

# cours de Biomolécules d'intérêts pharmaceutiques et cosmétiques

## Une Biomolécule naturelle d'alcaloïde issue de l'écorce de quinquina:

### quinine connue aussi sous les noms de ses dérivés chloroquine, hydroxychloroquine, nivaquine

La **quinine** est une substance alcaloïde naturel, elle a été isolée en 1820 à partir du quinquina, un arbuste originaire d'Amérique du Sud par Pierre Joseph Pelletier et Joseph Caventou. Ces derniers ont isolé l'élément actif (alcaloïde) dans les écorces et les racines. Ce principe actif d'alcaloïde est utilisée pour la prévention du paludisme (ou « malaria ») avant d'être supplantée par ses dérivés : quinacrine, chloroquine, et primaquine. Longtemps ce médicament a été administré sous forme de poudre d'écorce broyé en suspension dans un liquide alcoolique pour atténuer son goût amer. La purification de la quinine en 1820 a permis de traiter le paludisme de manière moins empirique qu'avec l'écorce.

La quinine reste d'un intérêt majeur dans le traitement des formes graves de paludisme dues à *Plasmodium falciparum*. *Plasmodium falciparum* est une des espèces de *Plasmodium*, des parasites qui causent le paludisme chez l'être humain. Il est transmis par la piqûre d'anophèle femelle (un moustique). C'est un médicament à marge thérapeutique étroite qui, en surdosage, peut entraîner soit des troubles du rythme cardiaque, soit des troubles sensoriels constituant le cinchonisme. il inhibe la reproduction du parasite responsable du paludisme.

## 1. La maladie du Paludisme ou "Malaria"

### 1.1. Définition

Le paludisme (de palus : marais) ou malaria (« mauvais air »), est défini d'abord épidémiologiquement : les scientifiques comprennent qu'il se transmet dans les régions humides et qu'il y a un rapport entre les marais et les syndromes fébriles (il était aussi connu sous le nom de ( fièvre romaine des marais pontins » ou en France, « fièvre des marais

poitevins »). Sur le plan physiopathologique et épidémiologique, il s'agit d'une érythrocytopathie endémique due à un hématozoaire du genre *Plasmodium* qui est transmise par la piqûre d'un moustique hématophage femelle infesté appartenant au genre *Anopheles* et chez lequel le parasite assure sa pérennité par un cycle ovogénique, cycle sexué faisant de l'anophèle l'hôte définitif du parasite.

Les premières traces d'atteinte palustre ont été relevées sur des momies égyptiennes datant de plus de 5200 ans. Sur certaines d'entre elles, la présence d'ADN de *Plasmodium* a en effet été détectée. Le premier qui a reconnu et décrit le parasite est un médecin français, Alphonse Laveran, à Constantine en Algérie en 1880 ; il a reçu le Prix Nobel en 1907. Golgi en 1886 puis Marchiafava et Celli en 1889, ont distingué 3 espèces parasites de l'homme : *P. vivax*, *P. falciparum* et *P. malariae* et la 4<sup>e</sup> espèce, *P. ovale*, a été découverte par Stephens en 1922.

Une cinquième espèce paraît concerner l'homme, il s'agit de *Plasmodium knowlesi*, connu chez les macaques à longue queue. En 1931, *P. knowlesi* a été reconnu comme agent d'une infection mortelle chez ces macaques (Singh *et al.*, 2004) en Malaisie et 34 ans plus tard, en 1965, on signale pour la première fois sa transmission naturelle chez l'homme en Malaisie (Chinet *al.*, 1965). Il est actuellement sensible à la chloroquine.

## 1.2. Description de la Maladie

Maladie la plus répandue dans le monde, le paludisme est une affection parasitaire fébrile, due à un protozoaire, l'hématozoaire de Laveran, transmis à l'homme par la piqûre d'un moustique du genre *Anopheles* ( *insecte vecteur*). Les statistiques concernant la maladie sont assez peu précises. Mais, selon les estimations de l'Organisation mondiale de la santé (O.M.S.), plus de 2 milliards de personnes vivent dans des zones paludéennes ; de 200 à 500 millions de personnes étaient atteintes par cette maladie en 2013 et sans doute près de 1 million, pour 90 p. 100 des enfants de moins de 5 ans, en meurent chaque année.

Le parasite est inoculé dans le sang humain lors de la piqûre du moustique et de son repas de sang. En quelques minutes, il se réfugie et se multiplie dans les cellules de certains systèmes ou organes, le foie essentiellement. Là, deux des trois variétés, *P. vivax* et *P. malariae*, constituent des « dépôts parasitaires » prolongés, par envahissement successif de plusieurs cellules. Une dizaine de jours après la piqûre, les trois espèces plasmodiales qui se sont multipliées passent dans le sang, pénètrent dans les globules rouges (on les nomme alors schizontes) et s'y multiplient jusqu'à l'éclatement du globule hôte. Cette rupture s'accompagne de la libération de toxines à l'origine des accès fébriles, et de parasites qui envahissent

d'autres globules rouges. Plusieurs évolutions semblables se succèdent ainsi. Un cycle globulaire dure deux jours pour *P. vivax* et *P. falciparum*, et la fièvre est alors de type « tierce », avec un accès thermique tous les deux jours. Elle est de type « quarte » pour *P. malariae*, dont le cycle globulaire exige un jour de plus, avec un maximum fébrile tous les trois jours seulement. Ces caractéristiques expliquent le nom de « fièvres intermittentes » autrefois donné au paludisme. La fièvre est en revanche quotidienne, en fait constante, dans les infections à *P. knowlesi*.

On a retrouvé des descriptions du paludisme (ou malaria, nom donné au paludisme en Italie et d'usage courant en anglais), dans les écrits les plus anciens. La maladie est connue sous le nom de fièvres intermittentes des terres humides ou inondées (*palus*, marais) et des régions où l'air est vicié (*mal aria*). Un médecin militaire français, Alphonse Laveran, met en évidence à Constantine, en 1880, l'agent de la maladie au sein des globules rouges. À la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, Ronald Ross aux Indes et Gian Battista Grassi en Italie montrent que l'hématozoaire du paludisme est transmis par un insecte piqueur, un moustique du genre *Anopheles*. Depuis plusieurs décennies, la bataille pour l'éradication de la maladie engagée par l'Organisation mondiale de la santé (O.M.S.) n'a obtenu que des résultats non décisifs. En outre, les tentatives de vaccination ne donnent jusqu'à présent, que des résultats médiocres. Enfin, les actions entreprises contre la maladie se tournent souvent contre leurs auteurs. Ainsi :

l'endémie palustre est souvent accrue par la « mise en valeur » des régions chaudes. et les moustiques vecteurs sont devenus résistants aux insecticides de contact. Pour cette raison, les médicaments antipaludiques sont mis en échec par l'acquisition de résistances chez le parasite.

### **1.3. L'agent pathogène provoquant la maladie**

L'agent pathogène responsable du paludisme est *Le Plasmodium*. Ce dernier est un protozoaire appartenant à l'embranchement des *Apicomplexa*. Cet embranchement est caractérisé par la présence d'un complexe apical généralement constitué d'un conoïde, qui aide à la pénétration dans la cellule hôte, d'un anneau polaire et de rhoptries, qui probablement sécrètent une enzyme protéolytique ainsi que des microtubules sous membranaires, qui assurent la mobilité de la cellule. Ils sont tous des parasites.

### - Classification de l'agent pathogène

Embranchement : APICOMPLEXA, Classe : SPOROZOEAE , Sous-classe : COCCIDIA, Ordre: EUCOCCIDA, Sous-ordre : HAEMOSPORINA, Famille: PLASMODIDAE, Genre: *Plasmodium*.

C'est un parasite intracellulaire, amiboïde, colonisant les hématies et produisant un pigment. Il présente au cours de son cycle biologique, une alternance de reproduction asexuée (schizogonie) chez l'hôte vertébré et de reproduction sexuée (sporogonie) ayant lieu chez l'hôte invertébré, le vecteur

Trois espèces parasitaires sont pathogènes pour l'homme et le plus fréquemment retrouvées chez les malades : *Plasmodium vivax* (le plus fréquent), *Plasmodium falciparum* (le plus dangereux) et *Plasmodium malariae* (le plus rare). Une quatrième variété, *Plasmodium ovale*, est d'un intérêt contingent sauf en Afrique équatoriale. Un cinquième, *Plasmodium knowlesi*, est une maladie émergente en Asie du Sud-Est, encore au stade de la zoonose, dont le réservoir est le macaque à longue queue. Tous subissent un cycle complexe et nécessaire à leur survie, avec une phase asexuée chez l'homme ou schizogonie et une phase sexuée chez le moustique ou sporogonie.

#### 1.4. L'agent vecteur de la maladie du paludisme



**Anophèle ( moustique)**

l'insecte vecteur est un diptère du genre *Anopheles*, donc un moustique, largement répandu dans le monde surtout dans les régions intertropicales. Une vingtaine d'espèces sont dangereuses dont *A. gambiae*, *A. funestus* (tous deux en Afrique intertropicale), *A. minimus* (péninsule indochinoise). Cet animal piqueur, hématophage, rural, affectionne les régions chaudes et humides, aime peu l'altitude, et ne parcourt qu'un à deux kilomètres par jour. Fait important, seule la femelle pique l'homme, et la nuit seulement ; son vol n'est pas bruyant et sa piqûre est peu douloureuse ; le jour, elle se dissimule dans les endroits retirés et sombres. Un repas sanguin permet à la femelle de produire puis de pondre ses œufs (isolément) sur des surfaces liquides : eaux courantes ou stagnantes, limpides ou

saumâtres. Leurs œufs donnent naissance, comme chez tous les moustiques, à des larves aquatiques puis à des nymphes et à l'insecte ailé.

#### **1.4. Manifestations cliniques de la maladie**

L'infection par l'insecte piqueur est suivie d'une période silencieuse, ou incubation, qui dure en principe une à deux semaines, période nécessaire à la formation des schizontes intraglobulaires. Elle peut toutefois être beaucoup plus longue ; les premiers symptômes n'apparaissent alors que plusieurs semaines ou plusieurs mois plus tard.

Les premières manifestations cliniques du paludisme sont souvent très banales et réalisent un état infectieux fébrile. À ce stade, la maladie risque fort d'être méconnue si on n'y pense pas spécialement.

Au bout de plusieurs jours, le malade semble guéri, mais apparaissent alors de grands accès fébriles intermittents caractéristiques. L'accès de paludisme dure quelques heures et se déroule en trois phases très suggestives, avec la séquence « frissons-chaleurs-sueurs » ; d'abord de grands frissons avec froid intense et tremblement généralisé, ensuite un pic thermique à 40-41 °C de deux à trois heures avec faciès congestif et peau brûlante, enfin sueurs profuses laissant le malade épuisé. Non traités, les accès se renouvellent, « tierces ou quartes » selon l'espèce parasitaire, encore qu'il ne s'agisse là que d'un schéma susceptible de variantes. La rate augmente de volume et une anémie s'installe. Après plusieurs accès, même en l'absence de tout traitement spécifique, la fièvre tombe, mais la guérison n'est qu'apparente et des rechutes menacent à tout instant.

À ce stade de la maladie, deux éventualités sont à distinguer : si le malade reste en terre palustre, l'affection pourra être entretenue par des contaminations répétées, avec tous les dangers des complications viscérales du paludisme chronique ; si le sujet quitte la région impaludée, il ne court plus le risque de nouvelles infestations et la maladie s'éteint d'elle-même, en quelques mois pour *P. falciparum* qui ne possède pas de réserves hépatiques de parasites, en deux ou trois ans pour les autres espèces.

Si *P. falciparum* présente l'avantage d'une moindre persistance, il est par contre l'agent des formes graves.

#### **1.5. Traitement et prophylaxie**

L'ère thérapeutique débute en 1630 avec la découverte par don Francisco Lopez des vertus curatives de l'écorce du quinquina du Pérou, dont les chimistes français J. Pelletier et J. Caventou devaient isoler la quinine en 1820, près de deux siècles plus tard. La quinine est

restée l'unique médicament antipaludéen jusqu'au début du XX<sup>e</sup> siècle. Depuis les années 1930, de nombreuses recherches en chimie thérapeutique ont permis la mise au point de plusieurs familles de médicaments, utilisés seuls ou en combinaison.

Deux grands ordres de médicaments sont utilisés. Les schizonticides inhibent la prolifération des schizontes à l'intérieur des globules rouges et, de ce fait, préviennent ou stoppent les manifestations cliniques. Les gamétocides sont actifs sur les formes sexuées.

Parmi les schizonticides, la quinine (alcaloïde du quinquina) garde toujours des indications importantes, grâce à la rapidité de son action, précieuse dans les formes graves. La brièveté de ses effets lui fait préférer dans la pratique courante des produits plus récents et plus faciles d'emploi, les « antimalariques de synthèse », et avant tout les dérivés des amino-4-quinoléines, dont la chloroquine est le principal représentant. Ils constituent la thérapeutique spécifique principale de l'accès palustre depuis le début des années 1940. Mais, depuis quelques années, des souches de *P. falciparum* résistantes à ces substances posent des problèmes aux thérapeutes. Un grand nombre de médicaments sont actifs sur les schizontes dans le sang, comme la quinine, les amino-4-quinoléines (Chloroquine, Nivaquine), des dérivés de l'acridine (Quinacrine) et d'autres molécules comprenant des inhibiteurs de l'acide folique, des antibiotiques de type sulfamide ou cyclines, etc. Un principe végétal traditionnellement utilisé en Chine, l'artémisinine extraite d'*Artemisia annua* constitue la base du traitement dit « ACT » préconisé par l'O.M.S. contre *P. Falciparum* : cependant, les monothérapies à base d'artémis.

### **1.6. Protection contre le paludisme**

Si le voyageur dispose de moyens de protection efficaces et qu'il peut être bien informé par les services de médecine des voyages, il n'en est en général pas de même pour les populations résidentes en zone impaludée. Classiquement, la prophylaxie concerne à la fois l'homme et le moustique. La prise régulière de schizonticides s'impose en pays palustres ; ils n'évitent pas la contamination, mais empêchent la survenue des accidents cliniques, et il est bon de poursuivre cette chimioprophylaxie pendant les deux mois qui suivent le départ du patient de la région palustre. Les médicaments ne sont pas les mêmes d'une région géographique à une autre, du fait de différences dans les résistances qui y ont été sélectionnées. Dans les contrées infestées, la protection contre les piqûres de moustique comporte toute une série de mesures préventives, telles l'utilisation de moustiquaires la nuit ou la pose de grillages fins aux portes et aux fenêtres. La destruction de l'insecte, à l'état tant adulte que larvaire, doit être entreprise à grande échelle pour être efficace. Elle est réalisée par l'emploi des insecticides de contact à

effet rémanent dont le chef de file fut le DDT, bien d'autres ayant été produits depuis lors. Ces pesticides ont été remarquablement efficaces, mais les moustiques ont développé vis-à-vis de ces produits une inquiétante résistance. La prévention du paludisme ne repose pas sur l'usage d'une seule méthode et, en dépit d'investissements considérables (de l'ordre de plusieurs dizaines de milliards de dollars) depuis le début des années 2000 par l'O.M.S., la Banque mondiale et de nombreuses structures internationales comme la Fondation Melinda et Bill Gates, le paludisme ne régresse que lentement, sans doute du fait des caractéristiques si particulières de cette maladie à transmission vectorielle.

## 2. Présentation de l'espèce végétale : Quinquina



plante de Quinquina



Ecorce de Quinquina



### 2.1. Description du genre

Le **quinquina** (*Cinchona officinalis*) est un arbuste ou un petit arbre à feuillage persistant (ou sempervirent) de la famille des Rubiacées, originaire de l'Équateur. Il est exploité pour son écorce dont on tire la quinine, fébrifuge et antipaludéen naturel. mais il s'agit aussi du petit arbre de la famille des Rubiacées, dont on extrait la quinine, toujours utilisée en médecine, aujourd'hui davantage sous forme de molécules de synthèse.

La plante se rencontre en Afrique, en Asie et aux Antilles. Maintenant, elle est connue sous plusieurs variétés dans les pays tropicaux et arrive même à pousser dans les hautes altitudes.

### 2.2. Classification:

Règne : Plantae

Division: Magnoliophyta

Classe : Magnoliopsida

Ordre : Rubiales

Famille : Rubiaceae

Genre Cinchoa

### **-Classification phylogénique**

Ordre : Gentianales

Famille : Rubiaceae

### **2.3. Présentation des espèces du genre quinquina**

il existe trois types de Quinquina

**Quinquina gris** : *Cinchona officinalis* L. est une espèce endémique de l'Equateur

**Quinquina rouge** : *Cinchona pubescens* Vahl. Syn. *Cinchona succirubra* Pav. ex Klotzsch = *China rubra* dénomination homéopathique, hybrides ou variété pour la Pharmacopée française

**Quinquina jaune** : *Cinchona calisaya* Wedd. Syn.: *Cinchona officinalis* auct. non L., *Cinchona ledgeriana* Moens ex Trim.

#### **- *Cinchona officinalis* L.**

C'est un arbuste pouvant atteindre 6 m de hauteur, aux jeunes branches densément pubescentes à subglabres. Les feuilles décussées sont chartacées (Texture parcheminée à l'état sec, de 6-11 × 3-4,6 cm, elliptiques ou plus ou moins ovales, à base cunée. Elles sont proches de *C. calisaya* mais on peut les reconnaître par leur domaties en cavité plus développées dans la moitié proximale du limbe.

Les inflorescences sont des cymes, à axe plus ou moins densément pubescent, en position terminale sur les branches latérales. Le calice d'environ 2 mm est glabre à l'intérieur. La corolle rose ou pourpre, comporte un tube de 8-13 mm de long et des lobes de 3-5 mm. Les étamines sont insérées dans le tube ; elles peuvent être longues (6 mm) pour les fleurs à style court ou courtes (1-3 mm) pour les fleurs à style long.

Les fruits sont des capsules en forme d'ellipsoïde ou subglobuleuses, de 10-20 × 6-10 mm.

**- *Cinchona pubescens* Vahl:**

*Cinchona pubescens* est un petit arbre pouvant atteindre 10 m de hauteur avec un tronc de 20 cm de diamètre. Une fois prélevée, son écorce tend à devenir brun rougeâtre sur sa face interne.

Les feuilles décussées sont *minces* et papyracées une fois sèches. Elles mesurent 8-23 × 5-21 cm et sont elliptiques ou ovales à suborbiculaires. Elles n'ont pas de domaties. Les feuilles âgées qui persistent sur l'arbre deviennent rouges. Des feuilles relativement larges et minces sont des caractères distinctifs de *C. pubescens*.

Les inflorescences sont des cymes terminales sur les rameaux latéraux. Le calice de 1,3 à 2,8 mm de long est pubescent à l'extérieur et glabre à l'intérieur. La corolle est rose à pourpre, plus pale à la base, avec un tube de 9-14 mm de long terminé par 5 lobes, à l'intérieur blanc, couvert de longs poils blancs. Les étamines insérées dans le tube, sont longues dans les fleurs à style court et inversement, courtes dans les fleurs à style long.

**- *Cinchona calisaya* Wedd :**

Le quinquina jaune est un arbuste parfois lianescent, ou un arbre pouvant atteindre 15 mètres de hauteur.

Les feuilles décussées sont chartacées à l'état sec, de 6-19 × 2-9 cm, elliptiques ou oblongues à obovales ou ovales, à base cunée ou atténuée, au-dessus mat et glabre. Les domaties sont plus développées dans la partie distale du limbe.

Les inflorescences sont des cymes. Le calice de 1-2 mm a des lobes triangulaires, à l'extérieur pubérulant et glabre à l'intérieur. La corolle est blanche à rose ou pourpre, avec un tube de 8-13 mm ; les étamines ont des filets longs dans les fleurs à style court et inversement courts dans les fleurs à style long.

Le fruit est une capsule de 5-25 × 3-8 mm, avec un endocarpe fin, chartacé.

**2.4. Distribution et écologie**

La distribution naturelle semble se limiter à une aire restreinte des régions andines du sud de l'Équateur. Ce quinquina pousse dans les forêts sèches, entre 1 700 et 3 000 m d'altitude.

**2.5. Composition chimique de différents organes de la plante**

La plante est surtout exploitée au niveau de l'écorce qui renferme des alcaloïdes Alcaloïdes (5 à 15 %, dont 30 à 60 % de quinine et ses stéréo-isomères), la quinidine, des alcaloïdes

indoliques, des composées phénoliques, des cinchonines, des acides organiques, des saponosides triterpéniques, des anthraquinones, des proanthocyanidols ainsi que des composés aromatiques. Traces d'huile essentielle, acides organiques (acide quinique) et des polysaccharides dont un des polysaccharides de l'écorce est cytotoxique et provoque à forte dose, provoque thrombocytopénie

*Il faut cependant remarquer que les variétés qui poussent en dehors de son pays d'origine sont moins riches en composants actifs.*

## 2.6. Composition chimique de l'écorce de Quinquina

L'écorce de quinquina est riche en composés phénoliques. Elle contient aussi des acides organiques, des saponosides et de l'huile essentielle. *C. officinalis* est moins riche en alcaloïdes quinoléiques<sup>8</sup> que le *C. calisaya* ou *C. pubescens*

**Alcaloïdes d'écorce de *C. officinalis* du sud de l'Équateur**  
en % de mat. sèche, d'après Hodge (1948)

Cinchonine	Cinchonidine	Quinine	Quinidine	Alcaloïdes totaux
1,16	1,12	0,41	0	2,69

## 2.7. Propriétés et bienfaits du Quinquina

L'appellation « plante à fièvre » provient surtout des bienfaits du quinquina en tant que remède contre la fièvre. Elle fut aussi utilisée par les aborigènes contre le paludisme et la grippe, cette vertu est maintenant prouvée scientifiquement grâce à l'action de la quinine.

Outre ces propriétés du quinquina dans l'immunité, la plante est aussi un tonique général

- Tonique amer, stimulant l'appétit et les sécrétions digestives en général
- Fébrifuge et spécifiquement antipaludéen
- Anti-anémique
- Effet anti-arythmique, anti-asthénique
- La quinine est schizonticide par mécanisme de toxicité cellulaire
- La quinidine est anti-arythmique

### a) Utilisation interne des préparations à partir de de la plante

En infusion ou macération, prendre 20g pour un litre d'eau, le porter à ébullition pendant 5 minutes. Il faut boire un verre bien sucré avant les repas pour soigner les fièvres passagères, le

manque d'appétit, la fatigue, la grippe, la mauvaise digestion, les flatulences, les ballonnements ou comme expectorant en cas de toux.

### **b) Utilisation externe des préparations à partir de la plante**

Pour le lavage des plaies, prendre 20 à 40 g d'écorce et laisser reposer dans un litre d'eau, cela permet d'éviter l'inflammation et d'accélérer la cicatrisation.

Pour les cas d'escarres ou de plaies atones, préparer une décoction de 30g d'écorce hachée dans un litre d'eau, laver ensuite la zone concernée 2 fois par jour.

### **c) Formes galéniques disponibles**

Teinture-mère de *China regia* écorce

Teinture-mère de *China rubra* (= *China*) écorce

## **2.8. Indications de la plante entière (phytothérapie)**

- Paludisme
- Fièvres et états grippaux
- Inappétence et troubles digestifs
- Asthénies
- En gargarismes dans les maux de gorge

## **2.9. Règlementation**

- Pharmacopée Française liste A (écorce).

## **2.10. Effets indésirables éventuels et précautions d'emploi**

La surconsommation provoque le "quinisme", pouvant aller jusqu'à un coma mortel

Interdit pendant la grossesse

Hypersensibilité aux alcaloïdes du Quinquina

## **3. La quinine**

- Au XVII<sup>e</sup> siècle, l'écorce amère de l'arbre à quinquina est déjà connue pour ses vertus fébrifuges, mais il faut attendre 1820 pour que Pelletier et Caventou, pharmaciens français, en isolent un alcaloïde fondamental : la quinine. Les deux premiers antipaludéens de synthèse, la chloroquine (Nivaquine) et l'hydroxychloroquine (Plaquenil), sont élaborés dans l'entre-deux-

guerres par des chimistes allemands. Les années 1960 voient apparaître la résistance du paludisme aux antipaludéens de synthèse et la découverte de leurs propriétés anti-inflammatoires, vite appliquées au lupus et à la polyarthrite rhumatoïde.

- C'est vers 1820 que les précurseurs en matière de chimie des produits naturels, les pharmaciens Pierre Joseph Pelletier et Joseph Bienaimé Caventou identifièrent une vingtaine d'alcaloïdes différents dans l'écorce de l'arbre de quinquina, les plus importants étant la quinine et la cinchonine, et leurs isomères, la quinidine et la cinchonidine (l'écorce de quinquina contient également des saponosides et des huiles essentielles).

- En 1826, leur atelier de fabrication traita, en 1826, 160 tonnes d'écorce de quinquina pour en extraire 1 800 kilos de sulfate de quinine. Leur invention rendu publique, ils autorisèrent à quiconque le voulait d'en tirer parti. Ce fut le cas de plusieurs entrepreneurs allemands qui se lancèrent aussi dans l'extraction à grande échelle de la quinine alors qu'aux États-Unis, le laboratoire Rosengarten and Sons, établi à Philadelphie, commença à faire un usage commercial de la méthode Pelletier-Caventou.

- La même année (1826), les cloches des temples de la vallée du Mississippi appelaient chaque soir à la consommation des pilules à base de quinine du Dr John Sappington (Dr Sappington's Fever Pill), ce qui fit la fortune de ce dernier.

- À la même époque, le physiologiste François de Magendie, à qui Pelletier avait envoyé de

- en 1829, la quinine a été testée sur l'animal et sur l'homme

-en 1837, Un autre savant français, Wedell, rapporta des graines de quinquina rouge en France au Muséum national d'histoire naturelle et les fit germer. Le Muséum distribua par la suite des plants à diverses institutions botaniques européennes. Mais la mise en culture du quinquina était chose impossible, la plante étant faite pour pousser en zones intertropicales humides et montagneuses, entre 1 000 et 3000 mètres. Les quinquinas mis en culture en dessous de ces altitudes sont dépourvus de quinine. Ceci est en relation sans doute avec la nécessité pour la synthèse par la plante de la quinine d'une forte exposition aux rayons UV.

-1850, Les nations européennes entreprirent donc de faire pousser le quinquina dans leurs colonies. Comme bien souvent ce furent les Anglais qui tirèrent les premiers. Ils

commençèrent 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 d'exporter les écorces. Les Britanniques qui ne manquaient ni de ressources, ni de territoires, introduisirent alors la culture du quinquina rouge à Ceylan, cette fois-ci avec succès.

—Jusqu'en 1885, l'Angleterre va avoir le monopole de la culture et de l'exportation du quinquina.

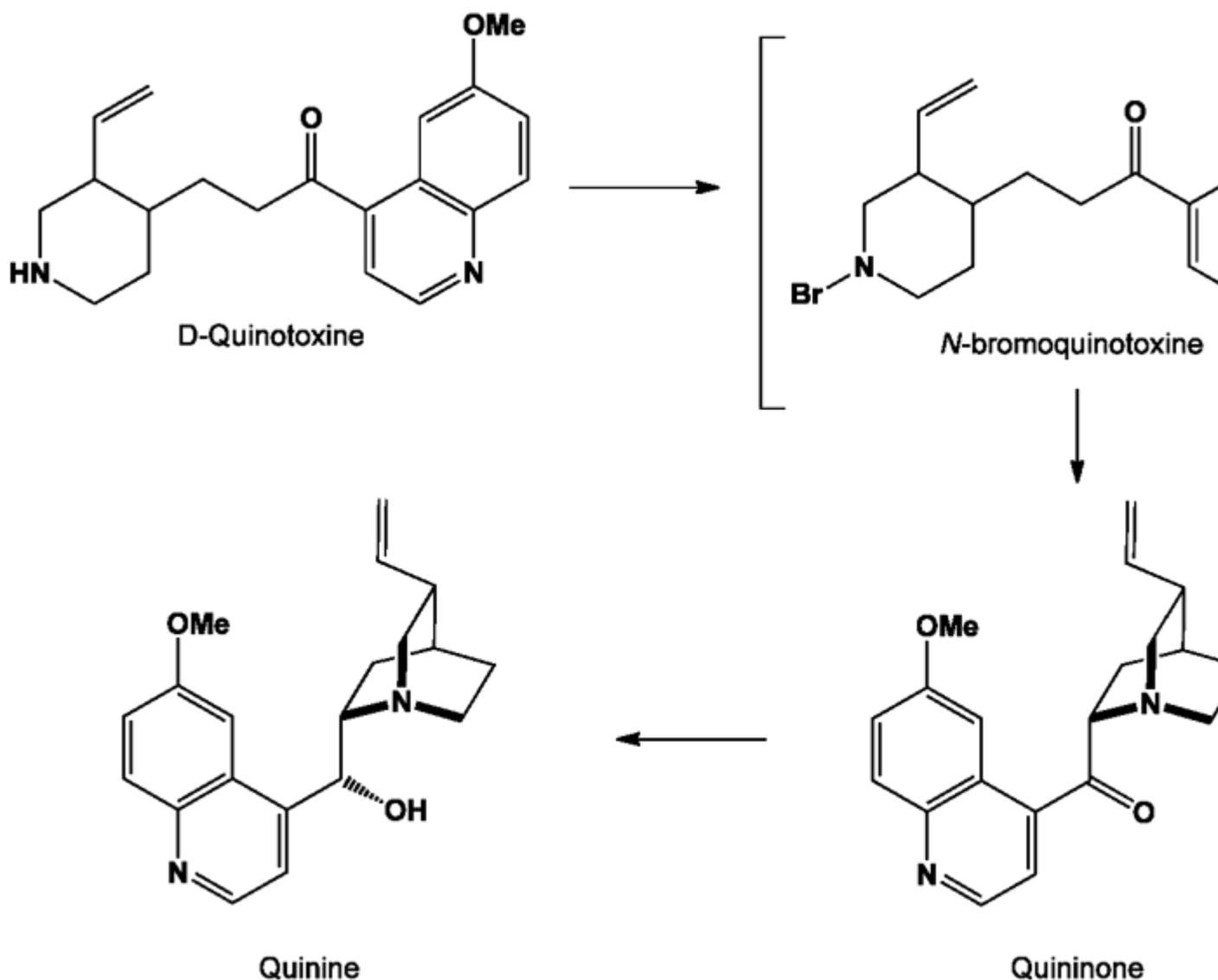
Mais, à cette date, la Hollande va supplanter l'Angleterre en important d'Amérique du Sud, des graines de plusieurs espèces de quinquina dans sa colonie de Java, et en réalisant de nombreuses hybridations. On passera alors d'une culture de quinquinas du groupe « succirubra » à des espèces du groupe « ledgeriana », les quinquinas jaunes dont les écorces sont très riches en quinine (12% environ, au lieu de 5% pour le groupe succirubra).

Ce fut le cas de plusieurs entrepreneurs allemands qui se lancèrent dans l'extraction à grande échelle de la quinine, marquant ainsi les débuts de leur grande industrie pharmaceutique.

■ ■ Ce ne sera qu'en 1918, qu'une première synthèse partielle sera publiée par Paul Rabe et Karl Kindler, permettant de passer de la quinotoxine à la quinine en 3 étapes.

- **En 1944, Robert Burns Woodward et William von Eggers Doering publieront la première synthèse totale en 17 étapes**

En voici quelques unes



### Structures chimiques des composés durant les étapes de synthèses

Les antipaludéens de synthèse (APS), avec le même noyau de base (quinoléine), et de coût de fabrication très faible, tendent ensuite à remplacer la quinine d'extraction, plus chère.

Les APS comprennent principalement les amino-8 quinoléines (primaquine, non disponible en France), la mépacrine (ou quinacrine) qui a été retirée du marché du fait d'un spectre antipaludéen incomplet et de l'importance de ses effets secondaires, les amino-4 quinoléines (les plus utilisés étant la chloroquine, synthétisée à partir de la mépacrine, l'hydroxychloroquine, dérivée de la chloroquine par  $\beta$ -hydroxylation et l'amodiaquine, disponible sous forme de chlorhydrate). L'accumulation tissulaire, notamment oculaire, limite l'utilisation de ces antipaludéens pourtant à large spectre et très efficaces, d'autant qu'ils induisent à terme des phénomènes de résistance.

#### **4. Le médicament hémisynthétique à partir de la quinine : commercialisé sous plusieurs appellations: "chloroquine, hydroxychloroquine, nivaquine ou encore plaquénil"**

**IL EST COMMERCIALISE SOUS LES NOMS DE PLAQUENIL OU NIVAQUINE  
FABRIQUE PAR LE LABORATOIRE SANOFI-AVENTIS FRANCE**

##### **4.1. Famille du médicament :**

Antipaludique

##### **Actualités liées :**

07/11/2018 : NIVAQUINE (chloroquine) : contre-indication pendant l'allaitement et contraception efficace chez les adultes en âge de procréer

10/06/2015 : Recommandations sanitaires aux voyageurs : l'édition 2015 marquée par l'évolution de la prévention du paludisme

##### **4.2. Dans quel cas le médicament chloroquine commercialisé sous le nom de Nivaquine chloroquine est-il prescrit ?**

Ce médicament est un antipaludique : il inhibe la reproduction du parasite responsable du paludisme.

Il est principalement utilisé dans le traitement préventif et le traitement curatif du paludisme.

Les comprimés à 100 mg sont également utilisés dans la prévention des lucites et dans le traitement du lupus érythémateux et de la polyarthrite rhumatoïde ;

- Coup de soleil (érythème solaire)
- Polyarthrite rhumatoïde
- Prévenir le paludisme

##### **4.3. Présentations du médicament Nivaquine (chloroquine)**

**NIVAQUINE 100 mg** : comprimé sécable (blanc) ; boîte de 20

Sur ordonnance (Liste II)

**NIVAQUINE 100 mg** : comprimé sécable (blanc) ; boîte de 100

Sur ordonnance (Liste II)

**NIVAQUINE 25 mg/5 ml** : sirop ; flacon de 150 ml avec cuillère-mesure (5 ml)

Sur ordonnance (Liste II)

### 4.3. Composition du médicament

	p cp	p c mes
<b>Chloroquine</b>	<b>100 mg</b>	<b>25 mg</b>
<b><u>Saccharose</u></b>		<b>4,14 g</b>
<b><u>Amidon de blé (gluten)</u></b>	+	

**Substances actives : Chloroquine, Chloroquine sulfate**

**Aucun excipient commun.**

### 4. 4. mécanismes d'action

Les antipaludéens de synthèse sont des bases faibles qui interfèrent avec les fonctions phagocytaires par le biais d'une élévation du pH intracellulaire. Cela entraîne une altération de la présentation sélective des auto- antigènes, de faible affinité, tout en respectant celle des antigènes exogènes, de plus forte affinité. La chloroquine et l'hydroxychloroquine bloquent les réponses lymphocytaires T à la stimulation induite par les mitogènes et inhibent la production de certaines cytokines. Chloroquine et hydroxychloroquine sont constituées de deux noyaux aromatiques, qui ne sont autres que le noyau quinoléine de la quinine. La chloroquine est un dérivé synthétique obtenu à partir de l'acridine. En France, la chloroquine et l'hydroxychloroquine sont commercialisées sous forme de sulfates.

### 4.5. Principales caractéristiques pharmacologiques

Chloroquine et hydroxychloroquine sont constituées de deux noyaux aromatiques, qui ne sont autres que le noyau quinoléine de la quinine. La chloroquine est un dérivé synthétique obtenu à partir de l'acridine. En France, la chloroquine et l'hydroxychloroquine sont commercialisées sous forme de sulfates.

Les principales caractéristiques de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine sont :

- une absorption orale satisfaisante et une bonne biodisponibilité ;
- leur demi-vie d'élimination longue (en moyenne 40 à 60 jours, avec de larges variations interindividuelles) ;
- un volume de distribution élevé et une rétention tissulaire importante ;

- une forte affinité pour la mélanine (dont découlent certaines propriétés dermatologiques et la toxicité rétinienne) ;
- leur capacité à franchir la barrière placentaire.

#### **4.6. Interactions du médicament avec d'autres substances**

Ce médicament ne doit pas être associé aux médicaments contenant de citalopram, de l'escitalopram ou de la dompéridone : augmentation du risque de troubles du rythme cardiaque.

Il peut interagir avec les autres médicaments susceptibles de provoquer des torsades de pointes ou les médicaments contenant du tamoxifène.

Informez par ailleurs votre médecin si vous prenez un antidépresseur, un médicament contenant des hormones thyroïdiennes, de la ciclosporine ou de la cimétidine.

Il est préférable de respecter un délai de 2 heures entre la prise de ce médicament et celle de pansements digestifs (contenant des sels d'aluminium, de calcium ou de magnésium).

#### **4. 7. Contre-indications**

Ce médicament ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

- allergie au blé autre que la maladie cœliaque (comprimé : présence d'amidon de blé) ;
- maladie de la rétine (cette contre-indication peut ne pas s'appliquer pour le traitement d'urgence du paludisme) ;
- en association avec les médicaments contenant du citalopram, de l'escitalopram ou de la dompéridone ;
- Grossesse : En raison d'un possible risque de mutation génétique par la chloroquine, les hommes et les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 8 mois après l'arrêt du traitement. Les femmes enceintes doivent éviter de voyager dans une zone où sévit le paludisme. Le risque pendant la grossesse est lié au paludisme et non au médicament, qui peut être prescrit si nécessaire.
- Allaitement : Ce médicament passe dans le lait maternel ; par prudence, il est contre-indiqué pendant l'allaitement.

#### **4. 8. Autres effets et actions**

La chloroquine et l'hydroxychloroquine abaissent la clairance de l'insuline et augmentent l'insulinémie, d'où un risque hypoglycémique (en association aux antidiabétiques) et un effet favorable sur le contrôle du diabète. Elles améliorent le profil lipidique, possiblement par le

biais d'une diminution de la synthèse hépatique de cholestérol. Elles diminuent l'agrégation plaquettaire. Du fait de ces trois propriétés, l'hydroxychloroquine améliore le profil de risque vasculaire dans le lupus. La chloroquine et l'hydroxychloroquine pourraient avoir des propriétés antitumorales et anti-infectieuses.

### **Attention**

**Avant d'entreprendre un traitement prolongé avec NIVAQUINE**, un bilan ophtalmologique complet pourra vous être prescrit.

### **Pendant le traitement :**

- les bilans ophtalmologiques seront répétés au moins une fois par an, afin de dépister une atteinte de la rétine qui imposerait l'arrêt du traitement. La surveillance ophtalmologique pourra être renforcée si vous avez des antécédents ou des risques d'anomalies ophtalmologiques.

- il est important de prévenir immédiatement votre médecin en cas de survenue des effets suivants afin que votre médecin décide d'une prise en charge et d'une surveillance adaptées :

\*Si votre vision se trouble ou se modifie, une atteinte de la rétine pourrait être suspectée.

\*Si vous développez des troubles neurologiques appelés troubles extrapyramidaux qui se caractérisent par des mouvements anormaux au niveau de la tête et du cou (spasmes de la face, contraction des mâchoires, mouvements anormaux des yeux, difficultés pour avaler ou pour parler, torticolis) ou encore par une contracture généralisée du corps.

\*Si vous présentez une éruption cutanée associée ou non à de la fièvre, de la fatigue, à une perturbation de l'état général, ou encore à un gonflement des ganglions. Un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse pouvant potentiellement mettre votre vie en danger pourrait être suspecté, les cas rapportés restant exceptionnels (voir rubrique 4).

\*Si vous avez perdu connaissance, avez ressenti des sueurs, des tremblements, des palpitations cardiaques, ou que vous étiez pâle. Ces signes peuvent être évocateurs d'une hypoglycémie (baisse des concentrations en sucre appelé glucose dans le sang). La chloroquine peut provoquer une diminution du niveau de glucose dans le sang. Un contrôle du niveau de glucose dans le sang pourra être nécessaire.

\*Si vous ressentez des palpitations ou des troubles cardiaques (cœur qui bat trop vite, trop lentement ou de manière irrégulière ) pendant le traitement, vous devez en informer immédiatement votre médecin. Le risque d'apparition de problèmes cardiaques peut augmenter avec la dose. Par conséquent, la posologie recommandée doit être respectée. Il a été signalé chez des patients traités par la chloroquine des cas de maladie cardiaque, conduisant à un dysfonctionnement du cœur entraînant parfois le décès.

## 5. Quinine ou Chloroquine et covid - 19

“ En 2020, la pandémie a relancé l'intérêt pour cette molécule (sous forme de phosphate de chloroquine notamment), ainsi que pour l'hydroxychloroquine, en tant qu'antiviral potentiel. La mesure de l'efficacité de la chloroquine contre le virus SARS-CoV-2 est cependant encore discutée. En effet, la molécule semble efficace - *in vitro* - contre divers virus, dont le SARS-CoV-2 ; mais, comme le montre le tableau ci-dessus, depuis un demi-siècle et pour une dizaine de virus zoologiques et susceptibles de devenir pandémiques testés, l'efficacité *in vitro* disparaît *in vivo* chez l'animal ou l'Homme.

“ Fin janvier 2020, à la suite d'un essai clinique multicentrique (une centaine de malades répartis dans une dizaine d'hôpitaux chinois) portant sur la chloroquine et deux autres candidats-médicaments (remdésivir et Lopinavir/Ritonavir), trois pharmacologues chinois de Qingdao concluent dans la revue *BioScience Trends* à « d'assez bons effets inhibiteurs » sur le SARS-CoV-2, avec pour le phosphate de chloroquine, une « efficacité apparente et une innocuité acceptable » contre la pneumonie associée au Covid-19. Selon eux, le phosphate de chloroquine a permis - par rapport à un groupe-témoin - des pneumonies moins exacerbées, une imagerie pulmonaire améliorée, et des guérisons plus rapides « avec des effets secondaires acceptables ». Ils recommandent d'inclure cette molécule dans les prochaines lignes directrices chinoises pour la prévention, le diagnostic et le traitement de la maladie.

Les trois auteurs n'avaient alors cependant pas publié leurs indicateurs de résultats, ni les protocoles cliniques des hôpitaux impliqués, ni les modèles de groupes de contrôle (y avait-il un ou plusieurs antiviraux associés, ou d'autres sels de chloroquine (sulfate par exemple) et/ou de l'hydroxychloroquine, un placebo, etc. ; ce bénéfice dépendait-il de la classe d'âge, de la présentation clinique, du stade de la maladie ou de la présence/absence de co-infections, etc. ?).

“ En février 2020, selon des experts virologues et pharmacologues de Wuhan (dans *Cell Research*), la chloroquine et le remdésivir sont *in vitro* (en culture de cellule) individuellement « très efficaces » pour inhiber la réplication du coronavirus (alors que cinq autres médicaments testés ne l'ont pas été).

La chloroquinine a inhibé le développement du SARS-CoV-2 *in vitro*, mais sur une culture cellulaire de cellules Vero (une lignée de cellules cancéreuses, qui ne sont pas semblables aux cellules cibles du virus dans l'organisme). La chloroquinine élèverait le pH des lysosomes des cellules ciblées par le virus, ce qui interférerait avec les tentatives du virus d'acidifier ces lysosomes ; or cette acidification semble nécessaire à la formation des autophagosomes (que les cellules utilisent pour se suicider ou s'auto-digérer en cas de stress cellulaire grave ; mécanisme que le virus utilise pour entrer et sortir de la cellule qu'il infecte).

“ Le 20 février, des autorités scientifiques et sanitaires du Guandong ont déclaré que la chloroquinine « améliore le taux de réussite du traitement et raccourcit la durée de l'hospitalisation » ; elles la recommandent pour les cas légers, modérés ou graves de Covid-19 avec pneumonie.

“ Mais mi-mars 2020, l'essai clinique chinois n'a pas livré ses données, empêchant un examen par les pairs de ses résultats et une évaluation indépendante des avantages/inconvénients du traitement.

En Chine, un essai clinique randomisée basée sur l'utilisation d'hydroxychloroquine à l'université Fudan est publiée en février. Elle présente un protocole de test thérapeutique en comparant 15 patients traités (400 mg/j d'hydroxychloroquine en complément d'un traitement standard) avec 15 patients ayant reçu uniquement le traitement standard, le groupe placebo. L'étude évaluait, entre autre, l'évolution de la charge virale (prélèvement au niveau de la gorge) au bout de sept jours. Treize patients parmi les quinze traités à l'hydroxychloroquine étaient négatifs à la fin de l'étude, contre quatorze dans le groupe placebo. De plus, un des patients traités à l'hydroxychloroquine a vu son état s'aggraver. L'étude conclut à l'absence d'effet identifié de l'administration d'hydroxychloroquine en complément. Durant un interview avec un journaliste, l'un des auteurs évoquera la possibilité que le traitement à base d'hydroxychloroquine puisse aggraver l'évolution de la maladie, cette hypothèse nécessitant de plus amples recherches.

“ À ce moment en France, des virologues, spécialistes des virus émergents à l'IRD/INSERM tels que Franck Touret et Xavier de Lamballerie, exhortent leurs collègues chinois à publier dès que possible (après relecture par des pairs) ces résultats avec le plus de précision possible pour, le cas échéant, pouvoir améliorer les protocoles de soins. Ils invitent aussi à analyser ces résultats en tenant compte de l'« effet potentiellement néfaste du médicament observé lors de précédentes tentatives de traitement de maladies virales aiguës ».

“ Un essai très médiatisé, conduit à Marseille par Didier Raoult, n'a été réalisé que sur un petit nombre de malades (26) et comporte 23 % de patients perdus de vue (6). Selon le P<sup>r</sup> Raoult, l'hydrochloroquine semble la plus efficace quand elle est prise tôt (comme le Tamiflu dans le cas de la grippe) ou associée à l'azithromycine pour éviter les risques de surinfection. La mesure de son efficacité, si prescrite après la déclaration de la pneumonie, n'est pas encore clairement établie. De plus, aux doses prescrites, ce médicament peut avoir des effets secondaires problématiques, faisant qu'il n'avait pas jusqu'ici été utilisé en pratique clinique contre des virus.

“ En France, un essai clinique d'utilisation d'hydroxychloroquine conduit en mars à l'Assistance publique des Hôpitaux de Marseille par l'équipe du professeur Didier Raoult, a donné des résultats annoncés par le P<sup>r</sup> Raoult comme prometteurs, surtout pour l'association azithromycine-hydroxychloroquine, « significativement plus efficace pour l'élimination du virus ». Cette étude, non randomisée, a porté sur un petit nombre (vingt) de malades âgées de plus de douze ans, sans allergie ni contre-indication connues pour la chloroquine. Ses premiers résultats (de court terme) ont été médiatisés d'abord comme étant prometteurs avant que plusieurs critiques sur la méthodologie ne se fassent entendre : les données analysées par les chercheurs excluant toutefois celles concernant, dans l'un des groupe traité, un patient décédé et cinq autres sortis de la cohorte pour cause de passage en soins intensifs, rejet du traitement ou autres raisons. De manière générale, l'exploitabilité de ces données a été fortement contestée, tant par des chercheurs<sup>129,130</sup> que par les journalistes spécialisés<sup>121,124</sup>.

“ Le 19 mars 2020, Donald Trump annonce qu'il a « approuvé » le recours à la chloroquine qui a d'après lui « montré des résultats préliminaires très encourageants » pour lutter contre le Covid-19<sup>131</sup>; il est immédiatement contredit par la Food and Drug Administration, qui promet néanmoins de lancer « un essai clinique étendu »<sup>132,133</sup>. La molécule, après avoir été initialement écartée<sup>134</sup>, est ajoutée par l'OMS dans les recherches prioritaires contre le nouveau coronavirus, et un essai randomisé débute dans plusieurs centres français<sup>122</sup>. Le 23 mars 2020, un habitant de l'Arizona décède après avoir ingéré du phosphate de chloroquine ainsi que sa femme (en état critique). Ils avaient absorbé une trop forte dose de ce produit, utilisé pour nettoyer les aquariums, après avoir entendu le président américain vanter les vertus de la chloroquine<sup>135,136</sup>. Le Nigeria déplore plusieurs cas d'intoxication à la chloroquine

à la suite d'une médication non encadrée<sup>137</sup>. Le 24 mars 2020, le ministère de la Santé, le Collège des médecins et l'Ordre des pharmaciens du Québec déplorent l'émission d'ordonnances de chloroquine ou d'hydroxychloroquine contre la Covid-19 et les jugent inappropriées et non indiquées, à la lumière de l'état de la situation au Québec et des données scientifiques actuellement disponibles. En France, le gouvernement autorise ce traitement pour les cas graves

### **Le professeur Didier RAOULT et la chloroquine**

**Dans son nouveau bulletin d'information, publié ce mardi 31 mars, le professeur Didier Raoult a fait un point sur l'utilisation de la chloroquine auprès de ses patients atteints de Covid-19.**

***COVID-19 : LA CHLOROQUINE DOIT ÊTRE DONNÉE AU DÉBUT DE LA MALADIE POUR ÊTRE EFFICACE, SELON LE PR RAOULT***



Par CNEWS -

Mis à jour le 31/03/2020 à 14:58 Publié le 31/03/2020 à 14:57

***Le professeur Raoult fait un point sur son traitement à la chloroquine.[Capture d'écran Youtube / IHU Méditerranée-Infection]***

***l'infectiologue marseillais rappelle avoir testé 50.000 personnes et de détecter 2.400 personnes infectées. Il affirme ainsi avoir le recul nécessaire concernant environ 1.000 patients à qui a été proposé son fameux traitement associant l'hydroxychloroquine à l'azithromycine (un antibiotique).***

***Sur ce millier de personnes, Raoult déclare déplorer, après trois jours de traitement, un seul décès : un homme âgé de 84 ans. Des résultats provisoires qui le rende, lui et son équipe, «très satisfaits».***

*Mais le professeur a indiqué que son traitement ne convient pas tous les patients. L'hydroxychloroquine a un «succès important» sur «les gens modérément malades, diagnostiqués au début», assure-t-il. En revanche, «au moment où les gens sont en réanimation, quand ils ont des syndromes de détresse respiratoire, quand on est obligé de les intuber», le traitement n'est plus efficace.*

*Didier Raoult a également tenu à rappeler l'importance de ne pas prendre de chloroquine en automédication. «Il ne faut pas improviser, il faut faire attention», a-t-il rappelé.*

### Références bibliographiques

Andersson, Lennart, 1998. A Revision of the Genus *Cinchona* (Rubiaceae - Cinchoneae), *Memoirs of the New York Botanical Garden*, 80.

Wichtl Max, Anton Robert. Plantes thérapeutiques : Tradition, pratique officinale, science et thérapeutique. Ed. Tec & Doc. Cachan. 1999. p. 121

The Canadian hydroxychloroquine study group. A randomized study of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1991;324:150-4.

Costedoat-Chalumeau N, Dunogué B, Morel N, Le Guern V, Guettrot-Imbert G. Hydroxychloroquine: a multifaceted treatment in lupus. *Presse Med* 2014;43:e167-80.

Rainsford KD, Parke AL, Clifford-Rashotte, M, Kean WF. Therapy and pharmacological properties of hydroxychloroquine and chloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and related diseases. *Inflammopharmacol* 2015;23:231-69.

Costedoat-Chalumeau N, Galicier L, Aumaitre O, et al. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus: results of a French multicentre controlled trial (PLUS study). *Arthritis Rheum* 2013;72:1786-92.

Plantone D, Koudriavtseva T. Current and future use of chloroquine and hydroxychloroquine in infectious, immune, neoplastic, and neurological diseases: a mini-review. *Clin Drug Invest*

2018;38:653-71.

Gottenberg JE, Ravaud P, Puechal X, et al. Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjögren's syndrome: the JOQUER randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:249-58.

Yusuf IH, Luqmani R, Downes SM. Hydroxychloroquine retinopathy. *Eye* 2017;31:828-45.

Marmor M, Kellner U, Lai TYY, Melles R, Mieler WF. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 revision). *Ophthalmology* 2016;123:1386-94.

Bonne lecture et Bon confinement.

Pr. BORDJIBA