

#Médicaments

NIVAQUINE, quelle histoire !

Traitement phare de la lutte contre le paludisme, la NIVAQUINE n'est plus commercialisée depuis septembre dernier. Voilà l'occasion de revenir sur les origines de ce très vieux médicament mis sur le marché en 1949.

Dam-Thi Tsuvaltsidis 22 décembre 2022 ⌚ 4 minutes



Du quinquina aux antipaludiques de synthèse.

Résumé

L'histoire de la NIVAQUINE remonte à la conquête de l'Amérique avec la découverte de la plante elle-même, la quinine. Jusqu'au XIX^e siècle, les Occidentaux produisent ce remède naturel contre la malaria. Mais sa surexploitation et les deux guerres mondiales vont pousser la recherche vers des antipaludéens de synthèse. Explication.

Depuis septembre 2022, la **NIVAQUINE 100 mg comprimé sécable (chloroquine)** n'est plus commercialisée (*cf. notre article du 4 octobre 2022*) [1] signant l'arrêt total de mise à disposition de la chloroquine en France, puisque la **NIVAQUINE 25 mg/5 mL sirop en juin 2021** (*cf. notre article du 30 juillet 2021, mise à jour le 19 juillet 2022*) n'était déjà plus disponible.

Une page est donc définitivement tournée pour cet antipaludéen historique.

Mais d'où vient la NIVAQUINE ?

De la quinine naturelle...

L'origine de la découverte de la quinine n'est pas formelle, selon Claude Monneret, membre de l'Académie nationale de pharmacie qui a rédigé un article publié en 2020 et intitulé « La grande saga des antipaludiques » [2]. De nombreuses légendes et de la sérendipité tournent en effet autour de ce remède naturel contre la malaria.

Quoi qu'il en soit, la quinine provient des arbustes appelés quinquinas, originaire du nord-est de l'Amérique du Sud. Les indigènes utilisaient leurs écorces pour leur propriété antipyrétique. Au XVII^e siècle, les conquêtes évangéliques font main basse sur cette poudre précieuse, dite « poudre des jésuites » ou encore « poudre cardinale », qui guérit les fièvres intermittentes. Préparation, exportation et utilisation arrivent alors en Europe où le paludisme sévit largement. En France, la maladie est présente dans les régions marécageuses de la Camargue et de la Sologne. À Versailles, « *Louis XIV lui-même n'est pas épargné* » et, au XIX^e siècle, Paris connaît une épidémie avec le creusement du canal Saint-Martin en 1811 [3].

En 1820, deux pharmaciens parisiens Joseph Bienaimé Caventou et Pierre Joseph Pelletier en isolent un alcaloïde fondamental : la **quinine**. Six ans plus tard, ils industrialisent cette substance : 138 tonnes d'écorce de quinquina sont traitées pour extraire 1 800 kilos de sulfate de quinine. C'est la première usine de production pharmaceutique pour traiter le paludisme [3].

Mais devant la surproduction de quinine, la cueillette du quinquina en Amérique du Sud devient problématique. L'exploitation à outrance de la plante va en effet conduire à sa raréfaction et à la déforestation. Les cultures de quinquina développées par les Britanniques puis les Hollandais au XIX^e siècle en Inde, à Ceylan et dans les îles de la Sonde, en font aussi les frais.

Pour pallier le manque de quinine d'origine naturelle, les chimistes vont s'intéresser dès 1849 à la fabrication d'antipaludéens, « *mais la chimie organique de synthèse est encore balbutiante à cette époque et la structure moléculaire exacte de la quinine non encore établie* » [2].

... aux antipaludéens de synthèse

Les deux guerres mondiales vont stimuler la recherche vers la voie des antipaludiques de synthèse. Tout d'abord, les Allemands ont découvert la plasmoquine (ou pamaquine) en 1922 puis l'atébrine (ou mépacrine ou quinacrine) en 1926 [2].

En 1940, dans la guerre du Pacifique, l'occupation japonaise des îles de la Sonde coupe les troupes alliées des zones de production de l'écorce de quinquina. Les soldats américains sont privés de médicaments antipaludéens. Devant le besoin pressant de traitements contre le

paludisme, l'industrie pharmaceutique américaine s'est alors lancée, elle aussi, dans les substituts synthétiques, à partir des découvertes allemandes.

Petite anecdote historique au passage : la situation s'inverse dans le Pacifique avec les porte-avions américains qui coupent les voies nipponnes d'acheminement de la quinine. Pour pousser l'ennemi à ne pas prendre ces antipaludiques, le haut commandement nippon déclare à la radio que ces médicaments rendent impuissants. Devant le désordre provoqué auprès de ses soldats, l'armée américaine riposte, non sans peine, en déclarant que « *les antipaludiques ne rendent pas impuissants. Au contraire* » [3].

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

Plusieurs substituts voient le jour : quinacrine, primaquine, plasmoquine, sontochine, résochine. La résochine prend le nom de chloroquine en février 1946 et en France, elle fut mise sur le marché en 1949 sous le nom de NIVAQUINE. Antipaludique de synthèse de la famille des amino-4-quinoléines, elle a été largement utilisée non seulement en France, mais également aux États-Unis sous le nom d'ARALEN [2].

De 1960 à 1985, *Plasmodium falciparum* devient progressivement résistant à la chloroquine et ses indications deviennent de plus en plus restreintes. À ce jour, la NIVAQUINE n'était plus indiquée que pour le traitement des accès palustres à *Plasmodium vivax*, *ovale* ou *malariae* (cf. VIDAL Reco « Paludisme : prophylaxie »).

En revanche, la quinine extraite de l'écorce de quinquina a toujours sa place, certes pas en première intention, dans la palette thérapeutique du paludisme. (cf. VIDAL Reco « Paludisme : traitement »).

Cet article d'actualité rédigé par un auteur scientifique reflète l'état des connaissances sur le sujet traité à la date de sa publication. Il ne s'agit pas d'une page encyclopédique régulièrement remise à jour. L'évolution ultérieure des connaissances scientifiques peut le rendre en tout ou partie caduc.

Pour en savoir plus

[1] Lettre d'information du laboratoire Sanofi aux professionnels de santé, juillet 2022.

[2] Monneret C. La grande saga des antipaludiques, juin 2020 sur le site de la Société d'histoire de la pharmacie.

[3] Ambroise-Thomas P. La petite et la grande histoire du paludisme. Rapport Académie nationale de Médecine, 2007.

Pour aller plus loin

Consultez les monographies VIDAL

QUININE RENAUDIN 245 mg/ml sol inj p perf IV

Consultez les VIDAL Recos

Paludisme : prophylaxie

Paludisme : traitement

Sources

VIDAL

Dam-Thi Tsuvaltsidis



Dam-Thi Tsuvaltsidis est secrétaire de rédaction et rédactrice, formée à l'Ecole des métiers de l'information (EMI-CFD). Elle a travaillé pour différents magazines et sites internet, notamment dans le domaine de la santé chez Orphanet, portail des maladies rares. Depuis (...)