant trente-sept années. A l'époque, le Collège Saint-Paul est le centre culturel et scientifique jésuite, le plus important dans l'Empire colonial espagnol.

Au fil des années, Salombrini réalise un jardin médicinal constitué de plantes utilisées par les Indiens quechua, puis les expérimente dans son laboratoire de botanique. Il établit ainsi les propriétés médicinales du Quinquina, et la distribue dans les missions jésuites avoisinantes.

Dès les années 1620, la réputation de la pharmacopée de Salombrini s'étend au-delà du Collège St Paul et des établissements jésuites.

En 1630, le Jésuite Alonso Messia Venegas (1557-1649), Procureur du Collège de Lima, s'embarque pour l'Europe, pour participer à la Congrégation Générale des Jésuites de 1632.

Il emporte avec lui les premières écorces de Quinquina.

Dès lors, le Quinquina se diffuse à travers les Collèges Jésuites et son extraordinaire efficacité comme remède fébrifuge est bientôt connue à travers toute l'Europe.

Les Jésuites diffusent une recette : « *deux drachmes de Quinquina pulvérisé diluées dans du vin, à prendre au début des tremblements et dès le début de la fièvre* ».

Cette recette est consignée dans la « *Schedula Romana* », une notice pharmaceutique publiée en 1649 par l'apothicaire italien Pietro Paulo Puccerini (1600-1665).

La « *Schedula Romana* » décrit la recette antipaludique efficace, en donnant des prescriptions sur les dosages de l'écorce.

Recopiée puis traduite, la posologie fût sans cesse adaptée au fur et à mesure des essais thérapeutiques sur les malades. (8) (13) (14)

### **5. Confusions historiques : Une écorce rougeâtre et amère, un arbre inconnu.**

Au milieu du XVII<sup>e</sup> siècle, le terme Quinquina se façonne peu à peu, avec un nombre réduit d'informations.

Plusieurs auteurs ont publié différents ouvrages sur le quina quina.

Deux missionnaires, Antonio de la Calancha (1584-1654) et le Jésuite Bernabé Cobo (1572-1659), ainsi qu'un marchand génois appelé Antonio Bollo, transmettent les premières descriptions du Quinquina.

Ces missionnaires ont vécu en Amérique du Sud, mais rien ne permet de confirmer qu'ils aient vu l'arbre à Quinquina dans la région de Loja.

Le témoignage le plus précis est celui de Bernabé Cobo dans « *la Historia Natural del Nuevo Mundo* » publié en 1653, mais la trace du manuscrit se perd jusqu'au XIX<sup>e</sup> siècle. (15)

La Calancha publie sa description de l'arbre dans une chronique imprimée en 1638.

Les descriptions des missionnaires s'accordent sur quelques traits communs : l'arbre vient de la région de Loja, ses écorces sont rougeâtres et amères, et une fois pulvérisées et diluées dans une boisson, elles font des miracles contre les fièvres. Aucune description morphologique n'est établie et seule l'utilisation de l'écorce est décrite.

De cette absence de définition botanique naissent d'innombrables confusions. (16)

## 5.1. Sebastiano Bado. 1653 : Premier traité sur le Quinquina.

En 1653, le médecin génois Sebastiano Bado publie un traité majeur consacré au Quinquina : « *l'Anastasis cortisis peruviae* » (figure 3).

Il n'a jamais vécu en Amérique Latine et pour la publication de son traité, il s'inspire des descriptions de l'arbre quiquina effectuées par Antonio Bollo.

Après avoir résumé la description, Sebastiano Bado apporte plusieurs compléments sur l'arbre dont sont extraites les écorces.

La china china comme il l'appelle, porte des gousses. Or cette caractéristique ne peut être rapportée à la plante de Loja.

C'est que Sebastiano Bado se réfère à un autre arbre, nommé quina quina.

Ce terme quechua désigne bien une plante médicinale.

Plusieurs auteurs évoquent dans leurs écrits une pépite et une résine très odorante appelées quina quina, qui s'utilisent avec des cataplasmes sur des blessures ou par des fumigations.

Le mot quina quina désigne en réalité un arbre déjà importé en Europe, sous le nom de Baumier du Pérou (*Myroxylon balsamum*), qui appartient à la famille des légumineuses (*Fabacées*).

Son baume a des propriétés antiseptiques et anti-inflammatoires, idéal pour le traitement de l'eczéma et des plaies.

Il peut également désigner le Baumier de Tolu (*Myroxylon toluiferum*), dont le baume provient des troncs scarifiés vivants.

Il est utilisé comme expectorant anti-inflammatoire et pectoral.

Des propriétés antiseptiques et cicatrisantes lui sont également attribuées.

Le nom de cet arbre a été attribué à celui de Loja pour des raisons de similitude évidentes.

Tout comme le baumier du Pérou, la quina quina possède une résine aux vertus balsamiques et des écorces, qui ont la particularité d'être amères et fébrifuges.

La proximité de forme entre les deux arbres péruviens a ainsi mené les Jésuites de Rome à attribuer à l'arbre de Loja le nom de quina quina.

Sebastiano Bado qui tient pour acquis qu'il s'agit d'un seul et même arbre, a complété la description de l'écorce de Loja par celle de du baumier du Pérou.

Pour cette description, il s'appuie sur d'autres écrits d'explorateurs de l'époque.



Figure 3: *Anastasis Corticis Peruviae* de Sebastiano Bado (17).

## 5.2. Publications de La Calancha en 1638 et Bernabé Cobo en 1653.

Par la suite, les Jésuites Antonio de La Calancha, puis Bernabé Cobo vantent les qualités curatives de la poudre obtenue à partir de l'écorce. (18)

Les descriptions de « *l'arbre de la fièvre* » par la Calancha et Cobo correspondent au genre *Cinchona* (Rubiacées), qui ne s'appelait pas encore quina quina.

Il fut appelé ainsi par les commerçants européens qui vendaient frauduleusement *Cinchona* sous le nom de quina, le faisant passer comme écorce de *Myroxylon*, le Baume du Pérou, qui atteignait des prix bien plus élevés sur les marchés d'Europe.

Lorsque plus tard, *Cinchona*, comme antifebrifuge, remplaça le Baume du Pérou (*Myroxylon*), elle entraîna son nom de quina-quina, qui fut définitivement incorporé au genre *Cinchona*. (19) (20)

## II. Destinée en Europe.

### 1. Utilisation des pharmacopées indiennes dans le monde occidental.

La diffusion et l'assimilation des plantes médicinales du Nouveau Monde sur le Vieux Continent provoque un bouleversement dans la pratique de l'herboristerie et de la médecine.

Désormais, les plantes médicinales du Nouveau Monde, ayant des propriétés similaires aux plantes déjà connues, sont utilisées dans la préparation des remèdes.

Cela provoque un bouleversement dans les pratiques des médecins et apothicaires, ainsi que dans la vie quotidienne des patients.

En 1653, Joan-Jacob Chifflet, médecin de l'Archiduc Léopold Guillaume d'Autriche, alors Gouverneur des Pays-Bas Espagnols, raconte l'introduction de l'arbre et des écorces du Pérou dans son « *Pulvis febrifugus Orbis Americani ventilatus* ».

Chifflet indique que les Espagnols appelaient l'arbre « *Palo de Calenturas* », (Bois des fièvres) et que l'écorce était connue sous le nom de « *China febris* ».

Dans la province espagnole des Pays-Bas, le nom usité était « *Pulvis jesuiticus* » ou « *Peruvianum febrifugum* ».

A Rome, le terme usité était « *Pulvis eminentissimi cardinalis* » de Lugo, car le Cardinal la distribuait aux pauvres de la ville. (21)

### 2. Introduction du Quinquina en Italie.

Cardinal Juan de Lugo (1583-1660).

Juan de Lugo est un Cardinal Jésuite espagnol, un des théologiens les plus éminents du XVII<sup>e</sup> siècle. Il est né à Madrid en novembre 1583, et mort à Rome le 20 août 1660.

La précocité intellectuelle de De Lugo était telle, qu'à l'âge de trois ans, il pouvait lire des livres écrits ou imprimés. A l'âge de dix ans, il reçut la tonsure et à quatorze ans, il défendit publiquement une thèse sur la logique.

Philippe II d'Espagne le nomma à un Bénéfice Ecclésiastique, fonction honorifique de l'Eglise Catholique assortie de moyens financiers, qu'il conserva jusqu'à sa Profession Solennelle en 1618.

Son père l'envoya ensuite étudier le droit à l'université de Salamanque.

Après avoir terminé ses études, il a été nommé Professeur de Philosophie à Medina del Campo en 1611, puis Professeur de Théologie à Valladolid, où il a enseigné pendant cinq ans.

Sa renommée en tant que professeur de théologie attira l'attention du Supérieur Général des Jésuites Muzio Vitelleschi (1563-1645), et De Lugo fut convoqué à Rome, où il arriva en juin 1621.

L'enseignement de De Lugo à Rome était brillant et ses conférences furent distribuées par des copistes à travers toute l'Europe.

Lorsque le Général de la Compagnie de Jésus lui ordonna d'imprimer ses œuvres, De Lugo obéit et prépara la publication des trois premiers volumes sur une période de cinq ans. (1633, 1636, 1638).

Le premier volume, « *De Incarnatione Domini* », (L'incarnation du Seigneur) a vu le jour en 1633 et a été suivi par « *De Sacramentis in genere* » la même année, puis

- En 1636, « *De Venerabili Eucharistiæ Sacramento et de sacrosancto Missæ sacrificio* » (Le Sacrement de la Vénérable Eucharistie et le Très Saint Sacrifice de la Messe).

- En 1638 « *De Virtute et Sacramento poenitentiae, de Suffragiis et Indulgentiis* » (La Vertu et le Sacrement de Pénitence, Votes et Indulgences).

En 1642, il dédie son dernier volume, « *De justitia et jure* » (De la Justice et du Droit), au Pape Urbain VIII (1568-1644). (22)

Sa connaissance du Droit, acquise dans sa jeunesse à Salamanque, l'a beaucoup aidé à composer cet important traité, qu'il a consacré et présenté au Pape Urbain VIII.

Impressionné par l'érudition du théologien, Urbain VIII le nomme son Conseiller et le consulte fréquemment sur les questions théologiques.

En 1643, le Pape le nomme Cardinal et De Lugo doit alors quitter sa chaire de théologie à l'Université de Rome.

A la mort d'Urbain VIII en 1644, le Pape Innocent X lui succède et De Lugo devient son Conseiller.

Sa générosité envers les pauvres était très grande, et il distribuait quotidiennement du pain, de l'argent et des remèdes médicaux, tels que le Quinquina, alors nouvellement découvert, que les gens de Rome appelèrent « les poudres de Lugo ».

Le Quinquina était administré avec une grande solennité.

Le Cardinal, les médecins et les pharmaciens se rendaient dans la salle de l'hôpital, « *et les malades recevaient le breuvage du Quinquina, comme si c'eût été le Viatique.* »

(Dans l'Eglise catholique, le Viatique est l'Eucharistie, le Corps du Christ, donné à un mourant.) (22) (23)

De nos jours, une fresque existe toujours dans la pharmacie de l'hôpital Santo Spirito et rappelle ce fait (figure 4).

Elle représente le Cardinal de Lugo accompagné des personnages qui prenaient part à la cérémonie.

Au-dessous de cette fresque était écrit : « *Cardinalis de Lugo peruanum corticem primus Romae dispensât* », ( Le Cardinal de Lugo distribue l'écorce Péruvienne à Rome),

mais en 1850 l'inscription fut remplacée par :

« *Purpureus pater his solatur in aedibus Aegros De Lugus Limae cortice febrifuga* ».

(Le Cardinal de Lugo reconforte dans la maison des malades avec l'écorce fébrifuge de Lima.)

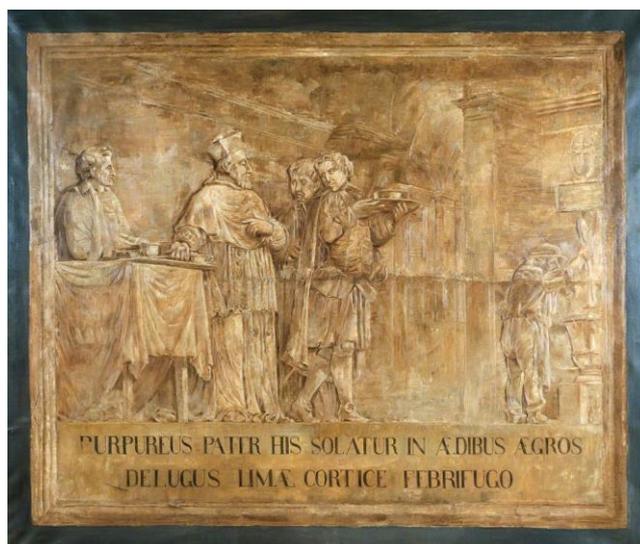


Figure 4: Cardinal Juan de Lugo.

*Le cardinal de Lugo soulage les malades avec l'écorce ramenée de Lima.  
Fresque de l'hôpital Santo Spirito de Rome. Crédit : Wellcome Collection. (24)*

### **3. Introduction du Quinquina à la Cour de France.**

C'est le Cardinal Mazarin (1602-1661), qui va introduire le Quinquina à la Cour de France.

En 1649, son ami le Cardinal Juan de Lugo (1583-1660), Général des Jésuites, lui en avait vanté les mérites, et lui en avait procuré.

L'acceptation par la Noblesse et par les médecins, habitués à soigner avec des saignées, ne fût pas évidente, et le Quinquina devint un sujet de querelles religieuses à Paris : les Huguenots et les détracteurs des Jésuites sont réfractaires au traitement.

Le Collège Royal de médecine était un bastion d'obscurantisme, digne des médecins moqués par le théâtre de Molière.

Gui Patin, Doyen du Collège Royal de Médecine de Paris, et une grande majorité de ses confrères de l'Institution condamnèrent le Quinquina.

Patin, ennemi farouche de toute innovation, avait d'ailleurs réfuté la thèse du Dr William Harvey, qui avait découvert, dès 1628, la circulation sanguine, dans son ouvrage majeur « *de Motu Cordis* ».

Polémiques et pamphlets feront dire plus tard à Voltaire :

« *Le Quinquina, seul remède spécifique contre les fièvres intermittentes et placé par la nature dans les montagnes du Pérou, mit la fièvre dans le reste du Monde* ».

### 3.1. Robert Talbor (1642-1681).

Robert Talbor fût un des contributeurs de la diffusion du nouveau médicament en Europe.

Né dans le Cambridgeshire en 1642, il est le fils du Greffier de l'évêque d'Ely et petit-fils du Greffier de l'Université de Cambridge.

Après avoir fréquenté pendant quelques années « *the Perse School* », école publique de Cambridge fondée en 1615 par Stephen Perse, Talbor devient apprenti chez un apothicaire.

En mai 1663, à l'âge de 20 ans, Il fut admis comme étudiant boursier au St John's College de Cambridge.

Son ambition était d'étudier la nature et la guérison des fièvres.

#### 3.1.1. Carrière en Angleterre.

En 1668, il quitte l'Université sans passer de diplôme, et s'installe dans le Comté de l'Essex pour vivre explique-t-il « *près des rivages où les maladies épidémiques sont les fièvres* ».

Par l'expérience et l'observation de cette contrée, il crée un remède contre les fièvres, dont il garde la composition secrète.

Plus tard, il s'installera à Londres et publia, en 1672, un ouvrage intitulé: « *Pyretologia, a rational account of the cause and cure of agues* ». (Pyrétologie, un compte rendu rationnel de la cause et de la guérison des fièvres).

(Pyrétologie du grec ancien, *pyretós* (« chaleur, fièvre ») : doctrine, théorie des fièvres).

Dans son livre, bien qu'il décrive la méthode d'administration dans les moindres détails, il ne donne aucune précision sur les composants, et indique juste qu'il s'agit d'une « préparation de quatre légumes », dont deux originaires de l'étranger.

Dans cet ouvrage, il met en garde contre les effets potentiellement dangereux de la Poudre des Jésuites lorsqu'elle est mal administrée.

*« Et permettez-moi de conseiller au monde de se méfier de tous les remèdes palliatifs et spécialement celui connu sous le nom de poudre des Jésuites, car si elle est donnée par des mains peu habiles, j'ai vu des effets très dangereux suivre la prise du médicament incorrectement préparée...*

*.... Et si la prise est arrêtée, la fièvre revient en général au bout de quinze jours ou trois semaines.*

*Pourtant, cette poudre n'est pas tout à fait à condamner, car c'est un médicament noble et sûr, s'il est bien préparé, dosé, et administré par un médecin.*

*Sinon c'est un médicament aussi pernicieux que possible. » (25)*

Cette dernière mise en garde et sa qualification soulèvent le soupçon que Talbor protège sa position, un soupçon confirmé un peu plus loin dans son *Pyretologia* :

*« Comme je trouve le monde reconnaissant dans son acceptation du traité, J'ai l'intention de publier plus tard un traité plus important avec un compte rendu plus complet de ma méthode particulière, ne voulant pas cacher au monde des remèdes plus longtemps jusqu'à ce que j'en aie tiré un petit avantage pour rembourser les frais de la recherche et de l'étude de ces grands et inouïs secrets. » (25)*

Sa préparation secrète n'est en fait qu'un vin de Quinquina, dont l'amertume est masquée par des additifs : agrumes, fenouil, persil, menthe.  
Grâce à son mystérieux fébrifuge, Talbor bénéficie d'une situation de monopole à Londres.

Alors qu'il exerçait dans l'Essex, Talbor avait soigné et guéri un officier français, servant dans l'Armée Française dans les Flandres contre les Hollandais.  
Cet officier avait contracté une fièvre intermittente alors qu'il était en service actif et avait été débarqué dans la région de l'Essex pour sa convalescence.  
Peu de temps avant de se rendre à la Cour de Charles II, l'officier fit une rechute et Talbor pût le guérir à temps pour rejoindre le Roi à bord du navire, lorsque celui-ci s'embarqua pour Sheerness pour inspecter la flotte, après la bataille navale de Solebay.

Quelques années plus tard, le Français consigna cette visite, et les événements concernant Talbor, sur les pages de garde d'une copie de l'Histoire de la Médecine de Leclerc, publiée en 1702, qui contient des références à la guérison de la fièvre.

Il raconte : « *Quand je suis monté à bord du navire, je n'ai pu m'empêcher de raconter au Roi toute l'histoire (de sa guérison par Talbor)* ».   
Il continue en racontant comment le roi « *m'a ordonné de lui amener l'homme à lui, et a fait de nombreuses expériences avec la poudre* ».

Le Roi Charles II (1630-1685) était tellement impressionné par le « *petit médecin* » du Français qu'il nomma Talbor « *Physician to the King* », et l'anobli en lui donnant un titre de Chevalier. (25)

### 3.1.2. Talbor à la Cour de France.

Talbor est envoyé en France par Charles II, au chevet de sa nièce, Mademoiselle Marie Louise d'Orleans (1662-1689), fille de Philippe de France dit Philippe d'Orléans, frère cadet de Louis XIV.

Elle est sur le point de quitter la France pour aller épouser le roi d'Espagne Carlos II.  
En octobre 1677, Marie Louise a souffert d'une attaque de fièvre quarte et a été soignée par des Sœurs Carmélites qui lui ont administré un puissant émétique.  
A l'époque, le château de Versailles, entouré de paluds (marais en vieux français) est infesté de moustiques.

Lorsqu'il débarque à Paris durant l'été 1678, précédé par sa réputation, l'apothicaire emploie le même stratagème qu'à Londres.

Tout en maintenant le secret de sa préparation, il en diffuse la publicité au moyen d'un grand nombre d'affiches, placardées sur les murs de Paris.

Le Chevalier Talbor soigne la princesse avec la poudre d'écorce donnée en infusion, et elle guérit de ses fièvres.

Après un mariage par procuration à Fontainebleau à la fin d'août 1679, Mademoiselle part pour l'Espagne le 20 septembre, accompagnée de Talbor, nommé médecin de la jeune Reine.

Madame de Sévigné écrit dans sa lettre 737 du 29 septembre 1679, adressée à sa fille Madame de Grignan, que « *Le chevalier Tabord est allé en Espagne* ».

Il reste quelques temps à la Cour d'Espagne, puis rentre en France en mars 1680.

Le fébrifuge de Talbor, appelé « *le Remède Anglois* » est rapidement utilisé par de nombreux courtisans à la Cour de Versailles.

Talbor fait venir des quantités d'écorces et de vin de Quinquina de Lisbonne et de Cadix. Le vin de Quinquina devient à la mode à la Cour de France, à la même époque que le café et le chocolat.

Au centre des intrigues courtoises, ce succès attise l'antipathie de la Faculté et des apothicaires et Talbor s'attire les inimitiés des médecins les plus en vue.

Il voit se dresser contre lui le clan du Premier Médecin du Roi Antoine d'Aquin (1620-1696).

Dès 1679, un proche de d'Aquin, Nicolas de Blégnny (1652-1722), un chirurgien de la Cour, tente par tous les moyens de percer les mystères du procédé de Talbor.

Il multiplie les ruses pour se procurer la préparation, protégée par l'apothicaire.

Comme d'autres médecins, il mène des essais cliniques sur des pauvres dans les hôpitaux, afin de reproduire le remède et y parvient presque.

Fin 1679, la composition du fébrifuge est en partie divulguée par Philippe de la Verdure, médecin anglais à d'Aquin. (16)

### 3.1.3. Guérison du Grand Dauphin Louis de France.

A l'automne 1680, le Grand Dauphin, Louis de France (1661-1711), fils aîné de Louis XIV et de Marie Thérèse d'Autriche, est atteint de fièvres.

Dans l'approche thérapeutique de l'époque, soigner une fièvre suppose d'expulser les humeurs qui en sont responsables.

C'est à ce titre que les médecins prescrivent des saignées et des purgatifs.

D'Aquin tente d'abord de soigner la fièvre par une saignée, mais cette méthode se révèle inefficace. Il se décide à administrer au Dauphin la recette de la potion transmise par le médecin anglais La Verdure.

Un temps soulagé, le Dauphin fait néanmoins une rechute en novembre et la Dauphine, son épouse Marie Anne de Bavière, est également touchée par la maladie.

Impuissant à guérir l'héritier du trône, d'Aquin doit céder sa place à Talbor pour le sauver.

Pour la Dauphine, l'apothicaire modifie sa préparation, car elle souhaite prendre le remède sous forme de pilules et non dans du vin.

Le succès est retentissant et Louis XIV récompense Talbor, en lui versant une récompense de 4800 louis et une gratification annuelle de 2000 livres.

Le triomphe de la méthode de Talbor sur d'Aquin est un événement et les théâtres de Paris s'emparent vite de l'affaire.

Des poèmes et des chansons sont écrits en l'honneur de Talbor et de sa capacité à « *mettre aux abois les médecins* ». (26)

Par la dimension théâtrale qu'elle prend, la guérison du Dauphin couronne une ascension fondée sur la détention d'un savoir caché.

Dans sa correspondance avec sa fille, Mme de Sévigné écrit :

« Pour Madame la Dauphine, elle est déjà mieux, et le comte de Gramont disait hier au nez de Daquin :

Talbot est vainqueur du trépas ;

Daquin ne lui résiste pas

La Dauphine est convalescente :

Que chacun chante

On ne parle à la Cour que de cela »

*A Madame de Grignan, 8 novembre 1680. (27)*

Mais le triomphe de novembre 1680 signe aussi la fin du mystère.

Talbor a vendu son secret au Roi et a obtenu qu'il ne serait pas révélé de son vivant.

Robert Talbor rentre en Angleterre et il est élu « Fellow Commoner », membre de l'Académie de l'Université St John's de Cambridge, en 1681.

Mais il n'a pas vécu longtemps pour profiter de cet honneur, car il meurt à Cambridge en octobre 1681 et enterré dans l'église Trinity le 17 novembre. (25)

A la mort de Robert Talbor, Louis XIV ordonna la publication immédiate du secret du remède.

L'ordonnance est confiée au médecin en chef de Louis XIV, d'Aquin, qui a reçu des instructions du roi de remettre les documents à Nicolas de Bléigny (1652-1722), chirurgien du duc d'Orléans.

En 1682, Nicolas de Bléigny, publie un opuscule intitulé « *Le Remède Anglois* » (figure 5), dans lequel sont divulguées, la composition du fébrifuge, mais aussi la méthode employée pour la dissimuler.

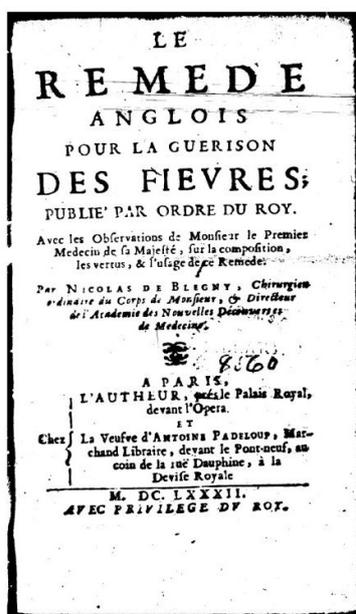


Figure 5: *Le remède Anglois pour la guérison des Fièvres. (28)*

Dès 1681, la posologie du remède avait été rendue publique dans « *De la guérison des fièvres par le Quinquina* » (figure 6), livre publié par François de Monginot, un médecin ordinaire du Roi.

Dans son ouvrage, Monginot détaille les vertus et l'action du médicament et « *la manière de s'en servir dans toutes les fièvres* ».

Les modalités de sa préparation sont les suivantes :

« *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 souci.*

*Pour le donner en extrait, il faut tirer la teinture avec l'eau de vie, ou avec l'esprit de 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 une 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. » (p.18-20) (21)*

Bien que son efficacité fût encore l'objet de nombreuses polémiques, l'écorce de Quinquina se trouva, dès lors, acceptée par la médecine.

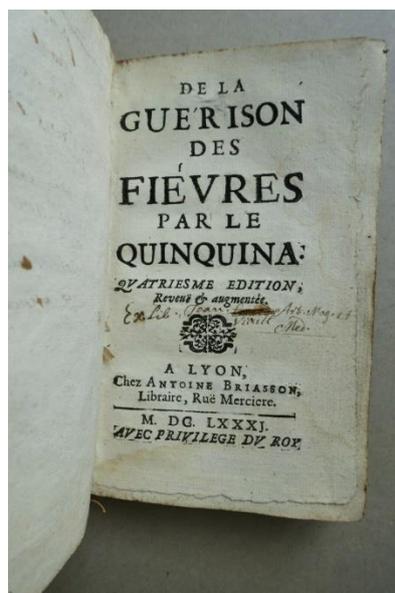


Figure 6: *De la guérison des Fièvres par le Quinquina* de François de Monginot. (21)

### 3.1.4. Recette de Talbor.

La préparation reprend la formule de la « *Schedula Romana* », notice pharmaceutique publiée en 1649 considérée comme une des premières recettes antipaludéennes. Celle-ci donne des instructions sur les dosages et l'application de l'écorce de Quinquina.

La recette est composée de deux drachmes de Quinquina (la drachme est une unité de mesure de 3,8 g) diluées dans du vin.

A cela, Talbor a ajouté une teinture de Quinquina et une teinture de laudanum, préparation médicamenteuse liquide à base d'opium.

La réalisation d'une teinture officinale consiste à faire macérer une plante dans un récipient rempli d'eau de vie, à l'exposer au soleil, en remuant le liquide chaque jour jusqu'à ce qu'il ait été coloré par la dissolution de la plante.

Dans des écrits précédents, Sebastiano Bado avait déjà relaté l'administration de teinture de Quinquina pour soigner les fièvres, mais Talbor recommande la prise de cette teinture dès les premiers frissons de fièvre.

L'apothicaire a ensuite mêlé ses ingrédients à des substances sucrées afin de masquer l'amertume de l'écorce et ainsi conserver un secret qui réside dans la teinture de Quinquina.

La quinine est en effet soluble dans l'alcool distillé alors qu'elle est insoluble dans le vin. Avec cette concentration supérieure du principe actif, la teinture opère bien plus intensément que le remède jésuite.

Si la fièvre résiste, Talbor augmente les prises du remède.

Cette potion était administrée avec du vin, mais son goût amer provoquait souvent des nausées au malade.

Avec son fébrifuge, l'apothicaire a en effet mis au point une médication particulière dans laquelle le patient doit moins résister à la maladie qu'à la substance qu'il avale.

La pratique de Talbor véhicule une nouvelle conception de l'efficacité thérapeutique.

Sa pratique se situe aux antipodes de la prudence des médecins, qui l'accusent de négliger les effets secondaires du remède.

Le nouveau remède fait parler de lui et passionne l'élite cultivée.

Le sujet est abordé dans les salons littéraires de l'Aristocratie et des pamphlets, poèmes et pièces de théâtre fleurissent.

En 1682 Jean de la Fontaine compose le célèbre « *Poème sur le Quinquina* », à la demande de la duchesse de Bouillon, Marie-Anne Mancini, nièce de Mazarin, qui partageait cet engouement pour cette précieuse écorce.

Ce long poème pharmaceutique épique de plus de six cents vers, ode aux vertus du fébrifuge, traite de la fièvre, de la circulation du sang et de la posologie du Quinquina et peut sembler d'une lecture peu attrayante.

Mais c'est une prouesse de pouvoir ainsi versifier, et La Fontaine recueille un certain succès.

« ... Ce dieu (Apollon), dis-je, touché de l'humaine misère,  
Produisit un remède au plus grand de nos maux :  
C'est l'écorce du kin, seconde panacée  
[...]  
Nulle liqueur au quina n'est contraire :  
L'onde insipide et la cervoise amère,  
Tout s'en imbibe ; il nous permet d'usé  
D'une boisson en ptisane apprêtée. »

« Le quina s'offre à vous, usez de ses trésors.  
Eternisez mon nom, qu'un jour on puisse dire :  
« Le chantre de ce bois sut choisir ses sujets ;  
[...]  
J'accepte cet augure à mes vers glorieux ;  
Tout concourt à flatter là-dessus mon génie :  
Je les ai mis au jour sous Louis, et les dieux  
N'oseraient s'opposer au vouloir d'Uranie. » (29)

Mais l'étape décisive de ce processus d'accréditation intervient quelques années plus tard avec la guérison du monarque.

### 3.2. La guérison de Louis XIV : 1686.

L'année 1686 est une année difficile pour Louis XIV.

Le 6 août, le monarque est touché par une fièvre quarte (fièvre intermittente où les accès reviennent chaque quatrième jour), qui précède une longue série d'accès fiévreux.

Afin de soulager les douleurs de son patient, d'Aquin, Premier Médecin du Roi, opte d'abord pour la saignée avant de se décider à lui administrer le Quinquina.

L'écorce opère immédiatement sur la fièvre et fortifie même la santé du roi, jusqu'à la fin de l'année 1686.

Victime de nouveaux accès, Louis XIV recommence ses prises à partir de mars 1687 et doit accepter des dosages toujours plus forts, qu'il supporte difficilement.

Souffrant de problèmes buccaux, il est dégoûté par l'amertume de l'écorce, qui le fait parfois vomir.

Après une nouvelle série de prises au printemps 1688, il refuse d'absorber le fébrifuge au mois de juin.

Sur l'insistance de d'Aquin, il finit par le reprendre sous forme de vin, puis de pilules accompagnées de marmelades d'abricots et d'eau de fleur d'oranger.

En l'espace de trois ans, Louis XIV a donc vécu avec le Quinquina, et a même été le sujet des expérimentations de d'Aquin.

A la Cour de Louis XIV naît un conflit entre d'Aquin (1629-1696), médecin personnel du Roi, et un autre médecin de la Cour, Guy-Crescent Fagon (1638-1718).

Au cœur de ce conflit, le vin utilisé dans les préparations de Quinquina ; d'Aquin milite pour le Champagne et Fagon pour le Bourgogne. La controverse entre vin de Bourgogne et vin de Champagne devient une affaire nationale. D'Aquin est disgracié.

Fagon rédige un mémoire sur les « *Qualités de Quinquina* » en 1703.

Au sujet de Fagon, Jean de La Bruyère (1645-1696), écrivain et moraliste écrit :

« *O Fagon Esculape !*

*Faites régner sur toute la terre le Quinquina et l'émétique ;*

*Conduisez à sa perfection la science des simples, qui sont donnés aux hommes pour prolonger leur vie ;*

*Observez dans les cures, avec plus de précision et de sagesse que personne n'a encore fait, le climat, les temps, les symptômes et les complexions ;*

*Guérissez de la manière seule qu'il convient à chacun d'être guéri ;*

*Chassez des corps, où rien ne vous est caché de leur économie, les maladies les plus obscures et les plus invétérées ;*

*N'attendez pas sur celles de l'esprit, elles sont incurables ».* (30)

### III. Expéditions au Nouveau Monde au XVIII<sup>e</sup> siècle.

#### 1. Expédition française de l'Académie des Sciences de 1735 à 1743 : La Condamine. Jussieu.

La première expédition scientifique au Nouveau Monde a lieu de 1735 à 1743.

Elle est dirigée par Charles-Marie de La Condamine (1701-1774), astronome français, membre de l'Académie des Sciences.

En 1735, La Condamine est envoyé en expédition géodésique au nord du Pérou, afin de mesurer la longueur d'un arc de méridien d'un degré à proximité de l'équateur. (31)

Le but de cette expédition est de vérifier la théorie de Newton, selon laquelle la Terre n'est pas une sphère parfaite, mais enflée près de l'équateur et aplatie aux pôles.

Le roi d'Espagne, passionné par les domaines de la cartographie et les découvertes de nouveaux territoires, accorde son soutien à cette expédition.

C'est la première fois qu'un roi d'Espagne autorise des étrangers à voyager dans la Vice-Royauté de Nouvelle-Grenade.

Le naturaliste Joseph de Jussieu (1704-1779) accompagne La Condamine dans son expédition, ainsi que Jean Louis de Morainville (1704-1774), dessinateur chargé de réaliser des graphismes, des dessins et peintures.

L'expédition part de La Rochelle le 16 mai 1735 et arrive à Quito le 29 mai 1736, après une escale de quatre mois en Martinique. (32)

#### 1.1. Escale en Martinique et St Domingue.

En juin 1735, lors de l'escale en Martinique, Jussieu herborise avec l'aide du livre : « *La description des Plantes de L'Amérique* » de Charles Plumier (1646-1704), publié en 1693.

Il poursuit ses recherches lors de la seconde escale à St Domingue en septembre 1735.

#### Petit rappel historique.

En 1686, Louis XIV avait dépêché une expédition à destination des Antilles pour la découverte de la flore et de la faune de ces colonies. A cette époque, le coton, le tabac, le sucre, et le moka étaient importés des possessions antillaises.

Charles Plumier, religieux de l'ordre des Minimes, botaniste et dessinateur d'histoire naturelle, fait partie de cette expédition.

Lors de ce voyage, Plumier étudie des plantes inconnues et illustre ses découvertes avec des planches richement détaillées.

Après son retour en 1680, le Roi le nomme « *Botaniste du Roi* » et Plumier publie en 1693 « *Description des Plantes de l'Amérique* », qui transcrit ses notes de voyage et ses dessins.

## 1.2. Explorations dans la région de Quito.

Dès leur arrivée, une carte de la province de Quito est réalisée avec l'aide de Juan Magnin (1701-1753) missionnaire jésuite.

Les Jésuites, qui jusqu'à leur expulsion en 1767, sont les meilleurs connaisseurs de la région, leur apportent une aide déterminante pour leur exploration.

La Condamine entretient d'excellentes relations avec la Compagnie de Jésus, obtient des informations précieuses sur la pharmacopée locale et des notes topographiques de la région, pour explorer « la selva ».

Les membres de l'expédition recrutent des Indiens pour porter les instruments, les caisses des bivouacs, et progresser dans la végétation luxuriante et dense. (16)

## 1.3. Exploration région de Loja.

En janvier 1737, La Condamine se rend dans les montagnes de la province de Loja, où se trouve le meilleur Quinquina.

Jussieu lui a préparé diverses notes et croquis, qu'il emporte avec lui.

Avec des Indiens, il parcourt la montagne et effectue la première description botanique de l'arbre, tandis que Morainville en réalise la première illustration.

C'est la première fois qu'un savant européen décrit précisément la fleur, le fruit et les graines de l'arbre.

Mais La Condamine ne reste que quelques jours à Loja, et s'avère incapable de distinguer les différentes espèces de Quinquina.

Il a surtout établi une hiérarchie des Quinquinas, en prenant pour critère l'efficacité de leur écorce.

*« Mon hôte de Cajanuma, qui passe sa vie dans cette montagne à dépouiller ces arbres, m'a assuré, ce qui depuis m'a été confirmé par le témoignage des gens les mieux instruits, que le jaune et le rouge n'ont aucune différence remarquable dans la fleur, dans la feuille, dans le fruit, ni même dans l'écorce extérieurement ... »*

*« Le peu de séjour que j'ai fait à Loja ne m'a pas permis d'examiner par moi-même ces distinctions de couleur, de vertu et de diversité d'espèces, cet examen eût demandé du temps, des expériences, et de plus, l'œil d'un botaniste, ce n'est que du voyage de M.de Jussieu qu'on peut espérer des éclaircissements ».*  
(16)

Après son retour en France en 1745, l'Académie des Sciences de Paris publiera son mémoire : « *L'arbre du Quinquina* ». (33)

## 1.4. Publications de Jussieu.

Pour Jussieu, l'étude de la flore sud-américaine pose des difficultés particulières.

En effet, lors des expéditions botaniques, les naturalistes s'appuient sur les traités de botanique existants pour compléter les classifications connues.

En mars 1739, Jussieu se rend à Loja, où il découvre les arbres à Quinquina, prélève des échantillons et crée des planches botaniques.

Il dessine les feuilles, fleurs et graines des différentes variétés de quinquina, et les planches botaniques sont conservées aujourd'hui dans l'Herbier du Muséum d'Histoire Naturelle de Paris.

Comme La Condamine, il reprend la classification utilisée par les Espagnols.

Il identifie quatre variétés de Quinquina blanc et modifie la hiérarchie des espèces, qui était fondée en partie sur la convertibilité en produits d'exportation.

Le Quinquina rouge, le Quinquina jaune et les Quinquinas blancs se distinguent par la forme de la feuille, de la fleur et du fruit.

Jussieu décrit avec précision le tronc et son écorce, la feuille (innervations, dispositions du pétiole), la fleur (couleur des ombelles, forme des pétales, pistil, étamine) et le fruit.

Jussieu met également au point à Loja, puis à Quito, une méthode pour produire des extraits de la plante.

Meilleur botaniste que La Condamine, il a passé plus de temps dans la région de Loja.

Il s'est même déplacé jusqu'au village de Malacatos, où il aurait rencontré les descendants des Indiens qui connaissaient les vertus et l'efficacité de la plante.

Au contact de leurs descendants, il a ainsi pu apprendre le nom originel de l'arbre en langue quechua : « *yarachucchu carachucchu* ».

Yara signifie arbre, cara : écorce et chucchu : frisson de la fièvre.

Jussieu le traduit ainsi : « *l'arbre de la fièvre intermittente.* » (34)

Jussieu restera trente-six années en Equateur jusqu'en 1771, pour étudier la flore Andine.

Il rédigea un mémoire qui est resté confidentiel, éclipsé par la publication du manuscrit de La Condamine.

Ce manuscrit est conservé aux archives du Muséum d'Histoire Naturelle de Paris. (35)

Ce mémoire, intitulé « *Descriptio arboris Rinakina* » (figure 7), s'ouvre par l'étude botanique de l'arbre, puis l'auteur passe aux propriétés thérapeutiques de l'écorce, à sa récolte, et à la diffusion du Quinquina.

Le Mémoire s'achève par une étude sur les différents noms qui ont été donnés à l'écorce. (35)

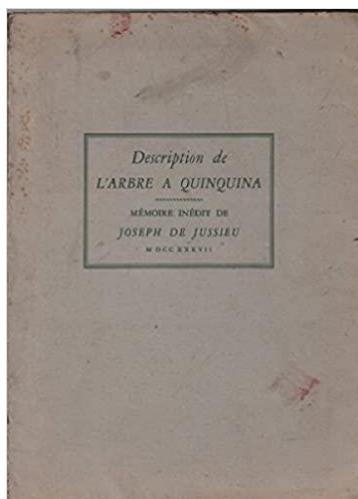


Figure 7: Description de l'arbre à quinquina de Joseph de Jussieu. (36)

De nos jours, Morainville et Jussieu ont leur buste dans l'allée des Savants, à la *Mitad del Mundo*, près de la ville de Quito. (Equateur) (Figures 8 et 9).



Figure 8: Joseph de Jussieu (1704-1779). (37)



Figure 9: Jean Louis de Morainville (1704-1774). (38)

## **2. Expéditions Espagnoles.**

Durant le règne du Roi d'Espagne Carlos III (1716-1788), trois expéditions majeures furent envoyées au Nouveau Monde (figure 10) :

- Ruiz et Pavón au Pérou et au Chili (1777-1788).
- José Celestino Mutis à la Nouvelle-Grenade (1783-1808).
- Martín Sessé y Lacasta en Nouvelle-Espagne (1787–1803).

Les deux premières expéditions ont permis l'approfondissement des connaissances sur le Quinquina.

## 2.1. L'Expédition botanique au Pérou et Chili (1777-1788) : Ruíz, Pavón et Dombey.



Figure 10: Carte des Colonies d'Amérique Latine au XVIII<sup>e</sup> siècle. (39)  
*Atlas des Amériques. Magazine L'Histoire.*

Dans la deuxième moitié du XVIII<sup>e</sup> siècle, les Français possédaient de multiples intérêts dans l'envoi de scientifiques dans les colonies sud-américaines.

Le but de ces expéditions était à la fois de recueillir de nouvelles données sur les plantes médicinales du Nouveau Monde et de s'informer sur la situation géopolitique des possessions espagnoles.

En 1775, l'Académie des Sciences à Paris propose à l'Espagne une collaboration pour des recherches sur la végétation du Vice-Royaume du Pérou.

L'Espagne accepte la proposition française, en exigeant que l'Expédition soit dirigée par des botanistes espagnols, et qu'aucune information ne soit publiée en France sans l'accord du Roi d'Espagne Carlos III.

### 2.1.1. Expédition Ruíz. Pavón. Dombey.

En 1777, Hipólito Ruíz Lopez (1754-1816), et José Antonio Pavón (1754-1840), botanistes espagnols, embarquent avec le naturaliste français Joseph Dombey (1742-1794), avec pour mission la recherche de végétaux inconnus de la flore péruvienne.

Après Joseph de Jussieu, qui y séjourna 36 ans, Joseph Dombey était le second naturaliste français parti explorer les terres Andines.

Cette expédition se déroulera de 1777 à 1788.

En s'inspirant de la Classification de Linné, les botanistes entreprirent l'étude de nouvelles espèces, ainsi que l'évolution de la classe des genres des plantes.

De nombreuses péripéties vinrent cependant troubler les activités des naturalistes.

Tout d'abord, les rébellions des Incas forcèrent les explorateurs à interrompre leurs recherches au Pérou et à les poursuivre au Chili.

Puis entre 1780 et 1782, le navire transportant les collections de plantes envoyées au Jardin botanique de Madrid fit naufrage et ses collections perdues.

Après de nombreux désaccords avec Hipólito Ruíz, Joseph Dombey quitte l'expédition au printemps 1784.

L'expédition de Dombey s'est déroulée selon cette chronologie :

- D'avril 1778 à décembre 1781 dans le Vice-Royaume du Pérou.
- De décembre 1781 à octobre 1783 dans la Capitainerie Générale du Chili.
- De novembre 1783 à avril 1784 avec le retour au Pérou.

Lors du retour vers l'Europe, le navire qui ramène Dombey et ses collections de plantes subit un passage difficile au Cap Horn et devra être radoubé au port de Rio de Janeiro d'août à octobre 1784.

Durant cette période, Dombey en profitera pour herboriser dans les environs de Rio de Janeiro.

Il arrive le 22 février 1785 au port de Cadix et partage ses collections avec le cabinet d'Histoire naturelle de Madrid selon un accord passé avant le départ.

Ce partage était prévu dans les Instructions rédigées pour les membres de l'Expédition en 1776.

Dès le début de l'expédition, la Couronne Espagnole avait exigé que les Français ne publient aucun résultat scientifique avant le retour de l'ensemble des membres de l'expédition.

Sur ordre royal, l'expédition de Pavón et Ruíz fût prolongée jusqu'en 1788, avec pour mission principale d'étudier en profondeur les diverses variétés de Quinquinas du Pérou et de consigner leurs vertus thérapeutiques.

Les premières descriptions de « *Cinchona pubescens* » étaient parvenues en Espagne, et les deux botanistes espagnols avaient demandé un période d'étude supplémentaire, indiquant que d'autres variétés de l'espèce *Cinchona* restaient à étudier.

Les conditions matérielles du partage de Dombey avec les Espagnols furent médiocres, car, pris de court, Dombey n'a pas eu le temps d'établir une liste complète de sa collection et étiqueter toutes ses plantes.

« ... Ne pouvant soupçonner un événement semblable, je n'ai rien étiqueté, je n'ai aucun état...

(...) Le partage de l'herbier sera le plus pénible, parce que, outre la division égale des espèces, il faut que le facultatif prenne une copie des descriptions. Beaucoup de plantes n'ont que leur nom générique et spécifique. » (40)

Excédé par la longueur des opérations qui retardent son retour en France, Dombey finit par céder de précieuses diagnoses. (du grec *diagnôsis* : la connaissance : Première description, publiée en langue latine et considérée comme normative, d'une nouvelle espèce animale ou végétale, faite d'après le type de l'espèce.)

« ... Notre partage s'avance. Déjà toutes les plantes sont partagées, et pour finir plus promptement, j'ai donné toutes les descriptions qui étaient jointes aux plantes... ». (40)

Dombey a confié ses collections au Comte de Buffon, intendant du Jardin du Roi. Buffon confie ponctuellement les collections à Charles Louis L'Héritier de Brutelle (1746-1800).

La mission de Brutelle est de publier un catalogue des plantes, avec l'organisation des descriptions détaillées des genres et espèces et de publier à ses frais l'œuvre de Dombey. (40) (41) (42)

Celui-ci commence à publier ces travaux dans des cahiers intitulés : « *Stirpes Novae* » (Plantes Nouvelles), ce qui scandalise les Espagnols qui revendiquent la paternité de l'expédition. (43)

#### 2.1.2. Publications de Pavón et Ruiz.

- Le livre « *Quinología ó tratado del árbol de la quina ó cascarilla* », de Ruiz fut publié en 1792 à Madrid.

Cet ouvrage décrit les différentes variétés de Quinquinas et la sélection des espèces détenant les meilleures qualités thérapeutiques.

Cet ouvrage fut traduit dans toute l'Europe : en italien en 1792, en allemand en 1794 et en anglais en 1800. (44) (45)

Dans la région de Huánuco, ville du centre du Pérou à 1800 m d'altitude, Ruiz délimite les zones les plus aptes à la croissance des spécimens aux qualités thérapeutiques supérieures.

Cette production, cultivée dans des haciendas est destinée à approvisionner l'Espagne, sous forme de poudres et d'extraits.

Hipólito Ruiz se documente sur l'obtention d'extraits de quinquina à partir d'écorces fraîches et prône la fabrication directement sur les lieux de production dans les montagnes de Huánuco.

Une polémique va éclater entre Mutis et Ruiz.

A cette époque, Mutis est établi en Nouvelle Grenade et critique en 1794 dans « *el Papel periódico de Santa Fé de Bogotá* » (Colombie) les affirmations de Ruiz, qui prétend que les quinquinas du Pérou sont de qualité thérapeutique supérieures.

La concurrence pour le monopole du commerce et de l'exportation du Quinquina est rude entre les variétés péruviennes et les variétés de la Nouvelle Grenade. (46)

- « *Suplemento a la Quinología* » (47) de Ruiz et Pavón fut publié en 1801 et complète la liste des diverses variétés de Quinquina péruvien du livre de Ruiz.

- L'œuvre la plus importante de cette expédition reste « *Flora Peruviana et Chilensis* » (figure 11) de Ruíz et Pavón, en dix volumes, richement illustrés de gravures des spécimens dont les quatre premiers volumes ont été publiés entre 1798 et 1802.

Cette encyclopédie, offrit non seulement les descriptions botaniques de cent quarante nouveaux genres et cinq cents nouvelles espèces, mais également leurs analyses pharmacologiques, leurs usages médicaux ainsi que leurs possibles utilisations commerciales dans le but de développer l'économie nationale.

Les six derniers volumes ont été publiés après la mort de Ruíz.

De nos jours, plus de trois mille exemplaires de plantes collectés lors de cette expédition sont conservés au Real Jardín Botánico Herbario de Madrid.

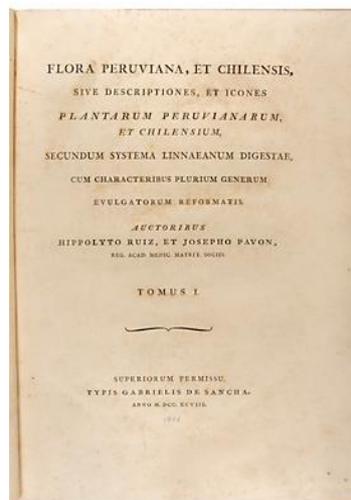


Figure 11: *Flora Peruviana et Chilensis* de Ruiz et Pavon. (48)

## 2.2. L'Expédition en Nouvelle Grenade (1783-1816.) : Mutis.

José Célestino Mutis (1732-1808) est un médecin naturaliste originaire de Cadix.

Il débute ses études de médecine à l'Université de Cadix, où il étudie également la physique, la chimie et la botanique.

En 1757, il est nommé docteur en médecine et devient professeur d'anatomie à Madrid de 1757 à 1760.

Durant cette période, il étudie la botanique au « *Real Jardín Botánico de Madrid* », et s'intéresse à l'astronomie. (49)

### 2.2.1. Arrivée de Mutis en Nouvelle Grenade.

En 1760, Mutis est nommé médecin du Vice-Roi de la Nouvelle Grenade, Pedro Messia de la Cerda.

La Vice-Royauté de la Nouvelle Grenade : « *Virreinato de Nueva Granada* » était un territoire de l'Empire Espagnol, établie par la Couronne pendant sa période de domination sud-américaine.

Elle comprenait la Colombie actuelle, le Panama (après 1751), l'Équateur et le Venezuela et avait sa capitale à Santa Fé (actuelle Bogotá en Colombie).

Il part le 7 septembre 1760 et arrive dans la capitale Santa Fé de Bogotá le 24 février 1761.

Pendant le long voyage transatlantique, il débute l'écriture du « *Diario de Observaciones* », qu'il continuera jusqu'en 1791. (50)

Le long voyage sur le fleuve Rio Magdalena (figure 12), principale voie fluviale du Royaume de Nouvelle Grenade, a impressionné le jeune médecin par l'exubérance de la flore de ces territoires inconnus.



Figure 12: Rio Magdalena. (51)

Mutis était une personne très cultivée, connaisseur dans les domaines aussi variés que la minéralogie, la botanique, la zoologie, la médecine et la chimie, socle de connaissances fondamentales d'un scientifique de cette époque.

Dès son arrivée, Mutis est nommé Professeur de Physique et Mathématiques à l'université de Santa Fé de Bogotá.

Il se concentre sur ses études botaniques, et étudie le *Cinchona*, considéré comme une panacée pour le traitement de toutes sortes de maladies.

Il retranscrit ses observations dans « *El Arcano de la Quina* », qui sera publié à titre posthume en 1828. (52)

À partir de 1763, Mutis demande au Roi d'Espagne des fonds pour l'organisation d'une expédition botanique, afin de dresser un inventaire des richesses du Nouveau Royaume de Grenade.

Mais la Couronne ne l'accepta que vingt ans plus tard en 1783 lors de la deuxième expédition botanique royale, après celle de Ruíz et Pavón.

Entre 1763 et 1783, Mutis participe à l'amélioration des conditions précaires des Indiens travaillant dans les mines et étudie les conditions sociales et économiques de la Vice-Royauté.

En 1764, trois ans après son arrivée à Bogotá, Mutis désire créer un jardin botanique et il demande un soutien financier, demande refusée faute de fonds.

En 1766, il s'installe dans les Andes à Pamplona en Colombie, où il réorganise l'enseignement de la médecine et exerce sa profession de médecin.

Il enseigne la botanique, l'art du dessin botanique et étudie les pouvoirs curatifs du Quinquina.

Il cultive également des plantes à des fins médicinales et agricoles. (53)

Mutis espéra pendant longtemps le soutien économique de l'Espagne, mais l'Administration espagnole ne considérait pas sérieusement les propositions venant d'Amérique du Sud. De ce fait, il n'obtint pas de réponse positive.

A l'âge de 40 ans, le 19 décembre 1772, il fût ordonné prêtre séculier.

Le clergé séculier représente un pouvoir indépendant des ordres religieux au sein de l'Eglise.

Cette ordination lui permet de compter dans les hautes sphères politiques du Royaume de Nouvelle Grenade.

Mutis, inspiré par l'Ecole de l'Illustration Française, prônait l'observation de la nature comme principale source de la connaissance, décrite par Rousseau.

La faune et la flore de Colombie étaient peu connues lors de l'arrivée de Mutis en Colombie.

Environ quatre milles espèces sudaméricaines étaient répertoriées à l'époque. (53)

Avec le temps, Mutis se consacra entièrement à la Botanique et répertoria une collection respectable de spécimens de plantes .

### 2.2.2. Correspondances entre Mutis et Linné.

Mutis n'avait pas de collègues scientifiques avec qui partager ses avancées.

Désireux d'échanger ses découvertes avec des scientifiques du Vieux Continent, il débute une correspondance avec Carl Linné en 1761. (53)

Carl Linné (1707-1778) est un naturaliste suédois, reconnu par ses pairs pour la création de la nomenclature binomiale : composition de deux mots servant à désigner une espèce.

C'est une méthode de classement des trois règnes de la nature : les règnes animal, végétal et minéral.

Le premier mot écrit avec une majuscule indique le genre et le second mot écrit en minuscule désigne l'espèce au sein de ce genre.  
Ce duo est écrit en latin et en italique. Par exemple, le nom binomial de la menthe verte sera *Mentha spicata*.

La nomenclature binomiale de Linné, telle qu'elle a été exposée en 1735, dans son ouvrage majeur « *Systema naturae* », forme la base de la taxinomie moderne (la taxinomie est l'art de classer les choses.)  
*Systema naturae* connaîtra de nombreuses éditions dont la dixième, publiée en 1758, est la plus remarquable. (54)

En 1753, Linné, sur la base de la description de La Condamine, donne au Quinquina la dénomination scientifique *Cinchona*, en l'honneur de la Comtesse de Chinchón, en omettant toutefois le premier " h ".

Linné avait lu le récit de Sebastiano Bado, qui assurait avoir recueilli le récit de la guérison de la Comtesse de Chinchón, sauvée par l'écorce miraculeuse. (55)  
Plus tard, en 1792, cette erreur d'orthographe sera signalée et corrigée par Hipólito Ruíz dans sa « *Quinología* ».

Linné est décédé en 1778, mais plus tard, les congrès de Londres, de Vienne et d'Amsterdam s'accordèrent à conserver l'orthographe de l'auteur. (8)

Linné subdivise le Quinquina en deux catégories :

- *Cinchona officinalis* (le Quinquina gris), utilisé pour les boissons est très aromatique mais pauvre en principes actifs.
- *Cinchona succirubra* (le Quinquina rouge), exploité pour ses qualités anti paludiques.

Par la suite, d'autres espèces de Quinquina furent découvertes sur le continent sud-américain.

Mutis envoie des plantes aux formes étranges à Linné, dont « *bejuco clavellino* » (l'oeillet-liane), connu aujourd'hui comme « *Mutisia Clematis* ». (56)  
C'est une plante très étrange, de la famille des Astéracées, qui n'a pas de fleurs mais des capitules, des feuilles composées, et des poils sous les feuilles. (53)

Linné n'a jamais rencontré Mutis et correspond avec lui en latin, car Mutis ne parle pas le suédois et Linné ne parle pas espagnol.

Il écrit à Mutis :

« *Je te félicite pour ton nom immortel qui ne sera pas effacé par les siècles. Je l'appellerai MUTISIA. Jamais je n'ai vu une plante aussi étonnante* ». (53)

Dans une autre lettre, il lui dit : « *Tu es le plus grand botaniste d'Amérique* ». (53)

Cette correspondance assure la célébrité de Mutis, et lui donne de la crédibilité à la Cour d'Espagne, car Linné le cite dans son œuvre, et il se dit dans les salons qu'il est son ami.

Malgré la renommée scientifique de Mutis, le roi d'Espagne n'organise pas son projet d'expédition et Mutis continue ses travaux de botanique en acquérant des livres, pour suivre les avancées scientifiques en Europe.

### 2.2.3. Expédition de 1783.

En 1782, une expédition envisagée depuis l'Europe compromet le projet d'expédition de Mutis.

Des universitaires de Madrid recommandent au Roi l'organisation d'une nouvelle expédition avec des savants prussiens.

Le Roi d'Espagne nomme un nouveau Vice-Roi du Royaume de Grenade : l'archevêque Antonio Caballero y Góngora (1723-1796), un ami de Mutis.

Celui-ci plaide auprès du Roi pour que le projet soit dirigé par un hispanique et le Roi accepta.

#### 2.2.3.1. Déroulé de l'Expédition.

Dès lors, Mutis nommé directeur de l'Expédition débute en septembre 1783 son grand projet, à l'âge avancé de 51 ans.

Dans la seconde moitié du XVIII<sup>e</sup> siècle, la Nouvelle Grenade compte dans la Noblesse une élite intellectuelle, qui va marquer un vif intérêt pour les Expéditions pour la découverte de nouvelles plantes et une meilleure connaissance de la cartographie. Cette élite côtoie José Celestino Mutis, qui était une personnalité très respectée à Santa Fé de Bogotá. (53)

Le siège de l'expédition est implanté à Mariquita, petite ville au centre du territoire colombien, qui présentait toutes les conditions favorables pour l'étude de la végétation, de la faune et des richesses des sols.

Les équipes commencèrent leur exploration de la selva.

Des auxiliaires accompagnaient les scientifiques de l'expédition. Ils étaient recrutés pour leur bonne capacité d'observation et devaient chercher les plantes les plus remarquables.

Ils pouvaient difficilement reconnaître les plantes et leurs qualités botaniques simplement en explorant la selva et ils bénéficiaient des connaissances des guides Indiens, qui les accompagnaient. (53)

L'activité des herboristes était intense et ils parcouraient de longues distances lors de leurs recherches.

La plus grande part des échantillons fut recueillie dans la région de Mariquita, mais certains spécimens furent collectés dans la Cordillère Centrale, à plus de 4000 m d'altitude. La majorité des espèces recensées étaient inconnues.

Dès le départ, le but de Mutis fut d'élaborer des planches décrivant chaque plante avec une grande précision pour faciliter les analyses futures des botanistes en Europe.

Un dessin réaliste recelait un grand nombre d'informations sur la plante et permettait de développer les connaissances en botanique.

Le franciscain Fray Diego Garcia (1745-1794) était le Commissaire de l'Expédition Royale Botanique.

En tant que Commissaire, son rôle était de reconnaître les productions curieuses de la nature, de dresser la liste des principaux arbres, de collecter des échantillons, en notant leurs noms et utilisation.

Il collectait les fruits, résines et préparait les planches pour l'herbier. (57)

### 2.2.3.2. Collaboration de Matiz.

Peu à peu, des collaborateurs rejoignirent l'expédition et l'un d'entre eux fut Francisco Javier Matiz (1763-1851).

Le Commissaire Garcia présenta le jeune Matiz à Mutis, en le recommandant ainsi :  
« *Matiz est un personnage très intéressant car c'est une personne avec une habileté innée pour le dessin. Sa méticulosité était d'une précision, d'une exactitude énorme.* » (57)

Matiz collabora d'abord comme apprenti botaniste.

A cette époque, le travail des dessinateurs était très organisé.

Les apprentis concevaient les dessins en noir et blanc qui seraient ensuite colorisés par les dessinateurs expérimentés, car le coût des peintures importées d'Europe était très onéreux.

Mutis, admiratif des talents du jeune dessinateur lui confia l'illustration des planches en couleur.

Il s'exprime ainsi à propos de Matiz :

« *Je me dédiai ensuite à la très agréable occupation d'enregistrer toutes les planches travaillées par le jeune Matiz.*

*J'eus la satisfaction de les voir toutes très bien travaillées.*

*Ainsi donc, ce nouveau dessinateur promet et ses planches ne sont pas inférieures à celles de ses maîtres.*

*Contrairement aux autres qui avaient été au Collège, qui parlaient français et comprenaient le latin, et qui lisaient beaucoup, Matiz est un botaniste empirique, construit sur la praxis ».* (53)

Grâce à la connaissance qu'il avait de la région, Matiz permit d'enrichir les collections botaniques.

Cette expédition botanique royale de la Nouvelle Grenade débutée en 1783 reste l'une des expéditions scientifiques les plus importantes du XVIII<sup>e</sup> siècle.

Elle a duré trente-trois ans, et avec son équipe d'artistes, de zoologistes et de botanistes, il a rassemblé des milliers de dessins, une collection de peaux d'oiseaux et d'animaux et un herbier contenant plus de 24 000 plantes et sept mille animaux.

Au cours de ses sept années passées à Mariquita (Colombie), Mutis créa le premier jardin botanique de Colombie pour l'acclimatation des plantes sauvages et crée l'une des plus belles bibliothèques botaniques du Nouveau Monde.

Il a écrit des centaines d'articles botaniques, mais son « *Flora de Bogotá o de Nueva Granada* » (figure 13), contenant plus de six mille illustrations, était si massive que le gouvernement espagnol ne pouvait pas se permettre de l'imprimer.

En 1791, l'expédition botanique s'installe à Bogotá, où quelques années plus tard, elle construit le premier conservatoire d'Amérique du Sud.

De nos jours, le jardin botanique de la ville de Bogotá porte s'appelle Jardín Botánico José Celestino Mutis.

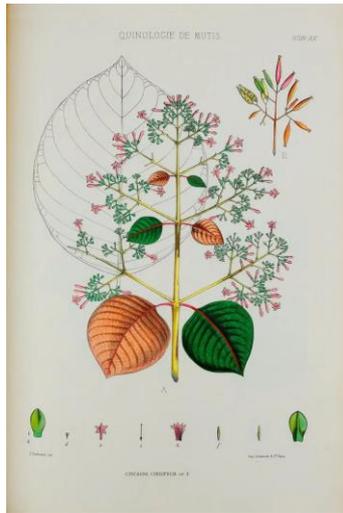


Figure 13: *Cinchona Cordifolia*. *Quinologie de Mutis*. Planche XX. (58)

### 2.3. L'Expédition en Nouvelle Espagne (1787-1803) : Martin Sessé y Lacasta.

Martin Sessé y Lacasta est un scientifique espagnol, né à Baraguas, en 1751, dans la province de Huesca, et mort à Madrid en 1808.

Il a suivi une formation de médecin à l'Académie de Saragosse.

En 1779, il travaille comme médecin militaire affecté au blocus de Gibraltar, et l'année suivante, il part en Amérique.

Pendant quatre ans, il sert en fonction opérationnelle sur différents bateaux qui opéraient dans les Antilles.

Il contribue à améliorer la santé des troupes, en combattant avec grand succès l'épidémie de fièvres qui s'était déclarée à bord des navires, décimant les équipages de l'escadre navale.

Puis il s'installe dans la ville de Mexico, où il se crée une importante clientèle et il pratique également la médecine clinique à « *l'Hospital del Amor de Dios*. »

Il conçoit alors le projet d'organiser une expédition pour étudier l'Histoire Naturelle de la Nouvelle Espagne et de fonder un jardin botanique dans sa capitale.

Sessé communique son idée au Vice-roi en août 1785 et début 1787, une Ordonnance Royale fait de l'expédition une réalité « *afin de favoriser les progrès des sciences physiques, de bannir les doutes et les préjugés qui existent dans la médecine, et de faire prospérer le commerce.* »

A partir de ces moments, Sessé abandonne la médecine et se consacre entièrement à l'Histoire Naturelle et à la Botanique.

Le 13 mars 1787, il est officiellement nommé directeur de l'Expédition Botanique en Nouvelle-Espagne et du jardin botanique de Mexico.

En tant que directeur de l'Expédition Botanique, il est en charge des normes de collecte des plantes vivantes pour le Jardin Botanique, des techniques de conservation et de préparation des spécimens d'herbier.

Trois grandes tournées générales, qui couvraient essentiellement les territoires centraux de la nouvelle Espagne, ont eu lieu jusqu'en 1791.

A partir de cette date, une seconde campagne les mène jusqu'à la côte Pacifique du Mexique.

En 1795, après six années d'exploration de l'actuel Mexique, Sessé demande la prolongation de la mission, pour la recherche de richesses inexplorées et le fort potentiel médical et commercial concomitant.

Le roi Carlos III accepte et la mission permit l'exploration du Guatemala actuel et de la flore des Iles de Cuba et de Porto Rico.

En 1803, Sessé retourna en Espagne avec près de trente cassettes contenant les matériaux recueillis pendant l'expédition.

La partie la plus importante était un herbier de plus de trois mille cinq cents plantes, dont plus de la moitié étaient inconnues des botanistes européens.

Dans le domaine de la zoologie, les descriptions et les dessins de cinq cents espèces d'oiseaux et près de 300 poissons ont été relatées, parmi lesquels beaucoup n'avaient pas été étudiés jusqu'alors. (59)

## IV. Commerce du Quinquina au XVIII<sup>e</sup> siècle entre l'Amérique du Sud et l'Europe jusqu'à la dissolution de la Compagnie de Jésus en 1773.

Au XVIII<sup>e</sup> siècle, Alexander von Humboldt (1769-1859), naturaliste allemand commentera : « *Parmi les physiciens protestants, la haine des jésuites et l'intolérance religieuse eurent une grande place dans la controverse sur les aspects positifs ou négatifs de l'herbe du Pérou* ». (17)

Pour Humboldt, les savants d'Europe ont établi une analogie entre l'amertume des décoctions des écorces de Quinquina et celles des écorces du saule contenant la salicine (principe actif contenu dans les extraits de saule), ancêtre de notre aspirine.

Pendant plus d'un siècle, jusqu'à sa suppression en 1773, la Compagnie de Jésus détient le monopole de l'écorce, qui devient un véritable commerce.

Chaque jésuite arrivant d'Amérique Latine qui voyage en Europe, emmène de grandes quantités d'écorce de Quinquina dans ses bagages.

À la fin du XVIII<sup>e</sup> siècle, toutes les écorces transitent d'abord par l'Espagne, puis sont envoyées dans les autres pays d'Europe.

Un commerce de contrebande se développe même d'Amérique du Sud vers les États-Unis, puis l'Angleterre. (17)

### 1. Acceptation des bienfaits.

Les Quinquinas sont des arbres de la famille *Cinchona*, qui poussent dans la Cordillère des Andes.

Le Quinquina rouge (*Cinchona pubescens* ou *succirubra*) et le Quinquina jaune (*Cinchona calisaya* ou *ledgeriana*) ont des propriétés antipaludiques.

Le Quinquina gris, ou *Cinchona officinalis*, avec une teneur faible en quinine, est moins efficace.

- Le *Cinchona officinalis* ou quinquina gris, provient des régions de Loja et Huánuco. Son écorce est mince, grise et fendillée extérieurement, plus ou moins jaunâtre à l'intérieur. Sa poudre grisâtre est plus astringente qu'amère.
- La poudre rouge brunâtre de l'écorce du quinquina rouge est aussi amère qu'astringente.
- Le quinquina jaune a une couleur jaune orangé avec un aspect fibreux et son écorce possède la saveur la plus amère. Elle est, en revanche, beaucoup moins astringente.

L'amertume de ces trois quinquinas est due à la proportion plus ou moins importante d'alcaloïdes. Le quinquina jaune, qui en est le plus riche, est très amer, au contraire du quinquina gris beaucoup moins fourni.

- Quinquina jaune : 5 % d'alcaloïdes dont 2 à 3,50 % de quinine.
- Quinquina rouge : 2 à 2,50 % d'alcaloïdes dont 0,15 à 0,40 % de quinine.
- Quinquina gris : 1,50 % d'alcaloïdes dont 0,15 à 1,50 % de quinine. (60)

L'entrée du Quinquina dans la pharmacopée doit s'imposer face à d'autres remèdes qui soignent les « *fièvres intermittentes* » et combattre les préjugés des théologiens et des médecins, qui se méfient de l'usage de ces plantes par les Indiens. Une méfiance existe en Angleterre et en France, qui s'explique par les méfiances religieuses des huguenots face à cette drogue papiste.

## 2. Le champ d'application du remède.

Jusqu'au tournant du XVIII<sup>e</sup> siècle, le Quinquina est avant tout administré contre les fièvres quartes.

Entre 1680 et 1720 le seul moyen de délimiter l'action du Quinquina est de mener des études de cas, en observant les effets secondaires du remède.

Ce type de recherche est évoqué dans de nombreux ouvrages, ainsi que dans des débats au sein d'institutions telles que la Royal Society de Londres ou l'Académie des Sciences à Paris.

Ces correspondances permettent aux praticiens de se consulter pour résoudre un cas périlleux ou faire part d'un résultat surprenant.

Les interactions complexes des praticiens avec leurs patients y sont décrites. L'administration du Quinquina s'accompagne de nombreux effets indésirables : maux de tête, coliques, phénomènes de surdité, fausses couches pour les femmes enceintes.

L'examen des effets secondaires permet aux médecins de définir des contre-indications. L'accumulation des données permet de repérer des régularités et d'adapter la méthode de Robert Talbor aux cas particuliers. (14) (16)

## V. De l'ère du Quinquina à la quinine.

### 1. Pelletier et Caventou : extraction de la quinine et de la cinchonine en 1820.

En 1820, deux chimistes français, Pierre Joseph Pelletier (1788-1842) et Joseph Bienaimé Caventou (1795-1877), isolent à partir des écorces de Quinquina rouge (*Cinchona succirubra*), un mélange de substances amères et basiques : deux alcaloïdes<sup>1</sup>, la quinine (figure 14) et la cinchonine (figure 15).

L'analyse chimique permet de quantifier la teneur en quinine et de sélectionner les meilleurs arbres.

Au milieu du XIX<sup>e</sup> siècle, les marchands disposent ainsi d'une classification fiable pour l'exportation.

En 1820, Pelletier et Caventou parviennent à isoler la quinine. Il est désormais possible de délivrer une dose précise de molécule active, et donc d'obtenir une posologie.

Cette découverte représente donc un intérêt majeur pour lutter contre le paludisme. Avant cette découverte, la dose administrée pouvait être mal dosée et se révéler toxique ou inefficace.

Le paludisme est un fléau et de nombreuses recherches sont menées sur la quinine, ainsi que sur ses dérivés. Elles sont essentielles, car la quinine peut être toxique selon la posologie et inefficace contre certains plasmodiums. (61)

En 1854, Adolf Strecker détermine la formule brute de la quinine :  $C_{20}H_{24}N_2O_2$  et la structure moléculaire est déterminée par Zdenko Skraup (1850-1910), chimiste tchèque, à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle.

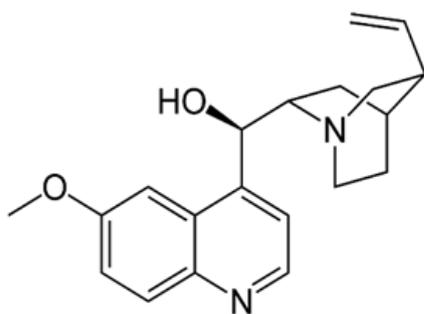


Figure 14: Quinine.  $C_{20} H_{24} N_2 O_2$ . (62)

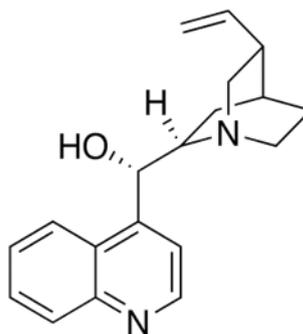


Figure 15: Cinchonine.  $C_{19} H_{22} N_2 O$ . (63)

<sup>1</sup> Alcaloïde : Substance organique d'origine végétale, contenant au moins un atome d'azote dans la molécule. Les alcaloïdes ont une puissante action toxique ou thérapeutique (Ex. morphine, quinine).

Cette nouvelle sera publiée en février 1821 dans le « *Journal de Pharmacie et des Sciences accessoires.* »

Les deux chimistes, pour tirer des débouchés commerciaux de leur découverte se lancèrent dans la fabrication de quinine.

En 1826, ils purent extraire 1800 kilos de sulfate de quinine à partir de 138 tonnes d'écorce de Quinquina dans leur atelier. (64)

Pelletier avait envoyé des échantillons de quinine au physiologiste François de Magendie, pour effectuer des tests sur les humains et les animaux.

François de Magendie, professeur de médecine au Collège de France étudia les doses auxquelles ces principes actifs étaient efficaces.

Celui-ci notait en 1829 dans son « *Formulaire pour la préparation et l'emploi de plusieurs médicaments* » :

« *S'il est toujours du plus haut intérêt pour le médecin de connaître précisément la dose de la substance active contenue dans le médicament qu'il emploie, cet avantage n'est jamais plus manifeste que par rapport au Quinquina, dont l'activité varie beaucoup suivant la nature et la qualité des écorces.*

*On est d'ailleurs souvent très heureux de pouvoir administrer ce médicament sous un aussi petit volume et sous une forme qui n'a rien de rebutant.* » (65)

Cette découverte permet le passage de l'utilisation de plantes médicinales à celle de leur principe actif, dosé et simple d'utilisation.

## 2. Quinquina jaune : *Cinchona ledgeriana*.

En 1848, Hugh Algernon Weddell (1819-1877), un botaniste anglais ayant fait ses études en France, rapporta des graines de *Cinchona calisaya*, et les fit germer dans les serres du Jardin des Plantes de Paris.

En 1849, Weddell publie une « *Histoire naturelle des Quinquinas, ou monographie du genre Cinchona* », suivie en 1850 de ses « *Additions à la flore de l'Amérique du Sud* ». Par la suite, Le Jardin des Plantes distribua par la suite les graines à diverses institutions botaniques européennes.

La dénomination antérieure du *Cinchona calisaya* était *Cinchona ledgeriana*, du nom de l'anglais Charles Ledger (1818-1905).

En 1865, ce négociant en laine d'alpaga avait décidé de se procurer des graines de l'arbre à fièvre. Son serviteur recueille frauduleusement en Bolivie vingt kilos des précieuses graines.

A cette époque, la Bolivie interdisait toute exportation de graines et plantes de Quinquina.

Ledger exporte frauduleusement cette récolte à Londres et la propose au gouvernement britannique pour être cultivée dans les colonies de l'Empire.

Cette offre est refusée par les Britanniques, mais acceptée par les Hollandais qui vont la cultiver à Java.

Cette culture permettra aux Hollandais d'en tirer une richesse commerciale fabuleuse et un quasi-monopole de la quinine jusqu'à la Seconde Guerre Mondiale.

Ledger tire de l'opération une réussite commerciale et une grande renommée. (66)

Le Quinquina est désormais baptisé *Cinchona ledgeriana* et Ledger se retire en Australie où est érigé un monument proclamant « *qu'il a donné la quinine au monde* ».  
(3)

### 3. Augustin-Pierre Delondre (1790-1865) : Découverte de la quinidine, alcaloïde du Quinquina jaune en 1833.

Le pharmacien Augustin-Pierre Delondre (1790-1865) publie en 1833 un rapport sur la découverte d'un nouvel alcaloïde : la quinidine extraite du Quinquina jaune.

En 1846, Delondre, accompagné de son fils Gustave s'embarque pour l'Amérique du Sud. Son intention est de préparer sur place la quinine ou un extrait à partir des écorces, dont le transport serait moins onéreux que celui des écorces entières. Il rentre en 1847, en rapportant de précieux documents sur les Quinquinas.

En 1854, ces documents feront la base de la *Quinologie des Quinquinas* (figure 16), que Delondre publiera avec Apollinaire Bouchardat (1806-1886).



Figure 16: *Quinologie des Quinquinas* de A. Delondre. (67)

Le but des auteurs est de préciser la dénomination, la classification et l'efficacité thérapeutique des différentes espèces de Quinquinas, en se basant sur leur origine géographique, et la teneur en alcaloïdes de leurs écorces.

- La première partie de l'ouvrage propose un *Aperçu historique des Quinquinas*, dans laquelle ils retracent l'histoire botanique et chimique de la plante.
- La seconde partie de la *Quinologie* raconte le voyage de Delondre en Amérique du Sud.
- La troisième partie intitulée *Description des Quinquinas en suivant la chaîne des Andes, depuis la Bolivie jusqu'à la Nouvelle-Grenade*, regroupe des monographies d'écorces.

Chaque monographie est décrite par le titre de la plante, puis les caractères physiques sont décrits : la couleur, la texture, ainsi que la saveur de la plante.

Les caractères chimiques : composition qualitative et quantitative en alcaloïdes, ainsi que les rendements d'extraction sont également retranscrits. (67)

A la fin de ce chapitre, les monographies sont illustrées de vingt-trois planches en couleurs représentant les écorces de Quinquinas.

- Dans la quatrième partie de la Quinologie , Delondre propose des *Déductions pratiques*.

Par exemple , il compare l'action antipaludique des deux alcaloïdes : la quinine et la cinchonine présentes dans l'écorce des Quinquinas.

Il présente le quinium contenant plusieurs alcaloïdes fébrifuges obtenus par extraction de l'écorce de Quinquina. (67) (68)

#### 4. William Henry Perkin (1838-1907) : tentative de synthèse de la quinine et découverte de la mauvéine.

En 1856, la première tentative de synthèse de la quinine est faite par William Henry Perkin (1838-1907), chimiste anglais, alors que la structure moléculaire n'était pas encore connue.

Il n'obtient pas la quinine, mais un autre produit : la mauvéine (figure 17).

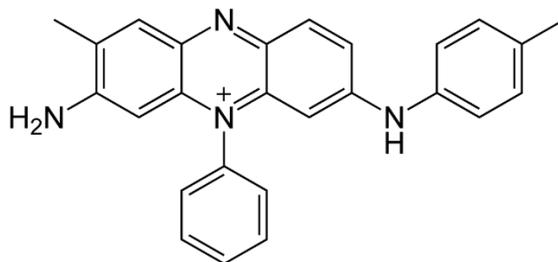


Figure 17: Mauvéine C<sub>26</sub> H<sub>23</sub> N<sub>4</sub> Cl. (69)

En mélangeant de l'aniline, dérivée du goudron de houille, avec d'autres composés chimiques, il espère réussir à synthétiser la quinine.

Il obtient un précipité violet foncé, soluble dans l'eau et l'alcool, et son expérience semble un échec.

Mais en y trempant un morceau de tissu, il en découvre les propriétés colorantes.

Il vient d'inventer le premier colorant de synthèse, la mauvéine, qu'il nommera « Pourpre de Tyr », en référence à l'antique couleur rouge violacée, dont l'origine remonte à l'Antiquité phénicienne. (70)

La mauvéine est la première teinture industrielle pour le textile qui résiste au lavage et cette synthèse a révolutionné l'industrie des colorants. Plus tard, la découverte des antipaludiques de synthèse éclipsera la quinine d'extraction.

## VI. La quinine aux Etats Unis : John S. Sappington (1776-1856).

En 1832, John S. Sappington (1776-1856), un médecin américain met au point une pilule de quinine pour traiter le paludisme, la fièvre jaune et les maladies fébriles dans les vallées du Missouri et du Mississippi, où les maladies étaient très répandues.

John Sappington (figure 18) était intrigué par la maladie et voulait trouver un moyen de la combattre.

Né dans le Maryland, il a appris la médecine de son père, qui était médecin, puis a exercé au Tennessee, dans le comté de Williamson.

Désireux de s'enraciner dans une terre instable, il s'installe avec sa famille de l'autre côté du Mississippi en 1819, dans le hameau d'Arrow Rock, Missouri, près du « *Santa Fé Trail* », qui reliait Franklin (Missouri) à Santa Fé (Nouveau Mexique).

Sappington étudie toutes les informations qu'il pouvait trouver sur la maladie.

Il découvre dans un journal médical que les habitants du Pérou utilisaient de l'écorce de Quinquina moulue pour lutter contre les fièvres.

Il se procure des échantillons d'écorce, procède à des expérimentations, qui lui confirment que cela aide au rétablissement des patients.

Mais la qualité médicinale de l'écorce variait d'un échantillon à l'autre, ce qui rendait extrêmement difficile l'obtention du bon dosage en quinine.

Quelques années plus tard, il découvre les recherches des Français Pelletier et Caventou, qui avaient découvert en 1820 le moyen pour extraire la quinine de l'écorce de Quinquina. (71)

Le laboratoire *Rosengarten and Sons* de Philadelphie venait d'ouvrir une usine (figure 19) en 1822 pour la production de quinine.

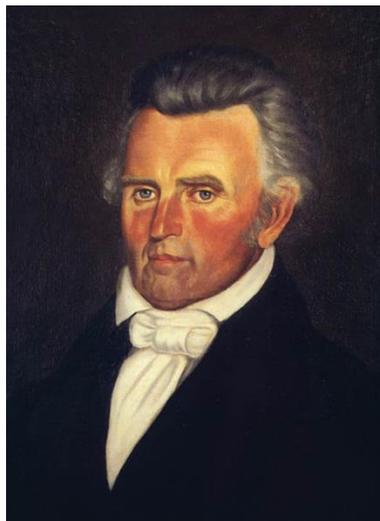


Figure 18: John S. Sappington. (72)

## 1. Industrie pharmaceutique à Philadelphie au XIX<sup>e</sup> siècle.

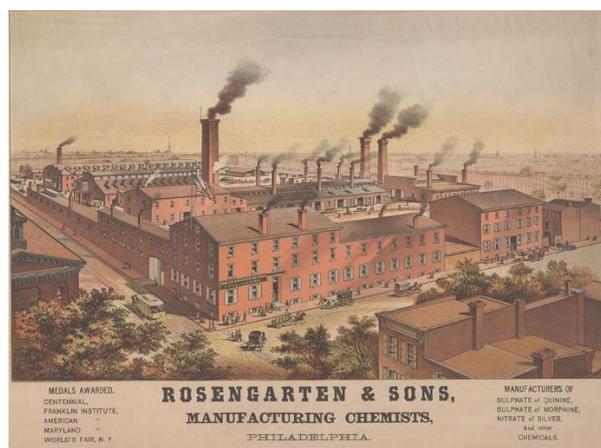


Figure 19: Usine Rosengarten & Sons. Philadelphie. (73)

Philadelphie a joué un rôle clé dans la naissance de l'industrie pharmaceutique américaine au début du XIX<sup>e</sup> siècle, et la région reste un centre pharmaceutique majeur au XXI<sup>e</sup> siècle.

Siège depuis la période coloniale de nombreuses institutions scientifiques, éducatives et médicales de premier plan aux États-Unis, Philadelphie était bien placée pour soutenir l'émergence d'une industrie pharmaceutique.

Dans les années 1810, la première usine de médicaments des États-Unis a été créée à Philadelphie, et au fil des années, la ville a accueilli une concentration importante de fabricants de médicaments, ainsi que des industries chimiques. Des centres de recherche et de nombreux hôpitaux s'y créent.

Au XVIII<sup>e</sup> et au début du XIX<sup>e</sup> siècle, les médecins et les pharmaciens fabriquaient généralement leurs propres médicaments, broyant et mélangeant eux-mêmes les matériaux pour créer des poudres et des extraits.

Jusqu'alors, la plupart des médicaments étaient importés d'Angleterre, avant que la seconde guerre anglo-américaine de 1812 interrompe l'approvisionnement et stimule la fabrication nationale de médicaments.

C'est à ce moment-là que l'industrie pharmaceutique américaine a véritablement débuté. Des pharmaciens et chimistes de Philadelphie se sont lancés dans la fabrication de médicaments à petite échelle, et certains d'entre eux sont devenus des grossistes et des industriels de la pharmacie.

Le premier fabricant de médicaments à grande échelle de Philadelphie n'était pas un pharmacien, mais le propriétaire d'un moulin, Charles Hagner (1796-1878), qui utilisa en 1812 son moulin à eau d'East Falls pour broyer des ingrédients pharmaceutiques pour un pharmacien local.

Le processus de broyage de Hagner a accompli en une journée ce qui aurait pris des mois avec la méthode traditionnelle du mortier et du pilon, un exploit qui a suscité un grand intérêt dans l'industrie pharmaceutique émergente du pays.

Hagner s'est ensuite concentré sur le broyage des matériaux pour les médicaments, établissant le premier moulin à médicaments américain sur son site d'East Falls.

En 1839, il construisit une grande usine à vapeur à Northern Liberties, dans la zone industrielle de Philadelphie.

*Powers & Weightman*, fondée en 1818 par des immigrants anglais, et *Rosengarten & Sons*, fondée en 1822 par un immigrant allemand, sont devenues deux des plus grands fabricants mondiaux de quinine au XIX<sup>e</sup> siècle.

Se présentant comme des « fabricants chimistes », les deux sociétés fabriquaient une grande variété de produits chimiques et de médicaments.

Les deux sociétés fusionnèrent au début du XX<sup>e</sup> siècle. (74)

Philadelphie a dominé l'industrie pharmaceutique américaine avant la guerre de Sécession de 1861.

Quarante entreprises de Philadelphie représentaient environ 30 % de la valeur totale des médicaments, drogues et extraits produits aux États-Unis en 1860.

## **2. La pilule miracle de Sappington.**

Sappington envoya son fils étudier à Philadelphie, et lui demanda de lui ramener 100 onces de quinine (1 once = 28,34 g).

Mais lors de son retour dans le Missouri, celui-ci se trompa et lui rapporta 100 livres de quinine. (1 livre=0,453 kg. La livre est divisée en seize onces.)

Cent livres de quinine, soit environ 45 kg représentait pratiquement toute la quantité disponible dans le pays à l'époque. A 15 \$ l'once, cette dépense mit un lourd fardeau sur les finances du médecin.

Face à cette quantité, Sappington décida donc de fabriquer des pilules de quinine et de les commercialiser, sous le nom de « *Dr Sappington's Anti-Fever Pills* » (figure 20).

Chaque pilule anti-fièvre du Dr Sappington était composée d'un grain de sulfate de quinine, (sel basique tiré de la quinine), des 3/4 d'un grain de réglisse, et d'1/4 de grain de myrrhe, auquel était ajouté de l'huile de sassafras : *Sassafras albidum* (arbre de la famille des lauriers : le Laurier des Iroquois poussant en Amérique du Nord, dont l'écorce des racines fournit une huile essentielle contenant 80 % de safrole), pour en masquer le goût amer. (75)

Le coût de fabrication était d'environ 10 ¢ la boîte mais vendu quinze fois plus cher.

Elles seront vendues 1 \$ la douzaine et ce prix est à la portée financière de la plupart des familles. Plus d'un million de pilules ont été vendues.

Sappington est devenu très riche et a réalisé en dix ans un million de dollars de vente, environ trente millions de dollars d'aujourd'hui.

Le monde médical eut d'abord de fortes réticences pour l'utilisation de cette pilule.

La posologie était de prendre une pilule toutes les deux heures jour et nuit, avec une réduction progressive au fur et à mesure de l'amélioration clinique. La teneur en quinine de la pilule n'a jamais été mentionnée publiquement, car Sappington souhaitait que les bienfaits de son remède reposent sur lui seul.

Pour fabriquer 240 boîtes avec 24 comprimés par boîte, la recette de fabrication était la suivante :

- 2 livres de sulfate de quinine.
- 1,5 livres d'extrait de réglisse pulvérisé.
- 0,5 livre de gomme de myrrhe pulvérisée.
- de l'huile essentielle de Sassafras pour le goût.
- de l'eau pure.

### **3. Diffusion du remède à travers les Etats Unis.**

Les patients ont plébiscité ce nouveau médicament, le recommandant à leur entourage et c'est ainsi que la demande a explosé.

Des témoignages de reconnaissance de patients ont afflué de tout le pays, mais la communauté médicale fut surprise de constater que la fièvre pouvait être guérie sans pratiquer la saignée, traitement largement répandu pour soigner les fièvres.

Avec un approvisionnement en quinine plus que suffisant, Sappington a embauché des colporteurs, qui ont diffusé ses pilules sur le fleuve Mississippi, dans les bayous de Louisiane jusqu'au terres agricoles humides bordant l'Ohio.

Lorsque les trains de wagons roulaient vers l'ouest à partir des points d'embarquement du Missouri, les pilules anti-fièvre du Dr Sappington les accompagnaient. Chaque vendeur devait prendre un comprimé trois fois par jour et aucun d'entre eux ne contracta le paludisme, même en voyageant dans les régions les plus parasitées.

Précurseur et visionnaire du marketing, Sappington a introduit la publicité audio bien avant l'apparition de la radio.

Sur le toit de l'ancienne taverne d'Arrow Rock se trouvait une cloche utilisée autrefois pour avertir les colons des raids indiens.

Le Docteur a commencé à « *donner un bruit chaque soir pour rappeler aux gens de prendre leurs pilules* ». (71)

La profession médicale a condamné ses techniques de merchandising, qui ne différaient certes pas de celles des vendeurs de médicaments brevetés.

Cette diffusion peut être considérée comme le premier programme prophylactique planifié contre le paludisme.



Figure 20: Sappington's Anti-Fever Pills Box. (72)

En 1844, Sappington publie un livre intitulé « *Theory and Treatment of Fevers* » (figure 21), le premier livre médical publié dans le Missouri.

Le livre publié à 16000 exemplaires, tirage record pour l'époque, allait à l'encontre des traitements médicaux contemporains.

La fièvre était soignée par des saignées, les vomissements avec l'utilisation d'émétiques et l'administration de comprimés solubles de calomel (minerai, forme naturelle du chlorure de mercure) comme purgatif.

Avec ce livre, dans lequel il préconise l'efficacité de ses propres pilules, Sappington rencontre un succès médical et commercial inédit.

En révélant la formule de son médicament anti-fièvre, il permit à de nombreux médecins de fabriquer leurs propres pilules anti-fièvre.

Bien que Sappington se soit considérablement enrichi grâce à ses ventes, la diffusion des « Sappingtons pills » a aidé la population en cette époque de conquête vers l'Ouest. Il se définit comme un altruiste et réfute une démarche purement commerciale. (76)

Peu avant sa mort en 1856, il créa le « *Sappington School Fund* » pour permettre l'accès aux études des plus pauvres.

Ce programme existe encore de nos jours, comme programme de bourses d'études à l'Université. (72) (77) (78)

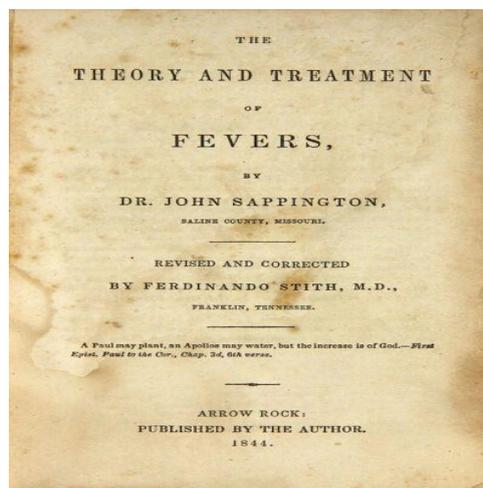


Figure 21: *Theory and Treatment of Fevers* by Dr. John Sappington. (76)

## VII. Le transfert du Quinquina : des Andes aux Indes Orientales.

En 1819, Bolivar proclame l'Indépendance de la Grande Colombie après les affrontements sanglants entre royalistes et indépendantistes.

A la même époque, une guerre débute au Pérou, qui débouche le 28 juillet 1821 sur l'indépendance du Pérou.

Le monopole espagnol sur le commerce du Quinquina s'achève.

Dans les années 1830, l'écorce de quinine est commercialisée par les différentes républiques issues des guerres d'indépendance : Bolivie, Pérou, Equateur, Colombie.

L'histoire du Quinquina apparait dans l'imagerie nationale de plusieurs pays d'Amérique Latine.

Le Quinquina orne l'écusson de la république péruvienne, aux côtés de la vigogne.

La Colombie célèbre José Celestino Mutis (1732-1808) et Francisco José Caldas (1768 -1816) comme des grands hommes de la Nation.

Caldas, cartographe, mathématicien créole, participe à l'expédition botanique royale de José Celestino Mutis (1805) et deviendra plus tard directeur de l'Observatoire Royal d'astronomie de Bogotá.

Jusque dans les années 1850, la production de Quinquina sauvage ne provient que de l'exportation des Andes.

Les colonies espagnoles avaient acquis leur Indépendance : la Colombie en 1810, le Pérou en 1821, l'Equateur en 1822 et la Bolivie en 1825.

Dès lors, les gouvernements ont mis en place un embargo sur l'exportation de graines et de plantes de Quinquina.

Pour répondre au besoin grandissant en quinine, les nations européennes vont chercher à cultiver le *Cinchona* dans leurs colonies antillaises.

Mais le *Cinchona* pousse en zones tropicales humides et montagneuses, entre 1000 et 3000 mètres.

En dessous de ces altitudes, les Quinquinas mis en culture sont dépourvus de quinine, car une forte exposition aux rayons UV est nécessaire pour la synthèse de la quinine. (79)

Vers 1850, les Britanniques commencèrent donc à le cultiver en Inde, dans la région de Darjeeling, dans une petite zone himalayenne chaude et humide.

Mais les surfaces cultivées étaient trop réduites pour envisager l'exportation des écorces.

Les plants, introduits à Java en 1852 et aux Indes et à Ceylan en 1853, furent le départ des plantations.

Mais ces plantes avaient une teneur faible en quinine et les résultats furent décevants.

Les Britanniques introduisirent alors la culture du Quinquina rouge (*Cinchona succirubra*) à Ceylan, cette fois avec succès.

Jusqu'en 1885, l'Angleterre va détenir le monopole de la culture et de l'exportation du Quinquina.

Mais, à cette date, l'Empire Colonial Néerlandais va supplanter l'Empire Britannique dans la culture du Quinquina.

A Java, les Néerlandais vont importer des graines de diverses espèces de Quinquina d'Amérique Latine, et réaliser de nombreuses hybridations.

La culture évoluera des Quinquinas du groupe « *succirubra* » vers des espèces du groupe « *ledgeriana* », les Quinquinas jaunes dont les écorces sont très riches en quinine (12% environ, au lieu de 5% pour le groupe *succirubra*).

### VIII. Le Quinquina en Algérie : François Maillot.

La quinine n'est pas seulement utilisée en Europe.

Elle sert également la conquête coloniale en Algérie débutée en 1830, où le paludisme décime les troupes françaises.

La quinine est un instrument des guerres de conquête menées par les Européens, principalement en Afrique centrale et en Afrique de l'Ouest.

L'introduction de la culture de la quinine en Algérie vers 1850 demeure sans succès.

En juin 1834, un médecin militaire lorrain, François Maillot (1804-1894), originaire de Briey, est nommé médecin-chef à l'hôpital militaire de Bône (Annaba), deuxième port militaire d'Algérie et 4<sup>e</sup> ville du pays.

La situation sanitaire y est désastreuse. Les troupes sont décimées par les fièvres.

En 1833, les hôpitaux ont reçu 6 704 entrants. Il y a eu 1 526 décès, soit un malade sur quatre.

Maillot met au point un traitement, à base de sulfate de quinine, administré à fortes doses et les résultats sont spectaculaires. La mortalité tombera de 25 %.

Le général Louis d'Uzer écrit au Ministre de la Guerre en mars 1835 : « *Tous les fiévreux de Bône veulent être hospitalisés, dans le service de M. Maillot où l'on guérit* ».

La substance active quinine élimine les parasites du paludisme dans les globules rouges. Le traitement prophylactique mis au point par Maillot s'impose dans les armées, malgré les effets secondaires.

Durant les décennies qui ont suivi, ce fébrifuge sera efficace contre les frissons causés par le paludisme et les fièvres tierce, quarte ou intermittente.

Jusqu'en 1926, la quinine est le seul médicament du paludisme, date de l'apparition du premier antipaludique de synthèse.

## IX. La quinine. XX<sup>e</sup> siècle.

La migration du *Cinchona* vers de nouvelles latitudes a commencé dans les années 1860.

Dès le début du XX<sup>e</sup> siècle, la production sud-américaine a commencé à s'épuiser. Dans leurs colonies, les Hollandais ont réussi à acclimater une espèce très productive, *Cinchona ledgeriana*, et à accroître d'année en année la concentration d'alcaloïdes dans les plantes qu'ils produisaient.

Java était le site de 90 à 95 % de la production mondiale et les transformateurs de quinine détenaient également le monopole, avec les contrats d'achat exclusif avec les producteurs javanais.

D'autres exploitants firent des réclamations contre le monopole néerlandais, mais sans grand résultat.

La production néerlandaise dominait le marché, les producteurs déterminaient le prix et détruisaient toute écorce dont la teneur en quinine était inférieure à 4%.

Face à l'hégémonie Néerlandaise, d'autres pays ont tenté de remédier à ce déséquilibre en créant des substituts par synthèse artificielle, en encourageant l'établissement d'usines de production de quinine et la création de nouvelles plantations à partir des années 1920.

C'est la Seconde Guerre Mondiale qui a conduit à un regain d'efforts dans ce domaine.

### I. Le *Cinchona* Program des USA : 1940-1945.

#### 1. La guerre et les besoins en matières premières des USA.

Alors que le Japon étend ses conquêtes en Asie, les Etats-Unis font l'inventaire de leurs réserves de matières premières stratégiques. Les USA doivent désormais s'approvisionner en Amérique du Sud, et cette stratégie est inévitable.

L'écorce de Quinquina, était jusqu'alors importée exclusivement des colonies néerlandaises d'Asie du Sud-Est, mais l'Amérique Latine possédait un réservoir de plantes stratégiques.

La priorité des USA était d'assurer ses stocks d'écorce de Quinquina, produit essentiel, comme le chrome, le manganèse, le nickel, le quartz, le caoutchouc, et de couper les filières d'approvisionnement de l'ennemi.

Pour négocier les conditions avec la mosaïque complexe des nations latino-américaines, les États-Unis avaient une prépondérance : les financements pour l'achat des productions et l'octroi de prêts pour se moderniser.

Après l'acceptation des pays d'Amérique latine, le gouvernement américain a mis en place une machinerie institutionnelle à grande échelle.

Des institutions et entreprises ont été créées *ad hoc*, tandis que d'autres ont été modifiées pour s'adapter à la guerre économique.

L'opération concernant l'écorce de Quinquina et ses alcaloïdes a été confiée à une agence spéciale, la « *Defense Supplies Corporation* » (DSC).

L'objectif était de monopoliser le marché par le biais de stratégies telles que l'accord d'achat exclusif, des prêts et un certain transfert de technologie.

Jamais auparavant les agences gouvernementales et les entreprises des États-Unis n'avaient bénéficié d'autant de privilèges et de concessions sur plusieurs pays, tels que Haïti, la Bolivie et l'Équateur.

## 2. La quête du Quinquina dans les Andes.

La spécificité dans la production de *Cinchona* durant la Seconde Guerre Mondiale est le grand nombre de scientifiques impliqués.

Le *Cinchona Program* nécessitait non seulement des agronomes pour les tests et l'amélioration de l'agriculture, mais également des botanistes, des forestiers et des chimistes.

A l'époque où les États-Unis sont retournés dans les anciennes plantations de *Cinchona* d'Amérique du Sud, seule la Bolivie avait connu une résurgence de l'industrie de l'écorce et ouvert une grande usine nationale de quinine.

En outre, au Guatemala, la société pharmaceutique *Merck & Co.* expérimentait la plante depuis près de dix ans et cette implantation était encouragée par le gouvernement américain pour contrer le monopole néerlandais.

Le programme pour l'Amérique latine était divisé en trois parties :

1) Développer tous les sites et contrôler les prix, pour empêcher la spéculation, en maintenant une situation stable sur le long terme.

2) Développer des plantations qui pourraient concurrencer le monopole néerlandais du Kina Bureau.

Assurer l'approvisionnement en situation d'urgence.

3) Former du personnel qualifié dans les pays producteurs, et permettre aux industries locales de pérenniser cette production après le départ des États-Unis.

Comme il s'agissait d'un programme d'urgence, la DSC a signé des accords directement avec les États, assumant l'achat de la totalité de la production d'écorces, la fourniture d'une assistance technique pour l'exploration des forêts, ainsi que la création d'un réseau de distribution.

La redécouverte de *Cinchona pitayensis* dans les Andes colombiennes a eu un impact majeur, car il contient plus d'alcaloïdes que les autres *Cinchona*.

Les scientifiques ont découvert *Cinchona pitayensis* en Équateur, et furent surpris qu'elle soit inconnue des populations locales.

C'est sans doute dû au fait que le savoir traditionnel affirmait que le meilleur *Cinchona* poussait en dessous d'une altitude de 1700 mètres.

Après le scepticisme initial, les populations ont été convaincues de l'utilité de cette écorce.

A la mi-1943, l'Equateur était le deuxième plus grand producteur en Amérique Latine.

Mais la productivité n'était pas synonyme de qualité, car la meilleure écorce se retrouvait sur le marché noir et faisait l'objet de contrebande.

Le gouvernement équatorien manquait de techniciens et d'organisation pour contrôler l'industrie.

Il s'est tourné vers les États-Unis pour obtenir de l'aide, qui démantelèrent un trafic d'une entreprise italienne, qui traitait l'écorce de Quinquina à Quito et l'envoyait ensuite aux armées allemandes et italiennes en Afrique du Nord.

En théorie, les scientifiques devaient simplement être accompagnés par les locaux, mais ils ont dû tout apprendre : comment se déplacer, où chercher les arbres dans la selva, et comment reconnaître les plantes.

Le taxinomiste Wendell H. Camp (1904-1963) est l'un des explorateurs qui a le plus apprécié l'aide de ses assistants.

Ses assistants faisaient partie d'une longue lignée de cascarilleros indiens et Camp écrit :

*« Il s'est donné la peine de m'enseigner les rudiments de la chasse aux fibres d'écorce, ainsi que les multiples façons dont l'écorce était falsifiée ou diluée.*

*C'était un travailleur consciencieux et excellent ouvrier et on pouvait lui faire entièrement confiance pour travailler seul.*

*C'est pourquoi, on l'envoyait souvent en voyage seul lorsqu'il n'était pas opportun de constituer une expédition complète ». (80)*

L'analyse des échantillons en laboratoire était primordiale.

Le succès dépendait en grande partie de la possibilité d'obtenir des analyses rapides et fiables, et la DSC a donc créé des laboratoires à Quito, Lima, Bogota et La Paz.

Les échantillons pouvaient y arriver sous forme des collections botaniques des scientifiques, ou être prélevés sur des marchandises déjà récoltées par des paysans.

Ces analyses ont permis des découvertes essentielles, comme le fait qu'à certaines périodes de l'année, le Quinquina pouvait avoir plus d'alcaloïdes, que les alcaloïdes variaient d'un arbre à l'autre, qu'il y avait des rapports taille-alcaloïdes et que les branches avaient moins d'alcaloïdes que le tronc.

### **3. Récolte et vente du Cinchona.**

Après l'exploration venait la récolte, l'achat, le transport et l'exportation de l'écorce.

Ces opérations étaient effectuées par des entreprises forestières qui devaient tout apprendre sur le processus complexe d'extraction du Quinquina.

La récolte nécessitait la main d'œuvre spécialisée des cascarilleros, (de l'espagnol cascara : écorce), qui parcouraient les forêts pour trouver les Quinquinas.

Les Indiens se basaient sur les caractéristiques du tronc et des feuilles de l'arbre.

Après l'identification, les arbres étaient coupés pour qu'ils repoussent.

L'écorce était enlevée à l'aide de machettes et de couteaux.

Mais le véritable défi est venu plus tard : porter des charges de 70 à 100 livres jusqu'au séchoir sur un terrain escarpé.

L'écorce était séchée, car elle était plus difficile à transporter mouillée, et son stockage nécessitait trop de place dans les entrepôts et sur les bateaux. Une fois séchée, elle perdait entre 70 et 75 % de son poids. Traditionnellement, le séchage se faisait en plein air, bien que les cascarilleros et les négociants savaient que le soleil endommageait l'écorce.

Les techniciens ont remarqué que la plus grande perte d'alcaloïdes était due à la fermentation. Ils durent installer des séchoirs précaires dans des clairières au milieu de la forêt, avec un feu brûlant, pour accélérer le processus de séchage.

Après avoir été transportée vers un point de collecte par des porteurs et des mules, l'écorce séchée était transportée par camions ou par trains, vers les ports de la côte Pacifique : Callao, Guayaquil, Buenaventura et Barranquilla. Il fallait environ quatre mois à partir de l'achat pour que l'écorce atteigne les États-Unis.

Finalement, entre décembre 1941 et août 1945, les États-Unis ont importé environ 30 millions de livres d'écorce séchée d'Amérique latine. La Colombie était le plus grand fournisseur d'écorce, suivie par l'Équateur, la Bolivie et le Pérou. Au cours des années suivantes, les importations d'écorce se sont poursuivies, atteignant un total de plus de 40 millions de livres entre 1941 et 1947.

#### **4. Pépinières, plantations et usines d'alcaloïdes.**

Les programmes de plantation étaient quasi obligatoires, sinon les pays d'Amérique latine auraient été peu enclins à accepter l'ensemble du programme, qui comprenait également la modernisation ou l'installation d'usines pour traiter les alcaloïdes.

Les anciennes plantations du Pérou, de l'Équateur et du Guatemala ont été étudiées et de nouvelles plantations ont été encouragées du Mexique à la Bolivie.

Les Américains savaient que les plantations ne seraient pas rentables à long terme, et que les réserves de quina pourraient s'épuiser dans les Andes, ou que les Japonais pourraient détruire les plantations javanaises.

Les arbres ayant besoin de dix à douze ans pour atteindre leur maturité, les plantations se sont donc étendues sur tout le continent sud-américain.

Des pays comme le Mexique, le Brésil, le Nicaragua, le Venezuela, Haïti et Porto Rico ont commencé à produire du *Cinchona*.

## 5. La fin du programme Cinchona.

La fin de la guerre a eu des conséquences sur l'extraction des matières premières et les programmes de coopération agricole.

Dans le cas du *Cinchona*, la fin du conflit mondial convergeait avec le rétablissement des plantations en Asie du Sud-Est et le développement des molécules de synthèse.

En juin 1944, la reconquête des plantations d'Asie du Sud, ainsi que la production d'antipaludéens de synthèse assura les besoins des États-Unis pour les deux années suivantes.

En Colombie, en janvier 1945, avec l'invasion des Philippines et la fin de la guerre dans le Pacifique, le bureau reçut l'ordre de fermer. Durant l'année 1945, les achats ont continué, mais sans nouvelles explorations.

Mais le 12 août 1945, un télégramme urgent est arrivé à Quito, ordonnant l'arrêt de l'exploitation avant le 30 novembre.

Tout ce qui ne pouvait pas être expédié avant cette date ne serait pas acheté par les USA.

Les accords ont pris fin en novembre, les comptes ont été clôturés, et le programme *Cinchona* a pris fin à cette date.

Au final, grâce au programme *Cinchona*, les États-Unis ont importé environ quarante millions de livres d'écorce sèche, un chiffre qui n'inclut pas les antipaludéens traités dans les usines d'Amérique Latine.

Lorsque les USA quittèrent les plantations du Guatemala et du Costa Rica, ils interdirent à ces pays de coopérer avec des puissances étrangères. (80)  
Douze tonnes de stock d'écorce furent détruites.

En 1948, bien que l'atébrine et la chloroquine règnent comme produits antipaludiques, l'écorce d'Amérique du Sud était encore traitée aux États-Unis.

## II. Culture du Quinquina au XX<sup>e</sup> siècle.

A la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, la récolte intensive du Quinquina sauvage raréfie cette ressource et désormais la culture du Quinquina devient la principale source d'approvisionnement en quinine.

Au début du XX<sup>e</sup> siècle, la culture du Quinquina s'est poursuivie à Java (Indonésie), à Ceylan et dans le Raj Britannique.

Elle s'est considérablement développée dans les possessions coloniales d'Afrique (Congo, Cameroun, Côte d'Ivoire).

Dans les années de l'entre-deux-guerres, 90 % de la production mondiale d'écorce de Quinquina provient de la culture du Quinquina dans les colonies.

Voici les principes de base pour débiter une plantation :

- Les cultures sont sur des terrains en terrasses ou en pente, à une altitude de 1400 à 1800 mètres.
- L'arbre aime un climat pluvieux de deux à trois mètres de précipitations par an, mais ses racines craignent un excès d'eau.
- La température diurne idéale est de 12°C à 30°C et de 8°C à 15°C la nuit.
- Les régions venteuses et les collines venteuses sont à proscrire.

- La culture débute par l'ensemencement de graines dans des serres.

5 à 6 mois plus tard les pousses atteignent 5 cm et sont mises en pépinière, jusqu'à atteindre 30 centimètres.

Un gramme de semences donne environ 1200 jeunes plants.

Les semences sont sélectionnées sur les critères de production, surtout le rendement en quinine.

- La plantation doit être bien entretenue et durant les six premières années, l'arbre croît d'un mètre par an, puis la croissance tombe à cinquante centimètres par an.

La vie moyenne d'un arbre est de cinquante ans.

- Lors de la récolte, les troncs sont écorcés et l'écorce est séchée au soleil ou dans des séchoirs artificiels. Cette étape de séchage terminée, l'écorce est emballée entière, concassée ou réduite en poudre, selon les conditions de transport et de commercialisation en Europe.

Deux espèces de *Cinchona*, sélectionnés pour leur forte teneur en quinine, seront exploitées pour le commerce d'exportation :

- *Cinchona pubescens* ou *Cinchona succirubra* : le Quinquina rouge.
- *Cinchona ledgeriana* ou *Cinchona calisaya* : le Quinquina jaune.

Jusque dans les années 1960 ce système fonctionnait à merveille au Congo Belge.

Le Quinquina était distribué aux manufacturiers européens par l'entremise du « *Kina bureau* », organisme fondé à Amsterdam en 1913, pour protéger le marché du Quinquina par deux conventions, celle des planteurs et celle des manufacturiers.

Le *Kina bureau* régénérait le marché mondial de la quinine.

Les grands producteurs de Quinquina étaient membres de l'organisation et le cours de l'écorce de Quinquina était fixé par le *Kina bureau*.

Les Indes Orientales Néerlandaises avaient le monopole mondial sur la production de médicaments contre le paludisme.

En 1921, les plantations hollandaises de Java représentaient 90% de la production mondiale, soit 9500 tonnes d'écorce de Quinquina sur les 10 700 commercialisées pour la pharmacie dans le monde.

Ce monopole écrasant va préoccuper les grandes puissances.

La France, l'Allemagne, l'Angleterre et les Etats Unis vont chercher d'autres sources d'approvisionnement, avec une implantation de cultures dans d'autres pays et en initiant la recherche pour la mise au point de molécules de synthèse.

Dans les années 1930, une nouvelle phase de l'histoire du Quinquina s'ouvre donc.

### 1. Culture au Congo.

Dès 1925, la plantation du Quinquina débuta au Congo.

A la fin des années 1930, l'ingénieur agronome belge Ernest-Henri-Joseph Stoffels (1899-1973) introduit le Quinquina de culture, importé des plantations d'Indonésie.

En 1928, Stoffels avait accompagné le prince héritier Léopold de Belgique, lors de son voyage à Java, Sumatra et Bali.

Léopold après son tour du monde, crée en 1934 l'Institut National pour l'Etude Agronomique du Congo (INEAC) à Yangambi.

La nouvelle institution à vocation scientifique jouera un rôle essentiel dans l'approvisionnement des matières premières agricoles (café, hévéa, cacao, bananes) pendant la Seconde Guerre Mondiale.

Dans les années 1950, le centre de Yangambi devint la fierté de la Belgique et la vitrine de sa politique agricole coloniale, et sa renommée est internationale.

Des centres auxiliaires sont créés au Congo et au Ruanda-Urundi.

L'indépendance du Congo belge en 1960 et du Ruanda-Urundi en 1962 mit brusquement fin à l'expertise accumulée par l'INEAC. L'institution fut dissoute le 31 décembre 1962.

Léopold III confia à Stoffels la direction d'une station de Recherches agronomiques au Kivu. L'économie agricole reposait alors sur la culture du café et Stoffels la diversifia avec les nouvelles plantations de Quinquina.

Les travaux de phytotechnie (*Ensemble des sciences et techniques qui étudient la production des plantes cultivées*) de Stoffels et ses travaux de sélection des meilleurs spécimens à forte teneur en quinine lui vaudront le surnom de « Père du Quinquina »

Les sélections des Quinquinas ont donné des teneurs en quinine dans les écorces d'environ 12%, soit nettement supérieures aux rendements des colonies d'Asie.

En juillet 1945, Stoffels écrivait :

« Les arbres à *Quinquina* poussent mieux et produisent davantage qu'à Java. Les belles plantations produiront 1 100 kg par ha de sulfate de quinine en 15 ans. La sélection a progressé normalement et dans quatre ans une nouvelle amélioration pourra être acquise ». (81)

Le *Cinchona ledgeriana* avait trouvé au Kivu un milieu propice à son développement. (82)

Au cours de la Seconde Guerre Mondiale, de grandes plantations de Quinquina furent établies au Kivu au Congo Belge (figure 22).

Leur culture devint primordiale avec l'occupation de l'Indonésie par les Japonais.

En effet, en mars 1942, les Japonais occupèrent l'Indonésie, dont l'île de Java, privant ainsi les armées alliées de quinine, substance essentielle dans la lutte contre le paludisme. Pour contrer cette pénurie, la Belgique créa en 1943 dans la province du Kivu, une usine pour traiter la quinine. (81) (83)



Figure 22: Carte des Colonies Africaines. (84)

## 2. Culture en Asie : Java.

Le Japon attaque la base navale américaine de Pearl Harbor le 07 décembre 1941. Face à cette agression, les Pays-Bas, membre des Forces Alliées déclarent la guerre au Japon.

En représailles, les Japonais occupent les Indes Orientales Néerlandaises (figure 23) en mars 1942, dont l'île de Java.

En détruisant les quelques 20 000 hectares de plantations de Quinquina, ils privent ainsi l'approvisionnement en quinine des Alliés.

Durant la campagne du Pacifique, le manque de quinine affectera les performances des troupes américaines. (61) Ces faits vont accélérer la recherche d'antipaludéens de synthèse.



Figure 23: L'Insulinde au XIX<sup>e</sup> siècle . Indes Néerlandaises et Empire Britannique. (85)

### III. Antipaludéens de synthèse.

Les recherches sur les antipaludéens de synthèse commencent à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle.

A la fin du conflit de 1870, les recherches dans le domaine de la chimiothérapie du paludisme débutent en Allemagne. Elles s'accroissent durant la guerre 1914-1918, car les troupes manquent de quinine, dû aux difficultés d'approvisionnement.

Les conditions de guerre ont toujours été un facteur puissant pour déclencher et développer les recherches.

Deux faits majeurs vont accélérer les recherches sur les molécules de synthèse : les attaques des Allemands lors des bombardements d'Amsterdam détruisent les stocks de Quinquina dans le port, et l'invasion de l'île de Java par les Japonais interrompt l'exportation de la quinine.

Durant les campagnes d'Afrique du Nord et de Sicile, le paludisme fit plus de ravages que les affrontements au sein des troupes américaines.

Les ravages furent identiques pour les soldats alliés Australiens et Américains combattant dans les zones impaludées du Pacifique Sud.

Aux États-Unis, le programme d'évaluation du « *Walter Reed Institute* » dépendant de l'armée américaine a passé près de 300 000 produits chimiques en criblage préliminaire pour rechercher les activités antimalariques.

#### 1. Bleu de Méthylène : chlorure de méthylthioninium.

En 1891, Paul Ehrlich (1854-1915), scientifique allemand, connu pour ses travaux en hématologie, immunologie et pharmacologie étudie les colorants.

Il démontre qu'ils peuvent être classés en trois catégories : basophiles, neutrophiles et acidophiles, et que ces colorants ont des affinités en fonction des tissus ou des micro-organismes avec lesquels ils sont mis en présence.

Ainsi, par exemple, le bleu de méthylène colore les tissus nerveux.

Paul Ehrlich découvre l'action anti-malaria du bleu de méthylène, mais son effet colorant est gênant pour les malades.

Les parasites malariques, tels que le *Plasmodium falciparum*, montrent une résistance accrue aux médicaments antimalariques courants. Les expériences de culture cellulaire ont montré que des bleus de méthylène avaient un pouvoir antimalarique certain.

En effet, le bleu de méthylène est actif sur des souches cultivées de *Plasmodium falciparum* d'origines géographiques diverses et de sensibilité différente à la chloroquine. Il est aussi actif sur le cycle sanguin de *Plasmodium murin*, mais pas sur la phase hépatique. Les stades érythrocytaires les plus sensibles sont les stades jeunes. (86) (87)

## 2. Synthèse de la quinine.

C'est sur une période de plus d'un siècle que les tentatives de synthèse de la quinine ont été tentées.

Dans le domaine de la chimie organique, la recherche pour la création de la quinine synthétique (figure 24) est considérée comme une étape majeure, bien qu'il n'ait jamais été développé à une échelle industrielle, en substitution à la quinine naturelle.

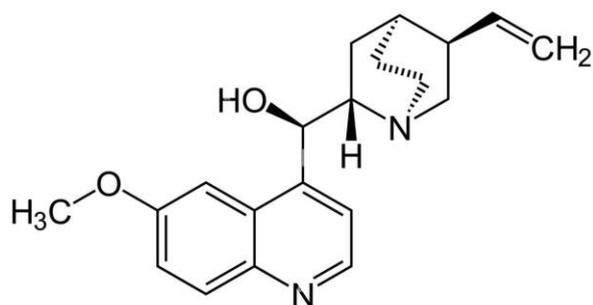


Figure 24: Structure chimique Quinine. (88)

### 2.1. La revendication de Rabe et Kindler.

En 1918, Paul Rabe (1869-1952) et Hermann Julius Karl Kindler (1891-1967) chimistes allemands, professeurs de l'Université de Hambourg revendiquent une synthèse partielle de la quinine, à partir de la quinotoxine, alcaloïde de la quinine.

Ils ont utilisé une stratégie de formation de liaisons C8-N pour construire le cycle quinuclidine, une stratégie qui a été adoptée par d'autres chercheurs par la suite. Cependant, les détails de la réduction par poudre d'aluminium du mélange quinone/quinidinone en quinine, n'est pas décrite en détail. Il est à noter que les deux chimistes ne donnent aucun détail de l'expérience sur cette hémisynthèse<sup>2</sup>.

### 2.2. Synthèse de la quinine par Woodward et Doering.

Les plantations de Quinquina étaient essentielles pour permettre aux puissances européennes de maintenir leur suprématie dans les colonies d'Afrique et d'Asie.

Alors que la Seconde Guerre Mondiale a réorganisé les équations géopolitiques, les pays occidentaux ont été privés d'une source naturelle de quinine et la quête de quinine synthétique était un problème brûlant pour l'Europe et l'Amérique.

C'est sur cette toile de fond que le monde a reçu l'annonce d'une synthèse réussie de la quinine en laboratoire par deux jeunes chimistes de Harvard.

---

<sup>2</sup> Hémisynthèse : synthèse chimique d'une molécule réalisée à partir de composés naturels possédant déjà une partie de la molécule visée.

En 1944, Robert Burns Woodward (1917-1979) (figure 26) et William von Eggers Doering (1917-2011) (figure 25), publient la première synthèse totale de la quinine. Mais lors de la publication de leur découverte, ils ne décrivent que les dix-sept étapes conduisant à la quinotoxine et renvoient aux travaux de Rabe et Kindler pour la synthèse de la quinine. (89)

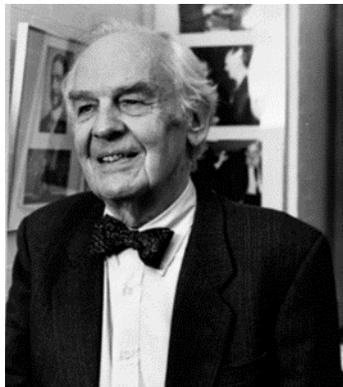


Figure 25: William von Eggers Doering (1917-2011). (90)



Figure 26: Robert Burns Woodward (1917-1979).  
Prix Nobel de Chimie 1965. (91)

### 2.3. Milan Uskokovic (1924-2015).

La reproduction de cette opération a rencontré de nombreuses difficultés et ce n'est qu'en 1967, que la synthèse complète est réalisée par Milan Uskokovic (1924-2015) (figure 27), chimiste yougoslave.

En 1956, Uskokovic a reçu une bourse de chimie pour des études doctorales à l'Université Clark à Worcester, Massachusetts, et il émigre aux Etats Unis pour poursuivre ses études. Il obtient son doctorat en 1960 et se voit offert un poste chez Hoffmann-LaRoche, géant pharmaceutique.

Il crée le Département de Chimie des Produits naturels et débute des travaux sur des alcaloïdes biologiquement actifs, notamment les isoquinoléines.

Dans les années 1970, Milan Uskokovic et son équipe annoncent plusieurs synthèses des alcaloïdes du Quinquina, dont la quinine et la quinidine.

Leur stratégie s'articulait principalement autour de la formation de la liaison C8-N pour la construction du cycle de la quinuclidine, appelée l'approche de Rabe.

La caractéristique la plus importante de leurs synthèses était la nouvelle oxydation stéréosélective de la déoxyquinine et de la déoxyquinidine en quinine et quinidine. Cette introduction stéréosélective de la fonctionnalité de l'oxygène en position benzyle a été modifiée plus tard par Stork et utilisée dans sa synthèse de la quinine.

La synthèse d'Uskokovic est la toute première synthèse de la quinine, publiée avec le processus bien documenté et expliqué, à la différence de la publication de Rabe et Kindler.

Une collaboration entre le centre médical militaire Walter Reed du Maryland et la société pharmaceutique Hoffmann-LaRoche a conduit à l'introduction de dérivés trifluorométhyle de la quinine et de la quinidine.

Ces travaux ont débouché sur la commercialisation de la méfloquine, pour les souches de paludisme résistantes à la chloroquine.

La méfloquine, commercialisée sous le nom de Lariam®, est utilisée à la fois pour le traitement et la prévention des formes résistantes de paludisme et figure toujours sur la liste des médicaments antipaludéens de l'Organisation Mondiale de la santé (OMS). (92) (93)



*Figure 27: Milan Uskokovic (1924-2015). (94)*

#### 2.4. Synthèse par Stork.

A la même époque, Gilbert Stork (1921-2017) (figure 28), chimiste belge, naturalisé américain, avait lui aussi commencé une approche, très différente, de la synthèse totale de la quinine, à partir de (S)-4-vinylbutyrolactone. (95)

Avant l'entrée en scène de Stork, la plupart des approches de la quinine dépendaient de la formation de la liaison C8-N, dite la voie de Rabe.

Mais Stork, qui a introduit le concept de synthèse stéréosélective, s'est rendu compte des pièges de cette stratégie et il a adopté une nouvelle approche qui consistait en une stratégie de formation de liaisons C6-N.

En 2001, il publiera la synthèse totale de la quinine, mais la vingtaine d'étapes nécessaires donne un rendement très faible.

Cette synthèse ne permettra jamais l'industrialisation du procédé, car trop coûteux.

Dans sa publication, Stork génère une controverse, car il remet en cause les travaux de Woodward et Doering de 1944.

Il affirme que Woodward et Doering n'ont pas réussi la synthèse de la quinine et que s'ils avaient tenté de reproduire les trois dernières étapes pour convertir la quinotoxine en quinine, ils auraient certainement échoué.

Un éditorial de 2001 publié dans « Chemical & Engineering News » s'est rallié à l'hypothèse de Stork.



Figure 28: Gilbert Stork (1921-2017). (96)

Mais en février 2008, deux chimistes de la « *Colorado State University* », Aaron Smith et Robert Williams, réhabiliteront Woodward et Doering. Ils démontreront que si l'étape finale de réduction de la quinone en quinine, est infructueuse avec l'aluminium, elle est très efficace avec de la poudre mal conservée et oxydée, ce qui dût être le cas en 1918. (95) (97) (98)

Avec le développement de ces nouvelles molécules de synthèse, l'usage de la quinine décline, mais reprend dans les années 1980, avec l'apparition de résistances de souches de certains plasmodiums.

### **3. Etude des différents antipaludiques.**

Les antipaludiques existants sont classés en fonction de leur structure chimique et de leur activité biologique :

1. Alcaloïdes du Quinquina (quinine).
2. Amino-8 quinoléines (primaquine, quinocide).
3. Amino-9 acridines : (Mépacrine).
4. Amino-4 quinoléines (chloroquine, amodiaquine).

#### **3.1. Alcaloïdes du Quinquina.**

L'écorce du Quinquina contient un mélange d'une dizaine d'alcaloïdes, dont la plupart ne sont pas cristallisables et sont désignés sous le nom de quinoïdine, applicable au résidu obtenu après extraction des quatre alcaloïdes importants : la quinine, la quinidine, la cinchonine et la cinchonidine.

Les deux premiers de ces alcaloïdes sont plus actifs contre les parasites du paludisme humain.

Les mélanges d'alcaloïdes provenant de l'écorce du Quinquina étaient connus autrefois sous le nom de totaquina. Ce mélange avait une composition standard de 15% de quinine et d'autres alcaloïdes cristallisables.

La quinine, principal composé de ce groupe, a une structure chimique complexe. Elle est constituée du noyau quinoléine (avec un groupe méthoxyle en position 6), du noyau complexe quinuclidine sur lequel est fixé un groupe vinyle, et de la liaison intermédiaire sous forme d'un groupe méthylène hydroxylé.

Toute modification de la structure chimique de la quinine modifie l'action pharmacologique du composé.

### 3.2. Amino-8 quinoléines : Pamaquine (Plasmoquine), Rhodoquine.

La synthèse totale de la quinine représente une avancée scientifique, mais présente peu d'intérêt pratique à cause de son coût.

La première molécule antipaludéenne synthétisée à partir de quinoléine est une 8-amino-quinoléine (substitution sur le carbone en position 8) : la pamaquine (Plasmoquine) (figure 29).

Dans la lutte contre le paludisme, à partir de 1925, la société pharmaceutique et agro chimique allemande Bayer, créée en 1863, réalise la synthèse de molécules.

Werner Schulemann (1888-1975), un pharmacologue découvre qu'en substituant à l'un des groupes méthyle du bleu de méthylène, la chaîne latérale dialcoylaminoalcoyle, on augmente considérablement l'activité du médicament contre le paludisme aviaire.

Cette observation mène à la découverte de la pamaquine. Bayer la dépose sous le nom de plasmoquine et la formule reste secrète jusqu'en 1928. Celle-ci est capable d'empêcher les rechutes du paludisme dues à *Plasmodium vivax*.

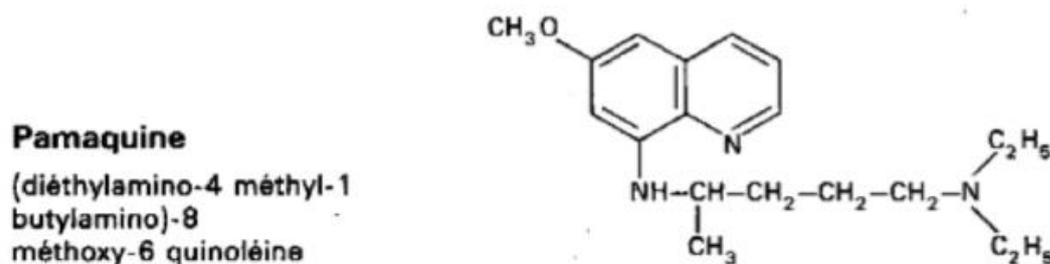


Figure 29: Structure chimique Pamaquine. (99)

Dans ce premier antipaludique de synthèse, la méthoxy-6 quinoléine est combinée avec la chaîne latérale basique.

Dès 1926, la plasmoquine est utilisée chez des sujets atteints de troubles mentaux par des accès fébriles du paludisme.

Elle montre une bonne efficacité à l'égard du stade érythrocytaire du cycle du parasite (celui qui a lieu dans les globules rouges ou érythrocytes) des quatre *Plasmodium*.

Elle est capable d'éviter les rechutes du paludisme dues à *P. vivax*, et sa toxicité est jugée faible. (100)

Pendant cette période, d'autres chercheurs pensent que certains dérivés de la quinoléine peuvent avoir une action efficace contre le paludisme.

En 1930, Ernest Fourneau (1872-1949), chimiste français et son équipe de l'Institut Pasteur synthétisent la rhodoquine, une aminoquinoléine, qui est plus efficace que la plasmoquine.

L'association de la rhodoquine à la plasmoquine, commercialisée sous le nom de rhodopraéquine, sera très prescrite en France jusque dans les années quatre-vingt.

Elle sera remplacée par une autre 8-quinoléine, la primaquine, de structure très proche, synthétisée en 1940 aux États-Unis, active sur différents stades de l'infection par les *Plasmodium* et surtout mieux tolérée.

La primaquine est utilisée par les Américains pendant la guerre du Pacifique, à partir de 1944, et est commercialisée aux États-Unis à partir de 1952.

Elle reste encore utilisée, en particulier pour éliminer les formes hépatiques de *P. vivax*, et figure sur la liste des molécules essentielles de l'OMS.

La primaquine provoque parfois des effets secondaires indésirables, tels que des douleurs à l'estomac et une hémoglobinémie.

Ces effets, ainsi que la nécessité d'une administration fréquente, limitent leurs intérêts prophylactiques, c'est-à-dire comme sporontocides (bloquent le cycle sporogonique chez le moustique).

### 3.3. Amino-9 acridines : Mépacrine.

En 1932, Walter Kikuth (1896-1968), spécialiste de la médecine tropicale, découvre la mépacrine (Atebrine) en introduisant la chaîne basique dialcoylaminoalcoyle dans le noyau acridine. Il remplaça le noyau quinoléine de la pamaquine par l'acridine, un colorant jaune soluble dans l'eau, dans l'espoir de rendre le produit moins toxique.

Pendant la Seconde Guerre Mondiale, la mépacrine (figure 30) est devenue le principal produit de remplacement de la quinine.

Si elle a été d'une grande utilité dans les années 1940, elle est de nos jours remplacée par d'autres composés.

### Mépacrine

chloro-3 (diéthylamino-4  
méthyl-1 butylamino)-9  
méthoxy-7 acridine

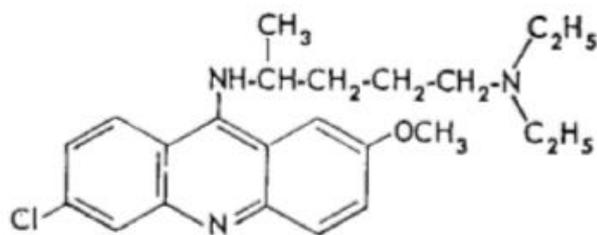


Figure 30: Structure chimique Mépacrine. (99)

### 3.4. Amino-4 quinoléines : Résochine. Sontochine.

La présence du noyau quinoléine dans la structure de la quinine et de la mépacrine, ainsi que les propriétés thérapeutiques connues des amino-8 quinoléines, ont été à la base des nouvelles études sur les antipaludiques.

Plusieurs composés furent étudiés par des savants allemands, en particulier par Fritz Schönhofer (1892-1965), et ceux qui possédaient la chaîne latérale basique dialcoylaminoalcoyle en position 4 se révélèrent prometteurs.

#### 3.4.1. Résochine.

En juillet 1934, à Eberfeld en Allemagne, Hans Andersag (1902-1955) de la société IG Farben (Bayer) a d'abord synthétisé la résochine, appelée plus tard chloroquine.

Il a modifié l'atébrine (mépacrine) en remplaçant son noyau acridine par un noyau quinoléine.

Le composé résultant, s'est avéré avoir une activité antipaludique élevée et il ne décolore pas la peau, contrairement au bleu de méthylène ou à l'atébrine.

Ce sel a reçu le nom de résochine, étant le RESOrcinate d'une 4-aminoCHINoline.

Mais les recherches s'interrompent durant près de dix ans en raison de sa toxicité.

Poursuivant des recherches pour minimiser les effets toxiques, Andersag synthétise diverses molécules de structures comparables et produit le composé 3-méthylrésochine, plus efficace et moins toxique.

Ce composé a été nommé sontochine et a été testé à l'Institut des maladies tropicales de Hambourg.

À la fin de 1939, Bayer avait traité plus de 1100 patients atteints de paludisme avec de la sontochine.

Juste avant la deuxième guerre mondiale, Bayer dépose les brevets de la résochine et de la sontochine et en transmet les droits en 1941 à Winthrop-Stearns, sa filiale américaine.

En Tunisie, de 1941 à 1943, des essais cliniques sur la sontochine sont menées conjointement par des scientifiques français et allemands, avec des résultats très probants.

En mai 1943, les Français remettent les données des essais cliniques et les filières d'approvisionnements aux Forces Alliées. (99) (100) (101)

### 3.4.2. Tests en Afrique du Nord.

La résochine (chloroquine) et la sontochine furent testées en Afrique du Nord, avec une prépondérance pour la seconde, considérée comme moins toxique.

En 1942, en Tunisie (sous domination allemande), les Dr Philippe Jean Decourt (1902-1990) et Jean Schneider, du laboratoire français Rhône-Poulenc effectuent des essais cliniques avec la sontochine.

En 1941, Rhône-Poulenc avait passé un accord sur la sontochine avec IG Farben, la filiale de Bayer.

Le 07 mai 1943, la première armée britannique reprend Tunis aux allemands et le Dr Schneider, donne aux Alliés les résultats des recherches du Dr Decourt.

Le 23 mai 1943, Schneider part à Alger, emportant cinq mille comprimés de sontochine.

Philippe Decourt écrit ainsi :

*« Parmi les corps dont la synthèse avait été faite par les Allemands plusieurs années auparavant se trouvaient des produits ayant une parenté chimique avec la quinacrine, mais blancs.*

*La société Rhône-Poulenc m'en fournit deux, étiquetés Sontochin et Resochin, et plus tard Nivaquine B et C (les deux produits ayant une activité identique).*

*En 1941 je pus ainsi établir la valeur thérapeutique de cette série chimique qui n'avait pas encore été l'objet d'essais cliniques : efficacité, meilleure tolérance, possibilité de donner sans inconvénient des doses plus fortes ce qui était important au début des traitements curatifs, absence de coloration même en cas de prophylaxie longtemps prolongée et à rythme plus rapide au cours d'épidémies ou endémies graves.*

*Les essais furent continués en 1942 avec Paul Durand, directeur de l'Institut Pasteur de Tunis, et mon collaborateur Jean Schneider qui avait pu me rejoindre en Tunisie.*

*Après le débarquement allié en Afrique du Nord (après mon départ de Tunisie) Schneider communiqua les produits restants et les résultats obtenus tant en traitement curatif qu'en prophylaxie, au Haut Commandement allié à Tunis.*

*Celui-ci, très intéressé, lui demanda d'aller porter produit et renseignements aux hautes autorités médicales alliées à Alger. Nos résultats furent publiés au Congrès médical interallié à Alger en février 1944.*

*Le nouveau médicament blanc (d'où le nom de Nivaquine formé avec les racines de neige et quinacrine) a remplacé maintenant la quinacrine dans toutes ses indications, sous le nom générique de chloroquine qui lui fut attribué plus tard et universellement adopté aujourd'hui ». (102)*

### 3.4.3. Chloroquine.

De nouvelles recherches furent entreprises aux Etats-Unis et d'autres amino-4 quinoléines furent testées sur des volontaires.

Fin 1945, Eli Kennerly Marshall (1889-1966) donne le nom de chloroquine à la résochine et elle entre en 1947, dans la pratique clinique des médicaments antipaludéens.

En France, elle est mise sur le marché en 1949, sous le nom de Nivaquine et sous le nom d'Aralen aux États-Unis.

Puis, en 1945, la chloroquine (figure 31) est devenue la recommandation thérapeutique pour le traitement du paludisme par l'OMS.

Le médicament a été distribué en masse sous forme de sel ainsi que sous forme de comprimés dans des régions à forte prévalence de paludisme.

Pendant de nombreuses années, la chloroquine a été un traitement antipaludique de première intention. Mais comme pour la plupart des médicaments antimicrobiens, les souches résistantes de l'organisme cible se sont développées.

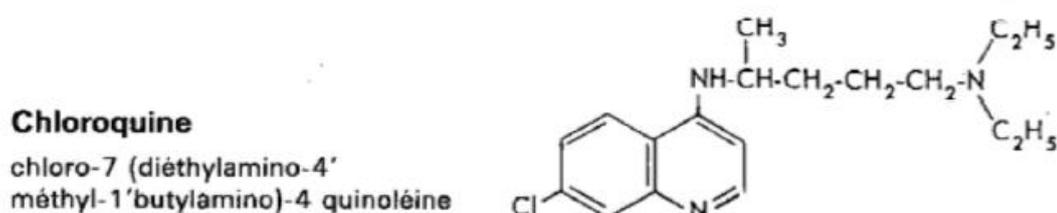


Figure 31: Structure chimique Chloroquine. (99)

La chloroquine contient la même chaîne alcoyle que la mépacrine, mais elle a un noyau quinoléine au lieu d'un noyau acridine et elle n'a pas de radical méthoxyle.

Tous les médicaments cliniquement utiles de cette série ont le substituant chlore en position 7, ce qui semble être en rapport avec leur action spécifique contre les plasmodiums.

L'amodiaquine (figure 32), autre membre de ce groupe, a une formule développée dans laquelle la chaîne latérale alcoylaminée est remplacé par un radical aniline. Son mode d'action antipaludique est analogue à celui de la chloroquine, mais l'amodiaquine semble être plus efficace sur les souches de *P. falciparum* résistant à ce médicament.

L'amodiaquine-base est moins amère que ses sels, ce qui n'est pas sans intérêt en pédiatrie.

### **Amodiaquine**

chloro-7 (diéthylaminométhyl-3  
hydroxy-4 anilino)-4 quinoléine

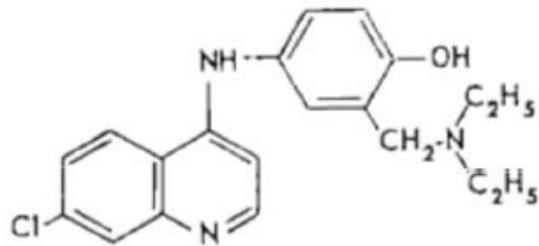


Figure 32 : Structure chimique Amodiaquine. (99).

## **4. Années après-guerre.**

Dans les années 1950, les antipaludiques de synthèse remplacent peu à peu la quinine.

Dès 1955, une molécule voisine de la chloroquine, l'hydroxychloroquine, est préconisée en traitement préventif et curatif dans la lutte contre le paludisme. Mais sa prescription intensive favorise l'émergence de souches résistantes.

De nos jours, ces deux molécules sont abandonnées sauf dans certains cas particuliers.

L'OMS recommande de nos jours les ACT (Artemisinin-based Combination Therapy), composée de deux molécules, une semi-synthétique dérivée de l'artémisinine et une molécule synthétique.

Un médicament Lariam<sup>®</sup>, à base de méfloquine est utilisé pour le traitement de certains plasmodiums résistants.

Certaines molécules actives efficaces, qui ne sont pas des aminoquinoléines, permettent de soigner le paludisme.

Une de ces molécules prometteuses est l'artémisinine. Elle est extraite de l'armoise chinoise : l'*Artemisia annua*. (61) (103)

Le sujet sera abordé en détail dans la deuxième partie de ce document.

## **5. Médicaments actuels dérivés du Quinquina.**

Aujourd'hui, la quinine dérivée du Quinquina est toujours utilisée dans certains médicaments.

Le Quinimax<sup>®</sup> est un médicament utilisé pour traiter les accès palustres simples, en cas de résistance aux amino-4-quinoléines. Utilisable sous forme de comprimés ou injectable, il est composé de quinine en grande majorité, ainsi que de quinidine, cinchonine et cinchonidine.

L'Hexaquine<sup>®</sup> est un médicament associant de la quinine et de la thiamine, et utilisé pour traiter les crampes nocturnes de l'adulte en cas d'échec des mesures non-pharmacologiques.

L'Okimus<sup>®</sup> associe de la quinine et de l'aubépine, et est utilisé pour les mêmes maux que l'Hexaquine.

## IV. Les boissons à base de Quinquina.

### 1. La consommation des Quinquinas en apéritifs XIX<sup>e</sup> et XX<sup>e</sup> siècle.

A partir de *Cinchona officinalis*, pauvre en quinine mais riche en arômes, de nombreuses boissons amères vont voir le jour à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle.

Le Quinquina gris a un usage non médical en liquoristerie qui en fait la base de boissons apéritives.

Au cours du XIX<sup>e</sup> siècle, les producteurs de vins développent leur propre apéritif à base de Quinquina : Dubonnet, Saint Raphael, Byrrh.

Ce développement met en exergue les vertus thérapeutiques de ces breuvages, qui seront pour certains d'abord commercialisés en pharmacie.

Ces vins apéritifs à base de Quinquina sont des boissons mêlant intérêts gustatifs et vertus thérapeutiques.

La préparation était simple : des écorces de Quinquina étaient incorporées dans du vin avec l'ajout de plantes médicinales, d'épices, et de fruits.

Cette décoction était mise à macérer, pour obtenir une boisson aux propriétés toniques, fortifiantes et fébrifuges.

Ces « vins-médicament » seront des apéritifs très prisés jusque dans les années 1950. Leur succès et leur essor sera rapide grâce aux campagnes de publicité.

#### 1.1. Le vermouth.

Les Quinquinas rentrent dans la catégorie des vermouths, qui sont des vins aromatisés par adjonction d'eau de vie ou de mistelle (assemblage de mouts).

Son degré d'alcool est de 16° à 18°.

Originaire d'Italie, sa création remonte à 1786, lorsque Antonio Benedetto Carpano, un distillateur italien a adapté une recette d'apéritif allemand, à base de vin et de Wermut (absinthe en allemand). (104)

Elaboré à partir de vins blancs secs qui ont été aromatisés avec des herbes, des racines et des écorces, ainsi que des épices tels que la cardamome, la cannelle, et l'ajout de marjolaine et de camomille, le vermouth est utilisé comme tonique.

#### 1.2. Saint Raphaël 1830 : Le breuvage du pharmacien Adhémar Juppet.

En 1830, l'apothicaire lyonnais Adhémar Juppet crée un élixir à base de vin et de Quinquina et le place sous le saint patronage de l'Archange St Raphaël.

La composition du St Raphaël (figure 33) est un assemblage de vins blancs ou rouges au degré d'alcool relevé 15°, mélangées avec des moûts de raisin vieillis en fût de chêne, aromatisés d'écorces de Quinquina, de zestes d'agrumes, de racines de colombo et de plantes aromatiques dans l'alcool.

Elle s'obtient par le mutage, en stoppant la fermentation alcoolique du moût pour conserver le sucre naturel des raisins.



Figure 33 : Quinquina St Raphaël. (105)

Exposition Universelle de 1900.

A Paris, l'Exposition Universelle de 1900 est un triomphe pour St Raphaël et l'apéritif atteint son apogée internationale.

Un pavillon de l'Exposition Universelle à son effigie est installé près du Trocadéro et des dégustations sont organisées sur les stands.

Une montgolfière géante aux couleurs de la marque survole en permanence l'Exposition et offre à un public sidéré un inoubliable baptême de l'air (figure 34).

Présenté comme emblématique d'une pharmacopée moderne et dans un but pédagogique, de nombreux échantillons d'écorce sont présentés au public par l'Université de Paris dans de volumineux bocaux de verre.

Les visiteurs s'interrogent alors sur les pouvoirs réels ou supposés de cette mystérieuse plante, si agréable à consommer sous forme d'apéritif. (105) (106) (107)

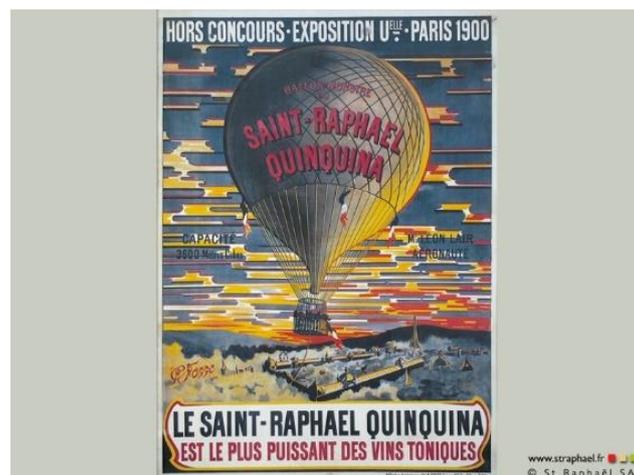


Figure 34 : Montgolfière St Raphaël. Exposition Universelle 1900. (105)

### 1.3. Dubonnet : 1846.

En 1846, le chimiste Joseph Dubonnet (1818-1871) crée une boisson médicament à base de quinine.

Il met au point ce médicament au goût amer pour lutter contre le paludisme dans les colonies d'Afrique du Nord.

Les troupes françaises d'Algérie le consomment, car les moustiques des marécages font des ravages parmi les soldats.

Si la boisson semble être fébrifuge et antipaludéenne, elle a un goût d'amertume très prononcée qui ne plaît pas à tous les palais.

Pour remédier à cette amertume, Dubonnet modifie sa recette et ajoute des arômes et des épices.

Ce vin aromatisé devient une boisson appréciée par le grand public et sa consommation n'est plus cantonnée à l'armée.

Le Quinquina Dubonnet devient un apéritif à la mode et se décline en Dubonnet rouge, avec des cépages du Languedoc, tels que le grenache noir et le carignan, et le Dubonnet blanc, avec des cépages de grenache blanc.

Comme le St Raphaël, l'assemblage vieillit un an en fût de chêne, puis vient l'aromatisation par infusions naturelles et macération.

Le grand succès de Dubonnet, qui persiste dans les mémoires des plus âgés, est le génie de sa publicité radiophonique réalisée dans les années 1950 : « *Dubo, Dubon, Dubonnet, c'est le Quinquina parfait* ».

A travers toute la France, des publicités géantes seront peintes sur les murs des maisons (figure 35, 36 et 37).

Le Dubonnet prendra un essor international par la création et diffusion de spots publicitaires à la télévision britannique et aux Etats Unis, par le célèbre acteur français Fernandel en 1965. (108)



Figure 35: Affiche 1896 : Quinquina Dubonnet de Jules Chéret. (1836-1932). (109)



Figure 36: Affiche vers 1900. Vin tonique au Quinquina de Ferdinand Mifliez dit Misti (1865-1922). (110)



*Figure 37: Dubonnet. Boulevard Poniatowski Paris. Années 1930. Fonds Combier du musée Niépce de Chalons sur Saône. (111)*

#### 1.4. Byrrh : Frères Violet 1873.

Dans les années 1860, deux jeunes frères, issus d'une modeste famille s'installent dans la plaine du Roussillon.

Simon et Pallade Violet, marchands ambulants, vendent des tissus et des articles de mercerie sur les marchés. Ils s'installent à Thuir, où ils ouvrent un magasin de pièces d'étoffe et de draps.

En 1866, les frères Violet diversifient leur activité, achètent une cave vinicole à Thuir et vont élaborer un apéritif aromatisé au Quinquina.

Ils assemblent les vins de la région du Roussillon, les aromatisent avec des plantes, les tonifient avec des écorces de Quinquina, et ils créent un apéritif commercialisé sous le nom de "Vin tonique et hygiénique au Quinquina".

Conditionné en bonbonnes de vins, la boisson est distribuée uniquement dans le réseau des pharmaciens, comme boisson hygiénique.

Mais la référence au Quinquina dans l'appellation de cette boisson, pose un problème de déontologie, le Quinquina étant un produit pharmaceutique soumis à des règles thérapeutiques.

L'Ordre des Pharmaciens de Montpellier intente un procès pour concurrence déloyale, qui leur interdit désormais d'utiliser le terme Quinquina.

Ils décident de donner une appellation spécifique à leur boisson.

Les coupons d'étoffe étaient à l'époque référencés avec des lettres.

Pour choisir le nouveau nom, les frères Violet auraient choisi les lettres d'un coupon d'étoffe de leur boutique avec les lettres B.Y.R.R.H.

Le nouveau nom est adopté, mais il crée une confusion pour le marché international, car pour les Anglo-Saxons, la consonnance évoque le mot « beer », (la bière), et la marque rencontre des difficultés pour l'exportation sur le marché britannique.

Cela dit, le Byrrh est bien lancé, et les résultats dépasseront toutes les espérances.

En 1876, face à ce succès, l'activité de drapiers est délaissée au profit du négoce de vin. Le commerce prospère et les volumes de vin nécessaires nécessitent l'importation de vins d'Espagne.

A Thuir, les capacités de stockage atteignent 50000 hectolitres.

La société prospère tant, que des succursales sont installées dans le monde entier.

La Maison Violet participe à de nombreuses expositions en France et à l'étranger et les premières publicités commencent à faire leur apparition. (figure 38) (112) (113)

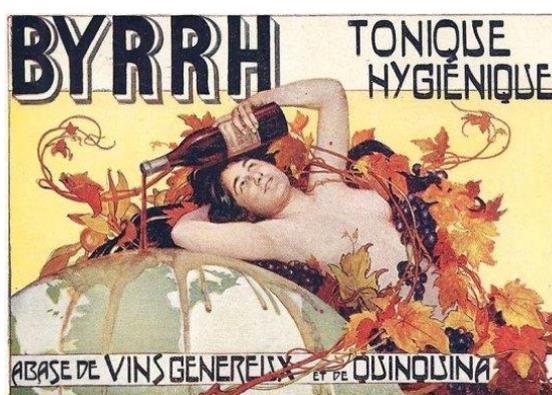


Figure 38: Concours d'affiches Byrrh 1906 attribué à Laurent Desrousseaux. (114)

### 1.5. Quintonine : 1910.

La quintonine est une boisson mélangée à du vin à 13° d'alcool pour obtenir un apéritif revigorant.

Cette saga familiale débute vers 1910 avec Eugène Cayron, jeune pharmacien de Châteauroux, propriétaire de la Pharmacie Centrale, qui prépare dans l'arrière-boutique de son officine un sirop fortifiant, prémices de la Quintonine.

Les plantes qui la composent sont le Quinquina, l'orange amère, le Kola, la Cannelle, le Quassia (*Quassia amara*, la Quinine de Cayenne) et la gentiane.

Le *Quassia amara* est un arbre tropical originaire d'Amérique du Sud et des Antilles.

Il est apprécié en phytothérapie pour son écorce, qui renferme plusieurs principes actifs, connus pour leur action apéritive, tonique (elles facilitent la digestion), diurétique, vermifuge, et fébrifuge.

Elle contribue à la stimulation de la vésicule biliaire et permet de soigner les congestions hépatiques.

C'est Graman Quassi (figure 39), un esclave affranchi du Surinam, devenu médecin, qui décrit le premier les qualités médicales et donna son nom à la plante. (115)



Figure 39: Graman Quassi (1692-1787). (115)

Peu de temps avant sa mort en 1910, Cayron cède son officine à Marie-Victor-Louis Hélin, son gendre, qui perfectionne cet élixir : la Quintonine était née.

Les qualités fortifiantes permettent de lutter contre l'asthénie, mais aussi de retrouver l'appétit et le sommeil.

Les plantes qui composent la quintonine expliquent ses propriétés curatives.

Le premier ingrédient est la teinture de Quinquina, utilisé comme fébrifuge depuis deux siècles. La teinture de kola combat la fatigue, la teinture de cannelle est un stimulant et un antibactérien, la teinture d'orange amère et la gentiane donnent de l'appétit, l'extrait de Quassia amara facilite la digestion.

La Quintonine est vendue exclusivement en pharmacie et devient l'élixir miracle avec le slogan devenu célèbre diffusé à la radio et sur les affiches « La Quintonine qui donne bonne mine ».

À sa mort, en 1945, le laboratoire est transmis à ses gendres, Jacques Lacour, diplômé de HEC et Jacques Lafarge, pharmacien officinal. L'entreprise prend alors le nom de Lafarge. (116)

La production industrielle décuple et la main d'œuvre, essentiellement féminine de l'entreprise croît jusqu'à compter 400 salariés.

Des campagnes de publicité (figure 40), inédites jusqu'alors pour la promotion de médicaments, sont à l'origine de sa notoriété.

Partenaire du Tour de France, la Quintonine rayonne dans tout l'Hexagone.

Jacques Lacour décède en 1974 et en 1976, face à la concurrence accrue de la quintonine et les autorisations de mise sur le marché de plus en plus contraignantes, Jacques Lafarge cède son affaire à un grand groupe pharmaceutique Sanofi.

Dans les années 1990, la marque Quintonine est rachetée par le groupe pharmaceutique britannique GlaxoSmithKline, qui arrête sa commercialisation en 2011. (116) (117)

Durant un siècle, les vins Quinquina furent ainsi considérés comme des boissons thérapeutiques, le Quinquina lui donnant la légitimité d'un véritable médicament procurant plaisir gustatif et tonicité.



Figure 40: Affiche Quintonine. (118)

## **2. Sodas à base de quinine : Schweppes.**

Le XVIII<sup>e</sup> siècle s'enthousiasme pour les eaux de sources.

Les curistes se précipitent à Spa (Belgique), à Aix les Bains, Courmayeur (Italie) ou à Seltz (Allemagne) pour prendre les eaux, les boire ou s'y baigner.

Les eaux thermales sont réputées pour soigner toutes sortes de maux.

Mais les cures sont réservées à une élite aristocratique et bourgeoise.

Les scientifiques tentent alors l'embouteillage de ces eaux thermales aux propriétés curatives, mais sans grand succès, car elles perdent de leurs bienfaits pendant leur transport.

A cette époque, les scientifiques s'émerveillent des vertus thérapeutiques de l'eau gazeuse. Mais les sources naturelles sont rares.

En 1765, Johann Jacob Schweppe (1740-1821), joaillier allemand, vient en Suisse pour se perfectionner dans l'orfèvrerie.

Comme de nombreux scientifiques de l'époque, il cherche à créer des eaux gazeuses analogues aux eaux curatives thermales, ces eaux thermales étant difficiles à commercialiser et à transporter dans toute l'Europe.

S'inspirant des travaux du chimiste britannique Joseph Priestley sur la carbonation de l'eau, il réussit à dissoudre du dioxyde de carbone dans de l'eau avec une pompe à compression.

En 1783, il dépose un brevet pour un breuvage pétillant aux vertus médicinales.

Désormais, il n'est plus nécessaire "d'aller prendre les eaux" pour bénéficier des bienfaits des eaux thermales. La communauté médicale adoube l'eau de Schwappe, et juge la qualité de ses eaux supérieure à celle des autres eaux gazeuses.

Sa diffusion commerciale, à un prix modeste, a lieu par le réseau des officines, et les pharmaciens en recommandent l'usage pour ses vertus thérapeutiques pour la fonction rénale et la vésicule biliaire.

L'eau artificielle gazeuse permet également de combattre les crises de goutte et les problèmes de digestion.

En 1790, Jacob Schwappe s'associe avec Henri Albert Gosse, et Nicolas Paul, pour créer une usine d'eaux minérales artificielles.

Les trois associés partagent leurs compétences pour cette pétillante invention.

- Henri- Albert Gosse, pharmacien fournit les connaissances chimiques.

- Nicolas Paul, ingénieur, est responsable du process industriel de la compression du gaz carbonique à l'embouteillage.

- Schwappe commercialise les eaux gazeuses.

Les bouteilles (figure 41) étaient d'une conception très originale. Leur forme ne permettait pas de les maintenir debout, mais seulement couchées.

Ainsi, le liège, toujours humide, ne laissait pas le gaz s'échapper. La conservation était donc considérablement prolongée.



Figure 41: Bouteille ovoïde Schwappe XIX<sup>e</sup> siècle. (119)

En 1792, la société « *Schwappe, Paul and Gosse Society* » s'installe à Londres et construit sa première usine d'embouteillage.

Les eaux minérales artificielles concurrentes sont de piètre qualité par rapport à l'eau de Schwappe. Néanmoins, la concurrence est vive et les débuts difficiles.

Le 28 décembre 1792, Jacob Schwappe, découragé, écrit à ses deux associés qu'il envisage de rentrer à Genève et d'abandonner son projet.

La situation politique ajoute à la crise avec la déclaration de guerre de la France à l'Angleterre, le 1<sup>er</sup> février 1793 et l'association cessera en 1796.

La même année, le terme « *Soda Water* » entre en usage et il apparaît dans une publicité de Schweppe en 1798. Il peut être alors mélangé à du rhum et du cognac. Le soda water débarque dans tous les pubs d'Angleterre, d'Ecosse et du pays de Galles.

En 1837, le soda water de Schweppe gagne ses lettres de noblesse et devient le premier fournisseur en sodas de la Cour de Grande-Bretagne.

La boisson s'exporte dans les Indes Britanniques et sa composition évolue, car les colons britanniques y ajoutent un mélange d'orange amère, de sucre et de quinine pour se prémunir du paludisme. En 1870, elle prend le nom d'Indian Tonic. La boisson a toujours cette composition de nos jours. (120) (121) (122)

## Partie 2. L'Artemisia annua.

### Introduction.

*Artemisia annua*, de la famille des Asteraceae, a été utilisée tout au long des âges pour traiter divers maux, en particulier ceux liés au traitement et à la prévention des fièvres palustres.

Exhumée de la pharmacopée traditionnelle chinoise dans les années 1970, l'absinthe chinoise, une plante sauvage, qui croît sur tous les continents est valorisée avec l'isolement de son principe actif : l'artémisinine.

Sa diffusion connaît un essor dû à l'apparition des résistances aux antipaludiques utilisés depuis l'après-guerre. Dans les pays touchés par le paludisme, les médicaments de synthèse sont onéreux et les rend difficilement accessibles pour les populations pauvres.

Les populations de pays d'Afrique et d'Asie restent fidèles à la pharmacopée traditionnelle et se méfient de la pharmacopée Occidentale.

L'ethnopharmacologie<sup>3</sup> de cette plante est fondamentale pour nos sociétés occidentales.

### I. Pharmacopée chinoise de l'Antiquité à nos jours.

#### 1. Médecine Chinoise.

Le fondement de la médecine chinoise repose sur une différence majeure avec la médecine occidentale.

Alors que la médecine occidentale se base sur les dernières preuves scientifiques, la médecine chinoise est fondée sur le savoir et la sagesse des Anciens.

La médecine chinoise, dans son approche, n'examine pas le patient en se référant à tel ou tel organe, mais considère l'être humain dans sa globalité.

Le médecin étudie le patient dans ses rapports avec les forces énergétiques de la Terre, afin de rétablir la circulation de l'énergie vitale, le Qi, une harmonie qui génère toutes sortes de symptômes lorsqu'elle est déséquilibrée.

Le praticien de médecine chinoise traditionnelle prendra le pouls en plusieurs points du corps, pour percevoir ce qui fait obstacle au flux de l'énergie, à travers les méridiens.

Il établira le traitement approprié, avec un changement de régime alimentaire, la prescription d'herbes médicinales, mais aussi des massages chauds et la stimulation des méridiens par le biais de l'acupuncture.

---

<sup>3</sup> Ethnopharmacologie : une discipline qui s'intéresse aux médecines traditionnelles et aux remèdes constituant les pharmacopées traditionnelles.

Au quotidien, le médecin préconisera la gymnastique traditionnelle visant à maîtriser le flux d'énergie vitale (Qi Gong, Tai Chi Chuan). (123)

Il pourra recommander la moxibustion (figure 42), un traitement qui consiste à brûler des préparations à base de plantes contenant de l'*Artemisia vulgaris* sur la peau au niveau des points d'acupuncture.

Le terme moxa aurait pour origine le mot japonais « Mogusa, (もぐさ) » : « Les herbes brûlantes », c'est-à-dire l'utilisation de feuilles séchées d'*Artemisia vulgaris*, avec laquelle les moxas sont généralement fabriqués.

Ceux-ci se présentent le plus souvent sous la forme de boulettes, de cônes ou de bâtonnets. C'est la chaleur dégagée par leur combustion qui stimule les points d'acupuncture. (124)



Figure 42: Technique traditionnelle Banshō myōhōshū (1853). (125)

Sur le millier de substances présentes dans la pharmacopée chinoise, trois cents plantes sont utilisées en association pour une synergie des effets sur l'organisme.

Le potentiel thérapeutique des plantes médicinales dépend de plusieurs classifications :

- la forme (couleur, consistance, degré d'hydratation).
- la nature avec un effet thermique ou physiologique.
- la saveur (piquant, sucré, acide).
- l'action (dispersante, tonifiante, neutralisante). (126)

## 2. Artemisia annua.

*Artemisia annua* est originaire de Chine, où elle est inscrite dans la pharmacopée depuis deux mille ans pour ses propriétés curatives contre la fièvre et le paludisme.

Son nom chinois Qing Hao, était à l'origine le nom d'une série d'armoises médicinales : *Artemisia annua*, *Artemisia apiacea*, *Artemisia scoparia*, *Artemisia capillaris*, *Artemisia japonica* et *Artemisia eriopoda*.

Parmi ces espèces « *Cao hao* (草蒿) » : « armoise herbacée » semble concerner indistinctement *Artemisia annua* et *Artemisia apiacea* qui ont longtemps été confondues. (1) (127) (128)

## 3. Chronologie des textes fondateurs de la médecine chinoise de l'Antiquité à nos jours.

De l'Antiquité à nos jours l'utilisation de Qing Hao a été décrite dans des traités de pharmacopée : utilisation des plantes fraîches, séchées ou en poudre dans des décoctions.

### **- 168 avant JC.**

Le « *Wūshí'èr bìng fāng* (五十二病方) » ou « *Prescriptions pour cinquante-deux maladies* » est un ancien texte médical chinois qui a été découvert en 1973 à Mawangdui dans une tombe qui a été scellée en 168 avant notre ère sous la dynastie Han.

La première mention « *Qing Hao*, 青蒿 » a été retrouvée sur un rouleau de soie découverte dans la tombe.

Sur ce morceau de soie, une inscription recommande l'utilisation de Qing Hao dans de l'urine bouillie pour le traitement des hémorroïdes.

### **- Vers 100 à 200 : Dynastie Han.**

Le « *Shen Nong Ben Cao Jing* » ou traité médical de Shen Nong, est le livre fondateur de la phytothérapie chinoise, qui compile les connaissances de la phytothérapie transmise oralement depuis des siècles. (129)

Les disciples de Shen Nong l'ont rédigé sous la dynastie des Hans Occidentaux 220 ans après notre ère.

Shen Nong est un héros de la mythologie chinoise, qui lui attribue l'invention de la houe, de l'araire, la découverte du thé et les vertus médicinales des plantes.

Le traité recense les propriétés médicinales de 365 plantes et de minéraux correspondant aux 365 jours de l'année.

Qing Hao est mentionnée pour traiter les plaies et soulager la chaleur logée dans les articulations. (130)

## **- Vers 200 fin de la Dynastie Han.**

Zhang Zhongjing (150-219), a établi des principes de médication et a résumé l'ensemble des connaissances médicales de la pratique de cette époque.

Dans son texte classique « *Shanghan Zabing Lun* (傷寒論), Traité sur la pathologie du froid et maladies diverses », Zhang Zhongjing recommande une décoction de « *Yīn Chén Hāo* (茵陈蒿) » : l'armoise à balais *Artemisia capilaris* pour traiter les fièvres et les ictères.

## **- IV<sup>e</sup> siècle : Dynastie Jin (265- 420).**

Le médecin taôiste Ge Hong (283-343) publie en 340 le « *Zhou Hou Bei Ji Fang* » (« Manuel de prescriptions des urgences »).

Pour soulager les accès de fièvres intermittentes, Ge Hong recommande une décoction de Qing Hao (*A. annua* / *A. apiacea*), préparée avec la macération des fleurs et des feuilles dans un grand volume d'eau.

## **- XII<sup>e</sup> siècle : Dynastie Song (960-1279).**

La décoction de Qing Hao est décrite dans le « *Sheng Ji Zong Lu* », « Recueil général d'ordonnances pour le soulagement sacré » ou « Encyclopédie impériale de la médecine », compilation de 20 000 ordonnances médicales, publiées entre 1111 et 1117 durant la Dynastie Song (960-1279).

Ce livre comporte des chapitres spécifiques sur les recettes, dont certaines adaptées aux personnes âgées. (128) (131) (132)

## **- XIV<sup>e</sup> siècle : Dynastie Yuan (1271-1368).**

Les pilules de Qing Hao sont décrites dans le livre « *Dan Xi Xin Fa* » : « Traité médical du Maître de Danxi », publié en 1347 sous la Dynastie Yuan. (129)

## **- XVI<sup>e</sup> siècle : Dynastie Ming (1368-1644).**

Le livre « *Pu Ji Fang*, 普劑方 », « *Prescriptions de secours universel* » est le livre de prescriptions le plus complet de l'histoire chinoise, avec 61 739 prescriptions.

Il a été publié en 1406, compilé sous la direction de l'empereur Zhu Di de la dynastie Ming (1368-1644).

L'original de Pu Ji Fang était en 168 volumes, contenant 788 thérapies et 239 planches illustrées. Le contenu traite de chirurgie, de pédiatrie, de gynécologie.

Le livre décrit les modes de thérapies de nombreuses maladies, telles que la décoction, le massage, l'acupuncture et la moxibustion.

Sous chaque maladie, les prescriptions sont répertoriées, ce qui permet au médecin de choisir celle qui concerne la maladie. Le livre sert également de littérature médicale très précieuse.

Dans le chapitre concernant les fièvres, des pilules à base de poudre de Qing Hao sont préconisées pour les soigner. (133)

## - Fin du XVI<sup>e</sup> siècle (Dynastie Ming).

En 1593, Li Shizhen (1518-1593), médecin apothicaire, consacre sa vie à la rédaction d'une nouvelle pharmacopée qui renouvellera complètement un genre vieux de seize siècles.

L'œuvre intitulée « *Bencao gangmu*, 本草綱目, *Traité médical classifié* », publiée l'année de sa mort en 1593, est une œuvre majeure en 52 volumes, qui sera considérée comme l'apothéose de la pharmacopée, avec la compilation des méthodes traditionnelles de préparation.

Dans ce recueil, Li Shizhen prône l'utilisation de Qing Hao pour traiter la fièvre paroxystique.

## - XVIII<sup>e</sup> et XIX<sup>e</sup> siècles.

Wu Ju Tong, publie en 1798 le « *Wen Bing Tiao Bian* » (figure 43), « Systèmes pour différencier les maladies fébrifuges ».

Comme Li Shizhen, il utilise Qing Hao pour les fièvres, mais y intègre d'autres ingrédients comme les feuilles de mûrier blanc *Morus alba*, de l'écorce de pivoine arbustive *Paeonia suffruticosa* ou d'Anemarrhena à feuilles d'asphodèle : *Anemarrhenae asphodeloides*.



Wen Bing Tiao Bian (cité dans Laughlin et al., 2002)

Figure 43: Wen Bing Tiao Bian. (134)

De nos jours, les tiges et les feuilles sont également brûlées en Chine comme insecticide fumigeant pour tuer les moustiques. (129) (134)

## II. Utilisation de l'*Artemisia annua* dans la pharmacopée traditionnelle.

Ce n'est qu'en 1086 que la différenciation entre les diverses variétés d'*Artemisia* a été précisée, lorsque le savant Shen Gua (1031-1095) a noté les différences entre *Artemisia annua* et *Artemisia apiacea*.

Dans les traités anciens, l'utilisation d'*Artemisia apiacea* a été préférée à celle d'*Artemisia annua*.

- La méthode ancestrale de préparation des deux espèces consistait à faire tremper la plante entière fraîche dans l'eau pendant une nuit, puis à l'essorer, et à en extraire le jus.
- Une deuxième préparation, découverte dans un ancien manuscrit apparaît de façon répétée dans de nombreuses formulations de la dynastie Tang (618-907). Cette méthode consistait à tremper toute la plante dans l'urine, diminuait probablement la contamination par des bactéries nocives, et augmentait l'efficacité d'extraction des principes actifs.
- Une troisième méthode est décrite dans laquelle la plante est cuite sur une plaque chauffante jusqu'à ce qu'elle soit légèrement roussie.

De nos jours, l'*Artemisia annua* est consommée sous forme de décoctions de feuilles séchées.

Actuellement, il existe un regain d'intérêt pour la médecine traditionnelle chinoise et les recherches sur l'utilisation de l'*Artemisia* sont intéressantes dans la progression de la recherche.

## III. Histoire de l'*Artemisia annua*.

### 1. Description botanique de la plante.

*Artemisia annua*, l'Armoise annuelle (figure 44), est une espèce de plantes dicotylédones, qui possède deux feuilles de côté opposé, de la famille des Asteraceae, qui a été utilisée tout au long des âges pour traiter divers maux, en particulier ceux liés au traitement et la prévention des fièvres palustres.

Le genre *Artemisia* doit son nom à la déesse Artémis, déesse de la chasse et de la nature.

Originnaire d'Asie et de l'est de l'Europe, cette plante duveteuse est présente partout dans les zones tempérées et subtropicales.

Il existe près de 400 espèces d'*Artemisia* dans le monde dont l'*Artemisia annua*, qui est la seule à présenter un cycle annuel.

L'armoise annuelle est une plante aromatique verte, dont la taille est comprise entre trente cm et un mètre, quand elle pousse en milieu naturel.

Elle pousse facilement dans un sol argileux bien drainé, neutre ou légèrement alcalin, préférant un emplacement au soleil.  
Elle vit longtemps et elle est plus aromatique si elle pousse dans un sol pauvre et sec.  
Elle peut atteindre deux mètres de hauteur lorsqu'elle est cultivée.



Figure 44: *Artemisia annua*. (135)

## **2. Habitat.**

*Artemisia annua*, originaire de Chine, pousse à une altitude de 1000 à 1500 mètres, mais son habitat est bien plus large.

A l'état sauvage, elle s'étend sur tous les continents, et pousse dans le Sud de la France avec une floraison en été.

La culture de l'*Artemisia annua* s'étend de l'Afrique (Kenya, Ouganda, Tanzanie avec plus de 1000 hectares cultivés), à Madagascar jusque sur le continent américain (figure 45). (136)

Dans les années 2000, l'OMS encourage la culture d'*Artemisia* en Afrique de l'Est, pour faire face à la demande croissante d'artémisinine par l'industrie pharmaceutique et face au quasi-monopole de la Chine. Les conditions climatiques y sont favorables à la culture de cette plante.



■ Artemisia indigène      ■ Artemisia introduite

Figure 45: Cultures d'*Artemisia annua* avant les années 2000.  
Source Kew Science : *Plants of the world online*. (137)

### **3. Conditions géographiques et climatiques.**

L'*Artemisia annua* pousse généralement à flanc de colline et se développe bien en lisières de forêts et sur les terrains en friche.

Selon les pays, l'altitude à laquelle la plante se développe varie : de 50 à 500 mètres au Vietnam et de 1000 à 1500 mètres au Kenya.

Les conditions climatiques idéales pour la pousse de l'*Artemisia annua* se situent dans les pays de mousson à climat tropical humide, avec une température variant entre 17°C et 28°C et une pluviométrie annuelle de 1150 à 1350 mm, dont au moins 600 à 1000 mm durant la période de croissance de la plante.

L'*Artemisia annua* se développe bien sur les terrains bien exposés, plutôt légers mais riches en substances nutritives et de pH 4,5 à 8,5.

### **4. Culture.**

Les lieux de production et les conditions climatiques conditionnent les périodes de semis.

- En zone continentale, la période des semis s'étend de la fin de l'hiver au milieu du printemps, tandis que les récoltes se déroulent généralement de fin août à début septembre.

- En zone tropicale, les semis se font de préférence un mois avant le début de la saison des pluies (entre avril et juin selon les régions), de façon à pouvoir mettre les plants en pleine terre dès les premières pluies.  
Les récoltes ont lieu, quant à elles, durant la saison sèche en fin d'année.

La teneur en principe actif d'une plante et son efficacité thérapeutique dépendent de facteurs environnementaux et la teneur en artémisinine varie selon ces critères.

Originaires de latitudes tempérées, le photopériodisme (l'influence du jour et de la nuit sur la croissance) et la floraison d'*Artemisia* rencontrent des difficultés sous les tropiques.

*Artemisia annua* est une plante annuelle qui fleurit en période de jours courts.

La durée de la phase lumineuse quotidienne doit être inférieure à une dizaine d'heures pour la floraison.

#### 4.1. Préparation de la terre pour les semis par une stérilisation préalable.

Si cette étape de stérilisation n'est pas systématique, elle est toutefois envisagée pour prévenir les attaques bactériennes ou fongiques des graines d'*Artemisia annua*.

Elle peut se faire par solarisation ou par ébouillantage de la terre dans laquelle les graines seront semées par la suite.

- Stérilisation par solarisation : le bassin de culture contenant la terre dans laquelle les graines seront semées est recouverte d'une bâche noire et exposé au soleil pendant cinq à six jours. A la suite de cette exposition, les herbes adventices qui ont poussé seront retirées.

- Stérilisation par ébouillantage : la terre est arrosée avec de l'eau bouillante.

#### 4.2. Semis.

Les graines de l'*Artemisia annua*, de couleur noire, sont minuscules. On estime à 12000 le nombre de graines par gramme.

Pour une meilleure répartition des graines, les graines vont être mélangées à du sable ou des cendres, à raison de cinq à dix cuillères de sable pour une cuillère de graines.

Le mélange est parsemé dans une caisse contenant de la terre à semis (ou, plus rarement, directement en pleine terre), le tout est légèrement recouvert de terre, puis arrosé.

Sous un climat tempéré (températures diurnes de 23 à 25° et nocturnes de 16 à 18°), la germination se produit au bout de quatre à sept jours.

### 4.3. Repiquage.

Le repiquage peut se faire dans des pots ou directement en pleine terre.

- Le repiquage en pots s'effectue trois à quatre semaines après les semis, lorsque les plants ont développé deux à trois paires de feuilles et atteignent 4 cm de hauteur. Les plantules restent en pot jusqu'à ce que quatre ou cinq feuilles aient vu le jour, soient à peu près trois semaines après le repiquage, lorsque les plants ont atteint une hauteur de 15 cm.
  - Le repiquage en pleine terre se fera six semaines après les semis, lorsque les plants ont atteint une hauteur de 15 cm.
- Un espacement de 80 cm entre les plants est requis, car *l'Artemisia annua* a besoin d'espace et de lumière.

### 4.4. Besoins en eau.

Durant la phase de croissance, tant qu'elle n'a pas développé 6 feuilles, *l'Artemisia annua* est sensible aux variations d'apport hydrique. Une fois bien implantée, elle supporte une relative sécheresse.

Toutefois, dans les régions comme Madagascar, où les jours sont courts, (photopériodisme défavorable), le manque d'eau peut se traduire par une floraison trop précoce et des rendements en biomasse et en artémisinine trop faibles.

Il est donc important de prévoir un système d'irrigation dans ces régions. La période de culture en champs s'étale sur 5 mois. La concentration en artémisinine augmente tout au long de la période de culture pour atteindre 89% dans les feuilles justes avant la floraison.

### 4.5. Récolte.

Deux à trois mois après le repiquage, la récolte des feuilles s'effectue dès le bourgeonnement des fleurs, avant la floraison qui entraîne une diminution substantielle de la teneur en artémisinine.

Selon les régions, la récolte, effectuée en période ensoleillée, va s'effectuer par fauchage de la tige, puis par la séparation des feuilles de la tige ou par la cueillette des feuilles sur pied comme pour les feuilles de thé.

Au Sénégal, 2 récoltes sont possibles : la plante est coupée à 30 cm au bout de deux mois pour une première récolte puis elle poursuit sa croissance jusqu'à 1,20 m pour une deuxième récolte. (138)

Une partie des plantes reste sur pied pour la récolte des akènes, fruits secs de la plante, qui contiennent les graines.

Ces dernières ont une faculté germinative de 90% et une longévité de trois ans à température ambiante, conservées au sec et à l'ombre.

Entre le semis et la cueillette, il va se passer six à sept mois.

#### 4.6. Séchage.

Les recommandations de l'OMS prônent un séchage en plein soleil ou dans une atmosphère sèche et aérée pendant deux à trois jours.

Une fois les feuilles sèches, elles sont emballées dans des sacs, prêtes pour la confection de tisanes ou l'extraction d'artémisinine.

#### 4.7. Production de graines.

Le fruit de l'*Artemisia annua* est un akène : les graines sont contenues dans les akènes, à raison d'une graine par akène.

De forme oblongue et de couleur jaune-brunâtre, la graine a une longueur d'un millimètre. Sa surface, brillante est striée de lignes verticales.

Les plus beaux plants sont séchés, puis coupés à la base et battus pour récolter les graines.

Les graines peuvent être semées à tout moment dans l'année, car il n'y pas de phase dormante. Lorsque les graines contiennent moins de 13% d'eau, elles peuvent être conservées jusqu'à 4 mois.

#### 4.8. Bouturage.

Avant la floraison, la tige d'un beau plant est coupée, puis sectionnée en tronçons de quinze cm.

Les feuilles de la base sont enlevées pour ne garder que les trois ou quatre dernières feuilles.

La bouture est ensuite immergée dans de l'eau ou plantée en pleine terre : compter une à deux semaines pour que la tige s'enracine. (139) (140) (141)

### **5. Phytochimie de l'*Artemisia annua*.**

#### 5.1. Les principaux composants chimiques de l'*Artemisia annua*.

Du fait de ses propriétés antipaludiques, l'armoise annuelle a été l'objet d'études phytochimiques très nombreuses.

Les métabolites secondaires de la plante ont été isolés afin d'expliquer les vertus médicinales de ce végétal.

Les principaux composants chimiques de l'*Artemisia annua* sont les suivants :

##### - les Sesquiterpènes :

Une trentaine de sesquiterpènes ont été découverts dans les parties aériennes de l'*Artemisia annua*, parmi lesquelles une lactone sesquiterpénique : l'artémisinine qui a fait la preuve in vitro d'une action antipaludique.

L'acide artémisinique et l'arteannuin B sont les deux autres métabolites secondaires majeurs de cette espèce.

### - les Monoterpènes :

Les monoterpènes sont un des éléments principaux des huiles essentielles, à la forte odeur aromatique, qui présentent des propriétés antibactériennes et antioxydantes.

Parmi les monoterpènes présents dans l'*Artemisia annua*, l'*Artemisia*-cétone, est un des composants les plus importants, présent dans les feuilles de la plante.

L'*Artemisia* cétone aurait un rôle déterminant dans l'inhibition de la formation de l'hémozoïne. (142)

L'*Artemisia* alcool et le camphre sont également des composés, aux concentrations variables en fonction de leur origine géographique.

Les Phénols : plus de 25 composants phénoliques ont pu être identifiés dans la tisane d'*Artemisia annua*.

Ils sont particulièrement actifs comme antibactériens, antiparasitaires, antiviraux et antifongiques.

Les Coumarines : anti-inflammatoires, les coumarines sont également antispasmodiques et possèdent des propriétés sédatives.

Les coumarines identifiées dans l'*Artemisia annua* sont la scopolétine et la scopoline.

### Les Flavonoïdes :

Plus de 40 flavonoïdes ont été isolés dans l'*Artemisia annua*, dont la lutéoline, la quercétine, ou la casticine.

Les flavonoïdes seuls ont des effets antipaludiques faibles *in vitro*, mais augmentent leur effet de 50% en présence d'artémisinine.

La lutéoline est une molécule aux propriétés antiplasmodiques, anti-inflammatoires et anticancéreuses.

C'est l'action combinée des flavonoïdes et des sesquiterpènes qui expliqueraient l'action antipaludique de l'*Artemisia annua*.

### Les Stérols :

La plante contient des phytostérols : le  $\beta$ -sitostérol et le stigmastérol aux effets anti-inflammatoires, qui sont présents dans les parties aériennes et dans les racines.

## 5.2. Structure chimique de l'Artémisinine.

L'artémisinine (figure 46) est un sesquiterpène possédant une fonction peroxyde et un cycle lactonique, avec quatre cycles dont :

- le cycle A : un cyclohexane en forme chaise.
- les cycles B et C : des hétérocycles saturés.
- le cycle D : une 6-lactone en forme chaise déformée.

Les cinq atomes d'oxygène situés sur le même côté de la molécule, forment une chaîne alternant carbone et oxygène.

La stabilité de la molécule serait assurée par une alternance de liaisons carbone-oxygène courtes et longues. (140) (141)

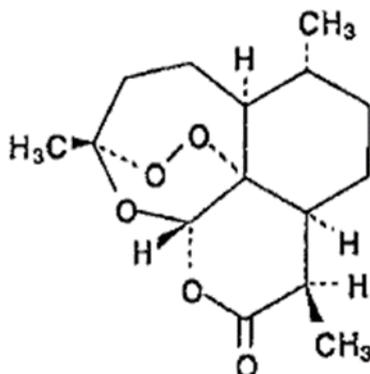


Figure 46: Structure chimique Artémisinine. (141)

## **6. Domaines d'utilisations de l'*Artemisia annua*.**

### 6.1. Utilisations thérapeutiques.

Ce sont les parties aériennes de la plante qui sont utilisées à des fins thérapeutiques, les feuilles et inflorescences sont majoritairement utilisées, parfois la tige, mais la présence du principe actif principal, l'artémisinine y est moindre. Les racines et les pollens qui ne contiennent pas d'artémisinine ne sont pas utilisés.

### 6.2. Utilisations culinaires.

En Chine, les tiges d'*Artemisia annua* sont marinées dans du vinaigre de riz épicé et consommées en salade. Cette préparation est considérée comme un mets de luxe.

### 6.3. Utilisation cosmétique.

Les huiles essentielles extraites d'*Artemisia annua*, à partir des feuilles, sont utilisées en cosmétique, et en aromathérapie.

Une variété d'*Artemisia* est utilisée dans les shampoings, comme le Shampoing Réparateur Nourrissant Artemisia de *Longrich* ou le shampoing à l'Armoise de *l'Occitane*.

Des extraits d'*Artemisia annua* sont également utilisés pour les crèmes et les masques pour le visage.

#### IV. Chine années 1970 : Tú Yōuyōu.

Durant la guerre du Vietnam (1954-1975), qui opposa le Sud, pro-américain, au Nord communiste, Mao Zedong est l'allié de l'armée nord-vietnamienne, décimée par les ravages du paludisme.

Le parasite a développé des résistances aux traitements à la chloroquine dans les pays du Mékong (Cambodge, Thaïlande, Laos, Vietnam), et le moustique a développé des résistances aux insecticides.

Les troupes nord-vietnamiennes ont perdu plus de soldats par le paludisme que par les conflits armés, et les autorités nord-vietnamiennes font appel à la Chine pour les aider à éradiquer la maladie qui décime leurs soldats.

Mao Zedong (1893-1976), fondateur de la République Populaire de Chine, pour aider son allié crée un projet secret baptisé projet 523, en référence à sa date de lancement le 23 mai 1967.

Pour son lancement, le Grand Timonier réunit un congrès de 600 personnes avec des militaires, des médecins et des scientifiques.

Le projet classé mission secrète avait pour objectif d'étudier le potentiel et de trouver un remède dans la médecine traditionnelle chinoise.

Tú Yōuyōu, née en 1930, pharmacienne à « *l'Académie de Médecine Traditionnelle Chinoise* » est choisie pour diriger ces recherches.

Accompagnée d'une équipe de scientifiques, elle est envoyée dans l'île de Hainan (figure 47), au Sud de la Chine, pour observer les effets de la maladie.



Figure 47: Province de Hainan. Chine. (143)

Avec son équipe, elle étudie plus de 2000 recettes de remèdes traditionnels, à base d'herbes. Elle a évalué 380 extraits de différentes plantes, parmi lesquelles *Qing Hao*, déjà connue pour soigner les fièvres.

La scientifique étudie les textes anciens de médecine traditionnelle chinoise et les modes de prescription du *Qing hao*, dans le traitement des fièvres. Toute la plante est utilisée et pas seulement les feuilles.

Des praticiens décrivent diverses méthodes de préparation :

- prendre une poignée de *Qing hao*, la faire infuser dans deux litres d'eau, filtrer le liquide puis le boire.
- piler une branche dans un mortier, puis presser pour recueillir le jus et le boire.

Les fumigations de feuilles étaient effectuées près des habitations pour lutter contre les moustiques.

Des premiers tests sur des souris en administrant l'armoise annuelle, semblent réduire le nombre de parasites dans le sang.

Mais les effets bénéfiques de la préparation à base d'armoise ne fonctionnent pas dans la durée, car les extraits préparés avec de l'eau bouillante détruisaient les principes actifs.

Les étapes importantes de ses recherches sont les suivantes :

- En 1971, elle réalise une extraction par de l'éther à basse température et teste les extraits sur des souris et des singes infectés par le parasite, avec une efficacité de presque 100%.

Tú Yōuyōu teste d'abord l'extrait liquide sur elle, avant de les tester sur un groupe de vingt malades du paludisme, dont 90% sont guéris.

En 48 heures, ce traitement fait baisser la fièvre et le nombre de parasites dans le sang chute drastiquement.

- En 1972, elle isole le principe actif de l'*Artemisia annua* et lui donne le nom de *Qinghaosu*, le suffixe su désignant la substance active.

- En 1975, Tú Yōuyōu détermine la structure de la molécule d'artémisinine.

C'est en 1979 qu'est publié pour la première fois un article dans le « *Chinese Medical Journal* », qui décrit l'artémisinine.

Dans le secret de la dictature chinoise, il est à noter que les premières publications scientifiques sur les recherches de l'artémisinine sont publiées sans nom d'auteur.

Lors du 4<sup>e</sup> congrès du « *Groupe de Travail Scientifique sur la Chimiothérapie du Paludisme* », qui se tient à Pékin en 1981, l'artémisinine devient connue dans le monde entier et soulève l'intérêt des grandes firmes pharmaceutiques. (144) (145)

## Prix Nobel 2015.

En 2015, Tú Yōuyōu, reçoit le prix Nobel de médecine, aux côtés des professeurs biochimistes William C. Campbell, d'origine irlandaise, né en 1930 et du japonais Satoshi Ōmura, né en 1935. (figure 48)



Figure 48: Stockholm 10 décembre 2015. Remise du Prix Nobel de Physiologie. (146)

William C. Campbell et Satoshi Ōmura ont été récompensés pour « *leurs travaux sur un nouveau traitement contre les infections causées par des vers* » et Tú Yōuyōu est primée pour « *ses découvertes concernant une nouvelle thérapie contre le paludisme* ». (147)

William C. Campbell et Satoshi Ōmura ont découvert un nouveau médicament, l'Avermectine, dont les dérivés ont radicalement diminué la prévalence :

- de l'onchocercose, maladie connue sous le nom « de cécité des rivières » est une maladie des yeux et de la peau causée par un ver parasite, *Onchocerca volvulus*. Elle est transmise aux humains par la piqûre de simulies, moucheron noir de la famille des Simuliidae.

L'onchocercose se manifeste par de très fortes démangeaisons, une atteinte cutanée qui provoque un défigement, et une déficience visuelle pouvant aller jusqu'à la cécité.

- de la filariose lymphatique, causée par une infection parasitaire de vers ronds.

Le ver adulte ne vit que dans le système lymphatique adulte, qui régule l'équilibre hydrique et combat les infections. L'infection est transmise à l'homme par les piqûres de moustiques. A long terme, l'infection conduit à un élargissement douloureux et défigurant des bras et des jambes de personnes de tout âge. (148) (149)

Tú Yōuyōu, âgée de 84 ans, était depuis longtemps pressentie pour recevoir le prix. Depuis la création du Nobel en 1901, elle est la douzième femme à être récompensée par le Nobel de médecine. (144)

C'est la première fois que la médecine chinoise traditionnelle est mise à l'honneur et le Comité des Nobel a expliqué avoir récompensé des travaux de recherche médicale "inspirés" par la médecine traditionnelle chinoise.

Dans son livre, « *de Artemisia annua L. aux artémisinines* », Tú Yōuyōu explique que Qing Hao est le nom générique d'une catégorie d'herbes médicinales (Armoises), contenant six variétés.

Chacune contient différents composants chimiques avec différents degrés d'efficacité dans le traitement du paludisme. (145) (150)

## V. Bionexx à Madagascar.

En 2004, le Français Charles Giblain crée la société Bionexx à Madagascar pour développer la culture d'*Artemisia annua* et la production de la molécule qui en est extraite : l'artémisinine.

Cet entrepreneur, diplômé de l'Université de Columbia, s'est lancé un défi : produire à grande échelle l'*Artemisia*, sur l'île.

Jusqu'alors, seule la Chine produisait de l'artémisinine.

Sa société Bionexx a mis au point un procédé permettant l'extraction et la purification de ce principe actif.

Dès le début, le projet de culture a impliqué les populations locales et la surface cultivée était de 600 hectares en 2006.

Les agriculteurs cultivant le riz durant la saison des pluies, l'*Artemisia* leur apporte un complément de revenus en contre-saison.

En 2020, la surface totale cultivée en *Artemisia annua* est passée à environ 5 000 hectares, ce qui permet de fournir 2 500 tonnes de matière sèche.

Près de seize mille paysans cultivent la fameuse plante pour le compte de Bionexx, sur plusieurs centaines d'hectares répartis sur différents sites, à travers l'île.

150 millions de plantules sont distribuées à ces paysans et une certaine densité de repiquage par hectare est préconisée.

Un contrat prévoyant un prix fixe de rémunération est signé avec chaque paysan, en début de campagne.

La production de semences est effectuée au sein d'une ferme de 650 hectares, permettant d'écartier tout risque de fluctuation des prix, imposée par des fournisseurs extérieurs.

Quatre à cinq mois après le repiquage, la matière séchée et tamisée dans des sacs de 30 kg est achetée aux paysans.

Le principe actif est ensuite extrait et purifié, au sein d'une unité industrielle, pour obtenir un cristal blanc, commercialisé ensuite.

En 2020, 1800 tonnes de feuilles d'*Artemisia annua* sèches ont été produites et cette production a permis de fournir 1,8 tonne d'artémisinine par mois, soit l'équivalent de 140 000 traitements par jour. 1 % d'artémisinine est extrait à partir de l'*Artemisia annua*.

Mais Bionexx vise plus haut. « L'objectif est d'atteindre 40 tonnes vendues par an et de réussir à faire travailler 20 000 paysans. »

De nos jours, Bionexx figure au Top 5 mondial des producteurs d'artémisinine, permettant la création de médicaments antipaludéens, mais aussi des anti-cancéreux.

Tous les producteurs mondiaux actuels d'artémisinine sont chinois, à l'exception de Bionexx.

Madagascar détient 15 % de parts de marché et la Chine 85 %.

En 2020, la société est à l'équilibre après avoir investi plus de 20 millions d'euros depuis son lancement en 2004. (151) (152)

## VI. East African Botanicals au Kenya, Ouganda et Tanzanie.

Novartis, firme pharmaceutique suisse, commercialise au début des années 2000, un traitement combinatoire à base d'artémisinine (ACT : Artemisinin-based combination therapy) : l'association artéméther-luméfantrine, sous le nom de Coartem®.

Le Coartem® est un médicament dont le principe actif, l'artémisinine est tiré de l'*Artemisia annua*, cultivée presque exclusivement en Chine.

Ce traitement est très efficace pour lutter contre le paludisme, car il suscite douze fois moins de résistance du parasite que d'autres molécules, il est bien toléré, qui permet de guérir jusqu'à 95 % des cas, même dans les régions de polypharmacorésistance.

Pour contrer le monopole chinois, Novartis, établit en 2005 un partenariat avec la société kényane East African Botanicals (EAB), afin d'augmenter la culture d'*Artemisia annua* en Afrique, pour l'extraction d'artémisinine. (153)

EAB étend sa surface cultivable d'*Artemisia annua* à plus de 1 000 hectares au Kenya, en Tanzanie et en Ouganda.

Ces nouvelles plantations en Afrique de l'Est portent la production agricole mondiale à plus de 10 000 hectares.

Novartis augmente considérablement sa production pour dépasser les 100 millions de traitements en 2006, et contribue ainsi à la création d'un marché durable pour la production d'artémisinine.

Le financement de Novartis a permis à EAB d'instaurer un partenariat avec les agriculteurs, avec des exploitations agricoles de petite taille.

Une installation d'extraction et de purification à été construite à Mavoko, dans la banlieue de Nairobi, et une usine d'extraction d'artémisinine créée en Ouganda.

Depuis, d'autres pays africains ont rejoint le club des producteurs d'*Artemisia annua* : le Bénin, le Burkina Faso, le Burundi, le Cameroun, la Côte d'Ivoire, le Nigéria, le Rwanda, la RDC, le Sénégal, le Togo. (154)

## VII. Traitements prophylactiques en Afrique.

### 1. L'Artavol : traitement préventif en Ouganda.

Malgré les efforts des gouvernements et des organisations de santé pour éradiquer le paludisme, celui-ci est toujours endémique en Afrique subsaharienne.

Les pays pauvres ont un accès difficile aux traitements du monde occidental, qui sont onéreux et dont la chaîne de production, d'approvisionnement et de conservation est plus difficile que dans le monde Occidental.

Dès 2007, le Ministère de la Santé en Ouganda a mis en place un programme national de recherches sur les pouvoirs prophylactiques de l'*Artemisia* pour lutter contre le paludisme. Ils ont créé un produit alimentaire, dénommé Artavol.

Des études pratiquées sur des rats ont montré que le produit accroît le nombre de monocytes et de lymphocytes dans le sang.

Les monocytes absorbent les jeunes parasites de *Plasmodium* avant leur multiplication dans le sang.

Ces tests sur les rats n'ont montré aucun effet secondaire, même à des doses supérieures à 5 g par kg de poids corporel.

Puis des essais cliniques humains sur une période de trois années ont été initiés.

Les conclusions de cette étude tendent à démontrer que la prise d'Artavol quotidienne sur une période d'un an, immunise la personne contre le paludisme.

Les participants à l'étude clinique, n'ont montré aucun signe de toxicité, ni d'effet secondaire.

Il a également réduit de 60 % les cas de paludisme asymptomatique dans une population adulte.

En 2013, le gouvernement de l'Ouganda a donc approuvé ce traitement prophylactique contre le paludisme : l'Artavol, distribué dans les pharmacies du pays, en insistant sur le fait que son usage est destiné uniquement à la prévention du paludisme. (figure 49)

L'Artavol est composé de noyaux d'avocat moulus, d'extraits de citronnelle et de feuilles en poudre d'*Artemisia annua*, dont l'artémisinine a été retirée pour éviter son effet immunosuppresseur. (155) (156)

Les ingrédients majeurs sont des coumarines, des stérols, des triterpènes, des flavonoïdes et des dérivés du lemonol et du citral.

Le produit se vend en boîtes de 100 grammes, quantité suffisante pour six mois, et ressemble à des granules de café soluble.

Artavol utilisé comme boisson ou incorporé dans l'alimentation participe à la prévention du paludisme, est vermicide et apporte à l'organisme une dose régulière d'antioxydants.

Son effet prophylactique est progressif et cumulatif après huit semaines de consommation. L'efficacité est plus rapide en augmentant les doses. (157) (158)



Figure 49: Boîte d'Artavol. (159)

## **2. Désapprobation du gouvernement ougandais en 2020.**

En 2020, le Ministère de la Santé a demandé à la Commission Ougandaise des Communications (UCC) de retirer une publicité pour l'Artavol.

Dans une publicité, Crystal Newman, célèbre présentatrice de la télévision ougandaise est présentée en train de prendre une boisson à base d'Artavol et affirme qu'elle aide à prévenir le paludisme, les fièvres et à renforcer le système immunitaire pour combattre la maladie.

La publicité décrit les ingrédients : des graines d'avocat, de l'*Artemisia annua* et de la citronnelle et préconise une consommation régulière, en affirmant que les risques d'hospitalisation peuvent être réduits de 80%.

En avril 2020, le Dr Jimmy Opigo, Directeur du Programme de Lutte contre le Paludisme au Ministère de la Santé, a déclaré que la promotion d'Artavol comme traitement de prévention du paludisme était une erreur.

Il précise que les composés d'*Artemisia annua* présents dans l'Artavol ne peuvent rester dans le sang que pendant une courte période et que cela accroît le risque de résistance à la thérapie combinée à base d'artémisinine.

Il précise que l'OMS a mis en garde contre l'utilisation de composants d'artémisinine en prévention, bien qu'une partie importante de la population utilise la plante *Artemisia* de manière traditionnelle qui est cultivée dans les districts de Kabale et Kabarole. (160)

## VIII. Thérapies ACT : Artemisinin-based combination therapy (Thérapie combinée à base d'artémisinine).

### 1. Recommandations OMS.

En 2012, l'OMS a découragé l'utilisation traditionnelle de l'*Artemisia annua*, et déconseille sa consommation médicale en infusion, en raison de la faible abondance naturelle d'artémisinine (0,01-1,34%) dans l'*Artemisia annua*.

L'OMS rappelle que des essais cliniques doivent être réalisés avant toute utilisation à grande échelle, même si les traitements sont issus de la pharmacopée ancestrale des plantes.

Le rapport de l'OMS précise également que de nombreuses recherches fondamentales et cliniques seraient nécessaires pour démontrer que les formes non pharmaceutiques d'*Artemisia annua*, sont efficaces pour traiter le paludisme et que leur diffusion ne favoriserait pas le développement de para-résistants à l'artémisinine.

Pour atteindre le niveau prescrit des doses du principal composé actif l'artémisinine, l'OMS a conclu que les thérapies combinées à l'artémisinine (ACT) sont les meilleures manières d'aborder le traitement du paludisme.

### 2. Combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA).

Des études menées dans de nombreux pays avec deux millions de personnes soignées démontrent l'efficacité du traitement à base d'artémisinine et d'une autre molécule. Pour un effet optimal du traitement et retarder l'apparition de résistances, l'artémisinine est administrée en association avec une autre molécule, amodiaquine ou méfloquine : ce sont les CTA, combinaisons thérapeutiques à base d'artémisine.

La faible parasitémie restante (quantité du parasite présent dans le sang) grâce à l'effet de l'artémisinine est éliminée par le deuxième antipaludéen d'action plus prolongée. L'administration se fait par voie orale ou injectable.

L'administration des deux molécules sur une période de trois jours améliore l'efficacité thérapeutique et semble retarder l'émergence d'une résistance.  
(161) (162)

### 3. Avis contradictoires.

Mais des voix s'élèvent contre la prédominance des ACT. L'utilisation des plantes médicinales s'intègre bien dans le système de santé des pays du Sud et les infusions et décoctions d'*Artemisia annua* ont été utilisées pendant des siècles sans développer de résistance.

La résistance n'est apparue que récemment dans le sud-est de la Thaïlande et au Cambodge, où de l'artémisinine pure a été utilisée en monothérapie pendant un certain nombre d'années avant l'introduction des ACT.

L'artémisinine n'est pas le seul composé actif et d'autres composés de l'*Artemisia annua* pourraient aider à augmenter la biodisponibilité (vitesse du passage du principe actif dans la circulation).

En 2012, dans un article de la revue « *Journal of Ethnopharmacology* », une chimiste Andrea Lubbe écrit que la teneur en artémisinine des feuilles d'*Artemisia annua* est stable pendant un temps prolongé. (163) (164) (165)

#### **4. OMS : Intégrer la médecine traditionnelle.**

En 2013, l'OMS a élaboré et approuvé une « *Stratégie pour la médecine traditionnelle* » pour la décennie 2014-2023.

La stratégie 2014-2023 de l'OMS pour la médecine traditionnelle vise deux grands objectifs :

- intégrer la Médecine Traditionnelle à la politique sanitaire des pays.
- promouvoir la sécurité, l'efficacité et la qualité et un usage thérapeutique adapté.

Le rapport de l'OMS rappelle que les praticiens de la médecine traditionnelle sont souvent les principaux interlocuteurs de soins, voire les seuls, dans les zones rurales en Afrique.

Mais le budget de l'OMS dépend de plus en plus de fonds privés et non plus des Etats. La Fondation de Bill Gates est ainsi au second rang des donateurs, derrière les Etats Unis.

Cependant, depuis 2010, les pays d'Afrique ont mis en place une politique nationale de développement de la médecine traditionnelle, et les Universités ont intégré la Médecine Traditionnelle aux programmes des études de santé.

Malheureusement, cette dichotomie entre la médecine occidentale et les médecines traditionnelles perdure de nos jours. (138)

## IX. Développement récent en Afrique de la culture de l'*Artemisia annua*.

En Afrique ces dernières décennies, des groupes de producteurs se sont constitués pour la commercialisation à échelle industrielle des feuilles d'*Artemisia annua* et de son dérivé l'artémisinine.

### 1. Maisons de l'*Artemisia*.

En 2012, Lucile Cornet-Vernet, une orthodontiste française, crée La Maison de l'*Artemisia*.

Elle publie en 2018 un livre intitulé : *Artemisia, une plante pour éradiquer le paludisme*.

La création de la Maison de l'*Artemisia* a un double objectif :

- accélérer les recherches sur les propriétés curatives d'*Artemisia*, traitement ancestral contre le paludisme.
- encadrer et développer la production d'*Artemisia annua* et *Artemisia afra* dans les pays impaludés.

L'*Artemisia afra* est une plante vivace et non annuelle.

Elle est plus facile à cultiver et réclame moins de main d'œuvre puisqu'il n'est pas nécessaire d'effectuer les semis chaque année.

En revanche, il est plus difficile d'obtenir des graines d'*Artemisia afra*.

Sa propagation se fait donc plutôt par bouturage et marcottage.

La technique de marcottage consiste à choisir une tige de la plante mère, d'enlever les feuilles, et de la planter pour qu'elle produise de nouvelles racines.

L'*Artemisia afra* ne contient pas d'artémisinine, mais a des propriétés thérapeutiques contre la bilharziose (maladie parasitaire provoquée par des vers) et le paludisme, tout comme l'*Artemisia annua*. (166)

L'association compte aujourd'hui 80 antennes dans 23 pays, principalement en Afrique, mais également au Venezuela, Thaïlande et Indonésie, qui coordonnent les recherches et la publication des études phytothérapeutiques.

Lors de sa création, la Maison de l'*Artemisia* suggère la mise en place de tests cliniques par le service de santé des Armées Françaises.

En l'absence de réponse positive, cette proposition est transmise aux Ministères de la Santé d'Etats africains, et un certain nombre y répondent favorablement.

Le constat des ravages du paludisme est préoccupant, dont l'Afrique paie depuis des décennies un lourd tribut.

Le rapport 2019 de l'OMS estime à 405 000 le nombre de décès dus au paludisme dans le monde en 2018 (il était de 585 000 en 2010).

L'Afrique subsaharienne enregistre 94% des décès.

Ce sont les enfants de moins de cinq ans les plus atteints, car ils représentent 67% des décès.

L'*Artemisia annua* et l'*Artemisia afra*, une espèce endémique africaine, se sont révélées efficaces contre le paludisme. (167) (168)

## 2. Etudes cliniques en République Démocratique du Congo.

L'usage de la plante a prouvé son efficacité dans des tests cliniques randomisés en double aveugle conduits par le Docteur Jérôme Munyangi en République Démocratique du Congo.

Après un diplôme de médecine à Kinshasa, le jeune médecin vient à Paris en 2014, poursuivre des études en master de biologie moléculaire sur le campus Paris Saclay.

En 2015, il rentre dans son pays et décide de mener le premier essai clinique dans la province de Maniema, dans le centre du pays : un millier de patients atteints du paludisme sont soignés par des tisanes à base de feuilles séchées d'*Artemisia*.

La revue *Phytomédecine* publie les résultats en décembre 2018 : les tisanes d'*Artemisia* se sont montrées plus efficaces que les médicaments conventionnels contre le paludisme : les ACT, combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine recommandées par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

Les conclusions suscitent de nombreuses réactions. La méthodologie utilisée pour mener l'essai est critiquée et plusieurs institutions scientifiques déconseillent l'administration en tisane, arguant qu'on ne peut pas contrôler les doses des principes actifs. (169)

Les résultats prometteurs de cette étude ont été remis en cause en 2020.

Malgré tout, le Docteur Jérôme Munyangi continue ses recherches et a levé des fonds à hauteur de plusieurs millions de dollars.

Convaincre les instances scientifiques occidentales n'est pas chose aisée, tant les mentalités diffèrent des pratiques des instances africaines ou asiatiques.

Cette dichotomie est due au coût prohibitif des traitements chimiques pour les zones endémiques et aux difficultés de distribution.

Les conflits entre les partisans de la médecine phytothérapeutique et la modernisation de la médecine avec les avancées des connaissances de la chimie thérapeutique restent profondément présents dans le monde de la recherche médicale.

## X. Prévention et traitement actuels du paludisme.

### 1. Etat des lieux du paludisme en 2015.

Un rapport publié par l'Unicef et l'ONU en 2015, intitulé « *Achieving the Malaria Millennium Development Goal Target* » indique que les taux de mortalité dus au paludisme ont baissé de 60% depuis 2000, soit 6 millions de vies épargnées, en grande majorité des enfants.

En 2015, près de 90% de l'ensemble des cas de paludisme ont été observés en Afrique subsaharienne, où un enfant sur quatre vit toujours dans un foyer dépourvu de moustiquaires et non protégé par des insecticides.

En 2015, les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine n'ont été administrées qu'à 14% des enfants présentant de la fièvre en Afrique.

Malgré ces progrès considérables, le paludisme demeure un problème aigu de santé publique sur la planète.

En 2015, le nombre de nouveaux cas de paludisme estimé dans le monde est de 214 millions et 438 000 personnes mourront de cette maladie, soit 0,2%.

### 2. Progrès pour éradication du paludisme.

Les progrès dans le domaine de la prévention sont incontestables depuis deux décennies et tiennent de plusieurs facteurs.

1/ Les financements internationaux pour la lutte contre le paludisme ont été multipliés par vingt à l'échelle mondiale depuis 2000.

2/ La distribution de moustiquaires imprégnées d'insecticide en Afrique sub saharienne.

La protection contre le moustique anophèle reste l'un des meilleurs moyens d'éviter le paludisme.

Depuis les années 2000, une politique ambitieuse de distribution de moustiquaires en Afrique a permis la prévention de 2/3 des cas de paludisme et 2 milliards de moustiquaires ont été distribuées dans toutes les régions impaludées.

La distribution de ces moustiquaires a évité 70 % des cas de paludisme en Afrique depuis 2000, et a probablement sauvé 7 millions de vies.

Pour exemple en 2022 , le Burkina Faso, dans le cadre du programme national de lutte contre le paludisme, a distribué 16 millions de moustiquaires.

Chaque moustiquaire est généralement efficace pendant 3 ans et 20 lavages.

Selon le dernier rapport mondial sur le paludisme, entre 2010 et 2018, le nombre de femmes enceintes et d'enfants de moins de 5 ans en Afrique subsaharienne qui dormaient sous une moustiquaire imprégnée d'insecticide a plus que doublé, passant de 26 % à 61 %.

### 3/ Les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine.

L'accès aux ACT est plus compliqué et en 2015, seulement 13% des enfants africains y ont eu accès.

Deux facteurs principaux expliquent le faible pourcentage d'enfants fiévreux traités par ACT en Afrique subsaharienne.

- Tout d'abord, environ 1/3 des enfants atteints de fièvre n'ont pas sollicité de soins en dehors de leur domicile. Cette proportion peut être due à un accès limité aux prestataires de soins de santé ou à un manque de connaissances des soignants quant aux soins à prodiguer aux enfants fiévreux.

- Par ailleurs, lorsque les enfants atteints de fièvre reçoivent des soins, la plupart ne sont pas traités par ACT.

Leurs chances d'être traités par ACT dépendent de plusieurs facteurs : le type de prestataire de soins de santé auquel ils ont accès, les stocks d'ACT dont il dispose, et la possibilité pour le patient de payer ces médicaments.

### **3. Inquiétudes pour l'avenir.**

Dans ce contexte de lutte contre le paludisme, une menace se profile : l'apparition et la progression de résistances aux traitements par ACT en Asie du Sud-Est.

A la même période, une équipe française publiait les résultats d'une étude :

« *Induction of Multidrug Tolerance in Plasmodium falciparum by Extended Artemisinin Pressure.* » (Résistance du Plasmodium par exposition prolongée à l'artémisinine.)

Ce travail piloté par l'équipe de Françoise Benoit-Vical du Laboratoire de chimie du CNRS de Toulouse démontre que l'examen *in vitro* d'une souche de parasites n'ayant été exposée qu'à l'artémisinine montre le développement d'une résistance généralisée à la plupart des autres médicaments antipaludiques.

Or cette nouvelle résistance n'est pas détectable par les tests utilisés actuellement et constitue, de ce fait, une menace supplémentaire quant aux traitements antipaludiques sur le terrain.

Les parasites ne présentent pas de mutation dans l'un des gènes de résistance connus, mais échappent à l'effet toxique des médicaments via un phénomène de *quiescence* : phase de repos, durant laquelle la cellule arrête de se diviser.

Les parasites suspendent leur métabolisme durant l'exposition aux antipaludéens, mais reprennent leur prolifération dès que l'exposition cesse.

Cette nouvelle multirésistance n'est pas détectable par les tests actuellement disponibles pour analyser les résistances des parasites et représente une menace pour les traitements à base d'ACT. (173)

#### **4. Prophylaxie.**

La protection contre le paludisme repose sur deux aspects majeurs.

- Tout d'abord, la prévention physique.

L'usage de moustiquaires imprégnées d'insecticides est recommandé dans les habitations.

Le port de vêtements clairs, longs et couvrants, eux-mêmes imprégnés d'insecticide, permet également de se protéger et les zones du corps à découvert doivent l'être également.

- La prévention chimique, ou chimioprophylaxie.

Elle consiste en la prise de médicaments antipaludéens avant le départ en zone endémique. Ces médicaments peuvent être :

- la chloroquine en association avec du proguanil.
- l'atovaquone en association avec du proguanil.
- la méfloquine.
- la doxycycline.

Pour une protection optimale, la prise de ces médicaments doit commencer environ 10 jours avant le départ, et se poursuivre jusqu'à 4 semaines après le retour.

Cela permet d'assurer à la fois une concentration efficace lors du premier contact avec le pathogène, et d'épuiser les cycles parasitaires du foie.

Pour les femmes enceintes, la chloroquine ne devra pas être utilisée pendant la grossesse et l'allaitement, sauf en l'absence d'alternatives thérapeutiques.

Pour les enfants, le traitement de première intention sera soit l'association atovaquone-proguanil, soit la doxycycline, qui ne doit pas être administré aux enfants de moins de 8 ans.

#### **5. Traitements curatifs.**

Les CTA, combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine, sont les traitements de référence recommandés par l'OMS pour traiter les cas de paludisme bénins.

Ces combinaisons doivent être administrées sur une période de 3 jours.

Ces combinaisons sont :

- Artéméther + Luméfantrine.
- Artésunate + Méfloquine.
- Artésunate + Amodiaquine.
- Dihydroartémisinine + Pipéraquline.

D'autres molécules, comme la quinine, la chloroquine, la primaquine, pourront être aussi utilisées selon les cas particuliers, tels que les femmes enceintes ou allaitantes ou les enfants. (170) (171) (172)

## Conclusion.

De la découverte du Nouveau Monde jusqu'en ce début de XXI<sup>e</sup> siècle, les progrès de la médecine phytothérapique n'ont cessé d'évoluer à travers les siècles et les civilisations.

Des médecines ancestrales chinoises aux remèdes des peuples précolombiens, avec la connaissance du biotope et de l'écosystème de la nature, les hommes ont su tirer parti des fabuleuses possibilités du monde végétal.

Le paludisme reste un fléau de nos jours, principalement en Afrique subsaharienne et tue encore des millions d'humains, et la population infantine en paie un lourd tribut.

Les vertus de l'écorce de l'arbre *Cinchona*, comme la plante *Artemisia annua* recèlent de trésors de principes actifs pour soulager les fièvres intermittentes.

La chimie thérapeutique a fait des bonds grâce aux recherches durant la Seconde Guerre Mondiale et les traitements par les plantes ont été supplantés par les molécules synthétiques.

Mais depuis les années 1970, le développement des résistances du parasite *Plasmodium* à ces molécules a relancé les recherches dans le domaine de la phytothérapie.

Depuis, les recherches scientifiques et les fonds alloués ont redonné ses lettres de noblesse à la phytothérapie.

L'espoir des futures décennies repose sur la collaboration scientifique entre le traditionnel et la chimie, pour la découverte de nouveaux remèdes pour la lutte contre les épidémies et la résistance du parasite.

## Bibliographie

1. Artemisia. Médecine chinoise traditionnelle, traitement de la malaria et Artemisia. La Vie Re-Belle.
2. Malaria : une maladie qui a changé le cours de l'Histoire | LE STUDIUM [Internet]. [cité 19 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.lestudium-ias.com/event/malaria-maladie-qui-change-cours-histoire>
3. La petite et la grande histoire du paludisme – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [cité 19 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/la-petite-et-la-grande-histoire-du-paludisme/>
4. WHO\_Mal\_68.651\_fre.pdf [Internet]. [cité 11 févr 2022]. Disponible sur: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/65460/WHO\\_Mal\\_68.651\\_fre.pdf;jsessionid=E6C20419F79D806CEE44EC5E72594CC4?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/65460/WHO_Mal_68.651_fre.pdf;jsessionid=E6C20419F79D806CEE44EC5E72594CC4?sequence=1)
5. Dastre A. Questions scientifiques, l'Hématozoaire du paudisme. Revue des Deux Mondes. 1902;676-92.
6. La découverte de l'Amérique du Sud. [Internet]. [cité 11 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.cosmovisions.com/ChronoAmeriqueExploS.htm>
7. Saint-Geours Y, O'Phelan Godoy S, éditeurs. Anexo I. Los indígenas y la cascarilla. In: El norte en la historia regional, siglos XVIII-XIX [Internet]. Lima: Institut français d'études andines; 2015 [cité 5 juill 2022]. p. 42-5. (Travaux de l'IFEA). Disponible sur: <http://books.openedition.org/ifea/3292>
8. Gutierrez-Golomer L. Confusions historiques à propos du quinquina. Revue d'Histoire de la Pharmacie. 1968;56(199):187-90.
9. Episodes in the history of cinchona 1: the count of Chinchón receives the febrifuge from his native servant. Oil painting. [Internet]. Wellcome Collection. [cité 7 nov 2022]. Disponible sur: <https://wellcomecollection.org/works/cuz3x83r/images?id=rt5mwj4g>
10. Episodes in the history of cinchona 2: the countess of Chinchón takes cinchona. Oil painting. [Internet]. Wellcome Collection. [cité 7 nov 2022]. Disponible sur: <https://wellcomecollection.org/works/hkg6atd4/items>
11. Lemordant D. Thérapeutique, Toxicomanie et Plantes Américaines. Les Cahiers d'Outre-Mer. 1992;45(179):263-86.
12. XXXIX\_Pulvere\_Febrifugo.pdf [Internet]. [cité 11 févr 2022]. Disponible sur: [https://digital.csic.es/bitstream/10261/90526/1/XXXIX\\_Pulvere\\_Febrifugo.pdf](https://digital.csic.es/bitstream/10261/90526/1/XXXIX_Pulvere_Febrifugo.pdf)
13. Maehle AH, Maehle. Drugs on Trial: Experimental Pharmacology and Therapeutic Innovation in the Eighteenth Century. Rodopi; 1999. 388 p.
14. Le quinquina ou l'écorce du Pérou [Internet]. Human-Hist. 2020 [cité 23 janv 2021]. Disponible sur: <https://humanhist.com/culture/bien-etre-art-de-vivre/le-quinquina/>

15. Millones-Figueroa L. La historia natural del padre Bernabé Cobo. Algunas claves para su lectura\*. *Colonial Latin American Review*. juin 2003;12(1):85-97.
16. Boumediene S. La Colonisation du Savoir, Une Histoire des Plantes Médicinales du Nouveau Monde (1492-1750). Les Editions du Monde à Faire; 2016.
17. Renaud. Le quinquina ou l'écorce du Pérou [Internet]. *Human-Hist*. 2020 [cité 7 nov 2022]. Disponible sur: <https://humanhist.com/culture/bien-etre-art-de-vivre/le-quinquina/>
18. Rodríguez FM. Precisions on the History of Quinine. *Reumatología Clínica (English Edition)*. 1 janv 2007;3(4):194-6.
19. de la Calancha A. *Coronica moraliza*. 1638.
20. Cobo B. *Obras*. 1964.
21. BIU Santé, Paris : Exposition virtuelle - Gaston Guibourt et les quinquinas : Des quinquinas à la quinine [Internet]. [cité 23 janv 2021]. Disponible sur: [https://www.biusante.parisdescartes.fr/guibourt/exposition\\_guibourt\\_1.htm](https://www.biusante.parisdescartes.fr/guibourt/exposition_guibourt_1.htm)
22. Juan de Lugo - Enciclopedia Católica [Internet]. [cité 23 janv 2021]. Disponible sur: [https://ec.aciprensa.com/wiki/Juan\\_de\\_Lugo](https://ec.aciprensa.com/wiki/Juan_de_Lugo)
23. CATHOLIC ENCYCLOPEDIA: John de Lugo [Internet]. [cité 23 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.newadvent.org/cathen/09418b.htm>
24. Episodes in the history of cinchona 3: Cardinal de Lugo orders the use of cinchona in the hospital of Santo Spirito, Rome. Oil painting. [Internet]. Wellcome Collection. [cité 7 nov 2022]. Disponible sur: <https://wellcomecollection.org/works/d442mcpe/images?id=yaejdh4f>
25. Keeble TW. A Cure for the Ague: The Contribution of Robert Talbor (1642-81). *J R Soc Med*. 1 mai 1997;90(5):285-90.
26. *Mercure galant* [Internet]. Gallica. 1680 [cité 29 janv 2021]. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k65149372>
27. Philippe Quinault - Mme de Sévigné [Internet]. [cité 11 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.quinault.info/accueil/contemporains/mme-de-sevigne>
28. Blegny N de (1643? 1722) A du texte. Le remède anglais pour la guérison des fièvres : avec les observations de Monsieur le premier médecin de sa majesté, sur la composition, les vertus & l'usage de ce remède ([Reprod.]) / par Nicolas de Blegny,... [Internet]. 1682 [cité 7 nov 2022]. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k57432d>
29. Fontaine J de L. *Poème du Quinquina et autre ouvrages en vers de La Fontaine*. Thierry; 1682. 254 p.
30. de la Bruyère J. *La Bruyère - Les Caractères*, Flammarion, 1880. [Internet]. 1880 [cité 12 févr 2022]. Disponible sur: [https://fr.wikisource.org/wiki/Page:La\\_Bruy%C3%A8re\\_-\\_Les\\_Caract%C3%A8res,\\_Flammarion,\\_1880.djvu/333](https://fr.wikisource.org/wiki/Page:La_Bruy%C3%A8re_-_Les_Caract%C3%A8res,_Flammarion,_1880.djvu/333)

31. Lyon I anciens B. Charles Marie de La Condamine et les controverses géodésiques au XVIIIe siècle [Internet]. Interfaces. Livres anciens de l'Université de Lyon. [cité 9 nov 2022]. Disponible sur: <https://bibulyon.hypotheses.org/1463>
32. Mercier R. Les Français en Amérique du Sud au XVIIIe siècle : la mission de l'Académie des Sciences (1735-1745). *Outre-Mers Revue d'histoire*. 1969;56(205):327-74.
33. Sur l'arbre du quinquina / [Charles-Marie de La Condamine]. [Internet]. Wellcome Collection. [cité 9 nov 2022]. Disponible sur: <https://wellcomecollection.org/works/fxmtmy9x>
34. Manioc : Livres anciens | Description de l'arbre à quinquina [Internet]. [cité 23 janv 2021]. Disponible sur: <http://www.manioc.org/patrimoine/FRA11291>
35. Description de l'arbre à quinquina : Joseph de Jussieu, Description de l'arbre à quinquina. *Revue d'Histoire de la Pharmacie*. 1936;24(96):405-6.
36. Description de l'arbre à quinquina by Bibliothèque numérique Manioc / SCD Université Antilles - Issuu [Internet]. [cité 7 nov 2022]. Disponible sur: <https://issuu.com/scduag/docs/fra11291>
37. Statue Joseph de Jussieu [Internet]. Minube. [cité 7 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.monnuage.fr/point-d-interet/statue-joseph-de-jussieu-a2227694>
38. Statue Morainville [Internet]. Minube. [cité 7 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.monnuage.fr/point-d-interet/statue-morainville-a2227712>
39. Carte des Colonies d'Amérique Latine au XVIIIe siècle. Atlas des Amériques. Magazine l'Histoire.
40. Hamy ET (1842 1908) A du texte. Joseph Dombey, médecin, naturaliste, archéologue, explorateur du Pérou, du Chili et du Brésil (1778-1785) : sa vie, son oeuvre, sa correspondance, avec un choix de pièces relatives à sa mission... / par le Dr E.-T. Hamy,... [Internet]. 1905 [cité 11 févr 2022]. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k6546744z>
41. Au Cactus Francophone : L'Héritier de Brutelle, Charles Louis [Internet]. [cité 9 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.cactuspro.com/encyclo/L-Heritier-de-Brutelle--Charles-Louis>
42. Tessier F. Sur les traces des botanistes oubliés : L'Héritier de Brutelle (1746-1800) [Internet]. The Conversation. [cité 9 nov 2022]. Disponible sur: <http://theconversation.com/sur-les-traces-des-botanistes-oublies-lheritier-de-brutelle-1746-1800-90150>
43. Lang C. Joseph Dombey (1742-1794), un botaniste au Pérou et au Chili. Présentation des sources. *Revue d'Histoire Moderne & Contemporaine*. 1988;35(2):262-74.
45. Ruiz López H. *Quinología o Tratado del árbol de la quina ó cascarilla, con su descripción y la de otras especies de quinos nuevamente descubiertas en el Perú, del modo de beneficiarla, de su elección, comercio, virtudes, y extracto elaborado con cortezas recientes ...* 1792 [cité 10 nov 2022]; Disponible sur: <https://www.cervantesvirtual.com/obra/quinologia-o-tratado-del-arbol-de-la-quina-o-cascarilla-con-su-descripcion-y-la-de-otras-especies-de-quinos-nuevamente-descubiertas->

en-el-peru-del-modo-de-beneficiarla-de-su-eleccion-comercio-virtudes-y-extracto-elaborado-con-cortezas-recientes/

46. Clément JP, Rodriguez Nozal R. L'Espagne, apothicaire de l'Europe. L'exploitation médico-commerciale des ressources végétales américaines à la fin du XVIIIe siècle. Bulletin hispanique. 1996;98(1):137-59.
47. Ruiz López HA du texte, Pavón J (1754 1840) A du texte. Suplemento á la quinologia, en el qual se aumentan las especies de quina nuevamente descubiertas en el Perú por Don Juan Tafalla, y la quina naranjada de Santa Fé con su estampa... ([Reprod.]) / por Don Hipólito Ruiz y Don Josef Pavon,... [Internet]. 1801 [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k985720>
48. flora peruviana et chilensis – Recherche Google [Internet]. [cité 7 nov 2022]. Disponible sur: [https://www.google.com/search?q=flora+peruviana+et+chilensis&client=firefox-b-d&source=lnms&tbn=isch&sa=X&ved=2ahUKEwis35KX1pz7AhWLxIUKHWs8BN4Q\\_AUoAXoECAIQAw&biw=1600&bih=719&dpr=1#imgc=nHfoOqwoDATVYM](https://www.google.com/search?q=flora+peruviana+et+chilensis&client=firefox-b-d&source=lnms&tbn=isch&sa=X&ved=2ahUKEwis35KX1pz7AhWLxIUKHWs8BN4Q_AUoAXoECAIQAw&biw=1600&bih=719&dpr=1#imgc=nHfoOqwoDATVYM)
49. Amaya JA. MUTIS, APÔTRE DE LINNÉ EN NOUVELLE-GRENADE. :490.
50. Viaintermedia. Dibujos de la Real Expedición Botánica del Nuevo Reino de Granada (1783-1816) dirigida por José Celestino Mutis (Real Jardín Botánico CSIC) [Internet]. [cité 12 févr 2022]. Disponible sur: <http://www.rjb.csic.es/icones/mutis/paginas/acercadelosdibujos.php>
51. Rio Magdalena Map. University of Maryland.
52. El arcano de la quina [Internet]. [cité 9 nov 2022]. Disponible sur: <https://bibdigital.rjb.csic.es/records/item/9650-el-arcano-de-la-quina>
53. Catmar. El jardin del monasterio: Un regard historique sur l'Expédition Botanique au nouveau royaume de Grenade [Internet]. El jardin del monasterio. 2015 [cité 24 janv 2021]. Disponible sur: <https://jardinmonasterio.blogspot.com/2015/10/un-regard-historique-sur-lexpedition.html>
54. Universalis E. SYSTEMA NATURAE [Internet]. Encyclopædia Universalis. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/systema-naturae/>
55. Il était une fois la quinine – Jeune Afrique [Internet]. JeuneAfrique.com. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.jeuneafrique.com/99881/archives-thematique/il-tait-une-fois-la-quinine/>
56. Bejuco Clavellino (Mutisia clematis) · Natusfera [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://spain.inaturalist.org/taxa/794086-Mutisia-clematis>
57. LC Mantilla SDP. Fray Diego Garcia : su vida y su obra científica en la Expedición Botanica. 1992.
58. Quinquinas et quinine [Internet]. Mille feuilles de Bretagne. 2020 [cité 7 nov 2022]. Disponible sur: <https://millefeuillesdebretagnesite.wordpress.com/2020/05/05/quinquinas-et-quinine/>
59. Martín de Sessé y Lacasta | Real Academia de la Historia [Internet]. [cité 9 nov 2022]. Disponible sur: <https://dbe.rah.es/biografias/14859/martin-de-sesse-y-lacasta>

60. Dante B of. Le quinquina (Cinchona sp.) [Internet]. [Books of] Dante. 2021 [cité 13 nov 2022]. Disponible sur: <https://booksofdante.wordpress.com/2021/05/07/le-quinquina-cinchona-sp/>
61. De la quinine à l'hydroxychloroquine [Internet]. Association française pour l'avancement des sciences (AFAS). 2020 [cité 25 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.afas.fr/de-la-quinine-a-lhydroxychloroquine/>
62. quinine.png (Image PNG, 200 × 142 pixels) [Internet]. [cité 7 nov 2022]. Disponible sur: <http://www.ismo.universite-paris-saclay.fr/IMG/png/quinine.png>
63. Chast F. La découverte de la quinine par Joseph Pelletier et Joseph B. Caventou (1820). 2020;16.
64. Delacroix A. Il y a deux cents ans : la découverte de la quinine par Pelletier et Caventou [Internet]. Association française pour l'avancement des sciences (AFAS). 2020 [cité 8 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.afas.fr/il-y-a-deux-cents-ans-la-decouverte-de-la-quinine-par-pelletier-et-caventou/>
65. Pelletier et Caventou isolent la quinine [Internet]. Le Généraliste. [cité 25 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.legeneraliste.fr/archives/pelletier-et-caventou-isolent-la-quinine-0>
66. Gramiccia G. The Life of Charles Ledger (1818-1905): Alpacas and Quinine. Macmillan; 1988. 268 p.
67. Lyon I anciens B. La Quinologie de Delondre et Bouchardat [Internet]. Interfaces. Livres anciens de l'Université de Lyon. [cité 25 janv 2021]. Disponible sur: <https://bibulyon.hypotheses.org/10271>
68. Bouvet M. Les Delondre : une grande famille pharmaceutique. Revue d'Histoire de la Pharmacie. 1951;39(129):155-65.
69. Colorants alimentaires - Produits SCF [Internet]. Société Chimique de France (SCF). [cité 7 nov 2022]. Disponible sur: <https://new.societechimiquedefrance.fr/produits/colorants-alimentaires/>
70. L'invention de la couleur violette [Internet]. @GI\_weltweit. [cité 25 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.goethe.de/prj/mis/fr/mit/21902211.html>
71. Findley - SAPPINGTON'S ANTI-FEVER PILLS AND THE WESTWARD MIG.pdf [Internet]. [cité 25 janv 2021]. Disponible sur: <https://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC2441189&blobtype=pdf>
72. admin. Dr. Sappington's Strange Pills [Internet]. J. Mark Powell. 2016 [cité 25 janv 2021]. Disponible sur: <http://www.jmarkpowell.com/dr-sappingtons-strange-pills/>
73. Digital Collections: Rosengarten & Sons, Manufacturing Chemists, Philadelphia. [graphic] [Internet]. Free Library of Philadelphia. [cité 7 nov 2022]. Disponible sur: <https://libwww.freelibrary.org/digital/item/20576>
74. Encyclopedia of Greater Philadelphia | Pharmaceutical Industry [Internet]. [cité 25 janv 2021]. Disponible sur: <https://philadelphiaencyclopedia.org/archive/pharmaceutical-industry/>

75. Sassafras — acadpharm [Internet]. [cité 13 nov 2022]. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Sassafras>
76. Swift G. Sappington's Theory & Treatment of Fevers [Internet]. Princeton Collections of Western Americana. 2012 [cité 25 janv 2021]. Disponible sur: <https://blogs.princeton.edu/westernamericana/2012/07/12/sappingtons-theory-treatment-of-fevers/>
77. John S. Sappington - Historic Missourians - The State Historical Society of Missouri [Internet]. [cité 25 janv 2021]. Disponible sur: <https://historicmissourians.shsmo.org/historicmissourians/name/s/sappington/>
78. Strickland WA. QUININE PILLS: Manufactured on the Missouri Frontier (1832-1862). *Pharmacy in History*. 1983;25(2):61-8.
79. PYD. L'empire de la quinine : le transfert du quinquina des Andes aux Indes britanniques [Internet]. t'en poses des questions ! 2020 [cité 25 janv 2021]. Disponible sur: <https://tenposesdesquestions.wordpress.com/2020/05/15/lempire-de-la-quinine-le-transfert-du-quinquina-des-andes-aux-indes-britanniques/>
80. Cuvi N. The Cinchona Program (1940-1945): science and imperialism in the exploitation of a medicinal plant. *Dynamis*. 2011;
81. De Congokina à Pharmakina, un siècle d'histoire du quinquina en RDC [Internet]. Makanisi - Site web d'informations sur l'Afrique centrale. 2020 [cité 10 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.makanisi.org/de-congokina-a-pharmakina-un-siecle-dhistoire-du-quinquina-en-rdc/>
82. Stoffels.Ernest\_Henri\_Joseph.pdf [Internet]. [cité 13 févr 2022]. Disponible sur: [https://www.kaowarsom.be/documents/bbom/Tome\\_VIIb/Stoffels.Ernest\\_Henri\\_Joseph.pdf](https://www.kaowarsom.be/documents/bbom/Tome_VIIb/Stoffels.Ernest_Henri_Joseph.pdf)
83. Le Quinquina, histoire et développement Marie Plassard 2002.pdf.
84. Bernier I. Histoire : le partage de l'Afrique par les Européens [Internet]. Futura. [cité 7 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sciences/questions-reponses/histoire-histoire-partage-afrique-europeens-13783/>
85. En Insulinde : les Indes néerlandaises, Singapour et la Malaisie britannique, les Philippines espagnoles et américaines. - ppt télécharger [Internet]. [cité 8 nov 2022]. Disponible sur: <https://slideplayer.fr/slide/10627338/>
86. L'efficacité exceptionnelle du bleu de méthylène contre le paludisme - Actualité Houssenia Writing [Internet]. [cité 10 févr 2022]. Disponible sur: <https://actualite.housseniawriting.com/sante/maladies-tropicales/2018/02/06/lefficacite-exceptionnelle-du-bleu-de-methylene-contre-le-paludisme/25790/>
87. Gayral P. Quinine, antipaludiques, résistance des souches de Plasmodium. *Revue d'Histoire de la Pharmacie*. 1989;77(281):175-84.
88. Limited A. Formule topologique de molécule chimique de la quinine Image Vectorielle Stock - Alamy [Internet]. [cité 8 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.alamyimages.fr/formule-topologique-de-molecule-chimique-de-la-quinine-image243496390.html>

89. Nair V, Menon RS, Vellalath S. Asymmetric Synthesis of Quinine: A Landmark in Organic Synthesis. :7.
90. William von Eggers Doering [Internet]. [cité 8 nov 2022]. Disponible sur: <https://chemistry.natsci.msu.edu/faculty-research/portraits/doering-william.aspx>
91. Robert Burns Woodward | American chemist | Britannica [Internet]. [cité 8 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.britannica.com/biography/Robert-Burns-Woodward>
92. Uskokovic MR, Gutzwiller J, Henderson T. Total synthesis of quinine and quinidine. I. J Am Chem Soc. 1 janv 1970;92(1):203-4.
93. Milán Uskokovic - Organic Reactions Wiki [Internet]. [cité 27 févr 2022]. Disponible sur: [http://organicreactions.org/index.php?title=Mil%C3%A1n\\_Uskokovic&oldid=14189](http://organicreactions.org/index.php?title=Mil%C3%A1n_Uskokovic&oldid=14189)
94. Organic Reactions. Milan Uskokovic. [Internet]. 1<sup>re</sup> éd. Wiley; 2004 [cité 8 nov 2022]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/0471264180>
95. Quinine et quinquina - Produits SCF [Internet]. Société Chimique de France (SCF). [cité 10 févr 2022]. Disponible sur: <https://new.societechimiquedefrance.fr/produits/quinine-et-quinquina/>
96. Gilbert Stork | In memoriam | Membres | Nous connaître [Internet]. [cité 8 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.academie-sciences.fr/fr/In-memorial/gilbert-stork.html>
97. ACTE III : Du quinquina à la quinine et à ses analogues ou du naturel au synthétique | Mediachimie [Internet]. [cité 27 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.mediachimie.org/ressource/acte-iii-du-quinquina-%C3%A0-la-quinine-et-%C3%A0-ses-analogues-ou-du-naturel-au-synth%C3%A9tique>
98. Synthèse totale de quinine - Quinine total synthesis - abcdef.wiki [Internet]. [cité 22 févr 2022]. Disponible sur: [https://fr.abcdef.wiki/wiki/Quinine\\_total\\_synthesis](https://fr.abcdef.wiki/wiki/Quinine_total_synthesis)
99. Chimiothérapie du paludisme L J BRUCE-CHWATT 1984.pdf.
100. Universalis E. CHLOROQUINE ET HYDROXYCHLOROQUINE, Les dérivés de la quinoléine, substitués de la quinine [Internet]. Encyclopædia Universalis. [cité 22 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/chloroquine-et-hydroxychloroquine/3-les-derives-de-la-quinoleine-substitues-de-la-quinine/>
101. From methylene blue to chloroquine A brief review of the development of an antimalarial therapy Ernst Hempelmann 2012.pdf.
102. Dr Decourt Le défaut de communication en médecine et ses conséquences.pdf.
103. Paludisme, fièvres intermittentes et quinine [Internet]. Human-Hist. 2020 [cité 22 févr 2022]. Disponible sur: <https://humanhist.com/culture/bien-etre-art-de-vivre/paludisme-fievres-intermittentes-et-quinine/>
104. Apéritifs et autres usages du quinquina [Internet]. Human-Hist. 2020 [cité 22 févr 2022]. Disponible sur: <https://humanhist.com/culture/bien-etre-art-de-vivre/aperitifs-et-autres-usages-du-quinquina/>

105. St Raphaël - Notre histoire [Internet]. [cité 22 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.straphael.fr/notre-histoire/>
106. 5 choses que vous ne savez pas sur St Raphaël, l'icône Apéritif de France [Internet]. ForGeorges. 2020 [cité 10 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.forgeorges.fr/5-choses-que-vous-ne-savez-pas-sur-st-raphael-liconique-aperitif-de-france/>
107. Julien P. Le breuvage du pharmacien Adhémar Juppet. *Revue d'Histoire de la Pharmacie*. 2006;94(352):524-5.
108. Dubo, Dubon, Dubonnet, l'apéritif oublié [Internet]. Contrepoints. 2016 [cité 10 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.contrepoints.org/2016/11/07/270837-dubo-dubon-dubonnet>
109. Limited A. Cheret Quinquina Dubonnet 1896 affiche l'icône de l'Art Nouveau à l'Apéritif à tous les cafés Photo Stock - Alamy [Internet]. [cité 8 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.alamyimages.fr/photo-image-cheret-quinquina-dubonnet-1896-affiche-l-icone-de-l-art-nouveau-a-l-aperitif-a-tous-les-cafes-15576452.html>
110. CATHY BONNET et GRANDPA A. DUBONNET L'HOMME à L'HISPANO-SUIZA [Internet]. Site de maguy tran - pinterville. [cité 8 nov 2022]. Disponible sur: <http://www.maguytran-pinterville.com/c-b-grandpa-dubonnet/>
111. Gallic SL. L'âge d'or des pignonistes [Internet]. Habiller la ville. [cité 8 nov 2022]. Disponible sur: <https://habitville.hypotheses.org/2990>
112. Histoire de Byrrh [Internet]. [cité 10 févr 2022]. Disponible sur: <http://jeantosti.com/histoire/byrrh.htm>
113. Les Caves Byrrh › L'histoire › La naissance du Byrrh [Internet]. [cité 10 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.caves-byrrh.fr/articles-2/2-12-la-naissance-du-byrrh/>
114. PITTORESQUE LF. La renaissance de l'apéritif Byrrh [Internet]. *La France pittoresque. Histoire de France, Patrimoine, Tourisme, Gastronomie*. 1970 [cité 8 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.france-pittoresque.com/spip.php?article12878>
115. GRAMAN QUASSI: THE AFRICAN SLAVE IN SURINAM WHO DISCOVERED BITTER (QUASSIA) TONIC FOR TREATING FEVER WITHOUT SIDE EFFECTS [Internet]. GRAMAN QUASSI. [cité 10 févr 2022]. Disponible sur: <https://kwekudee-tripdownmemorylane.blogspot.com/2014/06/graman-quassi-african-slave-in-surinam.html>
116. Se fortifier avec la Quintonine- Plantes et Santé [Internet]. [cité 22 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.plantes-et-sante.fr/articles/remedes-naturels/344-se-fortifier-avec-la-quintonine>
117. La Quintonine est née à Châteauroux en 1910 [Internet]. [cité 10 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.lanouvellerepublique.fr/indre/la-quintonine-est-nee-a-chateauroux-en-1910>
118. De « L'arbre aux fièvres » à la quinine puis à la chloroquine, Par Gilles Ragache. [Internet]. ici, par France Bleu et France 3. 2020 [cité 8 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.francebleu.fr/culture/livres/de-l-arbre-aux-fievres-a-la-quinine-puis-a-la-chloroquine-par-gilles-ragache-1587547639>

119. Les eaux factices de Gosse, Schweppe et Paul | Republic of Innovation [Internet]. [cité 8 nov 2022]. Disponible sur: <http://republic-of-innovation.ch/les-eaux-factices-de-gosse-schweppe-et-paul/>
120. Ducommun - Un bi-centenaire Schweppes.pdf.
121. Schweppes [Internet]. [cité 10 févr 2022]. Disponible sur: [http://www.la-revue-des-marques.fr/sagas\\_marques/schwepes/schwepes.php](http://www.la-revue-des-marques.fr/sagas_marques/schwepes/schwepes.php)
122. Cartes postales anciennes, recherche par editeur [Internet]. [cité 10 févr 2022]. Disponible sur: <http://la-salevienne.org/CPA-max.php?Indcart=552>
123. Yi Jing et les trois styles fondateurs de médecine en Chine | Lokmane Benaicha [Internet]. [cité 4 mars 2022]. Disponible sur: <http://www.lokmane-benaicha.com/?q=node/20>
124. Moxas (moxibustion) : outils méconnus de l'acupuncteur [Internet]. <https://www.passeportsante.net/>. 2004 [cité 4 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.passeportsante.net/medecine-chinoise?doc=outils\\_moxas](https://www.passeportsante.net/medecine-chinoise?doc=outils_moxas)
125. Moxas et moxibustion - Shiatsu Yin, Aromathérapie, Moxas, à Paris 13 è et à Reims Bazancourt (51) [Internet]. [cité 8 nov 2022]. Disponible sur: <http://shiatsuyin.mystratcom.com/moxas-et-moxibustion>
126. Chine : au pays de l'autre tradition médicale [Internet]. 2017 [cité 4 mars 2022]. Disponible sur: <https://sante.lefigaro.fr/article/chine-au-pays-de-l-autre-tradition-medicale/>
127. Du traitement du paludisme au Covid-19, pourquoi les vertus de l'artemisia intéressent les Africains [Internet]. Franceinfo. 2020 [cité 4 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.francetvinfo.fr/monde/afrique/societe-africaine/du-traitement-du-paludisme-au-covid-19-pourquoi-les-vertus-de-l-artemisia-interessent-les-africains\\_3946581.html](https://www.francetvinfo.fr/monde/afrique/societe-africaine/du-traitement-du-paludisme-au-covid-19-pourquoi-les-vertus-de-l-artemisia-interessent-les-africains_3946581.html)
128. The History of the Medicated Diet in China | Keats School [Internet]. [cité 4 mars 2022]. Disponible sur: [https://keatschinese-com.translate.google.com/china-culture-resources/the-history-of-the-medicated-diet-in-china/?\\_x\\_tr\\_sl=en&\\_x\\_tr\\_tl=fr&\\_x\\_tr\\_hl=fr&\\_x\\_tr\\_pto=op,sc](https://keatschinese-com.translate.google.com/china-culture-resources/the-history-of-the-medicated-diet-in-china/?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=fr&_x_tr_hl=fr&_x_tr_pto=op,sc)
129. Usages traditionnels [Internet]. La Maison de l'Artemisia - Cette plante peut sauver des millions de vie. [cité 13 févr 2022]. Disponible sur: <https://maison-artemisia.org/du-cote-medical-et-legal/usages-traditionnels/>
130. cahiersdebiotherapie-243-shennongbencaojing.pdf [Internet]. [cité 4 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.ffsh.fr/images/com\\_hikashop/upload/cahiers/243/cahiersdebiotherapie-243-shennongbencaojing.pdf](https://www.ffsh.fr/images/com_hikashop/upload/cahiers/243/cahiersdebiotherapie-243-shennongbencaojing.pdf)
131. Huard P. Un traité chinois d'oculistique. Revue d'histoire des sciences. 1984;37(1):71-4.
132. Acupuncture & Moxibustion : méthode du point unique dans les classiques [Internet]. [cité 5 mars 2022]. Disponible sur: <https://sionneau.com/medecine-chinoise/articles-medecine-chinoise-acupuncture/acupuncture-moxibustion-methode-du-point-unique>
133. Prescriptions of Universal Relief [Internet]. [cité 5 mars 2022]. Disponible sur: <http://en.chinaculture.org/library/2008->

01/31/content\_26869.htm?\_x\_tr\_sch=http&\_x\_tr\_sl=en&\_x\_tr\_tl=fr&\_x\_tr\_hl=fr&\_x\_tr\_pto=sc

134. MÉDECINE CHINOISE TRADITIONNELLE [Internet]. [cité 13 févr 2022]. Disponible sur: [https://artemisia-annua.pt/index.php?route=journal3/blog/post&journal\\_blog\\_post\\_id=8](https://artemisia-annua.pt/index.php?route=journal3/blog/post&journal_blog_post_id=8)
135. Artemisia annua, Artemisinin, ACTs and Malaria Control in Africa: The Interplay of Tradition, Science and Public Policy | Medicines for Malaria Venture [Internet]. [cité 8 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.mmv.org/newsroom/publications/artemisia-annua-artemisinin-acts-and-malaria-control-africa-interplay>
136. Artemisia L. | Plants of the World Online | Kew Science [Internet]. Plants of the World Online. [cité 4 mars 2022]. Disponible sur: <http://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:30001021-2>
137. Dieng D. Monographie de fin d'études. 2020;88.
138. L'Artemisia contre le paludisme [Internet]. Afrique Agriculture. 2019 [cité 4 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.afrique-agriculture.org/articles/reportage/lartemisia-contre-le-paludisme>
139. Artemisia | une famille de plantes aux vertus médicinales exceptionnelles [Internet]. [cité 10 févr 2022]. Disponible sur: <https://lavierebelle.org/artemisia>
140. Artemisia annua (青蒿) Monographie de fin d'études.pdf.
141. Sanner - 2008 - L'artémisinine et ses dérivés apports de la medec.pdf [Internet]. [cité 15 févr 2022]. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732167/document>
142. Pharmacologie [Internet]. La Maison de l'Artemisia - Cette plante peut sauver des millions de vie. [cité 8 nov 2022]. Disponible sur: <https://maison-artemisia.org/du-cote-medical-et-legal/pharmacologie/>
143. Carte de province de hainan, illustration vectorielle de chine vector isolée sur fond. vecteur de carte modifiable de chine. [Internet]. 123RF. [cité 8 nov 2022]. Disponible sur: [https://fr.123rf.com/photo\\_72371343\\_carte-de-province-de-hainan-illustration-vectorielle-de-chine-vector-isolée-sur-fond-vecteur-de-cart.html](https://fr.123rf.com/photo_72371343_carte-de-province-de-hainan-illustration-vectorielle-de-chine-vector-isolée-sur-fond-vecteur-de-cart.html)
144. Prix Nobel : la médecine chinoise traditionnelle récompensée dans les travaux de Tu Youyou sur le paludisme | Le Huffington Post LIFE [Internet]. [cité 4 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.huffingtonpost.fr/2015/10/05/prix-nobel-medecine-chinoise-traditionnelle-recompensee-travaux-tu-youyou-paludisme\\_n\\_8243698.html](https://www.huffingtonpost.fr/2015/10/05/prix-nobel-medecine-chinoise-traditionnelle-recompensee-travaux-tu-youyou-paludisme_n_8243698.html)
145. Onimus et al. - Un « Tout » contre le paludisme.pdf [Internet]. [cité 4 mars 2022]. Disponible sur: [http://www.mylaa.org/wp-content/uploads/2018/01/onimus-vuillot-clerc\\_artemisia-annua-un-tout-contre-le-paludisme.pdf](http://www.mylaa.org/wp-content/uploads/2018/01/onimus-vuillot-clerc_artemisia-annua-un-tout-contre-le-paludisme.pdf)
146. Tu Youyou recieves Nobel Prize in Sweden - China.org.cn [Internet]. [cité 8 nov 2022]. Disponible sur: [http://www.china.org.cn/bjzt/2015-12/11/content\\_37292103\\_17.htm](http://www.china.org.cn/bjzt/2015-12/11/content_37292103_17.htm)
147. Un Nobel de médecine contre les infections parasitaires et la malaria [Internet]. Le Huffington Post. 2015 [cité 15 févr 2022]. Disponible sur:

- [https://www.huffingtonpost.fr/2015/10/05/prix-nobel-medecine-william-c-campbell-satoshi-omura-youyou-tu\\_n\\_8242902.html](https://www.huffingtonpost.fr/2015/10/05/prix-nobel-medecine-william-c-campbell-satoshi-omura-youyou-tu_n_8242902.html)
148. Onchocercose [Internet]. [cité 15 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/onchocerciasis>
  149. La Filariose lymphatique - Causes, symptômes, traitement [Internet]. 2019 [cité 15 févr 2022]. Disponible sur: <https://opc.org/prevenir-la-cecite/approche/>
  150. Prix Nobel de médecine : William C. Campbell, Satoshi Ōmura et Youyou Tu pour leurs travaux sur un ver parasite et le paludisme | Le Huffington Post LIFE [Internet]. [cité 4 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.huffingtonpost.fr/2015/10/05/prix-nobel-medecine-william-c-campbell-satoshi-omura-youyou-tu\\_n\\_8242902.html](https://www.huffingtonpost.fr/2015/10/05/prix-nobel-medecine-william-c-campbell-satoshi-omura-youyou-tu_n_8242902.html)
  151. PETIT E. Santé. La société Bionexx lutte contre le paludisme à Madagascar [Internet]. Ouest-France.fr. 2017 [cité 4 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.ouest-france.fr/pays-de-la-loire/la-fleche-72200/madagascar-un-flechois-contre-le-paludisme-4871886>
  152. Production d' « artemisia annua » et d'artémisinine : Madagascar joue dans la cour des grands [Internet]. Ecoaustral. [cité 4 mars 2022]. Disponible sur: <http://ecoaustral.com/production-d-artemisia-annua-et-dartemisinine-madagascar-joue-dans-la-cour-des-grands>
  153. Hazan P. Un médicament antipaludisme qui marche mais qui manque [Internet]. Libération. [cité 4 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.liberation.fr/terre/2004/12/02/un-medicament-antipaludisme-qui-marche-mais-qui-manque\\_501414/](https://www.liberation.fr/terre/2004/12/02/un-medicament-antipaludisme-qui-marche-mais-qui-manque_501414/)
  154. AG NP. Novartis s'associe avec East African Botanicals afin d'accroître la culture et l'extraction de la substance naturelle utilisée dans l'antipaludique Coartem® [Internet]. GlobeNewswire News Room. 2005 [cité 22 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.globenewswire.com/news-release/2005/06/06/1839619/0/fr/Novartis-s-associe-avec-East-African-Botanicals-afin-d-accro%C3%A0tre-la-culture-et-l-extraction-de-la-substance-naturelle-utilis%C3%A9e-dans-l-antipaludique-Coartem.html>
  155. Adebajo A, Odediran S, Aliyu F, Nwafor P, Nwoko N, Umana U. In Vivo Antiplasmodial Potentials of the Combinations of Four Nigerian Antimalarial Plants. *Molecules*. 26 août 2014;19(9):13136-46.
  156. 2017-1-note\_to\_world\_health\_organisation\_on\_integration\_of\_artemisia\_annua.pdf [Internet]. [cité 13 nov 2022]. Disponible sur: [https://lavierebelle.org/IMG/pdf/2017-1-note\\_to\\_world\\_health\\_organisation\\_on\\_integration\\_of\\_artemisia\\_annua.pdf](https://lavierebelle.org/IMG/pdf/2017-1-note_to_world_health_organisation_on_integration_of_artemisia_annua.pdf)
  157. Un “vaccin” africain contre le paludisme: artavol® [Internet]. [cité 12 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.lebledparle.com/fr/international/afrique/754-un-savon-contre-le-paludisme-cree-par-deux-etudiants-au-burkina-faso/international-main/531-un-vaccin-africain-contre-le-paludisme-artavol>
  158. paludisme vaccin ARTAVOL ogwang prophylaxie – Pierre's Weblog [Internet]. Pierre's Weblog. [cité 13 févr 2022]. Disponible sur: <https://plutgen.wordpress.com/tag/paludisme-vaccin-artavol-ogwang-prophylaxie/>

159. Natural Heritage Uganda [Internet]. [cité 8 nov 2022]. Disponible sur: [https://nep.facebook.com/permalink.php?story\\_fbid=pfbid02YyyhhyTC666of9TsVj8nNH7puEngKSFP8wAFuSQ6koFFcaVhafDfBd8P3xo4z3yjl&id=223077918164286](https://nep.facebook.com/permalink.php?story_fbid=pfbid02YyyhhyTC666of9TsVj8nNH7puEngKSFP8wAFuSQ6koFFcaVhafDfBd8P3xo4z3yjl&id=223077918164286)
160. Independent T. Health Ministry asks UCC to withdraw antimalarial beverage adverts [Internet]. The Independent Uganda: 2020 [cité 12 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.independent.co.ug/health-ministry-asks-ucc-to-withdraw-antimalarial-beverage-adverts/>
161. Les ACT, Artemisinin-based combination therapy (combinaisons à base d'artémisinine) [Internet]. [cité 4 mars 2022]. Disponible sur: [http://www.esculape.com/infectio/paludisme\\_act.html](http://www.esculape.com/infectio/paludisme_act.html)
162. Gairard - Artemisia et paludisme une phytothérapie controver.pdf [Internet]. [cité 4 mars 2022]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02903166/document>
163. Lubbe A, Seibert I, Klimkait T, van der Kooy F. Ethnopharmacology in overdrive: the remarkable anti-HIV activity of *Artemisia annua*. *J Ethnopharmacol.* 14 juin 2012;141(3):854-9.
164. Phyto AP, Nkhoma S, Stepniewska K, Ashley EA, Nair S, McGready R, et al. Emergence of artemisinin-resistant malaria on the western border of Thailand: a longitudinal study. *Lancet.* 26 mai 2012;379(9830):1960-6.
165. WER8241\_360-360.pdf [Internet]. [cité 15 févr 2022]. Disponible sur: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/241025/WER8241\\_360-360.PDF?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/241025/WER8241_360-360.PDF?sequence=1)
166. Quelles sont les différences entre l'*Artemisia afra* et l'*Artemisia annua* ? [Internet]. La Maison de l'*Artemisia* - Cette plante peut sauver des millions de vie. [cité 13 nov 2022]. Disponible sur: [https://maison-artemisia.org/artemisia\\_faq/quelles-sont-les-differences-entre-lartemisia-afra-et-lartemisia-annua/](https://maison-artemisia.org/artemisia_faq/quelles-sont-les-differences-entre-lartemisia-afra-et-lartemisia-annua/)
167. L' Association [Internet]. La Maison de l'*Artemisia* - Cette plante peut sauver des millions de vie. [cité 4 mars 2022]. Disponible sur: <https://maison-artemisia.org/l-association/>
168. *Artemisia annua*, une plante entre médecine et politique [Internet]. Pierre W. Johnson. 2020 [cité 15 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.pierrejohnson.eu/artemisia-covid19/>
169. Jérôme Munyangi, en quête de 2 millions d'euros pour lancer son « protocole artémisia ». *Le Monde.fr* [Internet]. 18 juin 2020 [cité 15 févr 2022]; Disponible sur: [https://www.lemonde.fr/afrique/article/2020/06/18/jerome-munyangi-en-quete-de-2-millions-d-euros-pour-lancer-son-protocole-artemisia\\_6043310\\_3212.html](https://www.lemonde.fr/afrique/article/2020/06/18/jerome-munyangi-en-quete-de-2-millions-d-euros-pour-lancer-son-protocole-artemisia_6043310_3212.html)
170. Prévention du paludisme - Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse [Internet]. [cité 5 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.chu-toulouse.fr/-prevention-du-paludisme->
171. Paludisme [Internet]. [cité 5 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/malaria>
172. Recommandations Paludisme : prophylaxie [Internet]. VIDAL. [cité 5 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/paludisme-prophylaxie-1470.html>

173. Lutte contre le paludisme : progrès spectaculaires, résistances à l'horizon [Internet].  
Revue Medicale Suisse. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur:  
<https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2015/revue-medicale-suisse-488/lutte-contre-le-paludisme-progres-spectaculaires-resistances-a-l-horizon>

N° d'identification :

**TITRE**

**HISTOIRE DES REMÈDES CONTRE LE PALUDISME : DU CINCHONA À L'ARTEMISIA ANNUA**

Thèse soutenue le 12/01/2023

Par Arthur BLACHE

**RESUME :**

L'arrivée des conquistadors en Amérique du Sud marque également l'apparition sur ce continent d'une maladie mortelle, le paludisme.

Cependant, les Espagnols, et notamment les missionnaires jésuites, vont rapidement découvrir sur place un remède approprié contre cette maladie, le quinquina.

Rapporté en Europe, diverses personnalités vont participer à sa diffusion et à son utilisation, bien que cette écorce ne soit pas immédiatement adoptée par la population et le corps médical.

Diverses expéditions botaniques organisées en Amérique du Sud vont également permettre d'en apprendre plus et de mieux comprendre cette plante.

Au XIX<sup>ème</sup> siècle, la découverte de la quinine et du parasite du paludisme va donner un nouvel élan à ce remède, élan qui aboutira à de nombreuses recherches et découvertes.

En Asie, une autre plante est importante dans la Pharmacopée chinoise : L'Artemisia annua. Connue depuis l'Antiquité pour ses vertus fébrifuges, elle va connaître un regain de popularité au XX<sup>ème</sup> siècle, pour être désormais un composant essentiel des médicaments antipaludéens.

L'histoire de ces deux plantes et de leurs molécules actives présente ainsi un intérêt pour le pharmacien dans l'exercice de sa profession.

**MOTS CLES :** *Cinchona, Artemisia, Quinine, Artémisinine, Histoire, Paludisme.*

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
<b><u>Directrice :</u></b> Mme Rosella SPINA		Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/>

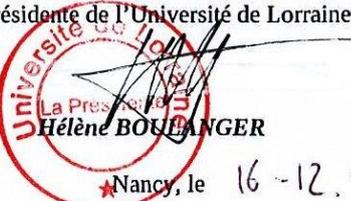
**Thèmes**

1. Sciences fondamentales
3. Médicament
5. Biologie

2. Hygiène/Environnement
4. Alimentation – Nutrition
6. Pratique professionnelle

## DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 12/01/2023

<p><b>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</b></p> <p>présenté par : <b>BLACHE Arthur.</b></p> <p><b>Sujet : HISTOIRE DES REMEDES CONTRE LE PALUDISME : DU CINCHONA A L' ARTEMISIA ANNUA</b></p> <p><b>Jury :</b></p> <p>Président : Dominique Mattar, Enseignant chercheur. Directeur : Rosella Spina, Enseignant chercheur.</p> <p><b>Juges :</b> Aurélie Maiguy, Pharmacienne hospitalière. Aurélien Martin, Pharmacien titulaire d'officine.</p>	<p>Vu,</p> <p>Directeur de thèse : Rosella Spina, visa de validation le 29/11/2022.</p> <p>Président de jury : Dominique Mattar, visa de validation le 29/11/2022.</p> <p>Référent des thèses d'exercice, visa de validation le 30/11/2022.</p>
<p>Vu et approuvé,</p> <p>Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p><b>Pr. Raphaël DUVAL</b></p> <p>Nancy, le 15.12.22</p>  	<p>Vu,</p> <p>La Présidente de l'Université de Lorraine,</p>   <p>Hélène BOUANGER</p> <p>Nancy, le 16-12.2022</p> <p>N° d'enregistrement : 12829 C</p>