

# ASKLÉPIOS

*Revue de l'association des amis du musée du service de santé des armées au Val-de-Grâce*



Directeur de publication : Olivier Farret – Rédacteur en chef : François Eulry

Imprimeur : Commissariat des armées – IR – PG Paris (ministère des armées) Paris - Prix : 5 euros

Dépôt légal : février 2022 – ISSN : 2677-5174

**HORS SÉRIE**

**1820 - 1880 - 2020**

## **Quinine et Paludisme**

**1820 isolement de la quinine par Pierre Joseph Pelletier et Joseph Bienaimé Caventou**

**1880 découverte de l'hématozoaire du paludisme par Alphonse Laveran**



**Pierre Joseph Pelletier**  
(1788 – 1842)

© Faculté de Pharmacie de Paris



**Joseph Bienaimé Caventou**  
(1795 – 1877)

© Faculté de Pharmacie de Paris



**Alphonse Laveran**  
(1845 – 1922)

© Eugène Pirou, Musée du SSA

**École du Val-de-Grâce**

**30 septembre 2021**

AAMSSA – 1 place Alphonse Laveran.75005 Paris. Tél. : 01 40 51 47 71  
[www.aamssa.fr](http://www.aamssa.fr)

Courriel : [aamssa@gmail.com](mailto:aamssa@gmail.com)

L'AN 1820 LES  
PHARMACIENS  
PELLETIER  
ET  
CAVENTOU  
FIRENT  
LA DÉCOUVERTE  
DE LA QUINININE



PAR LEUR PRÉCIEUSE DÉCOUVERTE  
PAR LEUR DÉSINTERESSEMENT  
ILS ONT MÉRITÉ LE TITRE  
DE BIENFAITEURS DE L'HUMANITÉ

*Monument-fontaine à Pelletier et Caventou Paris - Boulevard Saint Michel*  
© photo Jean-Dominique Caron



*Microscope monoculaire d'Alphonse Laveran - Bois et laiton*  
© musée du Service de santé des armées

**Médecin général Guillaume Pelée de Saint Maurice**, *Directeur de l'École du Val-de-Grâce*  
*Professeur agrégé du Val-de-Grâce*

**Professeur Louis Beaudeau**, *Doyen de la Faculté de pharmacie de Paris, Vice-président de l'Académie nationale de pharmacie*

**Médecin général Éric Valade**, *Chef de la division santé de défense, direction centrale du Service de santé des armées, Professeur agrégé du Val-de-Grâce*

**Professeur Patrick Couvreur**, *Président honoraire de l'Académie nationale de pharmacie, Membre de l'Académie des sciences*

**Pharmacien général Gilles Créhange**, *Inspecteur technique des services pharmaceutiques des armées*

**Professeur Sylvie Michel**, *Responsable scientifique du musée François Tillequin - collection de matière médicale, Membre de l'Académie nationale de pharmacie*

**Professeur Olivier Lafont**, *Membre de l'Académie nationale de pharmacie*

**Monsieur Bruno Bonnemain**, *Membre de l'Académie nationale de pharmacie*

**Pharmacien chef des services Christophe Renard**, *Direction de la formation, de la recherche et de l'innovation du Service de santé des armées, Professeur agrégé du Val-de-Grâce*

**Pharmacien général inspecteur (2s) Pascal Burnat**, *Membre de l'Académie nationale de pharmacie, Professeur agrégé du Val-de-Grâce*

**Professeur François Chast**, *Président honoraire de l'Académie nationale de pharmacie*

**Madame Michèle Périssère**, *Conservateur en chef du patrimoine, responsable du musée du Service de santé des armées*

**Médecin général des armées (2s) Michel Meyran**, *Ancien directeur central du Service de santé des armées, Professeur agrégé du Val-de-Grâce*

**Médecin en chef (er) Jean Valmary**, *Vice-président de l'Association amicale santé navale et d'outre-mer (section Ile de France)*

**Médecin général inspecteur (2s) Marc Morillon**, *Professeur agrégé du Val-de-Grâce*

**Médecin général inspecteur (2s) Yves Buisson**, *Membre de l'Académie nationale de médecine, Professeur agrégé du Val-de-Grâce*

**Médecin en chef Vincent Pommier de Santi**, *Centre d'épidémiologie et de santé publique des armées (CESPA)*

**Médecin en chef Franck de Laval**, *Centre d'épidémiologie et de santé publique des armées (CESPA)*

**Pharmacien en chef Bruno Pradines**, *Institut de recherche biomédicale des armées (IRBA)*

**Médecin en chef Marie Mura**, *Institut de recherche biomédicale des armées (IRBA)*

**Médecin général inspecteur (2s) Olivier Farret**, *Président de l'Association des amis du musée du Service de santé des armées*

## PROGRAMME

9h00 - Allocutions des Autorités

Médecin général Guillaume Pelée de Saint Maurice, Professeur Louis Beaudeau, Médecin général Éric Valade

### Session “Quinine”

*Présidents de séance : Pr. Patrick Couvreur et PG Gilles Créhange*

*Modérateur : Pr. Sylvie Michel*

- 09h30 - **L'écorce du Pérou à la conquête de l'Europe** Professeur Olivier Lafont *page 5*
- 10h00 - **Joseph Pelletier et Joseph Caventou : deux passionnés de chimie végétale** *page 8*  
Monsieur Bruno Bonnemain
- 10h50 - **L'isolement de la quinine par Pelletier et Caventou** Professeur Olivier Lafont *page 11*
- 11h15 - **Historique de l'utilisation du quinquina et de la quinine dans les armées** *page 13*  
PCS Christophe Renard - PGI (2s) Pascal Burnat
- 11h45 - **Histoire des premiers pas de la recherche des médicaments antipaludéens de synthèse. De la quinine à l'hydroxychloroquine 1915 - 1955** Professeur François Chast *page 16*
- 12h15 - **Présentation des expositions : « Paludisme - L'engagement du SSA » et « Alphonse Laveran - Portrait d'un Prix Nobel »** Madame Michèle Périssère

### Session “Paludisme”

*Présidents de séance : MGA (2s) Michel Meyran et Pr. Jean-Louis Beaudeau*

*Modérateur : MC (er) Jean Valmary*

- 14h15 - **Paludisme et campagnes militaires** MGI (2s) Marc Morillon *page 20*
- 14h45 - **Alphonse Laveran et Ronald Ross. Deux médecins militaires lauréats du Prix Nobel** *page 23*  
MGI (2s) Marc Morillon
- 15h15 - **Épidémiologie du paludisme en France et dans le monde** Professeur Yves Buisson *page 26*
- 15h45 - **Épidémiologie du paludisme dans les armées** MC Vincent Pommier de Santi et MC Franck de Laval *page 29*
- 16h35 - **État actuel de la recherche sur le paludisme** PC Bruno Pradines *page 32*
- 17h05 - **Vaccination contre le paludisme : vers un nouvel horizon** MC Marie Mura *page 36*
- 17h35 - **Conclusions** MGI (2s) Olivier Farret *page 40*



## Avant-propos

Du monument dédié à Pelletier et Caventou, situé boulevard Saint-Michel, à la place Alphonse Laveran face au Val-de-Grâce, il n'y a que quelques centaines de mètres vite franchis. Les noms de ces trois bienfaiteurs de l'humanité ont raisonné durant cette journée consacrée au paludisme qui est un problème majeur de santé publique dans le monde. Selon l'OMS, cette maladie a touché 229 millions de personnes dans le monde en 2019, dont 94% en Afrique tropicale. Le paludisme a été responsable de 409 000 décès.

Placé sous le haut patronage du directeur central du Service de santé des armées, ce colloque a été organisé par l'Association des amis du musée du Service de santé des armées en partenariat avec la Société d'histoire de la pharmacie de Paris, avec la participation du musée du Service de santé des armées et de la Société des amis du musée François Tillequin. Bénéficiant du soutien de l'Association amicale santé navale et d'outre-mer (ASNOM) et de la Société amicale des anciens élèves des écoles du Service de santé des armées et de l'École du Val-de-Grâce (SEVG), ce colloque s'est tenu le 30 septembre 2021 dans le cadre prestigieux de l'amphithéâtre Rouvillois de l'École du Val-de-Grâce.

Ce thème particulièrement « mobilisateur » a réuni, malgré les restrictions sanitaires liées à la Covid-19, un public nombreux et très intéressé. En miroir de ce colloque, étaient présentées au musée du Service de santé des armées, deux expositions : « Alphonse Laveran – Portrait d'un Prix Nobel » et « Paludisme – l'engagement du Service de santé des armées ».

Olivier Farret

## L'écorce du Pérou à la conquête de l'Europe

Le quinquina a porté de nombreux noms, parfois pittoresques, lorsque cette drogue américaine a fait son apparition, au XVII<sup>e</sup> siècle, sur le continent européen. Le plus couramment utilisé, « écorce du Pérou », s'explique aisément par son origine géographique. Le terme de « poudre de la comtesse » fait, quant à lui, allusion à une légende répandue par un médecin génois, Sébastien Bado, au terme de laquelle, l'épouse

du Vice-Roi du Pérou, la comtesse del Chinchon, aurait été sauvée *in extremis* de la mort par une poudre utilisée par les Indiens contre les fièvres. Rentrée en Espagne, cette charitable dame aurait fait bénéficier ses compatriotes des bienfaits de cette précieuse drogue.

Même si cette belle histoire ne semble pas reposer sur des bases réelles, puisque la comtesse était morte avant le retour de son époux en Espagne, le célèbre naturaliste Linné y fit référence lorsqu'il créa pour les quinquinas, le genre botanique *Cinchona* qui a depuis été consacré par l'usage.



Figure 1 : Suron de peau servant au transport du quinquina (Musée François Tillequin de matière médicale) Photo Olivier Lafont

La dénomination de « poudre des Jésuites » paraît beaucoup plus justifiée, compte tenu du rôle essentiel joué par les représentants de cet Ordre religieux dans l'introduction du quinquina en Europe. C'est notamment l'un d'entre eux, le Cardinal espagnol Juan de Lugo, qui se trouva à la base de l'introduction de cette nouvelle drogue à Rome, laquelle fut tout naturellement qualifiée dès-lors de « poudre du Cardinal ». D'autres dénominations, comme

« poudre du diable » ou « remède anglais » apparaîtront en fonction des circonstances. Quant à la graphie « Kina kina », assez fréquente dans la littérature scientifique du temps, c'est une transcription phonétique du langage quichua.

Provenant d'une colonie espagnole et promu par les Jésuites, le quinquina fut, sans trop de difficultés, adopté en Espagne, sous le nom d'« écorce des fièvres », mais la pénétration de cette drogue nouvelle, inconnue de Galien, se révéla, en dépit de sa remarquable efficacité, plus malaisée dans le reste du continent.

En Italie, où il résidait, le cardinal de Lugo reçut l'aide de Pietro Paolo Puccerini, l'apothicaire du *Collegio Romano*, institution dépendant de la Compagnie de Jésus, qui rédigea en 1649 la *Schedula Romana*, décrivant le mode d'emploi du quinquina, ce qui fit beaucoup pour sa diffusion.

De l'Italie, le quinquina gagna le reste de l'Europe. Les difficultés furent particulièrement grandes dans les territoires acquis à la Réforme, où le rôle des Jésuites dans la commercialisation de cette nouvelle drogue la rendait suspecte.

Dans tous les pays d'Europe, la raison principale du rejet du quinquina résidait dans le fait que son activité fébrifuge remarquable ne pouvait être justifiée dans le cadre de la théorie hippocratique-galénique des humeurs. En effet, le quinquina était classé parmi les drogues chaudes et sèches et les fièvres étaient à l'évidence également chaudes et sèches. En fonction du principe de Galien « C'est par les contraires que l'on soigne les contraires », c'était un médicament froid et humide qu'il aurait fallu utiliser pour les soigner. Le quinquina ne pouvait donc qu'aggraver la maladie et en aucune façon, la soigner.

C'est la thèse que défendait, par exemple, la Faculté de médecine de Paris, notamment par la voix de son redoutable doyen, Guy Patin : « cette poudre de Kina-Kina n'a par deçà aucun crédit, les foux y ont couru, parce qu'on la vendoit bien cher : mais l'effet ayant manqué, on s'en moque aujourd'hui » (lettre du 30 décembre 1653). Le quinquina aurait néanmoins pu être considéré comme utile si, au moins, il avait eu la propriété de purger les humeurs, mais ce n'était même pas le cas : « cette poudre est chaude et ne purge en aucune façon ». La conclusion s'imposait, il fallait le rejeter.

Les luttes entre partisans et opposants au quinquina donnèrent lieu à la publication de nombreux ouvrages contradictoires et à des joutes verbales animées dans l'ensemble de l'Europe.

En France, la polémique se déroula sur un fond de rivalité entre la Faculté de médecine de Paris, inconditionnellement fidèle à Galien et celle de Montpellier, plus ouverte aux nouveautés.

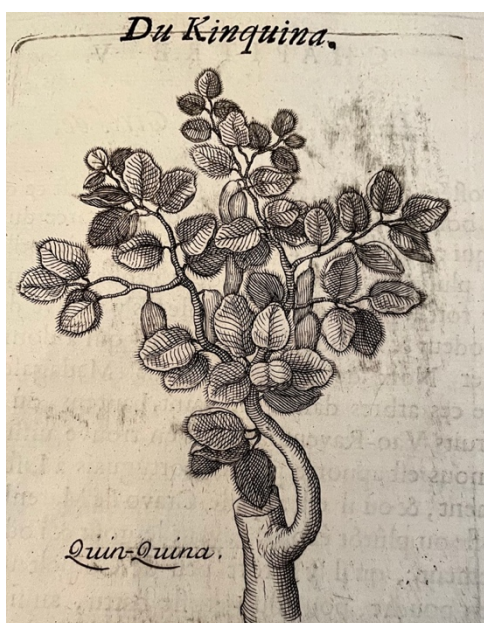
Alors que durant le protectorat d'Olivier Cromwell, on qualifiait en Angleterre le quinquina de drogue papiste ou de « poudre du diable », et qu'il n'était pas question de l'utiliser, c'est curieusement de ce pays que cette substance américaine, dissimulée sous le nom énigmatique de « remède anglais », gagna la France, en dépit de l'opposition farouche de la faculté.

Dans le Sud de l'Angleterre, vers 1660, régnaient de redoutables fièvres palustres et un empirique, du nom de Robert Talbor (1642-1681) obtenait des guérisons spectaculaires, à l'aide d'un mystérieux remède dont il gardait prudemment la composition secrète. Il fut appelé à la Cour d'Angleterre, auprès du roi Charles II, dont il ne tarda pas à devenir le médecin, bien qu'il n'eût pas le moindre diplôme. Ses succès furent tels, qu'il fut anobli et devint le chevalier Talbor. Sa réputation franchit les frontières et il fut appelé en France, où son remède secret fit merveille à la Cour et même dans la famille royale. Le Grand Dauphin, fils et héritier de Louis XIV, se trouvait, en 1679, gravement atteint de fièvres et le Roi fit appel aux services de l'Anglais. La spirituelle marquise de Sévigné ne manqua pas de narrer cet épisode à sa fille, la comtesse de Grignan : « L'Anglais a promis au Roi sur sa tête, et si positivement, de guérir Monseigneur dans quatre jours, et de la fièvre, et du dévoiement, que s'il n'y réussit, je crois qu'on le jettera par les fenêtres. » Le Dauphin guérit heureusement et Louis XIV acheta fort cher le secret de Talbor, qu'il rendit public après le décès de ce dernier.

En fait ce mystérieux « remède anglais » consistait en un complexe protocole de cure à base d'infusion, de teinture et d'opiat de quinquina. Le Roi fit publier un ouvrage par Nicolas de Blégny, dès 1682 : « *Le Remède Anglois pour la guérison des fièvres* » qui fut aussitôt traduit en anglais. Il fallut bien, en dépit de la théorie, reconnaître les qualités thérapeutiques du quinquina.

C'est ainsi que le médecin anglais Thomas Sydenham émit une opinion très favorable dans sa *Lettre à Robert Brady sur les maladies épidémiques depuis 1675 à 1680*, traduite en français dans la *Médecine Pratique de Sydenham* (1784) : « Quant à moi, faisant de sérieuses réflexions sur la vertu extraordinaire de ce remède, je me persuadai qu'il n'y en avoit point d'aussi bon contre les fièvres intermittentes, pourvu qu'on l'employât avec les soins & les précautions convenables. »

Le quinquina fut alors reconnu comme un fébrifuge efficace. Il demeurait pourtant une difficulté de taille : on ne pouvait toujours pas expliquer son action dans le cadre de la théorie des humeurs ! La faculté de Médecine de Paris n'était toujours pas convaincue.



**Représentation gravée du quinquina tirée de l'*Histoire Générale des Drogues* de Pierre Pomet (1694)**  
(Photo Olivier Lafont)

Louis XIV, sur les conseils de Fagon, fit acheter du quinquina à Cadix et le fit distribuer aux hôpitaux. On assista alors à un grand engouement pour le quinquina. Le poète Jean de La Fontaine écrivit un poème à la gloire du quinquina (1682). Cette drogue américaine, après ses débuts difficiles, fit officiellement son entrée dans les pharmacopées et les ouvrages scientifiques. C'est ainsi que Nicolas Lémery put écrire dans son célèbre *Cours de Chymie* :

« C'est le plus assuré remède qu'on ait trouvé jusqu'icy pour suspendre le ferment des fièvres intermittentes ».

Le quinquina pénétra même dans les ouvrages charitables et de vulgarisation. Dès 1678, les *Secrets touchant la Médecine* donnaient ainsi une méthode pour préparer un vin de quinquina et précisaient la « maniere de prendre le quinquina ». En 1693, la septième édition du *Medecin des Pauvres* de Dubé fut « augmentée de quelques Traitez & particulièrement du Quinquina... »

Les apothicaires militaires ne restèrent pas en dehors de ce mouvement. Le Sieur Maillard, apothicaire-major de l'Hôpital de l'Armée des Flandres, lorsqu'il rapporta, à l'issue de la campagne, les drogues qui lui restaient, remit « trois livres et demie de quinquina en poudre » à l'administration.

On ignorait cependant toujours quelle était la plante qui se trouvait à l'origine de la drogue. On savait que c'était un arbre originaire du Pérou et que l'écorce en arrivait dans des récipients, les « surons », constitués de la peau d'un bovidé, grossièrement cousue, qui avaient été confectionnés sur place, par les récolteurs, mais c'était tout. Personne, appartenant au monde scientifique, n'avait observé l'arbre d'origine et nul ne l'avait décrit.

Il fallut attendre 1735 et l'expédition scientifique de Charles Marie de La Condamine (1701-1774) pour avoir enfin des éclaircissements. Le but officiel de l'expédition était tout autre, puisqu'il s'agissait de la mesure d'un arc du méridien terrestre, mais le naturaliste Joseph de Jussieu avait bien l'intention d'étudier la flore du Pérou et de découvrir l'arbre du quinquina. Il parvint à ses fins, mais ce fut pourtant La Condamine, qui, le premier, en publia la description botanique, dans un article dans *l'Histoire de l'Académie Royale des Sciences* en 1738. À la suite de cette publication, le grand nomenclaturiste, Carl von Linné, créa, en 1742, le genre *Cinchona* pour les quinquinas. Quant à la découverte du principe actif par Pelletier et Caventou, la quinine, elle n'eut lieu qu'en 1820.

Cette imprécision scientifique n'empêcha pas le quinquina d'être largement utilisé, avec succès, durant tout le XVIII<sup>e</sup> siècle et de changer le sort de nombreux paludéens.

Olivier LAFONT

#### Références

- Sydenham, *Médecine pratique*, Théophile Barrois, 1784, Paris.
- Lemery, Nicolas, *Cours de Chymie*, Estienne Michallet, 1687, Paris.



## Joseph Pelletier et Joseph Caventou : deux passionnés de chimie végétale

Le colloque « *Quinine et Paludisme* » de 2021 est l'occasion de rappeler une nouvelle fois la vie et les découvertes de ces deux pharmaciens d'officine qui deviendront tous les deux professeurs à l'École de Pharmacie de Paris. Les éloges ne manquent pas depuis 1820 sous la signature d'auteurs prestigieux : Maurice Javillier, Maurice-Marie Janot, Guillaume Valette, Georges Dillemann et Paule Fougère pour ne citer que les plus récents. Et c'est bien normal si l'on considère la révolution que fut la découverte progressive des alcaloïdes à laquelle Pelletier et Caventou ont largement contribué, faisant figure de pionniers. Nous allons donc examiner rapidement la vie de ces deux pharmaciens.

Tout d'abord, **Pierre-Joseph Pelletier** descendait d'une longue lignée d'apothicaires de Bayonne et était le fils de Bertrand Pelletier, pharmacien militaire, membre de l'Académie des sciences et professeur de chimie à l'École Polytechnique, auteur de nombreux travaux de chimie. Il décède prématurément à l'âge de 36 ans, le 21 juillet 1797, d'une maladie pulmonaire probablement la tuberculose. Joseph Pelletier, son fils, est né à Paris, le 22 mars 1788. Il a commencé à exercer la pharmacie chez sa mère, la veuve Pelletier, dès 1800, c'est-à-dire à l'âge de 12 ans. En 1805, il est l'un des premiers élèves à l'École de pharmacie de Paris, rue de l'Arbalète, et reçoit, dès la première année, le premier prix de chimie, et en 1906, les premiers prix de botanique et d'histoire naturelle. Dès 22 ans, il est reçu pharmacien et il réalise des travaux scientifiques avec sa thèse sur les gommés-résines. Il poursuit ensuite des travaux sur le curcuma, la gomme d'olivier, les colorants. En 1817, il entreprend avec Magendie des recherches sur l'ipécaouanha et montre que l'émétine est un alcali végétal.

C'est cette même année 1817 qu'il fait la connaissance de **Joseph Bienaimé Caventou**, probablement à l'initiative de ce dernier qui s'intéresse comme lui à la chimie dans le monde végétal. Joseph Caventou est né le 30 juin 1795. Sa famille était originaire du Poitou et son père était entré dans l'armée en 1792 comme pharmacien militaire où il restera jusqu'en 1795. Pharmacien de l'hôpital civil de Saint-Omer, ces travaux lui valurent de devenir correspondant de l'Académie de médecine. Joseph Caventou décide de devenir pharmacien à son tour et pars à Paris pour sa formation. En 1815, il réussit l'internat mais comme deux autres candidats, il n'a pas l'âge requis. Le concours est annulé. C'est le moment du retour de Napoléon pour les cent jours et Caventou s'engage comme pharmacien militaire jusqu'à la défaite de Waterloo. Rentré à Paris sans argent, il repasse l'internat quelques mois plus tard et il est nommé à l'hôpital Saint-Antoine dans le service de M. Kapeler, médecin en chef de l'hôpital. Cela lui donnait également l'accès à un laboratoire dont il va profiter pour ses travaux de chimie. C'est donc à cette période, en 1817, qu'il entre en contact avec Pelletier et qu'ils vont entreprendre ensemble leurs travaux sur les alcaloïdes végétaux. Pelletier avait alors 29 ans et Caventou 22.

Aux mémoires sur la chlorophylle et sur la cochenille, signés Pelletier et Caventou, font suite une série de notes au Journal de pharmacie et aux Annales de chimie et un mémoire sur « un nouvel alcali végétal trouvé dans la fève de Saint-Ignace, la noix vomique... » qui sera la Vauqueline, rebaptisée Strychnine par l'Académie. Il pose les bases de leurs découvertes ultérieures en indiquant que « les végétaux doivent leurs propriétés médicales aux matériaux immédiats qui les constituent ; les végétaux d'une même famille contiennent le plus souvent les mêmes matériaux ou principes immédiats ; la propriété médicale caractéristique dans chaque végétal est principalement due à l'un de ces corps ; l'intensité de cette propriété est proportionnelle à la quantité du principe qui la détermine et, si ce principe vient à manquer dans une espèce, la propriété médicale caractéristique de la famille



Timbre Pelletier et Caventou, 1970. Photo B. Bonnemain



manque avec lui». En 1819, Pelletier et Caventou communiquent sur la découverte de la brucine, puis de la vératrine, puis finalement, en 1820, sur la cinchonine et la quinine extraites des quinquinas. Quelques années plus tard, en 1827, ils obtiendront le prix Montyon de l'Académie des sciences pour cette découverte.

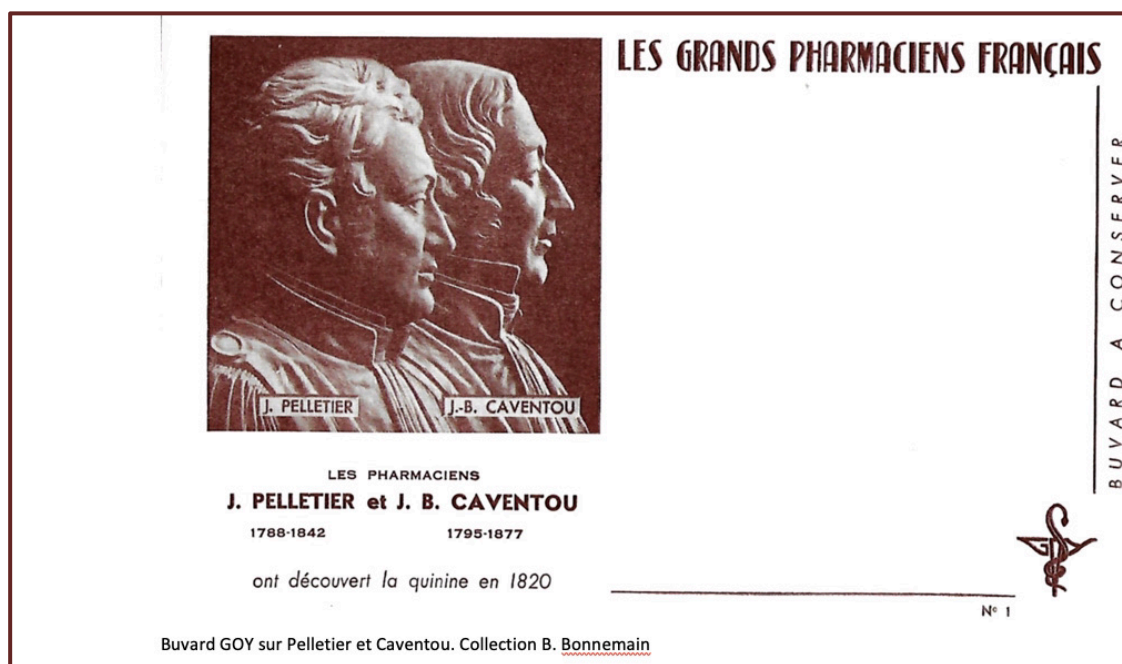
### Que vont devenir Pelletier et Caventou après 1820 ?

**Pelletier** tout d'abord poursuit son travail et découvre d'autres alcaloïdes de l'opium : la narcéine et la méconine, et extrait la picrotoxine de la *coque du Levant*. Mais surtout, la **quinine** est d'abord préparée dans son officine de la rue Jacob. Dès 1821, la fièvre jaune décimant Barcelone, Joseph Pelletier mit gratuitement à la disposition des autorités une certaine quantité

faut y ajouter 30 à 40 000 onces fabriquées par Robiquet (au total environ 3 tonnes de quinine)<sup>1</sup>. Par la suite, en 1836, Pelletier crée la Société Pelletier, Delondre et Levaillant sous le nom de « Marque des trois cachets » devait acquérir une renommée durable.

Par ailleurs, Pelletier poursuit une carrière universitaire.

Professeur-adjoint d'histoire naturelle en 1814, il est nommé titulaire de la chaire en 1825 et devient Directeur-adjoint de l'École de pharmacie en 1832. Il est également membre de la Société de pharmacie de Paris dès 1811 et en devient président en 1827. Il est membre de l'Académie de médecine lors de sa fondation en 1820 et élu à l'Académie des sciences en 1840. Il meurt deux ans plus tard, le 24 juillet 1842, à l'âge de 54 ans.



de sel de quinine. Pour faire face à la demande croissante, Pelletier s'associe à Jean-Baptiste Berthemot en 1834 pour créer la première usine de fabrication en région parisienne, dans une dépendance de l'habitation royale de La Planchette. Le procédé étant public, de par la volonté des inventeurs, d'autres usines se créent comme celle de Levaillant à Ménilmontant qui produit, en comptant la production de Pelletier, environ 60 000 onces de sulfate de quinine à partir de 160 tonnes d'écorce de quinquina. Il

**Caventou**, de son côté, se marie en 1821 et achète une officine rue Gaillon qui va prospérer et il est élu la même année à l'Académie de médecine. Cela ne le détourne pas de ses recherches scientifiques. Il poursuit, seul ou avec des collaborateurs dont Pelletier, la publication de découvertes sur le narcisse des prés, l'ellébore blanc, le colchique et beaucoup d'autres. L'importance de ces travaux aboutirent à sa nomination, en 1826, comme professeur adjoint de chimie organique, puis

<sup>1</sup> Il faut noter également très rapidement la création d'usine de fabrication à l'étranger, celle de Howard en

Angleterre, celle de Boehringer à Mannheim (Allemagne) et celle de Farr et Kunzi aux Etats-Unis (dès 1823

professeur titulaire de l'École de pharmacie de Paris où il devint le 19 octobre 1834, le premier titulaire de la chaire de toxicologie. Deux nouveaux cours sont en effet établis à Paris à cette date-là : celui de toxicologie et celui de physique élémentaire. Seule l'École de pharmacie de Paris en bénéficiera, ce qui s'explique sans doute par la prééminence de celle-ci en nombre d'élèves. Sur les 1875 réceptions effectuées par les trois écoles entre 1803 et 1833, 1372 (soit près des trois-quarts) l'ont été à l'école de Paris. Le cours de toxicologie de l'École de Paris fut le seul cours universitaire dans ce domaine jusqu'à la fin des années 1960.

Caventou aura l'occasion d'intervenir sur le plan judiciaire sur ce sujet avec l'affaire Lafarge en septembre 1840. Marie Cappelle, veuve Lafarge, reconnue coupable, avec circonstances atténuantes, d'avoir empoisonné son mari à l'arsenic, était condamnée par la cour d'assises de la Corrèze, siégeant à Tulle, aux travaux forcés à perpétuité, à une heure d'exposition et aux frais du procès. Les querelles d'experts qui s'en suivirent retinrent l'attention de l'Académie des sciences et de l'Académie de médecine. Celle-ci nomma une commission composée de Husson, Adelon, Pelletier, Chevallier et Caventou. Celui-ci, rapporteur, rédigea un rapport de trente pages sur « les moyens de constater la présence d'arsenic dans les empoisonnements par ce toxique ». Modèle du genre, ce travail n'apaisa cependant ni les esprits, ni les consciences et fut l'objet d'un très long débat à l'Académie de médecine en 1841.

Caventou fit parler de lui à une autre occasion sans rapport avec la toxicologie. En 1844 est déposé à la chambre des députés et à la Chambre des pairs un projet de loi, finalement adopté le 5 juillet 1844, qui exclut les médicaments du champ de la brevetabilité. Caventou, dans un mémoire de 16 pages, s'insurge contre cette proposition de loi et considère qu'il n'y a aucune raison valable pour empêcher la brevetabilité des médicaments. Prenant l'exemple de la quinine, il montre que si Pelletier et lui-même avaient pris un brevet, ceci aurait été légitime et aurait permis aux inventeurs d'être justement rétribués. Il considère cette loi comme injuste, inutile et dangereuse. Cette prise de position de Caventou resta sans conséquence puisque la loi fut finalement votée, considérant que cette loi évitait la spéculation sur un produit

particulièrement utile, et combattait le charlatanisme.

Professeur titulaire, Caventou poursuivit sa carrière jusqu'en 1859, mais on remarque que sa production scientifique sembla se tarir après la mort prématurée de Pelletier, en 1842. En 1859, Caventou demanda sa mise à la retraite : il n'avait que 64 ans. Il mourut à Paris, le 5 mai 1877.

Enfin, il faut dire un mot du monument érigé en mémoire de Pelletier et Caventou. Il fut élevé par souscription internationale et inauguré le 7 août 1900. Le socle avait été confié à l'architecte Georges Lisch, arrière petit-neveu de Caventou, et les statues au sculpteur Édouard Lormier. Le 26 novembre 1941, sous l'occupation allemande, il était envoyé à la fonte. Après la guerre, il fut remplacé par un monument en pierre avec des médaillons en bronze des deux pharmaciens, inauguré le 2 mars 1951, au même endroit que le précédent. Le sculpteur représenta une jeune femme qui, ayant retrouvé une bonne santé, s'éveille sur le haut du monument, en sortant du voile de la maladie vaincue.

*Bruno Bonnemain*



*Hôpital d'instruction des armées Laveran  
Marseille  
(Archives HIA Laveran)*

## L'isolement de la quinine par Pelletier et Caventou

Le 11 septembre 1820, deux jeunes pharmaciens parisiens, Pierre Joseph Pelletier et Joseph Bienaimé Caventou lurent devant l'Académie royale des sciences, un mémoire intitulé : « Recherches chimiques sur les Quinquinas ».

L'idée de concentrer l'activité des drogues était loin d'être nouvelle, puisqu'elle remontait à Paracelse qui avait donné à l'antique notion aristotélicienne de « quinte-essence » un contenu plus concret ; il la définissait comme le cœur, l'âme d'une substance, qui pouvait en être extraite par une opération physique simple : la distillation. Cette idée nouvelle se trouva à l'origine de formes galéniques visant à concentrer l'activité des drogues en extrayant leur quintessence, comme les teintures ou les extraits.

Cette notion trouva son achèvement avec l'épopée de la découverte des alcaloïdes des végétaux, rendue possible par les progrès de la chimie. Pelletier et Caventou firent partie des principaux acteurs de cette aventure scientifique. En 1820, ils avaient déjà plusieurs succès à leur tableau de chasse. Ils avaient isolé la strychnine, en 1818, à partir de la Fève de Saint-Ignace et de la Noix vomique, deux espèces appartenant au genre *Strychnos*, ainsi qu'en 1819, la brucine, à partir d'une écorce, connue alors sous le nom de Fausse angusture et qui était, en fait, autre que l'écorce du vomiquier.

Les deux chimistes s'intéressèrent donc aux différentes espèces de Quinquina, en 1820.

Ils n'étaient pas les premiers à aborder l'étude chimique de cette précieuse drogue fébrifuge,

Nicolas Vauquelin, leur maître, les avait précédés dans cette voie, en 1806 et en avait isolé un acide organique nouveau, l'acide kinique (actuellement quinique). Plus récemment, le Portugais, Bernardino Antonio Gomès, avait isolé, en 1812, à partir du Quinquina gris, *Cinchona officinalis*, une substance qu'il avait nommée « Cinchonin ».

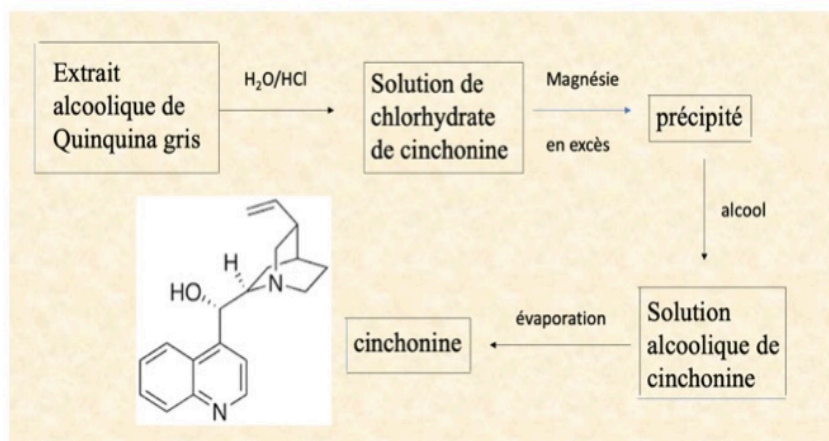


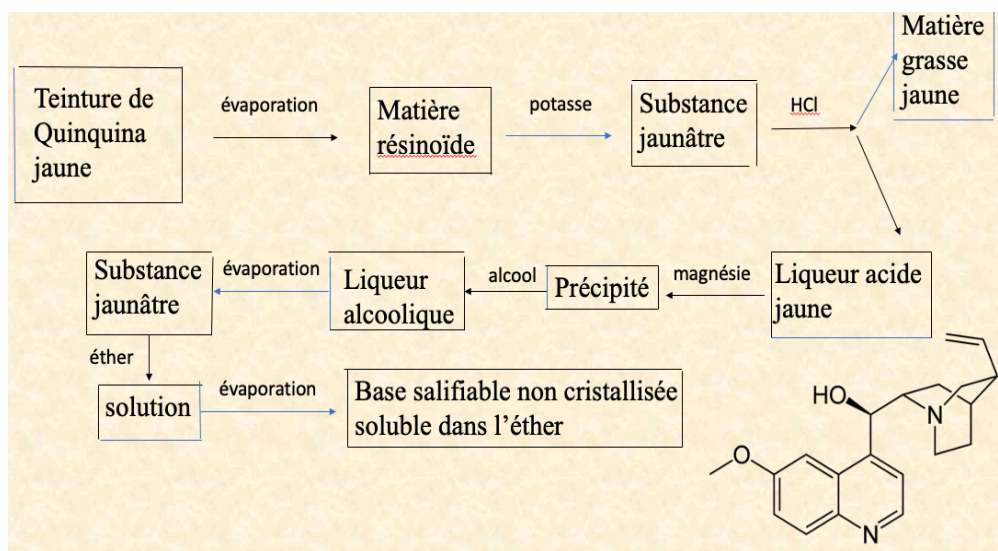
Schéma n°1

Pelletier et Caventou mirent d'abord au point une méthode améliorée d'extraction de la cinchonine à partir de l'extrait alcoolique de quinquina gris (schéma n°1) : ils démontrèrent ensuite qu'il s'agissait d'un « alcali végétal », ce que n'avait pas vu Gomès. Après avoir complété l'analyse chimique du Quinquina gris, ils se tournèrent vers le Quinquina jaune, *Cinchona cordifolia*, actuellement *C. calisaya*. La matière première choisie fut la teinture de quinquina, préalablement obtenue par l'action de l'alcool éthylique, au bain-marie, sur la poudre de quinquina jaune. L'évaporation de cette teinture conduisit à une « matière résinoïde » qu'ils traitèrent par la potasse, ce qui produisit une substance jaunâtre.

Celle-ci, sous l'action de l'acide chlorhydrique se sépara en une matière grasse jaune et une liqueur acide de même couleur renfermant, entre autres, les « alcalis végétaux » sous forme de chlorhydrates. Un passage en milieu alcalin grâce à l'adjonction de magnésie, fit précipiter les « alcalis végétaux ». Ce précipité fut alors extrait par l'alcool et la liqueur alcoolique contenant les « alcalis végétaux » fut évaporée. La substance jaunâtre obtenue fut ensuite extraite par l'éther éthylique, appelé alors éther sulfurique, puis ce dernier fut évaporé et ils obtinrent « une base salifiable non cristallisée ».

Pelletier et Caventou constatèrent que cet alcali végétal s'avérait différent de la cinchonine, puisque cette dernière se montrait insoluble dans l'éther et facilement cristallisable. Ils décidèrent de nommer cette nouvelle substance, quinine (schéma n°2, page suivante)





Le Service de santé des armées adopta très rapidement la quinine. Le corps expéditionnaire français en Espagne fut ainsi traité par la quinine dès 1823.

Le Service de santé des armées adopta très rapidement la quinine. Le corps expéditionnaire français en Espagne fut ainsi traité par la quinine dès 1823.

### Schéma n°2

Si la quinine base s'avérait très peu soluble dans l'eau, ils montrèrent que ce n'était pas le cas de ses sels. Ils préparèrent alors un grand nombre de ceux-ci, sulfate, chlorhydrate, nitrate, phosphate, arséniate, acétate, oxalate, tartrate et gallate. Le sulfate fut celui qui connut la plus grande utilisation en thérapeutique, même si le chlorhydrate fut également employé.

Les deux pharmaciens décidèrent alors de comparer la composition chimique des trois espèces de quinquinas. Les échantillons dont ils disposaient alors, provenaient du Pérou, et ils obtinrent, par kilo d'écorce, pour le quinquina gris, 2g de cinchonine, pour le quinquina jaune, 9g de quinine et pour le quinquina rouge (*Cinchona succirubra*, devenu depuis *Cinchona rubescens*), 8g de cinchonine et 17g de quinine. Ils conclurent donc à la supériorité de ce dernier. Depuis, certaines variétés de quinquina jaune cultivées à Java par les Néerlandais, se sont montrées plus riches.

À l'issue de cette étude chimique, Pelletier et Caventou s'interrogeaient encore : le principe actif du quinquina était-il la cinchonine ou la quinine ? Ils conclurent donc : « Du reste, nous espérons que quelque praticien habile, joignant la prudence à la sagacité, fera des recherches thérapeutiques sur les alcalis des quinquinas et donnera ainsi à notre travail une utilité médicale. »

Pour ce faire, ils confièrent des échantillons des deux substances alcalines qu'ils avaient isolées, à François Magendie, qui avait déjà effectué, pour eux, l'étude de la strychnine. Après avoir vérifié l'absence de toxicité sur des chiens, il

Son emploi comme antipaludique ne fut toutefois rationalisé qu'en Algérie, en 1834. C'est François Clément Maillot qui mit alors au point un protocole efficace pour traiter, à Bône, les troupes atteintes de paludisme, à l'aide de sulfate de Quinine, ce qui lui permit d'obtenir un grand nombre de guérisons.

En 1876, Adolphe Wurtz pouvait écrire dans son *Dictionnaire de Chimie* :

« La quinine est administrée presque constamment à l'état de sulfate de quinine : c'est le fébrifuge par excellence. On l'emploie en général contre les maladies qui offrent le type intermittent. Le sulfate de quinine à la dose de 25 à 60 centigrammes, peut couper l'accès d'une fièvre intermittente ; mais lorsqu'il s'agit de combattre les fièvres pernicieuses des pays chauds, il faut élever la dose à 1, 2, et même 3 grammes. »

Pelletier et Caventou furent considérés comme des bienfaiteurs de l'humanité et le 7 août 1900, un monument fut érigé sur le boulevard Saint-Michel pour commémorer leur découverte. Les statues de bronze ; qui les représentaient grandeur nature, en tenue professorale, furent, comme beaucoup d'autres, fondues durant l'occupation et le nouveau monument qui les remplaça, censé être une allégorie de la maladie vaincue par la quinine, n'a pas le pouvoir évocateur du précédent et laisse les passants perplexes sur sa signification.

Olivier Lafont



## Références

- Vauquelin Nicolas, Expériences sur diverses espèces de Quinquina, *Annales de Chimie*, 1806, t.59, p.113-169.
- Pelletier Pierre Joseph, Caventou, Joseph Bienaimé, Recherches chimiques sur les Quinquinas, *Ann.Chim.Phys.* 1820, XV, p.289-318 et p.337-365.
- Gomes Bernardino, Antonio, Ensaio sobre o Cinchonino, e sobre a sua influencia na virtude da quina, e d'outras cascas *Memorias da Academia Real das Sciencias de Lisboa*, Tomo 3, Parte 1, Lisboa, Typografia da Academia Real das Sciencias, 1812, p. 201-216.
- Magendie François, Note sur les propriétés physiologiques et médicamenteuses de la quinine et de la cinchonine, *J.Pharm. Sci. Access.* 1821, 7, p.138-139.
- Lefebvre P., La lutte contre le paludisme en Algérie pendant la conquête. François Maillot (1804-1894)., *Rev.Hist.Pharm.*, 1989, N°281-282, p.153-162.

## Historique de l'utilisation du quinquina et de la quinine dans les armées

L'écorce d'un arbre péruvien<sup>2</sup> appelé kina-kina arrive en Europe par l'Espagne au milieu du XVII<sup>ème</sup> siècle sous le nom de poudre des jésuites. Si les médecins de la Cour du roi de France ne l'adoptent pas voire la dénigrent, elle revient en grâce par l'apothicaire anglais Talbot qui soigne une fièvre du Dauphin avec une infusion de quinquina. Très rare et cher, ce traitement est réservé aux grands de ce monde et non pas aux armées tels les gardes suisses victimes de paludisme lors de la construction de la pièce d'eau éponyme à Versailles. Parmi les quelques bénéficiaires le maréchal Vauban fut ainsi guéri des fièvres contractées lors de la guerre contre la ligue d'Augsbourg. Le quinquina devient à la mode et échappe à la médecine : il est consommé dans les salons en vogue de l'époque.

Deux médecins anglais mettent le quinquina en exergue et décrivent son utilisation **en médecine militaire** : John Pringle dans « *maladie des armées dans les camps et garnison* » (1755) puis James Lind dans « *les fièvres et la contagion* » (1780), ils feront date. Ils préconisent le quinquina dans les fièvres intermittentes et d'autres pathologies, mais ils l'associent aux traitements de référence basés sur l'évacuation du « principe morbifique » : lavements, purges et saignées.

Au cours de sa carrière militaire **Napoléon Bonaparte** est victime à plusieurs reprises du

paludisme. Lors d'une crise, Bienvelot, le chirurgien-major du régiment, le soigne et le passionne par sa connaissance des fièvres des marécages. La hantise qu'il manifesterait toute sa vie à l'encontre du « mauvais air » et des « mauvais lieux » naît probablement des propos de cet officier de santé. Dans une lettre à Davout (1803) il écrit : « *si on se place dans des lieux malsains, l'armée se fondra et se réduira à rien ; c'est la première de toutes les considérations militaires* ».

L'armée d'Orient embarque à Toulon en mai 1798 pour Alexandrie. Une pharmacie est prévue pour subvenir aux besoins de 30 000 hommes. Le quinquina sous forme d'écorce entière, concassée ou pulvérisée est en première place et représente la plus grosse dépense. Malheureusement, à la bataille d'Aboukir, les Anglais détruisent deux des trois bateaux hôpitaux avec leur cargaison. Alors que le paludisme touche les troupes en Haute-Egypte et dans le Delta du Nil, le docteur Pugnet écrit : « *il n'est pas de moment à perdre, c'est le quinquina qu'il faut opposer, plus les symptômes s'aggravent, plus l'administration de quinquina est urgente* ». Le quinquina est aussi utilisé comme fébrifuge contre la peste qui s'abat sur l'armée lors de la campagne de Syrie. En 1802, lors de l'expédition de Saint-Domingue le quinquina est utilisé inutilement contre la fièvre jaune, les pertes sont colossales : 23 000 morts dont 700 personnels de santé.

Progressivement, l'usage du quinquina devient systématique dans les armées de l'Empire comme fébrifuge dans le traitement des fièvres intermittentes. Mais le blocus Anglais de l'Atlantique rend le remède rare en France. Les tentatives de substitution (écorce de saule ou de marronnier, arsenic) déçoivent. En décembre 1808, la Grande Armée découvre en Espagne 300 quintaux de quinquina que Napoléon fait rapatrier. Méfiant, il les fait analyser par Parmentier, premier pharmacien des armées. Hélas il y a quinquina et quinquina ! Dans son rapport Parmentier est très réservé car le lot est constitué de variétés de quinquina de qualités variables et limitées. A cette époque, les posologies n'étaient pas définies (du décigramme à plusieurs grammes par jour) et les variétés de quinquina utilisées multiples rendent l'efficacité du traitement très aléatoire.

<sup>2</sup> Le surlignage est de la rédaction

**Sous la restauration** François Broussais, professeur reconnu au Val-de-Grace, ne participe pas à la diffusion de la quinine et retarde son usage par les médecins militaires. Malgré cela lors de l'expédition d'Espagne (1823) puis de celle de Morée (1828) l'utilisation de la quinine se développe dans la pratique médicale militaire avec des résultats très probants.

En 1830, le roi Charles X décide une expédition punitive en **Algérie**. Si le traitement par la quinine est souvent admis, la prévention est encore discutée. Le paludisme fait des ravages dans les troupes avec d'autres maladies redoutables : choléra, typhoïde, dysenteries amibiennes.



Le médecin militaire François Maillot affecté à l'hôpital de Bone administre avec un grand succès de fortes doses de quinine aux fiévreux ; les militaires malades veulent aller « *dans le service du docteur Maillot où l'on guérit* ». Un illustre chirurgien militaire Charles Sédillot (marié en 1839 à une fille de Joseph Pelletier !) se range activement de son côté. Les travaux de Maillot sont reconnus : déclaré « Bienfaiteur de l'Humanité », élevé Grand-Croix de la Légion d'honneur et promu président du Conseil de Santé des Armées. La colonisation débutée en Algérie s'étend rapidement à l'Afrique du Nord et tropicale et au Tonkin. Dans ces régions, les infections notamment parasitaires y sont variées et redoutables pour les troupes coloniales et souvent inconnues en métropole. Ce sont les débuts de la médecine tropicale avec la multiplication des établissements sanitaires locaux et des travaux de recherche (Laveran, Yersin, ...). Des médecins et des pharmaciens servent dans les troupes coloniales ; leurs succès et l'installation des colons sont très étroitement associées à l'utilisation de la quinine, seul remède efficace contre le paludisme.

**Dans les armées étrangères** la quinine s'impose aussi contre le paludisme. Malgré cela, lors de la guerre de Sécession américaine (1891-1865) alors que les Yankees progressent victorieusement dans les États du Sud riches en marécages et au climat chaud, les cas de paludisme se multiplient (plus de dix mille morts). Chez les confédérés les pertes sont probablement équivalentes. Les Anglais de l'armée des Indes, pour cacher la forte amertume de la quinine et faciliter sa prise quotidienne, auraient eu l'idée d'associer la quinine à du gin, du sucre et de l'eau gazeuse : c'est la naissance du Gin Tonic. Cette boisson devient très populaire chez les militaires et les colons.

Selon Winston Churchill « *Le Gin Tonic a sauvé davantage de vies et d'âmes anglaises que tous les médecins de l'Empire* ».

En 1895, la France lance la **campagne de Madagascar** avec 22 000 hommes. Une instruction du ministère de la guerre établit que les troupes auront un traitement préventif anti palustre avec 2 pilules de chlorhydrate de quinine par jour. Les dotations en quinine sont larges mais faute de main d'œuvre qualifiée et de méthode à l'arrivée des navires, les caisses de médicaments sont mélangées aux équipements militaires ou laissées à fond de cale. L'indisponibilité de la quinine pour les troupes atteintes de paludisme conduit à un désastre sanitaire : 5 800 décès par maladie dont plus des trois quarts de paludisme contre 25 morts au combat. Si la prévention avait bien été prévue, elle a gravement failli sur le terrain par manque d'organisation.

En **octobre 1915**, le front d'Orient s'ouvre au nord de la Grèce mais en automne 1916, le général Sarrail, commandant en chef des armées alliées d'Orient, télégraphie : « *Mon armée est immobilisée dans les hôpitaux* ».

Justin Godart réagit le 30 novembre 1916 : « *Les aides-majors Edmond et Étienne*

*Sergent se rendront à l'Armée d'Orient pour établir un plan de campagne antipaludique* ». Les deux frères, médecins militaires travaillant à l'Institut Pasteur d'Alger, arrivent en décembre 1916 pour trouver une parade avant le printemps où l'endémie est la plus forte. Pourquoi les mesures prises auparavant n'ont pas été efficaces ? L'évidence s'impose : consignes disparates, interprétation des circulaires, mésentente sur les mesures préconisées et sur les doses de quinine prescrites. On critique les ordres, on « blague » la quinine : aucun contrôle pour gérer sa prise effective. Les moustiquaires sont découpées par une grande fente pour y pénétrer facilement. Les frères Sergent bâtissent un plan d'action. En premier lieu la prise de quinine devient obligatoire pour tous et doit être prise lors de la soupe du soir, du 1<sup>er</sup> mai au 30 novembre. Le refus de prendre la quinine est assimilé au refus d'obéissance devant l'ennemi et sa prise est contrôlée par une recherche urinaire par le réactif de Tanret. Un corps de médecins va à l'improviste dans les régiments pour s'assurer de la prise de quinine : si l'enquête montre une insuffisance de la quininisation, les soldats seront punis mais aussi les gradés et les médecins responsables. Cette politique volontariste réussit, les impaludés voient leur nombre divisé par trois l'année suivante.

Durant la **seconde guerre mondiale** la prise de Java, une colonie hollandaise, et de ses plantations de quinquina par les Japonais en 1942 va tarir l'approvisionnement en écorces pour les armées alliées et met fin à la domination hollandaise sur le marché mondial de la quinine. De plus, des stocks sont détruits par le bombardement Allemand du port d'Amsterdam. Les troupes américaines lors du débarquement en Sicile et de la guerre du Pacifique (60% d'impaludés) seront très sérieusement touchées par le paludisme. Le déficit en quinine et les besoins vont accentuer les recherches pour un médicament de synthèse afin de la remplacer. Lors de la **Guerre d'Indochine** (1947-1954), des endémies palustres sont associées à l'arrivée de 100 000 militaires français. Dans cette région, le paludisme se développe toute l'année avec les différents types de plasmodium. Le paludisme frappait en particulier les jeunes débarqués, ignorants et imprudents sans protection mécanique (moustiquaire) ou qui ne prenaient pas leur prophylaxie. Ainsi 80 000 militaires seront hospitalisés pour paludisme durant ces

neuf années de guerre. Le nombre des impaludés va diminuer progressivement de 19% en 1946 à 10% en 1954, du fait de la prévention. La prophylaxie évolue avec le passage de la quinine et de la quinacrine à la paludrine, à la nivaquine (1951) et la flavoquine (1952).

Enfin, la **fabrication de la quinine** fut une activité importante pour les pharmaciens militaires (illustration ci-dessus). En 1834, la quinine extraite à la **Pharmacie centrale des armées** (PCA) créée en 1792 par Bayen et Parmentier est utilisée sous diverses formes : poudres, solutés buvables, vésicatoires et lavements. Puis apparaissent les pilules créées par le pharmacien militaire François Tripier (100 mg de sulfate de quinine mélangés à 50 mg de miel contre l'amertume) qui permettent une meilleure appréciation des posologies. En 1857, la quinine est proposée sous forme d'ampoules pour injection hypodermiques. Les pilules au miel se conservent mal sous les climats chauds le Service de santé achète des comprimés, une forme galénique novatrice puis les fait fabriquer par la PCA et la Réserve des médicaments de Marseille. Ces comprimés à 200 mg (photo 1) sont largement utilisés par l'Armée d'Orient et 14 tonnes sont expédiées à Salonique chaque trimestre. Après la seconde guerre mondiale, leur production diminue en Métropole, mais ils restent fabriqués à Alger, au Maroc et à Hanoi.

**En conclusion**, le quinquina puis la quinine ont été des médicaments indispensables pour les armées lors de leurs expéditions et guerres depuis la fin du XVIII<sup>ème</sup> siècle. Très disparates dans leurs qualités, les écorces de quinquina conduisaient à des doses très variées en quinine et à une efficacité aléatoire. Maillot en Algérie en 1832 démontre son efficacité en utilisant de fortes doses. Les pharmaciens militaires ont relevé le défi de la galénique industrielle de la quinine avec les pilules puis les comprimés. La quinine a joué un rôle déterminant lors des expéditions coloniales et sur le front d'Orient en 1917. Abandonnée en prophylaxie pour les produits de synthèse la quinine fut réservée au traitement des formes graves du paludisme jusqu'à l'arrivée des dérivés de l'artésunate.

Christophe Renard  
Pascal Burnat

#### Références

- Chast F. La découverte de la quinine par Joseph Pelletier et Joseph B. Caventou (1820). Revue de Biologie - Médicale. 2020 ; 356 : 51-66

- Fredj C. Soigner une colonie naissante : les médecins de l'Armée d'Afrique, les fièvres et la quinine, 1830-1870. Le mouvement social. 2016 ; 257 : 21-45.
- Frogerais F. La fabrication des comprimés de quinine par le Service de santé des armées. Conférence Société d'Histoire Pharmacie. 2020.
- Hasselot N, Keunjian A, Abdoulaye I. Méthodes de détection et de dosage des antimalariques dans les liquides biologiques. Médecine d'Afrique Noire. 1991; 38 : 9-13.
- Migliani et al. Histoire de la lutte contre le paludisme dans l'armée française : de l'Algérie à l'Armée d'Orient pendant la Première Guerre mondiale. Médecine et Santé Tropicales. 2014 ; 24(4) : 349-361.
- Perrot A, Schartz M. Les Conférences sur les pasteuriens durant la grande guerre : paludisme et armée d'Orient. Palais de la découverte. 2 mars 2018.
- Touze J-E. Paludisme et campagnes militaires. Leçon inaugurale. Ecole du Val-de-Grace. 19 novembre 1998. Le médecin de réserve. 1999 : 9-16.

## Les premiers pas de la recherche des médicaments antipaludéens de synthèse : de la quinine à l'hydroxychloroquine (1915 – 1955)

Comme l'illustre l'œuvre de François Clément Maillot, l'utilisation de la quinine, après sa découverte en 1820 par Pelletier et Caventou, trouva une application stratégique dans le cadre de l'histoire coloniale et militaire, dans la lutte contre les fièvres, en particulier d'origine parasitaire. En 1834, quelques années après l'implantation d'un corps expéditionnaire en Algérie, Maillot définit avec précision, mais non sans oppositions, les conditions de l'efficacité du sulfate de quinine.

Au moment où éclata la Guerre au cœur de l'été 1914, l'arsenal thérapeutique incluait la quinine pour ses seules propriétés fébrifuges car le paludisme n'était pas à l'ordre du jour sur les premiers théâtres d'opérations. En revanche, l'expédition d'Orient impliqua des territoires où le paludisme était endémique et on évoque, au sein des troupes engagées dans le premier conflit mondial, le chiffre de 1,2 millions de cas de paludisme et près de 26000 décès.

De nouveaux traitements furent recherchés. L'approvisionnement en quinine restait problématique car il n'avait jamais été possible d'acclimater le Quinquina en Europe. De plus, un coût élevé, en raison d'une demande croissante et du tarissement progressif de la ressource puis l'émergence de résistances du parasite, allaient stimuler la recherche de médicaments de substitution.

Vingt-cinq ans plus tard, l'entrée en guerre des États-Unis, à la fin de 1941, inscrivit la lutte contre le paludisme à l'ordre du jour sur deux théâtres d'opération : la zone Pacifique dès 1942, puis, en 1943, la Méditerranée.

### La synthèse de la quinine

Au début des années 1850, August Wilhelm von Hoffmann, à Londres, suggéra une synthèse de la quinine par l'oxydation de l' $\alpha$ -naphthylamine. Ce fut un premier échec. En 1856, William Perkin, qui n'avait que 18 ans, reprit l'idée d'une synthèse originale, et utilisa, comme matériau de départ, la N-allyl-toluidine puis l'aniline. Il échoua mais obtint un spectaculaire colorant qui prit le nom de « Mauvéine. »

La quinotoxine, que Pasteur avait mis en évidence en 1853, fut le point de départ de la première synthèse partielle de la quinine par Paul Rabe et Karl Klindler débutée en 1915 à Hambourg, et publiée en 1918.

Ils proposèrent une séquence de réactions en trois étapes dont le résultat, à très faible rendement, n'eut aucune traduction industrielle.

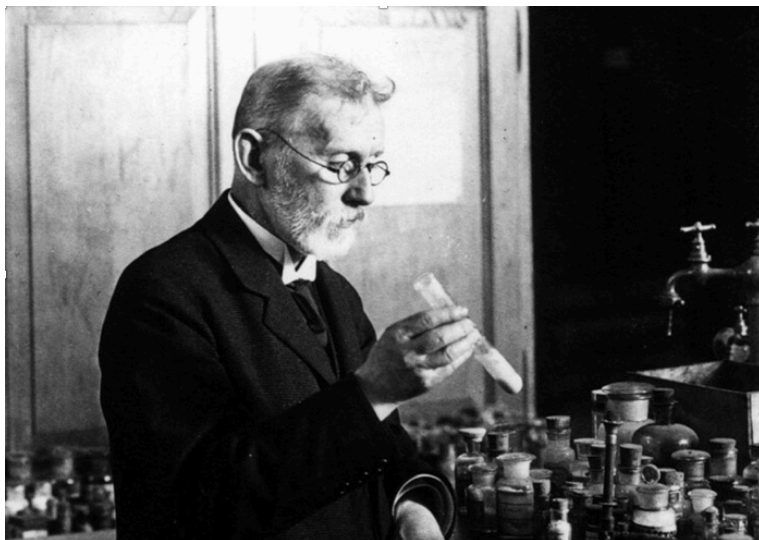
Cette conversion fut vérifiée expérimentalement ... en 2008 par Aaron Smith et Robert Williams, à l'Université du Colorado (1).

En 1943, Prelog (Prix Nobel de chimie en 1975) et Prostenik rapportèrent une synthèse partielle de la quinine consistant à préparer de l'homoméroquinène à partir de la cinchonine, puis à le convertir en quinotoxine, matériau de départ utilisé 25 ans plus tôt dans l'hémisynthèse de la quinine par Rabe et Kinder.

Enfin, Robert Woodward et William Doering de l'Université de Harvard, publièrent en 1944: « *The Total Synthesis of Quinine* ». En réalité, leur « synthèse totale » était une synthèse « formelle » qui reposait sur les travaux antérieurs de Rabe et Kinder, dont l'existence fut d'autant plus vite oubliée qu'ils avaient été réalisés en Allemagne.

Ils furent salués comme des héros, et le New York Times du 4 mai 1944 titrait en première page : « de la quinine produite par synthèse, fin de la recherche du siècle ; deux jeunes scientifiques de Harvard résolvent un puzzle chimique déroutant. »





*Paul Ehrlich (prix Nobel 1908) dans son laboratoire, fut l'initiateur du principe de la chimiothérapie anti-infectieuse en évaluant l'efficacité du bleu de méthylène sur le parasite du paludisme*

Cette saga de la synthèse de la quinine peut être ainsi résumée : Paul Rabe et Karl Kindler ont bien converti la d-quinotoxine en quinine et la synthèse totale de la quinine par Woodward-Doering à laquelle on doit associer Rabe et Kindler est un fait, mais, pour être cohérent, on se doit d'ajouter les noms de Prostenik et Prelog à la liste des découvreurs. Il s'agit donc de la synthèse totale de quinine de Woodward-Doering / Prostenik-Prelog / Rabe-Kindler (2).

### **L'emploi des colorants**

À la suite d'une mission en Égypte, où il avait pu observer les ravages du paludisme en 1891, Ehrlich conduisit diverses expériences de coloration de souches de *Plasmodium* par le bleu de méthylène et envisagea d'en tirer profit au plan thérapeutique (Figure 1 page précédente). Avec Paul Guttman, il en administra 100 mg avec succès à des malades traités pour une forme bénigne de la maladie. Le bleu de méthylène devint le premier médicament de synthèse utilisé dans le traitement du paludisme (3). Malheureusement, l'impossibilité d'inoculer le paludisme à de petits animaux de laboratoire afin d'étudier les traitements médicamenteux, découragea Ehrlich. Une seule espèce pouvait être mise à contribution, les canaris... ce qui fut démontré par Wilhelm Roehl, chez Bayer, en 1924 ! Il fallut attendre plus d'une génération pour que des travaux de recherche consistants puissent reprendre sur des bases scientifiques.

Ehrlich et Louis Benda s'associèrent pour étudier les dérivés de l'acridine, en particulier la

9-amino-acridine et envisagèrent son emploi dans le traitement du paludisme dès 1912.

### **Les acridines**

Parmi les 12 000 dérivés que Schuelmann, Mietzsch et Mauss ont préparés de 1926 à 1928, une 9-amino-acridine, portant un atome de chlore en position 6, fut développée, sous le nom de Mépacrine, par Walther Kikuth (futur « médecin » nazi). Il démontra, en 1932, que la Mépacrine avait la même activité que la quinine. Elle fut commercialisée aux États-Unis sous le nom

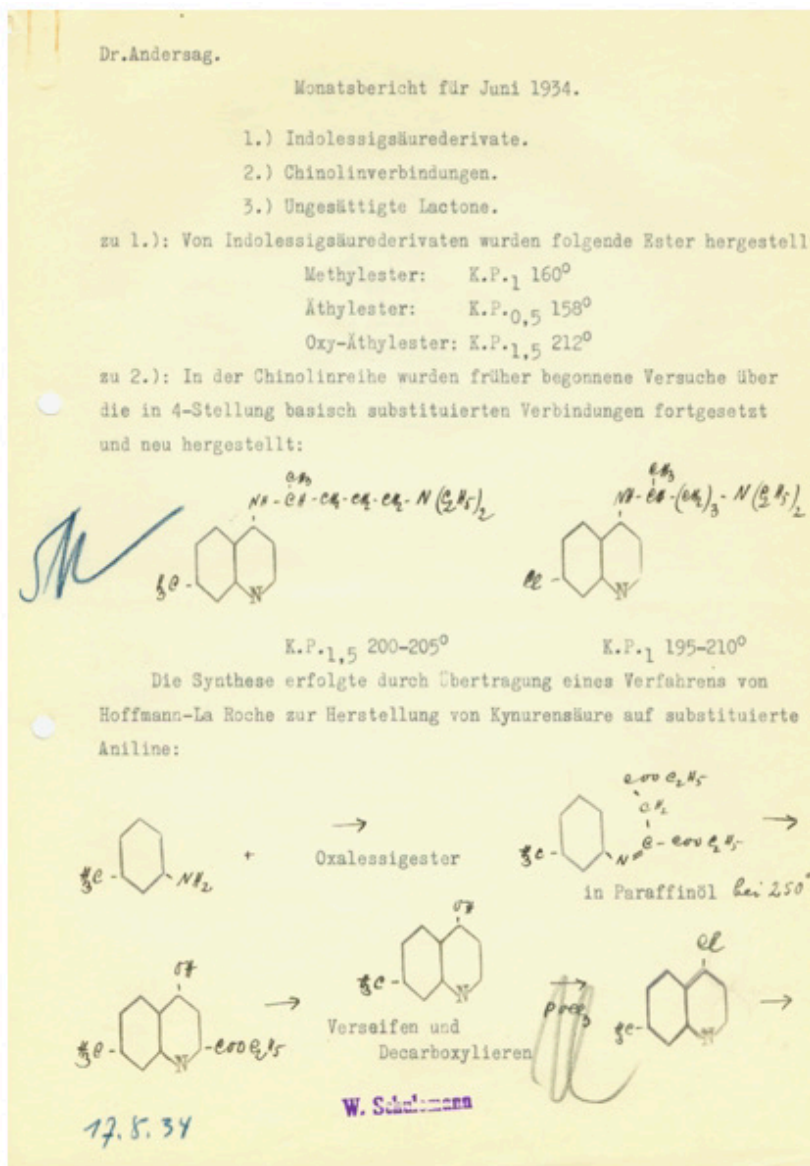
d'Atébrine, ce qui offrait aux États-Unis une nouvelle indépendance thérapeutique dès 1934. Quant à la France, c'est sous licence Bayer, que Rhône-Poulenc commercialisa l'Atébrine sous le nom de Quinacrine®.

Tout au long de la 2<sup>e</sup> Guerre Mondiale, et pendant les campagnes du Pacifique, la Mépacrine devint le principal médicament utilisé pour la prophylaxie et le traitement du paludisme tant du côté des troupes de l'Axe, que du côté des Alliés. Les firmes américaines produisirent jusqu'à 3,5 milliards de comprimés de Mépacrine par an. Malheureusement, divers effets indésirables ont rapidement découragé son emploi. Outre la coloration jaune de la peau et des muqueuses, notamment de la conjonctive et la cornée, la Mépacrine souffrait des effets dévastateurs de la propagande nipponne selon laquelle elle entamait la virilité de ses consommateurs.

### **Les 8-aminoquinoléines**

Les aminoquinoléines sont des hétérocycles azotés qui avaient vocation à se substituer aux acridines. A l'origine, il s'agissait de modifier la Mépacrine avec l'espoir d'une réduction de sa toxicité.

Werner Schuelmann, Fritz Schönhöfer et August Wingler, au sein de l'IG Farben, reprirent l'idée d'Ehrlich selon laquelle les dérivés du bleu de méthylène avaient une forte activité antipaludéenne. Des milliers de quinoléines furent synthétisées et, en 1925, un composé prometteur fut choisi en vue d'une évaluation clinique. Il s'agissait de la Plasmochin® (ou Pamaquine), mise sur le



Cahier de laboratoire de Hans Andersag (avec le visa de W. Schulmann), où figure, en juin 1934, la formule de la Resochin (au centre, à droite), qui sera appelée Chloroquine 12 ans plus tard par les américains

marché en 1926. La Plasmochin fut d'abord évaluée avec succès sur des patients traités pour neurosyphilis par Wagner-Jauregg dans le cadre d'une malariathérapie (4).

Bien qu'étant considérée comme le chef de file de cette famille, la Plasmochin vit son emploi limité en raison de ses effets indésirables chez les patients atteints de drépanocytose ou déficitaires en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), fréquemment rencontrés dans les zones d'endémie.

C'est en France, dans le laboratoire d'Ernest Fourneau à l'Institut Pasteur, que fut découverte, en 1930, la Rhodoquine®, efficace à une posologie quatre fois inférieure à celle de la Plasmochin sur le « modèle canaris ». La

molécule fut évaluée chez l'homme par Henri Monier, au laboratoire de pathologie tropicale de l'Institut Pasteur. Mais son emploi fut également limité en raison d'effets indésirables chez les patients drépanocytaires ou déficients en G6PD.

La Primaquine® fut synthétisée en 1944 par Robert Elderfield, à Columbia, à la demande de l'armée US (pour traiter le paludisme à *P. vivax*). Alf Alving (Chicago) dirigea les recherches cliniques qui eurent lieu chez des détenus dans les prisons fédérales dans des conditions aujourd'hui inacceptables au plan éthique. De 1952 à 1956, toutes les études indiquaient qu'il s'agissait d'un traitement préventif mais non curatif pour *P. falciparum*. Mais la Primaquine est encore utilisée en ATU (autorisation temporaire d'utilisation) de cohorte dans le cadre du traitement du paludisme à *Plasmodium vivax* et *ovale*.

#### Les 4-aminoquinoléines

Sontochin® et Resochin®, deux dérivés proches, ont été synthétisés quasi simultanément comme premiers représentants de cette famille. Ils avaient été préparés dans les laboratoires d'IG Farben, dès juin 1934, par Walter Kikuth, mais n'ont été brevetés qu'en 1939. La pharmacologie des 4-aminoquinoléines (Figure 2) a été développée par Hans Andersag et ses assistants S. Breitner et H.

Jung qui considèrent que la Resochin était trop toxique, ce qui incita Bayer à vendre ses droits à sa filiale américaine Winthrop-Stearns en décembre 1939 (5).

De 1941 à 1943, à Tunis, Philippe-Jean Decourt, puis Jean Schneider, chimistes chez Rhône Poulenc, allaient poursuivre des essais cliniques de « terrain » et lors de la libération de la Tunisie par les Alliés, le 7 mai 1943, les Français proposèrent aux Américains une collaboration scientifique en leur livrant leurs stocks de Sontochin et surtout toutes les données issues des essais cliniques allemands et français. Ces documents furent transmis à Washington en 1943.

Les Américains s'intéressaient déjà de près aux 4-aminoquinoléines et notamment à une molécule dont ils avaient acheté le brevet, le SN-7618 qui n'était autre que la Resochin

(rejetée par l'IG Farben en raison de sa toxicité). Les études montraient qu'elle était de 8 à 32 fois supérieure à la quinine et 2 à 12 fois plus active que l'Atébrine.

La Resochin offrait un traitement de courte durée et les études pharmacologiques menées par Robert W. Berliner (New York), ont montré qu'une dose hebdomadaire de 300 mg de SN-7618 permettait de prévenir l'infestation par *Plasmodium* au prix de peu d'effets indésirables même lorsqu'on envisage le doublement des doses pour le traitement curatif du paludisme. Le SN-7618 n'avait pas encore de nom. En février 1946, le NIH recommanda à l'American Medical Association l'appellation « Chloroquine », nom suggéré en novembre 1945 par l'infectiologue Eli K. Marshall. Le médicament ne fut approuvé par la FDA que le 31 octobre 1949. Il fut commercialisé aux États-Unis sous le nom d'Arlen® et, en France et au Royaume-Uni, sous le nom de Nivaquine®.



*Boîte de « Nivaquine », telle qu'elle était commercialisée pour l'usage « collectif » dans les années 1950*

Après son succès initial dans la protection des militaires et de dizaines de millions de civils, la Chloroquine est rapidement devenue un médicament antipaludéen majeur. Cependant, l'émergence de la chloroquinorésistance du *Plasmodium falciparum* et du *Plasmodium vivax* a rendu ce médicament beaucoup moins utile vers la fin des années 1960. Elle fut, avant l'Hydroxychloroquine, proche dérivé, utilisée à

la fin des années 1950, comme anti-inflammatoire, en particulier dans la polyarthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux disséminé.

Une pandémie causée par un coronavirus, le Sars-Cov-2, est survenue au cours de l'hiver 2019-2020. Aucun médicament antiviral efficace n'étant disponible, de nombreuses molécules ont fait l'objet d'un screening extensif en vue d'un repositionnement, parmi lesquels, la quinine et ses analogues de synthèse, la Chloroquine et l'Hydroxychloroquine dont on savait, depuis les années 1970, qu'elles étaient efficaces (*in vitro*) contre de nombreux virus. Quelques publications réalisées en Chine ont accrédité l'hypothèse d'une activité de la Chloroquine et de l'Hydroxychloroquine à l'égard du SARS-CoV-2. Il n'en a fallu pas davantage pour que quelques équipes passent sans sourciller de l'hypothèse à la démonstration et de l'interrogation à la certitude. En France, certaines équipes, en dehors des règles éthiques et scientifiques de l'organisation des essais cliniques, ont même publié des informations tronquées pour établir comme acquise une pseudo-vérité, rapidement infirmée par les faits. Quelques mois plus tard, tous les essais cliniques randomisés démontraient l'absence d'intérêt des antipaludéens dans le traitement du Sars-Cov-2 et le danger modéré mais réel d'une exposition irraisonnée à ces médicaments.

Notre prochain rendez-vous est désormais fixé en 2070 pour célébrer le 250<sup>e</sup> anniversaire de la découverte de la quinine. Nous parlerons de la suite de cette histoire, des inhibiteurs de l'acide folique, des artémisinines, des inhibiteurs de la chaîne respiratoire, des arylamines-alcools, des antibiotiques, et surtout, nous pourrions raconter (Enfin !) l'éradication du paludisme.

*François Chast*

#### Références

- 1 - Smith AC, Williams RM, Rabe rest in peace: confirmation of the Rabe-Kindler conversion of D-quinotoxine into quinine: experimental affirmation of the Woodward-Doering formal total synthesis of quinine, *Angew Chem Int. Ed Engl*, 2008; 47 (9): 1736-40.
- 2 - Seeman JI, The Woodward-Doering/Rabe-Kindler total synthesis of quinine: setting the record straight, *Angew Chem Int. Ed Engl*, 2007; 46 (9) :1378-413.
- 3 - Chast F, Les colorants, outils indispensables de la révolution biologique et thérapeutique au XIX<sup>e</sup> siècle, *Rev Hist Pharm* (Paris). 2005; 53 (348): 487-504.
- 4 - Austin SC, Stolley PD, Lasky T, The history of malariatherapy for neurosyphilis, *Modern parallels, JAMA*, 1992; 268, 4, 22-29: 516-519



5 - Thompson PE, Werbel LM, 4 aminoquinolines. In: Antimalarial agents, chemistry and pharmacology. (P. E. Thompson and L. M. Werbel, eds.), pp. 150–196. Medicinal Chemistry, Vol. 12, New York, London: Academic Press 1972

## Paludisme et campagnes militaires

Les maladies infectieuses accompagnent les campagnes militaires depuis qu'elles existent, faisant jusqu'à l'aube du XXe siècle plus de victimes que les combats eux-mêmes. Le paludisme fait partie de celles-ci et comme l'évoque ce tableau de Paul Legrand des collections du Musée du Val de Grâce. Il fait référence à la désastreuse opération de Madagascar de 1895.

### Légendes et réalités avant 1800 :

Il y a d'abord eu le « temps des légendes ». Il est de coutume de rechercher dans l'Antiquité des traces de cette maladie parasitaire. Dans cette quête, la victime la plus illustre en serait Alexandre le Grand mort à Babylone en 323 avant JC au retour de sa campagne dans la vallée de l'Indus. Les historiens suggèrent plutôt qu'il aurait été empoisonné. Les mêmes incertitudes accompagnent la mort du roi des Wisigoths Alaric en 423 après JC, à l'issue du siège de Rome. Il aurait été une victime de la « fièvre des Marais Pontins ». Nous enjamberons rapidement les siècles pour nous trouver en Amérique du sud lors de la conquête espagnole en 1620. La poudre extraite de l'arbre « kina kina » est repérée par les Jésuites et son ingestion aurait guéri la comtesse Cinchon, épouse du vice-roi du Pérou. Si l'existence de la médication est bien réelle la belle histoire de la comtesse manque de tout support historique. Administrée alors comme fébrifuge à de nombreux souverains et personnalités atteints des « fièvres », la poudre aurait été refusée par Cromwell qui ne voulait pas ainsi « s'enjésuiter ». Le grand Blaise Pascal donne toutefois une autre étiologie à la fièvre de Cromwell : « *Cromwell allait ravager toute la chrétienté, la famille royale était perdue, et la sienne à jamais puissante, sans un petit grain de sable qui se mit dans son uretère* », suggérant que le chef protestant aurait succombé à une pyélonéphrite.

### L'empirisme au XIXe siècle :

Au cours des guerres de la Révolution et de l'Empire que les anglo-saxons continuent d'appeler « napoléoniennes », il est une campagne très peu connue bien que très

démonstrative de ce que peut faire une telle maladie sur une armée en campagne. En 1809, profitant de voir Napoléon occupé par sa campagne contre l'Autriche, les Anglais envoient un corps expéditionnaire sur l'île Walcheren dans l'embouchure de l'Escaut dans le but de menacer Anvers. Leurs 40 000 soldats vont être confrontés à des troupes impériales de piètre qualité. Napoléon rassure ses ministres et généraux, leur rappelant le côté marécageux et malsain de la région.

Il a vu juste : si la place de Flessingue a dû capituler, les Anglais se replient un mois seulement après le début d'une entreprise qui leur a coûté une centaine de morts au combat et plus de 4000 victimes de la « *fièvre de Walcheren* ». En Angleterre, l'opposition se déchaîne et Lord Grenville déclare que c'est une « *expédition honteuse et la plus funeste qui ait jamais été entreprise par une administration britannique* ». Si l'événement nous surprend en raison de la latitude plutôt septentrionale de Walcheren (mais l'action se situe au mois d'Août) le paludisme devient hautement probable lorsque l'on évoque la « *fièvre de la Guadiana* » dont souffraient les troupes britanniques déployées en Estrémadure deux ans plus tard (1811). Nous sommes dans le temps où prévalaient les théories de Broussais sur les maladies « congestives » avec les conséquences thérapeutiques qui en découlaient. Le témoignage d'un jeune chirurgien britannique « soigné » par ses collègues est saisissant : « *il rasa mes favoris et appliqua trois douzaines de sangsues sur ma pauvre tête. Au bout de quelques heures, on me conduisit dans le jardin, on me fit tenir debout et on me versa dessus quatre ou cinq puis vingt bassines d'eau froide du puits depuis la fenêtre du troisième étage...* ». Le quinquina est utilisé seulement comme un fébrifuge accessoire venant en complément, et à faibles doses. En 1834 lors des opérations de conquête de l'Algérie ce sont les mêmes méthodes thérapeutiques que conteste le jeune François Clément Maillot. Il dispose du sulfate de quinine et il pense qu'il faut l'utiliser dès le début des manifestations fébriles et à doses plus élevées. Sa consommation « excessive » de quinine est critiquée par sa hiérarchie mais il reçoit le soutien du commandement et notamment du général Damrémont.





Paul Legrand. *La fièvre paludéenne, 1895. Musée du SSA*

Les résultats ne se font pas attendre : dans son service de l'hôpital militaire de Bône, la mortalité qui atteignait 22,8% à son arrivée chute à 3,8% l'année suivante en 1835. Mais en l'absence de prophylaxie, la maladie reste très fréquente dans les colonies et le prince de Joinville, fils de Louis Philippe se désole lors de sa visite à l'hôpital de St Louis du Sénégal en 1843 : « À St-Louis j'ai ainsi visité les victimes du devoir à l'hôpital qu'ils encombraient et mon cœur se serra à leur vue tant elles étaient amaigries, jaunies, portant pour la plupart l'empreinte de la mort prochaine. » Cette vulnérabilité des soldats européens à la chaleur et aux maladies tropicales sera en grande partie à l'origine de la création des tirailleurs sénégalais sous Napoléon III en 1857. Il faut encore attendre 1880 pour voir l'agent du paludisme identifié par Alphonse Laveran à Constantine (cette découverte majeure sera développée dans une autre présentation). Quelques années plus tard c'est un médecin britannique de l'armée des Indes, Ronald Ross qui montre que c'est la piqûre d'un moustique qui transmet le parasite.



*Document de prévention du paludisme. Musée du SSA*

Ces connaissances sont encore trop récentes pour que l'on en tire des conclusions efficaces et le paludisme transforme la campagne de Madagascar de 1895 en désastre sanitaire. Le risque a été sous-estimé, la quinine rangée à fond de cale n'a pas été débarquée à temps pour être distribuée et une innovation logistique v aggraver la situation.

Dans le but louable d'alléger la charge individuelle des hommes, on a doté l'expédition de voitures Lefebvre sortes de remorques à brancards tractées par des animaux et pesant chacune environ 500 kg une fois chargée. Ces remorques ne peuvent pas rouler en terrain meuble et encore moins marécageux. Des milliers d'hommes seront donc employés à construire des routes précisément dans le segment de plaine marécageuse entre Majunga et Tananarive. Le bilan de la campagne est de 5756 morts par maladie (paludisme et typhoïde principalement) pour seulement 25 tués au combat. Il y aura cependant une conséquence positive, celle de la création de l'École d'application du service de santé des troupes coloniales au Pharo à Marseille en 1905.

**Les deux guerres mondiales, de la quinine aux antipaludiques de synthèse :** Le paludisme va faire parler de lui une nouvelle fois en dehors de la zone tropicale, pendant la Première guerre mondiale.

Après l'échec des Dardanelles, l'armée d'Orient et les troupes alliées se sont établies dans un immense camp sur la presqu'île de Salonique. Il s'agit initialement de soutenir l'armée serbe et d'ouvrir un nouveau front au sud de l'Europe. La zone est marécageuse est bien connue comme malsaine. Les conséquences ne se font pas attendre et en 1916, le général Sarrail écrit « *Mon armée est immobilisée dans les hôpitaux* ». De juin à

décembre 1916, 20 000 soldats doivent être rapatriés et 6000 meurent de maladie. En décembre 1916, Lyautey vient d'être nommé ministre de la guerre. Il fait envoyer à Salonique les frères Sergent de l'Institut Pasteur d'Alger pour enquêter et proposer des solutions. Leurs conclusions sonnent comme un écho aux oreilles de ceux qui ont été confrontés au paludisme dans les armées ces dernières décennies : la quinine est mal prise, le dosage des comprimés n'est pas adapté, les moustiquaires ne sont pas utilisées correctement et les médecins ne sont pas convaincus de l'utilité des mesures prophylactiques. Ils préconisent donc de changer le dosage des comprimés de quinine, de considérer que ne pas la prendre constituerait un refus d'obéissance, de contrôler sa prise régulière par sa détection dans les urines et de sanctionner les commandants d'unité et les médecins quand les contrôles négatifs s'avèreraient trop nombreux.

Si la mission y a gagné le sobriquet de « grand urineuse » et ses médecins celui d'« enquinineurs », les résultats sont spectaculaires avec une chute du nombre de cas et une armée prête à reprendre l'offensive alors que les armées alliées continuent à être atteintes ainsi que les adversaires autrichiens et bulgares. En 1918 l'armée d'Orient perce victorieusement jusqu'à Uskub et se trouve en mesure de menacer Vienne. Nos alliés anglais sont aussi confrontés au paludisme en Afrique de l'Est où les troupes coloniales allemandes de von Lettow leur résistent. Pas moins de 38 000 soldats sont admis à l'hôpital en cinq mois. Là aussi la quinine et les moustiquaires sont mal utilisées. Tous ces expériences, succès ou échecs montrent que l'on n'obtient des résultats qu'avec une lutte intégrée dont la chimioprophylaxie et la protection contre les moustiques sont les éléments essentiels.

De 1939 à 1941, les Italiens et leurs alliés allemands sont engagés dans la campagne des Balkans. Confrontés au paludisme et dépourvus d'un approvisionnement en quinine, les Allemands sollicitent leur industrie chimique qui met au point l'atébriane, la quinacrine et la pamaquine, les premières amino-8 quinoléines. En 1943, ce sont les alliés qui redécouvrent le paludisme européen en Sicile puis dans le sud de l'Italie. En Sicile plus de 20 000 soldats américains et autant de britanniques sont admis dans les formations hospitalières. Le problème s'atténue avec la remontée vers Rome et au-

delà et l'utilisation massive du DDT et des répulsifs. En Asie du sud-est, la rapide conquête japonaise de la plupart des régions où l'on produisait le quinquina a également poussé les Américains à se tourner vers la ressource des molécules de synthèse. Lors de la contre-offensive alliée du sud au nord, ce sont les Japonais qui se trouvent à manquer de médicaments. Connaissant la mauvaise adhésion naturelle de la troupe à la chimioprophylaxie ils utilisent la guerre psychologique : une voix féminine suave les interpelle en anglais sur la radio appelée la « Rose de Tokyo » : « soldats américains, vous avez de la chance : on vous distribue des médicaments qui vous protègent contre le paludisme... vous avez de la chance, oui, mais on ne vous a pas tout dit : ces médicaments ... vont vous rendre impuissants. » Message qui avait toutes les chances d'être entendu et qui correspond toujours aux bobards qui circulent de temps à autre chez les soldats. Lors de cette campagne le paludisme touche tellement les troupes américaines que le général Mac Arthur s'inquiète : « la guerre sera longue si pour chaque division en face de l'ennemi, je dois en avoir une autre à l'hôpital avec le paludisme et une troisième en convalescence ». Le DDT et les médicaments de synthèse lui furent tellement utiles qu'il reconnait à la fin de la guerre que les antipaludiques ont autant contribué à la victoire que la fabrication de porte-avions. De leur côté, les Anglais sont durement atteints lors de leur campagne de reconquête de la Birmanie. En 1943, leurs unités combattant dans la région de l'Arakan atteignent des taux d'infection de 60 à 100% ! Grâce à l'implication avisée de leur chef, le général Slim, qui encourage l'utilisation de la mépacrine et du DDT, les taux chutent à moins de 10% pendant que les ennemis japonais sont toujours touchés. Au moment où de déclenche la mousson, l'avantage est de leur côté. Un contre-exemple mérite d'être souligné : les forces spéciales anglaises, les fameux Chindits, commandés par le colonel Wingate négligent ces mesures, sont lourdement atteints et leurs audacieux coups de mains se soldent souvent par des échecs.

### Après 1945

C'est toujours dans la péninsule indochinoise que les Français combattent de 1946 à 1954. Ici le paludisme sévit plus dans les zones de forêt en moyenne altitude que dans les deltas.

En 9 ans plus de 80 000 soldats sont hospitalisés pour paludisme en dépit de l'utilisation de molécules comme la chloroquine, des répulsifs, des moustiquaires et du DDT. Utilisation diversement suivie selon les unités et les époques qui explique ce résultat. A la même époque, plus au nord se déroule la guerre de Corée, le paludisme principalement à *Plasmodium vivax* n'y sévit que pendant les mois d'été. L'utilisation de la primaquine en prophylaxie va rappeler aux Américains que ce médicament est dangereux chez les sujets ayant un déficit en G6PD. De 1962 à 1975, l'armée américaine est engagée dans la guerre du Vietnam. Ils totalisent 40 000 cas de paludisme ce qui est relativement peu par rapport aux effectifs engagés et seulement 78 morts.

Mais c'est justement dans cette région qu'apparaissent les premières résistances aux médicaments et notamment aux amino4 quinoléines. Le problème se pose aussi chez les combattants Viêt-Cong dont la plupart ne sont pas immunisés. C'est la raison pour laquelle Hô Chi Minh appelle l'aide de son protecteur Mao Tsé Toung. Les chercheurs chinois étudient alors les ressources de leur pharmacopée traditionnelle et retiennent le qinghaosu, extrait de la plante *Artemisia annua*, cousine de l'absinthe et du génépi... La piste des dérivés de l'artémisinine est ouverte vingt ans plus tard et cette révolution vaudra en 2015 le prix Nobel à Youyou Tu, la chercheuse à laquelle Mao avait confié en 1967, le « projet militaire secret 523 ». En dépit de l'existence de médicaments efficaces, d'une bonne connaissance de la lutte antivectorielle avec des produits aujourd'hui beaucoup moins toxiques que l'ancien DDT, des moustiquaires et des répulsifs, on voit régulièrement des poussées épidémiques de paludisme chez des militaires en opération. Nous ne ferons que citer l'opération américaine « Restore hope » en Somalie de 1992-94, l'opération française Licorne en Côte d'Ivoire de 2002 à 2011 et le coup de main américain au Libéria en 2003. On a pu faire chaque fois des constatations analogues à celles de 1917 : les mesures connues et efficaces combinant chimioprophylaxie et lutte antivectorielle étaient mal appliquées, venant rappeler de façon cruelle cette phrase du philosophe George Santayana : « Ceux qui ne peuvent se souvenir du passé sont condamnés à le répéter ».

Marc Morillon

## Alphonse Laveran et Donald Ross, deux médecins militaires, lauréats du Prix Nobel de Médecine

Rares sont nos contemporains sachant que la médecine militaire a été ainsi honorée, dès les premières années d'existence de cette prestigieuse récompense. Leurs travaux concernaient la même maladie, le paludisme. Les deux hommes étaient contemporains, ils se sont rencontrés et estimés. Le parcours de leurs biographies parallèles présente beaucoup d'intérêt.

### Des origines similaires et des différences de vocation



*Alphonse Laveran (musée du SSA)*

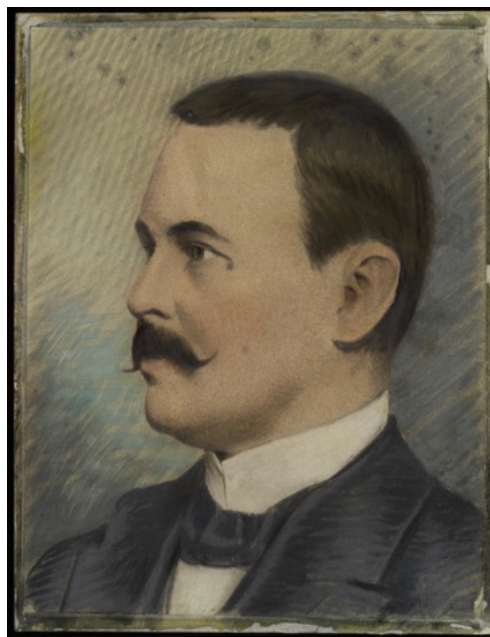
**Alphonse Laveran** naît à Paris le 18 juin 1845 à la fin du règne de Louis-Philippe. Son père, médecin militaire affecté à Metz est alors détaché à l'hôpital du Val-de-Grâce. En 1851, il est affecté à Blida en Algérie au pied de l'Atlas. Le jeune Alphonse vit alors son premier contact avec le pays qui va marquer si profondément son destin. En 1856, de retour à Paris où son père est nommé titulaire de la chaire des



Maladies et des épidémies des armées, il fait ses études secondaires au collège Sainte-Barbe puis au lycée Louis-le-Grand et, suivant la voie paternelle, entre à l'École impériale du Service de santé militaire de Strasbourg en 1863. Il présente sa thèse en 1867 et rejoint l'École d'application du Val-de-Grâce l'année suivante. Sorti second de sa promotion, il est affecté comme médecin aide-major de 2<sup>e</sup> classe à l'hôpital militaire St-Martin à Paris. Sa notation révèle déjà son caractère : « *Très instruit, laborieux, d'une grande intelligence, esprit élevé, caractère droit, sujet d'avenir.* » Au début de la guerre de 1870, il sert dans une ambulance du 3<sup>e</sup> corps (Bazaine). Il assiste à la bataille de Gravelotte et fait partie des troupes enfermées dans Metz.

Après la capitulation (27 octobre 1870), en vertu des conventions internationales, Laveran est libéré et rejoint l'hôpital militaire de Lille puis l'hôpital St-Martin en mars 1871 où il vit l'insurrection de la Commune de Paris et la semaine sanglante. En 1873 il est affecté au 10<sup>e</sup> hussards à Pontivy où son colonel le note : « *Monte passablement à cheval, jeune d'âge mais caractère grave dont le sérieux devance les années.* » Laveran confirme cette appréciation puisque dès 1874 il est reçu comme professeur agrégé à la chaire des Maladies et des épidémies des Armées. Il enseigne et il écrit beaucoup ; en 1875 il publie le *Traité des maladies et des épidémies des Armées*. En 1878, il est affecté en Algérie à Bône puis à Biskra. Sa notation confirme son caractère sérieux voire parfois difficile : « *Médecin très distingué, travailleur infatigable, manque de liant avec ses inférieurs.* ». Le médecin major Alphonse Laveran a 33 ans.

**Ronald Ross** est plus jeune de 12 ans et naît le 13 mai 1857 à Almora sur les contreforts de l'Himalaya. Son père y sert comme officier de l'armée des Indes. Dans cette famille d'origine écossaise, il sera l'aîné de 10 enfants... A l'âge de 8 ans, il est envoyé poursuivre ses études en Angleterre. Rien ne l'attire vers une carrière militaire comme celles de son père et de son grand-père ni vers la médecine ; il voudrait être écrivain et aime la poésie.



*Ronald Ross (droits réservés)*

Mais le colonel Ross a décidé que son fils aîné serait médecin de l'armée des Indes... C'est pourquoi il entre au collège St-Bartholomew de Londres en 1874. Ses résultats sont moyens et il échoue à un premier examen de sélection pour le service médical de l'Armée des Indes.

Ce n'est qu'en 1881 qu'il est enfin admis Et affecté au gouvernement de Madras. Pendant les six années qui suivent il sert dans des affectations aussi diverses que la Birmanie, le Baloutchistan, les îles Andaman et Bangalore. De passage à Londres en 1888, il suit un cours de santé publique et se familiarise avec l'usage du microscope.

C'est grâce à ce même instrument de travail qu'Alphonse Laveran a déjà fait une découverte qui va rapprocher les deux hommes.

### **En Algérie et en Inde, le temps des découvertes**

**En 1880, Laveran** est affecté à l'hôpital militaire de Constantine. Le paludisme est alors un réel problème pour les troupes de l'armée d'Afrique. Observateur patient et méthodique, Laveran a repéré les amas de pigment noir dans les organes des victimes de la maladie ainsi que dans leurs globules blancs. Ces observations sont d'autant plus admirables qu'elles sont faites sur du sang frais sans coloration. C'est en cherchant ainsi les « leucocytes mélanifères » dans le sang d'un soldat du train des équipages atteint du paludisme qu'il a la surprise de voir s'agiter un bouquet de filaments mobiles.





*Ronald Ross (droits réservés)*

Il ne sait pas encore qu'il s'agit du phénomène d'exflagellation des gamétocytes, phénomène ayant lieu normalement dans l'estomac du moustique mais favorisé ici par une longue période de conservation du sang frais à température ambiante. Il a dès lors la conviction qu'il est en présence d'un parasite, découverte révolutionnaire dans un temps où le monde médical est encore persuadé qu'il s'agit d'une maladie liée à l'empoisonnement de l'air, à une intoxication tellurique.

Il s'empresse de faire un rapport à l'Académie de médecine mais il est sans doute encore trop tôt. On commence seulement à entrevoir à cette époque le rôle de certaines bactéries dans quelques maladies. De retour à Paris en 1884 il est nommé professeur d'hygiène au Val de Grâce, il va avoir 40 ans. Il publie son *Traité des fièvres palustres* où il note que les éléments qu'il a observés disparaissent du sang après traitement par le sulfate de quinine... En 1885 le nom de *Plasmodium* est proposé pour désigner les microorganismes qu'il avait baptisés lui-même *Oscillaria*. Ses travaux sont couronnés par le prix Bréant de l'Académie des sciences en 1885 et il est reçu comme membre de l'Académie de médecine en 1893.

***C'est à cette époque (1894) que Ronald Ross,*** de passage à Londres, rencontre Patrick Manson, maître respecté et connu pour avoir montré que les filaires, parasites du sang, sont transmis par la piquûre de moustiques. Avec lui, ils commentent les découvertes du Français sur

le paludisme et Manson convainc son jeune collègue du sérieux de celles-ci et lui suggère lors de son prochain retour aux Indes, de vérifier si les moustiques ne joueraient pas un rôle dans cette maladie. Mais l'imagination fertile de Manson (certains l'avaient surnommé le « *Jules Verne de la pathologie* ») lui a fait penser que les moustiques s'infecteraient chez l'homme, que leurs cadavres infesteraient ensuite l'eau des marais et que les hommes se contamineraient en absorbant cette eau... Ross va bien tenter d'infecter des moustiques en leur faisant prendre des repas sanguins chez les malades mais il aura aussi l'idée de tenter la contamination de sujets sains par la même voie. Toutefois il échoue car il utilise des *Culex* (les moustiques de Manson) qui ne sont pas impliqués dans la transmission du paludisme humain. Ce n'est qu'en 1897 à Hyderabad, qu'atteint lui-même d'un accès palustre il a l'idée d'utiliser des « moustiques aux ailes tachetées » autrement dit des anophèles. Il observe bien des formations arrondies dans l'estomac d'un tel moustique nourri sur le soldat Hussein Khan atteint du paludisme mais ne peut aller plus loin car il vient d'être nommé à Calcutta, ville où il n'y a pas de paludisme humain... L'Écossais est heureusement tenace et il décide de poursuivre à ses frais ses recherches sur le paludisme des moineaux, fréquent dans cette ville, et qui est transmis par des *Culex*... Il observe des kystes dans l'estomac des insectes et des cellules fusiformes dans leurs glandes salivaires. Toutes ces observations, assorties de dessins sont transmises à son maître Manson ; c'est aussi l'époque où il échange ses découvertes et ses idées avec Laveran. Le Français lui répond très courtoisement et lui donne des conseils. Une partie de cette correspondance existe toujours. Si Ross a bien démontré que l'agent du paludisme se multiplie dans les organes des moustiques qui se sont nourris sur les sujets infectés, il n'a pas formellement démontré le rôle des anophèles dans le cycle. Ceci sera fait par les italiens Grassi, Bastianelli et Bignami en 1898

### **Deux démissions et deux prix Nobel**

À l'époque de ces échanges, **Laveran** n'est déjà plus militaire. Il demande depuis des années une affectation près de Paris pour pouvoir assister aux séances hebdomadaires de l'Académie de médecine. Sa hiérarchie reste sourde et l'envoi d'abord à Lille puis à Nantes où jusqu'en 1896

il se trouve cantonné dans les tâches administratives de directeur du Service de santé.

Il tente de se faire muter à Orléans en 1896 mais sa demande est refusée. Ses relations avec la direction du Service de santé sont manifestement tendues comme en témoignait déjà sa notation de 1893 : « *Médecin savant, correct et raide. Il n'inspire guère la sympathie et paraît ne pas y tenir ; les choses de l'administration le touchent médiocrement.* ». Cette incompréhension l'amène à demander sa mise en retraite. Le médecin principal de 1ère classe Alphonse Laveran a seulement 51 ans. Il est accueilli à bras ouverts à l'Institut Pasteur par Émile Duclaux et Émile Roux. Il intègre le laboratoire d'Élie Metchnikoff et poursuit ses travaux sur les parasites unicellulaires du sang de l'homme et des animaux et publie en 1898 son *Traité du paludisme*.

Cette même année, **Ross** vit aussi des déboires avec sa hiérarchie de l'Indian medical service. Non seulement on le mute dans l'Assam où il n'y a pas de paludisme mais on lui interdit de publier ses travaux. Il démissionne et rentre en Angleterre. Le 28 avril 1899, dans sa 42<sup>e</sup> année, il se rend à l'Institut Pasteur de Paris pour enfin y rencontrer Laveran. Au premier contact, très intimidé par son ancien, il veut lui répondre en français et s'exprime en fait ... en Hindoustani. Leur conversation aborde entre autres choses les travaux des Italiens que Ross ne veut pas prendre au sérieux. Il a même été encouragé en cela par Robert Koch avec lequel il a aussi été en correspondance. En Angleterre, Ross est accueilli au sein de la toute jeune *Liverpool School of Tropical Medicine* où il est nommé professeur avec l'appui de Manson. Il tente de montrer que la lutte contre les moustiques et leurs larves est essentielle pour contrôler le paludisme, point de vue difficile à défendre au moment où tout le monde est obnubilé par l'efficacité du sulfate de quinine. Il est même brocardé comme monomaniac et surnommé « Mosquito Ross ». Il faut néanmoins le prendre au sérieux devant les bons résultats obtenus à Ismaïlia, la nouvelle ville ouvrière construite à l'orée du canal de Suez. En 1902 il se voit attribuer le 2<sup>e</sup> prix Nobel de physiologie et médecine (le premier lauréat en 1904 avait été l'Allemand Behring pour la sérothérapie). Lors de son discours de réception il a l'élégance de saluer l'importance des travaux de Laveran. Celui-ci obtiendra le Prix Nobel en 1907 (dans

l'intervalle, le Russe Pavlov et l'Allemand Koch avaient été couronnés en 1904 et 1905).

### Applications de ces découvertes

Les deux savants poursuivent ensuite leurs travaux, l'un sur les protozoaires sanguicoles, l'autre sur la lutte contre les insectes vecteurs. En lien avec l'Américain Gorgas, Ross obtient le succès dans la lutte contre la fièvre jaune sur le chantier du travail de Panama entre 1905 et 1910.

Lors de la Première guerre mondiale, les services de santé militaires de leurs pays respectifs font appel à eux comme conseillers. Le paludisme frappe en effet durement les troupes alliées massées dans la péninsule de Salonique entre 1915 et 1918. C'est en bâtissant une stratégie combinant judicieusement la chimioprophylaxie par le sulfate de quinine contre l'hématozoaire et la lutte antivectorielle que l'armée française d'Orient obtient des résultats significatifs.

Ceux des Britanniques sont plus mitigés ; nul n'est prophète en son pays... C'est un peu ce qu'Émile Roux a voulu rappeler à Laveran lors du discours de son jubilé en 1915 : « *Vous n'avez pas lieu de vous plaindre, apportant une chose aussi neuve, vous méritiez d'être encore plus malmené* »

### Références :

- M Simonet : Alphonse Laveran, le premier lauréat français du prix Nobel de physiologie/médecine. *Revue de Biologie médicale*, 2020 ;355 : 1-11.
- M Morillon : Ronald Ross « médecin malgré lui » et... prix Nobel de médecine. *Médecine tropicale*, 2011 ; 71 : 546-547
- ER Nye : Malaria letters, the Ross Laveran correspondence 1896-1908. Otago university press 2010

Marc Morillon

## Épidémiologie du paludisme en France et dans le monde

La situation mondiale du paludisme a été récemment actualisée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour l'année 2019 : 229 millions de cas notifiés dans 87 pays, 409 000 décès dont 97% en Afrique, et 67% chez les enfants âgés de moins de 5 ans [1]. Le paludisme reste toujours la 1<sup>ère</sup> endémie mondiale, près de la moitié de la population mondiale étant exposée au risque de le contracter, mais il a été rétrogradé au quatrième rang en termes de mortalité, après la tuberculose, les hépatites virales et le VIH/sida.

Malgré une diminution de l'incidence entre 2000 et 2019 (de 80 à 57 pour 1000 habitants exposés), ainsi que de la mortalité (de 25 à 10 pour 100 000 habitants exposés), les objectifs fixés par l'OMS n'ont pas été atteints [2]. C'est un constat sévère : le paludisme ne recule plus depuis 2015.

La répartition géographique montre une aggravation des inégalités : la région Afrique de l'OMS représente 94% des cas estimés, la région Asie du Sud-Est 3%, la région Méditerranée orientale 2%, la région Pacifique occidental 0,7% et la région Amériques 0,4%, la région Europe étant exempte de paludisme depuis 2015.

En France, on compte chaque année 1000 à 4000 cas de paludisme d'importation. La diminution à 1005 cas observée en 2020 reflète l'interruption du trafic aérien international pendant la pandémie de Covid-19. Les malades sont des voyageurs (77%), des résidents (15%) et des militaires (8%), la plupart ayant été contaminés en Afrique subsaharienne (99,3%). L'espèce plasmodiale dominante est *P. falciparum* (85 à 90%), loin devant *P. ovale* (5%). Il s'agit surtout d'accès simples (83%), les accès graves représentant 16% des cas [3].

**Le cycle parasitaire du paludisme** comporte trois acteurs : l'Homme, l'anophèle et l'hématozoaire du genre *Plasmodium* :

- **en zone d'endémie**, les populations humaines résidentes les plus exposées sont les enfants âgés de moins de 5 ans, surtout les nourrissons, ainsi que les femmes enceintes et les personnes vivant avec le VIH/sida. Les non-résidents les plus exposés sont les travailleurs migrants, les populations itinérantes, les voyageurs et les militaires.

- **l'anophèle** est un moustique largement réparti dans le monde : sur 469 espèces connues, 70 peuvent transmettre le paludisme. Seule la femelle, hématophage, est impliquée dans cette transmission. Sa durée de vie peut s'étendre de 3 à 12 semaines pendant lesquelles elle ne s'éloigne pas à plus de 300 mètres de son lieu d'éclosion. L'anophèle est un moustique rural qui s'accoutume de plus en plus au milieu urbain. Endophile ou exophile, son activité est nocturne, parfois crépusculaire, son vol silencieux, sa pique indolore. En Afrique subsaharienne, 3 espèces d'anophèles prédominent : *An. gambiae*, *An. arabiensis* et

*An. funestus*. Anthropophile et endophage, *An. gambiae* est le vecteur le plus dangereux.

- **les hématozoaires** agents du paludisme chez l'homme appartiennent à 5 espèces de *Plasmodium* :

° *P. falciparum* est l'espèce la plus largement répandue dans le monde, la plus mortifère, à l'origine de 90% des décès par fièvre tierce maligne (neuropaludisme), et la plus apte à développer des résistances aux antipaludiques.

° *P. vivax* est très répandu en Amérique du Sud et en Asie, plus rare en Afrique de l'Ouest et en Afrique centrale (populations Duffy-négatives) mais présent en Afrique de l'Est et dans les îles de l'océan Indien. Il est à l'origine d'une fièvre tierce bénigne et d'accès de reviviscence, pouvant durer 3 à 4 ans, liés à la présence d'hypnozoïtes dans le foie.

° *P. ovale* est répandu en Afrique intertropicale (là où n'est pas *P. vivax*), à Madagascar et dans les îles du Pacifique occidental. Il détermine aussi une fièvre tierce bénigne et des accès de reviviscence jusqu'à 5 ans dus aux hypnozoïtes.

° *P. malariae*, disséminé dans les zones tropicales, est à l'origine d'une fièvre quarte bénigne. Des complications rénales sont possibles, ainsi que des recrudescences tardives pouvant survenir jusqu'à 20 ans après la contamination.

° *P. knowlesi* est localisé en Asie du Sud-Est, surtout en Malaisie. C'est une espèce émergente chez l'Homme à partir d'un réservoir simien (macaque à longue queue), qui détermine une zoonose rare dont la fréquence est sous-estimée du fait de confusions avec *P. malariae*, avec fièvre quotidienne, 10% de formes sévères et 1 à 2% de décès.

Au niveau mondial, la lutte antipaludique a été coordonnée en 1998 par la création du partenariat *Roll back malaria* (RBM) par le Fonds des Nations unies pour l'enfance (UNICEF), l'OMS, le Programme des Nations unies pour le développement (PNUD) et la Banque mondiale. Il vise à généraliser six interventions préventives : moustiquaires imprégnées d'insecticide de longue durée dans chaque ménage, pulvérisations intradomiciliaires à effet rémanent, traitement préventif intermittent pour les femmes enceintes, lutte antivectorielle, diagnostic parasitologique rapide chez tout patient fébrile par microscopie ou test de diagnostic rapide (TDR), traitement des accès simples à

*P. falciparum* par les Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine (ACT).

L'OMS a défini en 2015 une Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme (GTSM) jusqu'en 2030 visant à court terme son élimination et à long terme son éradication. Ainsi, chaque pays endémique devrait interrompre les chaînes de transmission du paludisme pendant au moins 3 années consécutives pour être certifié exempt. Mais, bien que 11 pays aient été déclarés exempts dans les 20 dernières années, aucun des objectifs intermédiaires fixés en 2020 n'a été atteint.

**Les tentatives d'élimination du paludisme** se heurtent à 7 principaux obstacles :

- La **progression de la résistance des anophèles** aux insecticides entre 2000 et 2007 : selon l'OMS, 28 sur 82 pays impaludés signalent une résistance aux 4 insecticides les plus utilisés (carbamates, organo-chlorés, organo-phosphorés, pyréthriinoïdes).

- La **progression de la résistance de *Plasmodium*** aux antipaludiques, concernant surtout *P. falciparum*. Tous les antipaludiques peuvent être concernés, y compris les médicaments à base d'artémisinine. La résistance est croisée entre les antipaludiques appartenant à la même classe chimique ou ayant un mode d'action similaire. L'impact sur la morbidité et la mortalité est élevé, surtout chez l'enfant.

- La **difficulté pour les familles éloignées** d'accéder aux Services de santé primaires.

- La **perte d'efficacité des TDR** qui détectent la protéine riche en histidine 2 (HRP2) de *P. falciparum*.

- L'**insuffisance des ressources** financières : 3 milliards US\$ en 2019, au lieu des 5,6 milliards US\$ attendus par le GTSM.

- L'**instabilité politique**, les troubles sociaux, les conflits, les guerres et les catastrophes humanitaires.

- La **Covid-19**, cause d'un dysfonctionnement des services de lutte contre le paludisme ; la crise sanitaire aurait augmenté de 20 à 100.000 le nombre des décès par paludisme en Afrique subsaharienne.

**La progression des résistances aux antipaludiques** reste le phénomène le plus préoccupant. Elles ont été détectées peu de temps après l'introduction de chaque nouveau médicament, le plus souvent à partir de l'Asie du Sud-Est. Ainsi, la résistance à la chloroquine,

apparue en 1957 à la frontière de la Thaïlande et du Cambodge, s'est-elle propagée en Amérique du Sud en 1960, en Afrique de l'Est en 1970 et à l'Afrique sub-saharienne dans les années 1980.

La sous-région du grand Mékong réunit plusieurs facteurs d'émergence de la résistance aux antipaludiques chez *P. falciparum*. On les trouve notamment dans la Province de Pailin, à l'ouest du Cambodge : l'exploitation de mines de pierres précieuses attire des milliers de travailleurs migrants non immuns et crée de multiples puits qui deviennent des gîtes larvaires pour le principal vecteur régional, *An. dirus*, une espèce exophile très efficace. Les traitements employés sont des monothérapies avec des doses sub-thérapeutiques et bien souvent des médicaments contrefaits ou de mauvaise qualité. Des phénotypes de résistance à l'**artémisinine** sont apparus en 2007, liés à des mutations dans le gène Kelsch13 de *P. falciparum* (PfK13). Le programme MME (*Mekong Malaria Elimination*), lancé en 2012, a réduit de 90% l'incidence du paludisme et de 97% l'incidence des cas dus à *P. falciparum*. Toutefois, la découverte de multirésistances (**pipéraquine + artémisinine**) peut rendre nécessaire l'utilisation de trithérapies [4].

En Afrique, des mutations dans le gène PfK13 associées à une diminution de sensibilité à l'artémisinine ont été détectées en Afrique de l'Est (corne de l'Afrique, Soudan), justifiant un renforcement de la surveillance.

Bien que le partenariat RBM (Roll back malaria) ait fait considérablement régresser la morbidité et la mortalité du paludisme, l'endémie a cessé de reculer depuis 2015, surtout en Afrique, éloignant la réalisation des objectifs 2025–2030 du GTSM. L'extension géographique des résistances anophéliennes aux insecticides et la diffusion des mutations de résistance à l'artémisinine, qui compromet l'efficacité des ACT, sont des menaces inquiétantes. La vaccination contre le paludisme demeure un grand espoir pour l'avenir.

Yves Buisson

**Références :**

- 1-World health Organization (WHO). World malaria report 2020.
- 2-World health Organization (WHO). Global technical strategy for malaria 2016–2030.
- 3-Centre national de référence du paludisme. Rapport annuel 2021.



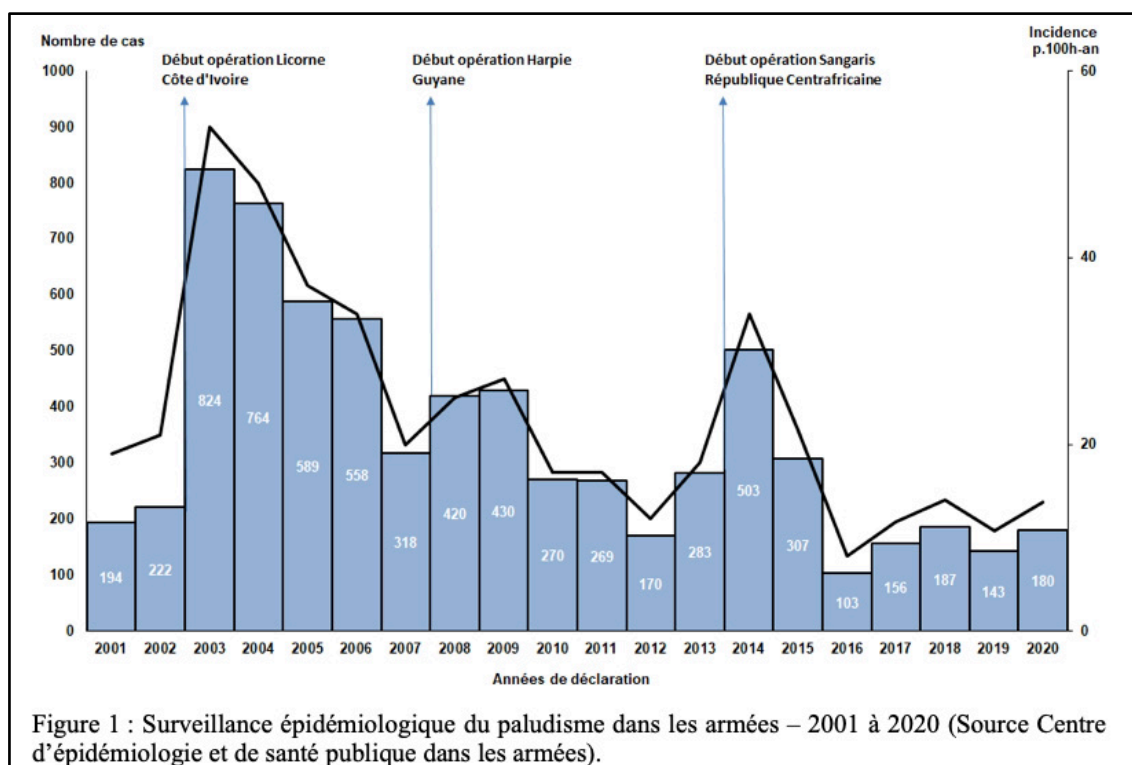
4-van der Pluijm RW et al. Triple Artemisinin-Based Combination Therapies for Malaria - A New Paradigm? *Trends Parasitol* 2021 ; 37(1) :15-24.

## Épidémiologie du paludisme dans les armées

### 1) Introduction

De par la morbidité et la létalité individuelles et l'incapacité collective qu'il peut produire, le

contre le paludisme est un véritable plan de santé publique mené par le Service de santé des armées (SSA) au profit des Forces. Ce plan s'articule en quatre axes principaux : la lutte antivectorielle (LAV) qui vise les larves et moustiques adultes du genre *Anopheles*, la protection personnelle antivectorielle (PPAV) qui limite le contact Homme-vecteur, la chimioprophylaxie en prévention secondaire, et le diagnostic et le traitement précoce des



paludisme a toujours représenté un risque pour les Forces armées en opération. Les campagnes militaires dans lesquelles le paludisme a impacté la capacité opérationnelle des Forces sont nombreuses dans l'Histoire, par exemple la campagne de Madagascar ou la guerre de Crimée.

Les travaux, menés il y a plus d'un siècle par les frères Sergent en Crimée, illustrent des stratégies de lutte contre le paludisme toujours valides dans leurs principes aujourd'hui, avec certes depuis des avancées dans les domaines du diagnostic, du traitement ou de la chimioprophylaxie (1).

En ce début de XXI<sup>e</sup> siècle, les armées françaises sont pourtant toujours confrontées à ce risque, principalement lors de déploiements en Afrique ou en Guyane, et doivent mettre en place un ensemble de mesures pour protéger la santé de la force (PROSANFOR). La lutte

paludismes en prévention tertiaire des séquelles et des décès.

### 2) Épidémiologie récente du paludisme dans les armées

Depuis 2001, l'épidémiologie du paludisme dans les armées a été rythmée par les engagements opérationnels. Malgré le plan de lutte contre le paludisme dans les armées, l'opération Licorne en République de Côte d'Ivoire (2003), l'opération Harpie en Guyane (2008) et l'opération Sangaris en République Centrafricaine (2014), ont été marquées par des épidémies de grande ampleur dans les Forces déployées (Figure 1). Toute opération militaire à ses débuts s'accompagne d'enjeux stratégiques et logistiques prioritaires prenant le pas sur la prévention. En outre, l'application rigoureuse des mesures de protection individuelle, comme l'observance quotidienne

de la prise d'une chimioprophylaxie antipaludique, reste un défi et encore plus en situation de combat.

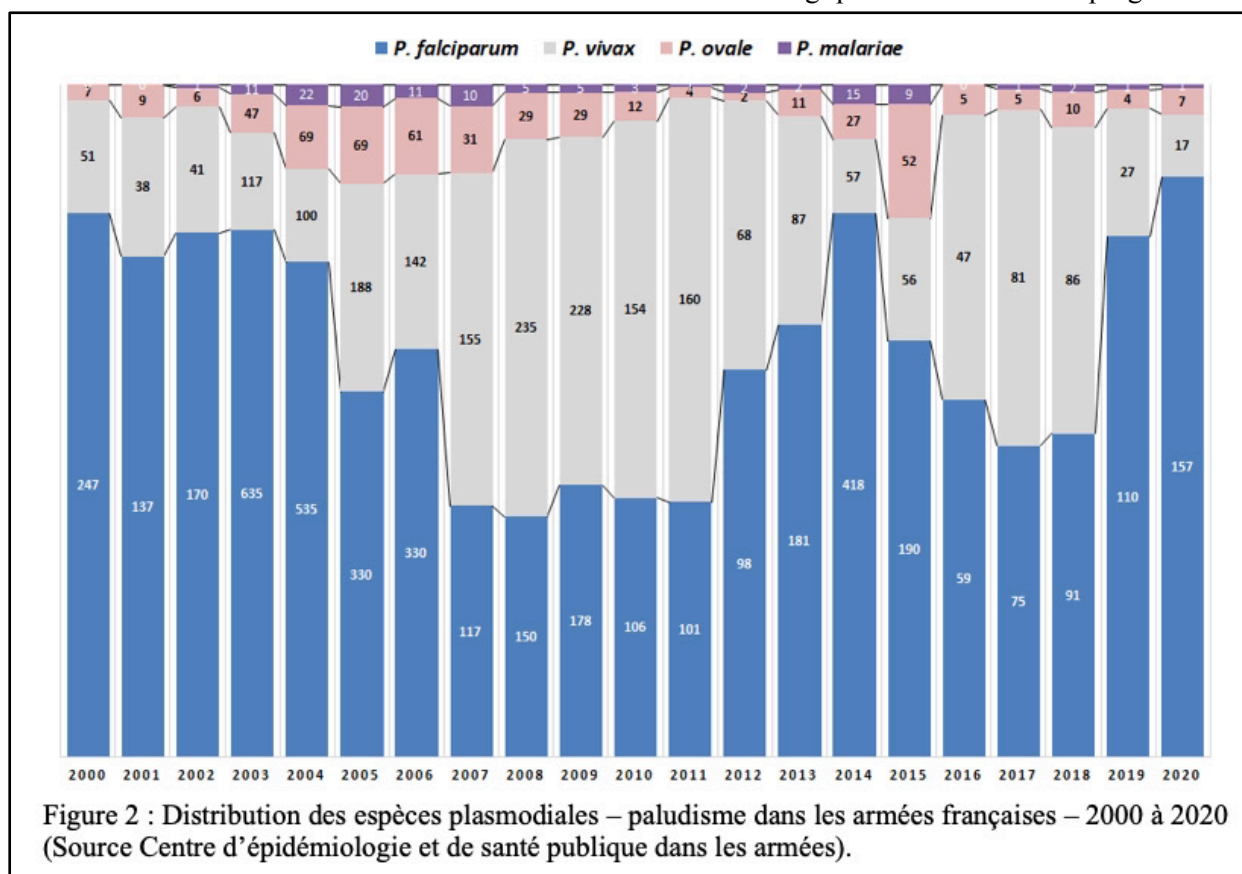
En dehors de ces situations exceptionnelles, une relative stabilité de l'incidence du paludisme est observée dans les armées, comme l'illustre la période de 2016 à 2020 (Figure 1 ci-dessus).

Les principales espèces plasmodiales impliquées retrouvées dans les cas de paludisme dans les armées sont par ordre de fréquence

armées date de 2017 et était en lien avec l'opération Sangaris.

### 3) Le paludisme au sein des Forces armées en Guyane

Du fait de la morbidité importante du paludisme pour les Forces armées en Guyane (FAG), le SSA a mené un projet de recherche de 2012 à 2015 explorant les dimensions épidémiologiques, parasitologique et entomologique de la maladie. Ce programme a



*Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae* (figure 2 page suivante). Ces différentes espèces sont associées à une expression clinique différente, ce qui amène à parler non pas de paludisme mais des paludismes. *P. vivax* est plus fréquemment retrouvé en Guyane et *P. ovale* en Afrique centrale et de l'Ouest.

Le pronostic du paludisme grave à *P. falciparum* a été significativement amélioré par l'utilisation systématique de l'artésunate (dérivé de l'artémisinine) par voie intraveineuse. Grâce à une clairance parasitaire rapide, ce médicament permet l'évolution d'un paludisme grave vers un paludisme simple. Le dernier décès de paludisme dans les Forces

notamment permis de démontrer le rôle de réservoir de parasite joué par les étrangers en situation irrégulière pratiquant l'orpaillage illégal au cœur de la forêt guyanaise [2]. La prévalence de l'infection palustre (*P. falciparum* et *P. vivax*) chez ces orpailleurs a été mesurée à 50%, dont 40% de portage asymptomatique. Les taux d'infection des principales espèces anophéliennes vectrices du paludisme sur les sites d'orpaillage étaient comparables à ceux retrouvés en Afrique centrale (jusqu'à 10% des anophèles infectés) [3]. Bénéficiant de conditions environnementales favorables sous la canopée (obscurité et humidité), le vecteur majoritaire, *Anopheles darlingi*, étend son cycle

d'agressivité nocturne jusqu'au milieu de l'après-midi.

Les militaires et gendarmes, lorsqu'ils effectuent des opérations de lutte contre l'orpaillage illégal, investissent et occupent ces zones, et sont exposés aux piqûres infectantes de jour comme de nuit. A ce niveau de risque, les mesures PPAV ne peuvent prémunir totalement contre les piqûres infectantes et tout oubli de la chimioprophylaxie peut aboutir à un accès palustre.

Le SSA a soutenu un programme de lutte innovant, associant l'autodiagnostic par test de diagnostic rapide et la mise à disposition gratuite de traitement antipaludique et de moustiquaire imprégnée d'insecticide à longue durée d'action auprès de la population des orpailleurs [4]. Les centres de formation et de distribution de ces kits ont été placés aux frontières de la Guyane, permettant ainsi de mieux capter une population mobile. Cette stratégie efficace a permis d'agir directement sur le réservoir de parasite et s'est accompagnée d'une diminution du paludisme dans les FAG.

#### 4) *Anopheles stephensi*, une menace pour l'Afrique

Le paludisme est endémique en Afrique subsaharienne, avec différents faciès épidémiologiques. Les Forces françaises sont exposées de manière continue (au Gabon, en République Centrafricaine ou en Côte d'Ivoire) ou saisonnière (au sahel, au Sénégal, à Djibouti). L'importation d'Asie mineure à Djibouti d'une espèce invasive, *Anopheles stephensi*, vecteur de paludisme urbain, a profondément modifié le faciès épidémiologique du paludisme. Cette espèce, résistante à toutes les familles d'insecticides et inféodées à l'Homme pour ses gîtes larvaires artificiels, représente un défi considérable pour la lutte antivectorielle. Sa présence s'est accompagnée d'une augmentation majeure de l'incidence du paludisme urbain dans un pays qui était en phase de pré-élimination de la maladie en 2012 [5]. Depuis 2013, année de sa première identification, *An. stephensi* s'est propagé dans toute la Corne de l'Afrique et sa présence est signalée aux portes du Tchad. La diffusion de cette espèce dans les grandes villes africaines représente une menace pour les populations mais aussi pour les Forces françaises présentes.

#### 5) *Enjeux et perspectives*

\* *L'utilisation des insecticides dans la lutte antivectorielle : une remise en question nécessaire*

L'utilisation massive des pyréthrinoïdes de synthèse dans la lutte antivectorielle s'est accompagnée de l'émergence et la diffusion rapide de résistance chez les anophèles. Cette famille d'insecticide est la seule autorisée en France et en Europe, limitant la possibilité d'alternance telle que recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé. En outre, la toxicité environnementale voire humaine de ces produits est maintenant bien décrite. Enfin la réglementation française impose la certification des personnels, ce qui limite leur usage dans les Forces. La place des insecticides dans la lutte contre le paludisme dans les armées est donc en cours de réévaluation avec une recherche de solutions alternatives. L'utilisation de la moustiquaire imprégnée d'insecticide à longue durée d'action reste une mesure efficace et préconisée.

\* *L'espoir d'une chimioprophylaxie antipaludique causale*

Du fait des limites actuelles de la LAV, le rôle de la chimioprophylaxie comme dernier rempart contre l'accès palustre doit être renforcé.

La mise sur le marché américain et australien d'une nouvelle molécule, la tafénoquine, représente un réel espoir. Cette chimioprophylaxie est causale, c'est-à-dire qu'elle agit sur tous les stades parasitaires, notamment les hypnozoïtes intrahépatiques de *P. vivax* et *P. ovale*. Le schéma de prise médicamenteuse est allégé, passant d'une prise quotidienne à une prise hebdomadaire et une prise dans la semaine du retour de zone impaludée, ce qui favorisera l'observance.

La tafénoquine est en cours d'évaluation au niveau de l'Agence Européenne du médicament. Son utilisation dans les armées nécessitera un dépistage préalable de l'activité enzymatique de la Glucose-6-phosphate-déshydrogénase.

\* *Les enjeux du diagnostic et du traitement*

La recherche et l'utilisation d'outils diagnostiques plus performants doit être une priorité. Par exemple, en Afrique de l'Est, l'émergence de souches de *P. falciparum* porteuses de délétions sur les gènes *pfhrp2/pfhrp3* diminue la sensibilité des tests de diagnostic rapide (TDR). Outre la nécessité de développer de nouveaux TDR, le maintien des



compétences diagnostiques en microscopie est indispensable. L'utilisation du diagnostic moléculaire sur le terrain, via le déploiement d'automates, doit aussi être envisagé. L'amélioration de la prise en charge est le dernier axe à améliorer ; l'épidémie de COVID-19 a en effet rappelé que l'allongement du délai jusqu'au traitement (ici du fait de la confusion entre accès palustre et COVID-19) entraîne une augmentation de la proportion d'accès palustre grave. L'éducation pour la santé doit permettre de raccourcir le recours aux soins. La formation des soignants du SSA doit être renforcée, afin qu'ils soient toujours au fait des dernières recommandations et en capacité de prendre en charge les patients en situation isolée.

### 6) Conclusions

La lutte contre le paludisme dans les armées en 2021 est à une croisée des chemins, devant faire face à des menaces nouvelles : nouveaux vecteurs, résistances des vecteurs, multi-circulation de pathogènes, outils diagnostics moins sensibles, résistances parasitaires, etc.

Le maintien de toutes les capacités du SSA dans ce domaine est primordiale si les Forces souhaitent conserver leur liberté de manœuvre en zone impaludée.

*Franck de Laval et Vincent Pommier de Santi*

### Références

- 1-Sergent E & Sergent E. *L'armée d'Orient délivrée du paludisme*. 1932 ; Panazol : Éditions Lavauzelle.
- 2-Pommier de Santi V, Djossou F, Barthes N, Bogreau H, Hyvert G, Nguyen C et al. Malaria Hyperendemicity and Risk for Artemisinin Resistance among Illegal Gold Miners, French Guiana. *Emerg Infect Dis*. 2016 May;22(5):903-6.
- 3-Pommier de Santi V, Dia A, Adde A, Hyvert G, Galant J, Mazevet M et al. Malaria in French Guiana Linked to Illegal Gold Mining. *Emerg Infect Dis*. 2016 Feb;22(2):344-6.
- 4-Douine M, Sanna A, Galindo M, Musset L, Pommier de Santi V, Marchesini P et al. Malakit: an innovative pilot project to self-diagnose and self-treat malaria among illegal gold miners in the Guiana Shield. *Malar J*. 2018 Apr 10;17(1):158.
- 5-Pommier de Santi V, Khaireh BA, Chiniard T, Pradines B, Taudon N, Larréché S et al.. Role of *Anopheles stephensi* Mosquitoes in Malaria Outbreak, Djibouti, 2019. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(6):1697-1700.

## État actuel de la recherche sur le paludisme dans les armées

Le paludisme, première maladie parasitaire mondiale en 2021, reste un problème majeur de santé publique et continue de poser des défis en termes de prévention, de diagnostic et de prise en charge thérapeutique. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le nombre de cas de paludisme en 2019 est estimé à 229 millions (1). Ce nombre de cas a diminué de 2000 (262 millions) à 2013 (198 millions) puis a progressivement ré-augmenté. L'Afrique représente à elle seule 94% des cas de paludisme. Le nombre de décès estimés dus au paludisme a baissé de façon régulière en passant de 839 000 en 2000 à 405 000 en 2018. Il est estimé à 409 000 en 2019. Près de 97% des décès sont identifiés en Afrique et 67% représentent des enfants de moins de cinq ans en 2019.

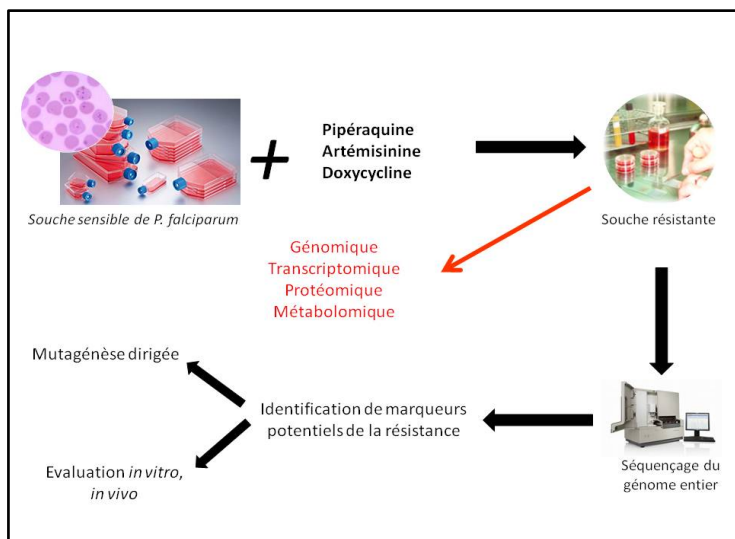
La France est un des pays industrialisés qui recense le plus grand nombre de cas de paludisme d'importation avec 2812 cas déclarés au Centre national de référence du paludisme, soit 5540 cas estimés. A l'instar de ce qui est observé pour le paludisme en zone endémique, ce nombre de cas augmente progressivement depuis 2013.

Le paludisme reste également toujours d'actualité dans les armées françaises (2). On est certes bien loin des 5756 soldats décédés du paludisme versus 25 morts au combat lors de l'expédition de Madagascar en 1895, quelques années après la découverte de l'hématozoaire du paludisme par Alphonse Laveran, mais le nombre de cas déclarés de paludisme avoisine encore les 200 par an depuis quelques années.

Cette augmentation du risque associé au paludisme, en partie due au développement des résistances aux insecticides chez les vecteurs et aux antipaludiques chez les parasites, nécessite de continuer une recherche de qualité. Cette recherche dans les armées repose sur une collaboration efficace entre les acteurs de la médecine des forces, des hôpitaux d'instruction des armées, du Centre d'épidémiologie et de santé publique des armées et de l'Institut de recherche biomédicale des armées.

Au sein de l'Institut de recherche biomédicale des armées, l'*Unité parasitologie et entomologie* est en charge des activités de recherche sur le paludisme et sur les vecteurs

associés aux pathologies infectieuses tropicales avec plus particulièrement des activités de développement et d'évaluation de nouvelles méthodes de diagnostic, de surveillance du niveau de résistance aux antipaludiques, d'identification et de développement de marqueurs prédictifs de la résistance aux antipaludiques et aux insecticides, d'identification et de développement de nouveaux antipaludiques, d'évaluation du risque de transmission vectorielle de certaines



**Figure 1 : Stratégie d'identification de marqueurs moléculaires de résistance aux antipaludiques par pression médicamenteuse**

maladies, du développement de nouveaux outils de capture et d'identification vectorielle. Le but de ce manuscrit est de montrer à travers quelques exemples les activités d'expertise et de recherche de l'Unité parasitologie et entomologie au profit des forces et des institutions civiles.

### **Recherche sur le diagnostic du paludisme**

Le diagnostic du paludisme repose toujours sur la recherche de l'hématozoaire par microscopie (examen du frottis et de la goutte épaisse). D'autres méthodes complémentaires sont mises en œuvre comme la mise en évidence directe du parasite par la technique QBC (Quantitative buffy coat) par microscopie en fluorescence après marquage des noyaux des parasites par de l'acridine orange, la détection du parasite par des techniques de biologie moléculaires ou la détection de protéines spécifiques de genre ou d'espèces par immuno-chromatographie (test de diagnostic rapide ou TDR).

Dans le cadre du diagnostic par biologie moléculaire, nous avons amélioré les techniques d'extraction de l'ADN parasitaire

afin de pouvoir identifier le parasite à partir de papier filtre, de dépôt sur lame (frottis par exemple) ou de TDR en démontant la cassette et récupérant la bande de papier pour analyser la goutte de sang déposée. Ces techniques d'extraction permettent de travailler sur des volumes très faibles de sang de l'ordre d'une goutte prélevée au bout du doigt, pouvant être transportés à température ambiante sans précaution biologique particulière et stockés plusieurs années avant l'examen, contrairement à un prélèvement veineux en tube, conditions optimisées sur le terrain en opération extérieure.

Les TDR permettent la détection du genre *Plasmodium* et/ou plus spécifiquement de certaines espèces comme *P. falciparum* ou *P. vivax* sur le terrain en milieu dégradé (absence de structure médicale). Une de nos missions est d'évaluer régulièrement les différents TDR mis sur le marché afin de proposer les TDR les plus pertinents à l'État-major.

Les TDR reposent sur la reconnaissance de protéines spécifiques des *Plasmodium*. La protéine PfHRP2 (*P. falciparum* histidin rich protein 2) est la plus utilisée. Cependant certains parasites sont capables d'éliminer le gène codant la protéine HRP2 (on parle de gène délété) entraînant une absence d'expression de la protéine et donc une absence de détection par les TDR à base d'HRP2 [faux négatif] (3). L'unité a été la première à montrer l'émergence de ces parasites, au Sénégal par exemple. Une de nos missions consiste à évaluer la fréquence de ces parasites délétés en Afrique et plus particulièrement dans les régions où sont positionnées les forces françaises.

### **Surveillance de la résistance aux antipaludiques**

Le développement extrêmement rapide en Asie du phénomène de résistance aux antipaludiques, même aux plus récents comme les dérivés de l'artémisinine et à leurs partenaires (pipéraquline, luméfantine, méfloquine) nécessite de surveiller l'émergence puis la propagation de cette résistance en Afrique, et plus particulièrement dans les régions où sont positionnés les militaires français afin d'adapter nos recommandations vis-à-vis de la prise en charge prophylactiques ou thérapeutique. Cette surveillance repose sur différentes méthodes

complémentaires comme l'évaluation de l'efficacité thérapeutique chez les patients, l'évaluation de la chimiosensibilité *in vitro* des isolats de *P. falciparum* et la détection de marqueurs moléculaires associés à la résistance aux antipaludiques chez les parasites.

L'évaluation de l'efficacité thérapeutique chez les patients est complétée par un dosage plasmatique des antipaludiques afin de dépister une mauvaise observance, une mauvaise posologie ou des troubles d'absorption ou du métabolisme. Sur un plan épidémiologique, l'évaluation de la chimiosensibilité *in vitro* est une méthode d'alerte précoce des futurs échecs cliniques. Dans le cadre de cette surveillance, l'unité est "laboratoire associé au Centre national de référence du paludisme (CNR paludisme)" depuis plus de 15 ans et analyse les cas de paludisme d'importation des correspondants du sud de la France (et plus particulièrement Aix-en-Provence, Arles, Bordeaux, Fréjus, Lyon, Marseille, Montpellier, Nice, Toulon, Toulouse, Valence). De plus, des liens de collaborations ont été noués avec des équipes en Afrique intertropicale francophone pour mener des études de surveillance (Cameroun, Côte d'Ivoire, Gabon, Mauritanie, République de Centre Afrique, République de Djibouti, Sénégal). Les données observées sont partagées avec le CNR paludisme, l'OMS et les programmes nationaux de lutte contre le paludisme des différents pays collaborateurs.

#### **Identification de marqueurs moléculaires prédictifs de la résistance aux nouveaux antipaludiques**

Pour répondre aux besoins de surveillance de l'émergence et de la propagation des résistances sur le théâtre des opérations en Afrique, l'unité participe à l'identification et à la validation de marqueurs moléculaires de résistance en analysant les isolats de patients ayant fait un échec clinique après un traitement par antipaludique, d'isolats de patients de sensibilité *in vitro* diminuée aux antipaludiques et de souches sensibles cultivées sous pression d'antipaludiques jusqu'à l'obtention de souches stables résistantes.

Il a été montré en Asie qu'une dizaine de mutations sur le gène *pfk13* (*P. falciparum* propeller Kelch 13) est associée à une diminution de sensibilité *in vivo* à l'artémisinine et à ses dérivés (augmentation du temps de demi-vie de clairance parasitaire) et aux parasites résistants *in vitro*. A l'heure actuelle,

il n'y a pas d'émergence de résistance aux combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (ACT) en Afrique (moins de 10% de patients traités avec un échec clinique). Néanmoins, des cas d'échecs cliniques après un traitement bien administré par un ACT ont été documentés en Afrique. La majorité de ces isolats ne présentent pas de mutation sur le gène *pfk13*. Seuls quelques isolats du Rwanda et du Nord de l'Ouganda présentent une mutation validée en Asie par l'OMS (R561H) ou une mutation candidate non encore validée (A675V). Ces deux mutations semblent être associées une diminution de sensibilité *in vivo* et *in vitro* à l'artémisinine. Des mutations sur un autre gène, celui de la coronine, ont été identifiées comme associées à la résistance à l'artémisinine, mais nos études n'ont pas retrouvé d'association *in vivo* ou *in vitro*. Ces deux gènes ne semblent pas expliquer à eux seuls les échecs cliniques observés en Afrique (4).

Une autre des stratégies de recherche de l'unité est de cultiver des souches sensibles sous pression d'antipaludiques jusqu'à l'obtention de souches stables résistantes qui sont ensuite analysées en génomique, en transcriptomique, en protéomique et en métabolomique afin d'élucider leurs caractéristiques et d'appréhender les facteurs associés aux résistances (Figure 1 page précédente).

#### **Identification et développement de nouveaux antipaludiques**

Le développement rapide du phénomène de résistance aux antipaludiques nécessite d'identifier et de développer de nouveaux antipaludiques efficaces vis-à-vis des souches plasmodiales multirésistantes. Deux stratégies sont déployées dans l'unité : la première basée sur le développement de nouvelles molécules en lien avec des laboratoires de chimie académiques en ciblant une protéine ou une voie métabolique qui pourrait être inhibée (synthèse de molécules, criblage *in vitro* sur des souches de *P. falciparum*, analyse structure-activité, synthèse de nouveaux "leads", essais *in vivo* sur des modèles expérimentaux) ou celle basée sur le « drug repurposing », c'est-à-dire l'évaluation de médicaments déjà existant pour d'autres pathologies. Depuis une vingtaine d'années, l'unité a évalué *in vitro* plus d'un millier de composés vis-à-vis de souches plasmodiales. Nous avons montré qu'un bleu de méthylène, synthétisé suivant un nouveau



procédé lui permettant d'être associé à des traces de métaux nettement inférieures aux limites autorisées en France, a montré une activité moyenne *in vitro* inférieure à 10 nM, activité augmentée en présence de quinine, de méfloquine ou de dérivés d'artémisinine. De plus, ce bleu protège du neuropaludisme à des doses de 1 à 10 mg/kg pendant cinq jours dans un modèle expérimental murin de neuropaludisme.

### **Développement de nouveaux outils de capture de vecteurs**

La surveillance de la transmission de pathogènes par des vecteurs repose entre autres sur la capture des vecteurs et la détection de la

des vecteurs (Figure 2). Dans un souci de réduire les coûts financiers et de faciliter les procédures d'analyse, la détection d'AR d'une génomique viral est réalisée dans les excréta de moustiques pour surveiller par exemple l'émergence de circulation d'arbovirus. En effet, l'un des porteurs de ce projet a mis en évidence que des moustiques présentant une infection systémique au virus de la Dengue excrétaient dans leurs fèces de grandes quantités d'ARN viral. Cette stratégie a été validée avec succès en Camargue.

### **Développement de nouveaux outils d'identification des vecteurs**

La surveillance des vecteurs est un élément clé de tous les programmes de lutte antivectorielle.

Dans ce cadre, l'unité a participé à la mise au point d'une méthode innovante, rapide, économique et à haut débit, basée sur l'analyse de profils de protéines obtenue par spectrométrie de masse (MALDI-TOF MS) pour l'identification d'arthropodes (5). Depuis 2013, nous avons mené des études pionnières en appliquant avec succès cet outil novateur pour l'identification de plusieurs familles d'arthropodes (moustiques, tiques, ...). L'unité développe actuellement une application permettant de classer les empreintes protéiques complexes de spectrométrie de masse acceptant des fichiers MALDI de différents formats afin de permettre l'échange de données ainsi que la première base de données de spectres de référence en accès libre pour la caractérisation des moustiques. Ces recherches sont la garantie expertise de haut niveau et du maintien de la capacité de réactivité et d'anticipation du personnel de l'unité. Elles permettent de répondre très concrètement aux besoins des forces à court, moyen et long terme en fournissant entre autre des éléments de décision pour la définition des recommandations prophylactiques, thérapeutiques et antivectorielles dans la lutte contre le paludisme ou pour la supervision de l'application des mesures recommandées. Les activités de l'Unité parasitologie et entomologie s'inscrivent dans la devise de l'unité : du patient à la recherche et vice-versa !

*Bruno Pradines*

#### **Remerciements**

L'auteur remercie les personnels de l'unité sans lesquels aucune de ces activités n'aurait pu être mise en œuvre : Rémy Amalvict, Lionel Almeras, Nicolas Benoit, Hervé Bogreau, Sébastien Briolant, Océane Delandre, Jérôme



**Figure 2 : Vue du piège BG-Sentinel dans sa configuration classique et optimisée avec l'adaptateur MX pour la récolte d'excréta de moustiques et de l'adaptateur MX**

présence de pathogènes par détection moléculaire (xénosurveillance moléculaire) dans ces vecteurs. La détection précoce de la transmission de pathogènes transmis par les moustiques est donc un élément clef pour identifier les zones à risque et mettre en place des moyens de protection et de lutte antivectorielle adaptés pour pouvoir endiguer l'émergence ou la propagation des épidémies.

Dans ce cadre, l'unité a modifié des pièges commerciaux BG-sentinel© afin d'améliorer la survie des moustiques piégés, en intégrant un adaptateur (MX) réalisé par impression 3D qui incorpore une mangeoire (eau sucrée) et un tiroir dans le fond du piège pour y déposer un papier filtre permettant de récupérer les excréta

Dormoi, Isabelle Fonta, Albin Fontaine, Mathieu Gendrot, Nicolas Gomez, Joel Mosnier et Marylin Madamet. L'auteur remercie les soutiens financiers de longue date de l'unité : Direction générale de l'armement, Direction centrale du service de santé des armées et Santé publique France.

#### Références

- 1-World Malaria Report 2020. Disponible en ligne : <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240015791> (accessible le 1 décembre 2021).
- 2-Velut G, Dia A, Briolant S, Javelle E, Pommier de Santi V, Berger F, Savini H, Simon F, Michel R, Pradines B. Le paludisme : toujours d'actualité dans les armées françaises. *Med Armées*, 2018, 46:13-26.
- 3-Gendrot M, Fawaz R, Dormoi J, Madamet M, Pradines B. Genetic diversity and deletion of *Plasmodium falciparum* histidine-rich protein 2 and 3: a threat to diagnosis of *P. falciparum* malaria. *Clin Microbiol Infect*, 2019, 25 :580-585.
- 4-Foguim Tsombeng F, Gendrot M, Robert MG, Madamet M, Pradines B. Are k13 and plasmepsin II genes, involved in *Plasmodium falciparum* resistance to artemisinin derivatives and piperazine in Southeast Asia, reliable to monitor resistance surveillance in Africa. *Malar J*, 2019, 18 :285.
- 5-Laroche M, Béranger Jm, Delauney P, Charrel R, Pradines B, Berger F, Ranque S, Bitam I, Davoust B, Raoult D, Parola P. Medical entomology. A reemerging field of research to better understand vector-borne infectious diseases. *Clin Infect Dis.*, 2017, 65(suppl\_1) : S30-S38.

## Vaccination contre le paludisme : vers un nouvel horizon

La vaccination contre le paludisme est un vieux rêve d'infectiologie qui commence à se dessiner concrètement depuis 2015 avec l'avis favorable de l'Agence européenne du médicament sur un premier vaccin antipaludique, RTS,S/AS01. Six ans plus tard, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) conseille un large déploiement de ce vaccin en Afrique sub-saharienne et dans les régions à transmission forte et modérée où circule *Plasmodium falciparum*. Cette décision fait suite aux résultats favorables issus du programme pilote réalisé au Ghana, Kenya et Malawi sur plus de 800 000 enfants depuis 2019. Les travaux innovateurs de Ruth Nüssenzweig à partir des années 1960s ont ouvert la voie de la vaccination antipaludique grâce à trois importantes découvertes. Tout d'abord, elle a démontré en 1967 sur modèle murin que des sporozoïtes atténués par irradiation pouvaient immuniser l'animal contre le paludisme. Cette observation a été reproduite chez l'homme dans les années 1970s par piqûres de moustiques irradiés, mais a nécessité plusieurs décennies pour isoler et purifier les sporozoïtes atténués depuis les glandes

salivaires du moustique et obtenir un produit qui puisse être conservé et injecté à l'homme (1). Ensuite, son équipe de la New York University School of Medicine a démontré en 1979 que les anticorps ciblant un seul antigène, la protéine circumsporozoïte (CSP), étaient protecteurs. Ces travaux sont à l'origine du développement du vaccin RTS,S (2). Enfin, elle a révélé l'importance des lymphocytes T CD8<sup>+</sup> dans l'immunité contre le paludisme, alors que pendant longtemps la vaccination antipaludique cherchait essentiellement à induire des anticorps.

Depuis le début du XXI<sup>ème</sup> siècle, près de dix cliniques de candidats vaccinaux antipaludiques ont lieu chaque année. Au cours des dix dernières années, une baisse du nombre d'essais cliniques ciblant le stade érythrocytaire est observée au profit d'une augmentation des candidats vaccinaux ciblant le stade pré-érythrocytaire. Les épreuves infectieuses contrôlées chez l'homme ont joué un rôle majeur dans la décision de « go – no go » entre



Ruth et Victor Nüssenzweig

les essais cliniques de phase I, dit de « sécurité », et les essais cliniques de terrain en phase II, grâce à une évaluation précoce de l'efficacité sur des volontaires sains (3). L'objectif d'efficacité actuellement visé par l'Organisation Mondiale de la Santé est de 75% à 2 ans pour *P. falciparum* et/ou *P. vivax* (4). Nous verrons successivement les objectifs et les principaux candidats vaccinaux ciblant les différents stades de développement du parasite, en soulignant les progrès et les limites de ces différentes approches

**La vaccination pré-érythrocytaire** cible les antigènes du sporozoïte de *P. falciparum*, inoculé par le moustique dans le derme, et le stade hépatique, forme cliniquement silencieuse initiée par l'invasion des hépatocytes.

Cette stratégie de vaccination a pour objectif une protection contre l'infection par le parasite. En effet, en cas d'échec de cette stratégie

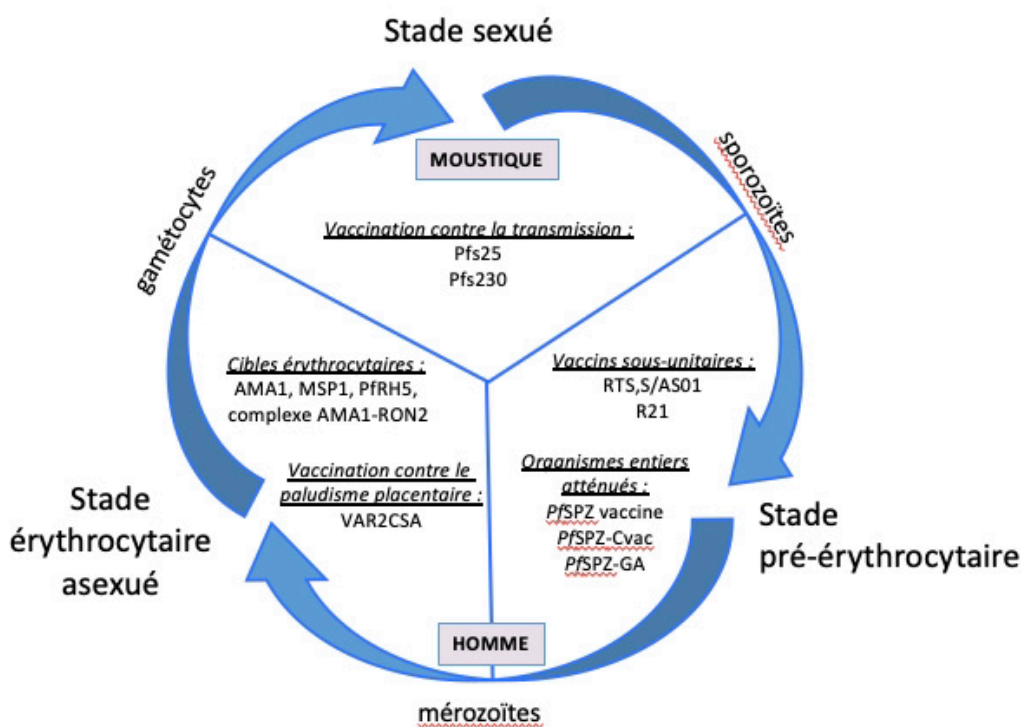


Schéma représentatif des principales approches vaccinales contre les différents stades de développement de *Plasmodium falciparum*.

vaccinale, les mérozoïtes libérés par le foie effectueront une amplification cyclique irréversible après invasion des globules rouges. D'un point de vue immunologique, l'objectif est d'induire des anticorps à hauts titres et haute affinité contre les antigènes de surface des sporozoïtes afin d'empêcher qu'ils puissent rejoindre le foie, ainsi que des réponses cellulaires T effectrices et mémoires tissulaires hépatiques, nécessaires à la reconnaissance puis la destruction des hépatocytes infectés. Deux grandes approches vaccinales ont été développées, sous-unitaire ou organisme entier atténué.

L'approche sous-unitaire est dominée par l'antigène CSP et le candidat vaccinale RTS,S/AS01.

Cet acronyme désigne par « R » le fragment répété de l'antigène CSP, « T » la région C-terminale comprenant des épitopes cellulaires T, fusionné à l'antigène de surface « S » de l'hépatite B, soit « RTS ». Cette protéine de fusion, exprimée en système eucaryote levure, s'associe à la protéine « S » seule pour former une particule lipoprotéique mixte « RTS,S » exprimant le fragment CSP à la surface.

L'adjuvant AS01 développé par l'industriel GlaxoSmithKline finit la composition vaccinale.

Les essais cliniques de phase III se sont déroulés dans 7 pays africains endémiques avec une primo-vaccination en 3 doses à un mois d'intervalle, superposée aux visites du programme élargi de vaccination, et une dose de rappel à 18 mois. La protection contre les formes cliniques, initialement de 68% à 6 mois, était réduite à deux ans de suivi à 36% chez les jeunes enfants et 26% chez les nouveau-nés, sans protection contre les formes sévères et une efficacité déclinant au cours du temps (2). Ces résultats, très en-dessous des objectifs attendus par l'OMS, ont cependant été suivi d'un programme pilote d'implémentation au Ghana, Kenya et Malawi pour évaluer l'intérêt de ce vaccin en association aux autres mesures de prévention (lutte anti-vectorielle, chimioprophylaxie).

Les principales conclusions du programme pilote sont les suivantes : (i) la vaccination est réalisable et permet d'accroître l'équité en matière d'accès aux mesures de prévention du paludisme ; (ii) le profil d'innocuité du vaccin



est favorable ; (iii) aucun impact négatif n'a été constaté sur les autres mesures de prévention du paludisme ; (iv) la réduction de l'incidence des cas graves et mortels est significative (30%) même dans les zones où les moustiquaires imprégnées d'insecticide sont largement utilisées ; (v) la vaccination est rentable dans les zones de transmission forte à modérée d'après les modélisations. Au regard de ces résultats, l'OMS recommande à ce jour l'utilisation généralisée du vaccin antipaludique RTS,S/AS01 chez les enfants de plus de 5 mois en Afrique subsaharienne et dans d'autres régions où la transmission du paludisme à *P. falciparum* est modérée ou forte.

Afin d'améliorer l'immunogénicité contre la CSP, l'Institut Jenner d'Oxford a développé un vaccin RTS,S modifié appelé R21, qui ne comprend que des antigènes de fusion « RTS » sans antigène « S » seul, en association à l'adjuvant Matrix-M. Ce candidat vaccinal, testé en phase 2b sur 450 enfants de 5 à 17 mois au Burkina Faso, a atteint un taux de protection de 77% à un an (5). L'efficacité a été observée dans une région à transmission saisonnière du paludisme avec un schéma vaccinal de 3 doses réalisé avant la saison de transmission, et un rappel à 12 mois, avant la nouvelle saison de transmission. La suite de cet essai à deux ans, ainsi qu'une étude de phase III sont très attendus pour ce vaccin de deuxième génération qui, pour la première fois, atteint l'objectif de 75% recommandé par l'OMS.

L'approche « organisme entier » a montré, dès les années 1970s, qu'une immunisation chez l'homme par près de 1000 piqûres de moustiques infectés irradiés induisait une protection stérile de 50% à 90% dans les 12 mois suivant l'immunisation chez des volontaires naïfs. Peu exploitable en terme de manufacture vaccinale, il a fallu attendre 2010 et la plateforme technique développée par Sanaria® pour obtenir un produit vaccinal comportant des sporozoïtes atténués, purifiés et cryopréservés. Différentes approches permettent d'atténuer le parasite : l'irradiation (*PfSPZ Vaccine*), l'administration concomitante d'une chimioprophylaxie (*PfSPZ-CVac*) et la modification génétique par délétion de gènes nécessaires à la réalisation d'un cycle de développement complet (*PfSPZ-GA*). En zone d'endémie au Mali, 5 doses de  $2,7 \cdot 10^5$  *PfSPZ* injectés par voie intra-veineuse chez des adultes induisait une protection de 52% à deux ans. A l'inverse, aucune efficacité n'était

constatée chez des nourrissons de 5 à 12 mois après 3 doses dans un essai clinique de phase 2 au Kenya. Plusieurs difficultés logistiques restent également à surmonter : la chaîne du froid nécessaire à la conservation du produit, l'inoculation intraveineuse nécessaire pour induire une protection stérile et les capacités d'intensification de la production.

**La vaccination érythrocytaire** cible les formes non sexuées du parasite qui se multiplient cycliquement dans les globules rouges et sont à l'origine de la maladie, voire du décès dans les formes sévères. Historiquement, l'observation que des anticorps de type IgG purifiés d'adultes africains semi-immun éliminaient les parasites sanguins chez des enfants infectés ont fait de ce stade une cible de vaccination prioritaire. Cependant, il existe plusieurs obstacles au développement d'un vaccin du stade érythrocytaire efficace. Tout d'abord, les mérozoïtes passent un temps très court (quelques secondes à peine) sous forme libre entre les globules rouges, là où ils sont accessibles aux anticorps. Ensuite, il existe un grand polymorphisme des antigènes de surface des mérozoïtes, leur permettant d'échapper à la réponse immunitaire. Les voies d'invasion des globules rouges sont redondantes. Enfin, le nombre de parasites augmente de façon exponentielle et la charge de travail pour le système immunitaire est beaucoup plus importante qu'à la phase pré-érythrocytaire. Entre les années 2000 et 2015, plus de 30 essais cliniques ciblaient le stade érythrocytaire, principalement les antigènes AMA-1 et MSP-1. Ces essais cliniques n'ont pas apporté de protection contre l'infection, malgré la génération de hauts titres d'anticorps efficaces sur les tests d'inhibition *in vitro*. Actuellement, deux antigènes du stade érythrocytaires ouvrent de nouvelles perspectives vaccinales de par leur séquence conservée et leur rôle central final dans les voies d'invasion : PhRH5 et le complexe AMA1-RON2.

**Enfin, d'autres approches vaccinales sont à évoquer :**

- **La vaccination bloquant la transmission** est une stratégie vaccinale récente qui impliquerait une adhésion collective forte, en empêchant le parasite de se reproduire au sein du moustique par la génération d'anticorps ciblant les formes sexuées du parasite. La vaccination ne protège pas l'individu vacciné mais l'entourage en empêchant la transmission du parasite par les

moustiques à d'autres individus. Les chefs de file de cette stratégie vaccinale sont les antigènes *Pfs25* et *Pfs230*.

- La vaccination contre le paludisme placentaire vise à empêcher la séquestration placentaire des hématies parasitées, à l'origine des perturbations de la microcirculation placentaire. La cible vaccinale est VAR2CSA, qui lie la chondroïtine sulfate A.

- Enfin, des candidats vaccinaux contre le paludisme à *P. vivax* sont également en cours de développement, avec un manque de moyens financiers.

Ainsi, le développement d'un vaccin efficace contre le paludisme a été un long chemin semé d'embûches. L'épopée RTS,S a été une étape clé dans le développement vaccinal, avec un vaccin de première génération recommandé par l'OMS chez les enfants de plus de 5 mois en Afrique subsaharienne et dans d'autres régions où la transmission du paludisme à *P. falciparum* est modérée ou forte, en association aux autres mesures de prévention. De plus, le vaccin RTS,S modifié, R21, est le premier candidat vaccinal à passer la barre de 75% d'efficacité au cours d'un essai clinique en zone d'endémie. Contrairement à ce que l'on a pensé pendant des années, les candidats du stade pré-érythrocytaire ont donné de meilleurs résultats de protection que les approches du stade érythrocytaire. Et l'approche sous-unitaire apporte aujourd'hui des résultats plus réalistes que l'approche par organisme entier atténué. Bien sûr, les efforts de recherche continuent pour mieux comprendre les corrélats de protection. *P. falciparum* n'est qu'une des espèces dans la lutte contre le

paludisme. Or les moyens financiers manquent dans la recherche pour le développement d'un vaccin contre *P. vivax*. Grâce aux progrès des plateformes vaccinales, de nouvelles approches multi-antigéniques, multi-stades, voire multi-espèces pourrait voir le jour et éclaircir l'horizon de la lutte contre le paludisme.

Marie Mura

#### Références :

- 1 Hoffman SL, Vekemans J, Richie TL, Duffy PE. The march toward malaria vaccines. *Vaccine*. 2015;33 Suppl 4(Suppl 4):D13-D23. doi:10.1016/j.vaccine.2015.07.091
- 2 Laurens MB. RTS,S/AS01 vaccine (Mosquirix™): an overview. *Hum Vaccin Immunother*. 2020;16(3):480-489. doi:10.1080/21645515.2019.166941
- 3 Stanisc DI, McCarthy JS, Good MF. Controlled Human Malaria Infection: Applications, Advances, and Challenges. *Infect Immun*. 2017;86(1):e00479-17. Published 2017 Dec 19. doi:10.1128/IAI.00479-17
- 4 Malaria Vaccine Technology Roadmap, November 2013, disponible en ligne sur le lien suivant : <https://www.who.int/publications/m/item/malaria-vaccine-technology-roadmap>
- 5 Dattoo MS, Natama MH, Somé A, et al. Efficacy of a low-dose candidate malaria vaccine, R21 in adjuvant Matrix-M, with seasonal administration to children in Burkina Faso: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10287):1809-1818. doi:10.1016/S0140-6736(21)00943-0

#### NDLR : le vaccin c'est encore l'avenir

Gardons la moustiquaire bordée, traquons les collections sauvages d'eau, surveillons ses réserves, le bonheur des larves. Et prenons scrupuleusement la chimioprophylaxie.



Carte postale d'une série illustrant les "dix commandements de l'Armée d'Orient"  
Par les frères Sergent, 1917  
Musée du SSA

## Conclusions générales

Le paludisme est rarement au-devant de la scène médiatique et pourtant, comme l'ont montré les orateurs, le risque palustre touche encore de nombreux pays, avec un lourd tribut pour les enfants en bas âge. Alors que depuis 2 ans, la pandémie du covid-19 monopolise l'attention mondiale et a un impact négatif sur la lutte antipaludique, il nous paraissait important de présenter ce thème avec ses deux parties, l'une historique et l'autre scientifique. Lors de la session consacrée à la quinine, les conférenciers ont présenté l'histoire passionnante de cette longue quête du traitement des fièvres paludéennes depuis la découverte au Pérou des bienfaits de l'écorce du quinquina, « l'arbre des fièvres », jusqu'à l'isolement de la quinine par Pelletier et Caventou. Ainsi, l'utilisation du quinquina puis de la quinine s'imposa dans les armées en campagnes. Malgré ces recommandations, combien d'expéditions lointaines ont tourné au désastre sanitaire tout au long du XIX<sup>e</sup> siècle puis sur le front d'Orient lors de la Grande Guerre.

Le XX<sup>e</sup> siècle, après de longues recherches, voit l'émergence des antipaludéens de synthèse pour la prophylaxie du paludisme, réservant la quinine pour les formes graves de la maladie.

La session consacrée au paludisme a d'abord évoqué ces campagnes militaires, accompagnées du cortège des maladies infectieuses au premier rang desquelles le paludisme tuait plus que les combats. Dans cette lutte contre la maladie, la médecine militaire était honorée par deux prix Nobel de médecine : Alphonse Laveran pour la découverte de l'hématozoaire du paludisme et le médecin militaire britannique Ronald Ross pour sa démonstration de la transmission de la maladie par les piqûres de moustiques. Les mises au point sur l'épidémiologie du paludisme dans le monde et dans les armées ont montré qu'il est toujours la première endémie mondiale. La lutte antipaludique se heurte à de nombreux obstacles, en particulier avec l'apparition de résistances du plasmodium face aux médicaments antipaludiques et du moustique anophèle face aux insecticides. Le paludisme est une préoccupation constante du Service de santé des armées comme en témoignent les actions du Centre d'épidémiologie et de santé publique des armées (CESPA) et l'Institut de recherche biomédicale des armées (IRBA). L'Académie de médecine a récompensé le médecin en chef Marie Mura de l'IRBA pour les résultats très prometteurs de ses travaux. Il convient d'adresser en mon nom et au nom des organisateurs de cette journée toute ma gratitude au médecin général, directeur de l'École du Val-de-Grâce, et mes sincères remerciements aux conférenciers pour leurs présentations.

L'histoire a rencontré l'actualité et la recherche.

*Olivier Farret*



**La place Alphonse Laveran, (Paris 75005)**  
*École du Val-de-Grâce où se trouve  
 le musée du Service de santé des armées  
 (photo F. Eulry)*