

La découverte de la quinine par Joseph Pelletier et Joseph B. Caventou (1820)

F. CHAST¹

RÉSUMÉ

C'est dans le contexte d'une révolution de la conception des médicaments que Pelletier et Caventou découvrirent la quinine en 1820, à Paris. Cette révolution consistait à ne plus proposer l'approche thérapeutique des maladies au moyen de préparations galéniques complexes de plantes (extraits, teintures, etc.) et de n'utiliser que les substances pures qui pouvaient en être extraites. Pelletier avait déjà isolé l'émétine de l'ipéca, dès 1817 et avec Caventou, il avait extrait la strychnine de la fève de Saint-Ignace en 1819. De son côté, Sertürner, en Allemagne, avait publié sa découverte de la morphine dans l'opium dès 1817. Ce contexte avait incité les deux pharmaciens parisiens à isoler le principe actif des quinquinas, ce qui revêtait une difficulté particulière compte tenu de la diversité des espèces en usage et de la complexité chimique de ces plantes. Leur travail présenté à l'Académie des sciences fut immédiatement reconnu comme fondateur, non seulement en matière de chimie extractive des alcaloïdes, mais aussi pour l'utilisation thérapeutique qui pouvait être faite de la quinine dans le traitement des fièvres en général et du paludisme en particulier. Le fait qu'ils aient renoncé à tout droit sur leur invention n'est pas étranger à leur désignation comme « bienfaiteurs de l'humanité ».

MOTS-CLÉS : alcaloïde, Caventou (Joseph Bienaimé), paludisme, Pelletier (Joseph), quinine, quinquina.

« Des hommes qui savaient la chimie ». En diverses occasions, Stendhal évoque le savoir encyclopédique de son ami Augustino Mani, pharmacien à Rome, en citant le nom de Caventou : « Il sait la chimie comme nos Caventou et nos Vauquelin », écrit-il dans *Pages d'Italie* (1), un ouvrage publié en 1829. Qui était donc ce pharmacien, considéré comme une référence scientifique par le romancier², au point d'en faire un modèle scientifique en ce début du XIX^e siècle ?

En moins d'une quinzaine d'années, Caventou allait, en association à son confère Joseph Pelletier, son aîné de quelques années, bouleverser les connaissances pharmaceutiques, mais aussi les concepts de la chimie thérapeutique. Qu'avaient-ils en commun ? Outre leur goût immodéré pour la chimie et la pharmacie, ils disposaient d'une solide culture scientifique, ancrée par la tradition familiale (tous deux avaient un père pharmacien) qui allait conduire leurs recherches vers la découverte d'une vingtaine de principes actifs issus des plantes. C'est en effet à

¹ Président honoraire de l'Académie nationale de Pharmacie, Hôpital Necker - Enfants malades, 149 rue de Sèvres, 75015 Paris.

² Curieusement, Caventou croisa également la route de Stendhal (Henri Beyle) au moment de sa mort. Un article de Gaston Deschamps publié dans *Le Temps* (13 août 1911), intitulé : « La niche de Stendhal », est consacré à « l'errance » d'un médaillon à l'effigie de l'écrivain, que la municipalité parisienne ne savait pas où placer. Il relate ce qui aurait pu n'être qu'un banal fait divers. « Le soir du 22 mars 1842, vers 7 heures, au coin du boulevard des Capucines et de la rue Neuve-des-Capucines, devant le ministère des Affaires étrangères [Stendhal était Consul à Civitavecchia], on releva un vieux monsieur décoré qui venait de tomber à terre, frappé d'une attaque d'apoplexie. Transporté chez M. Caventou, pharmacien, il eut à peine le temps de balbutier son nom et son adresse : « M. Beyle, à l'Hôtel de Nantes, 78, rue Neuve-des-Petits-Champs ». À propos des créanciers qui se manifestèrent auprès de la sœur de l'écrivain, Pauline Périer-Lagrange, après sa mort, on apprend que : « Le moins exigeant de tous ces créanciers, ce fut l'excellent pharmacien de la rue des Capucines, M. Caventou : sa note, qui n'est pas une note d'apothicaire, ne s'élève qu'au chiffre de 4 fr. 10 ».

l'orée de ce XIX^e siècle que la pharmacie allait abandonner les extraits, teintures, électuaires, juleps, lavements et pilules, pour se consacrer à la mise au jour des substances qui sont à l'origine de l'effet thérapeutique des médicaments. Grâce à ces initiateurs, la pharmacie allait entrer de plain-pied dans le domaine des sciences.

I. - JOSEPH PELLETIER

Joseph Pelletier³ est né à Paris le 22 mars 1788 de Marguerite Sédillot et Bertrand Pelletier (2). Il fut le continuateur d'une lignée de trois générations de pharmaciens. Son grand-père, Charles Pelletier, né à la fin du XVII^e siècle, fut reçu maître-apothicaire en 1714 ou 1721. Son père, Bertrand, né en 1761, eut deux fils, Charles, l'aîné et Joseph, tous deux pharmaciens. Bertrand Pelletier avait acquis à Paris, rue Jacob, une pharmacie où avait exercé le prestigieux Guillaume-François Rouelle, professeur de chimie au Jardin du roi, puis son fils, Rouelle « le Jeune ». C'est tout au début du régime des études institué par la loi du 21 germinal, an XI (11 avril 1803), que Joseph Pelletier entreprit sa formation. L'article VIII de la loi exigeait, pour être reçu pharmacien, d'avoir exercé huit années au moins dans une pharmacie, cette durée étant réduite à trois ans pour ceux des étudiants qui avaient suivi pendant trois ans les cours d'une des trois écoles créées en France. C'est cette option qu'il choisit. En réalité, pour son « immatricule » du 4 mars 1810, parmi les pièces déposées afin d'obtenir le droit de passer ses examens, se trouvait « un certificat de Madame Veuve Pelletier », sa mère (elle avait, comme veuve d'apothicaire, le droit de poursuivre l'exercice de son défunt mari, mort en 1797), chez laquelle il avait exercé depuis 1800 et qui continuait d'y travailler. Ainsi, a-t-il commencé à « exercer » dès l'âge de douze ans et poursuivait-il encore au début de 1810, après une interruption de trois ans pour suivre son enseignement à l'École de pharmacie de Paris. Il y fut particulièrement brillant, obtenant en 1805, en première année d'études, le 1^{er} prix de chimie avec la médaille d'or que lui remit le conseiller d'État Antoine François Fourcroy. Au concours de juillet 1806, il obtint les médailles d'or des premiers prix de botanique et d'histoire naturelle. À cette occasion, il recevait, au nom de l'empereur Napoléon I^{er}, et des mains du ministre de l'Intérieur, M. de Champagny, un ouvrage magnifique « orné de tous les accessoires qui peuvent illustrer ces trophées de la science » (3).

Ayant été admis à subir ses examens alors qu'il n'avait que 22 ans, au lieu des 25 ans révolus exigés par l'article 16 de la Loi de germinal, il bénéficia, comme son père, d'une dérogation. Dès 1811, il fai-

³ Il est parfois prénommé « Pierre-Joseph », alors que son extrait de naissance ne porte que le seul prénom de Joseph.

sait une communication à la Société de pharmacie sur les gommés-résines et, le 22 août 1812, il obtenait le grade de docteur ès sciences avec, comme thèse principale, un *Essai sur la nature des substances connues sous le nom de gommés-résines*, sa seconde thèse consistant en un *Essai sur la valeur des caractères physiques employés en minéralogie*.

À 27 ans, le 25 janvier 1815, il fut nommé professeur-adjoint d'histoire naturelle à l'École de pharmacie (alors située rue de l'Arbalète à Paris) et devint titulaire de cette chaire dix ans plus tard, le 10 mars 1825. L'histoire naturelle était alors consacrée à l'étude des drogues provenant des trois règnes de la nature. Ayant été élève de René-Just Haüy, créateur de la cristallographie, Joseph Pelletier voua son enseignement à la minéralogie, discipline qui n'avait jamais été encore enseignée, tandis que ses recherches portaient presque exclusivement sur l'isolement des principes actifs issus du monde végétal. Elles lui permirent d'isoler pas moins de vingt principes actifs nouveaux, dont treize avec Caventou.

II. - JOSEPH BIENAIMÉ CAVENTOU

Joseph Bienaimé Caventou était issu d'une famille originaire du Poitou. Son grand-père était chaudronnier à Poitiers et son père, Pierre Vincent Caventou (1772-1856), fervent patriote, s'engagea dans la défense nationale, embrassant, à vingt ans, en 1792, la carrière d'apothicaire aux armées et fit ses classes « sur le tas ». Incorporé dans les armées du Nord et de Sambre-et-Meuse, il fut détaché à l'hôpital militaire de Saint-Omer. Il y épousa Marie-Josèphe Labre et Joseph Bienaimé Caventou y naquit le 12 messidor, an III (30 juin 1795).

C'est donc, à l'instar de ce qui s'est passé pour Pelletier, dans un environnement familial pharmaceutique que naquit la vocation du jeune Caventou. Après avoir aiguisé sa curiosité enfantine dans l'apothicairerie militaire tenue par son père, il fut adressé par celui-ci à Paris, où sa soif de savoir se traduisit par une formation double, à l'École de pharmacie et à la Faculté des sciences, même si cette dernière n'abritait encore aucun laboratoire.

Le 21 février 1815, le premier concours de l'internat en pharmacie fut organisé et Caventou s'y inscrit pour entrer avec fougue dans la compétition ; il fut reçu premier ! Caventou avait vingt ans. Enfin... pas tout à fait. Comme deux autres candidats parmi les 20 reçus, il n'avait pas l'âge requis (il n'avait que 19 ans et 8 mois) ; le concours fut annulé. La première promotion de l'internat en pharmacie n'aura donc vécu que 24 heures. Un arrêté d'annulation en date du 22 février fut publié au désespoir des candidats et un nouveau concours fut organisé le 12 avril, mais cette fois sans Caventou qui n'avait toujours pas

l'âge requis ! Découragé par cette déconvenue, il s'engagea dans l'Armée impériale et fut envoyé comme pharmacien dans les rangs de l'Armée de Hollande. Après la déroute impériale, quand les Bourbons revinrent sur le trône, il fallut se rendre à l'évidence, le retour vers Paris devenait inéluctable. Durant l'hiver 1815-1816, Caventou se remit au travail afin de se présenter à nouveau au concours de l'internat en pharmacie. Cette fois ses 20 ans étaient bel et bien révolus, mais au prix de quelles souffrances et de quelle expérience !

Nommé à l'hôpital Saint-Antoine, attaché au service de médecine de « son [futur] ami » Jean-Baptiste Kapeler, il s'initia à l'analyse pharmaceutique et à l'étude de la falsification des drogues, grâce au laboratoire dont il disposait. La chimie fut, sa vie durant, sa grande et, peut-être, sa seule passion. Dès le début de son internat, en 1816, il publia une *Nouvelle nomenclature chimique, d'après la classification adoptée par Monsieur Thénard*, et, trois ans plus tard, un *Traité élémentaire de pharmacie théorique* dont une critique, en demi-teinte, de Charles-Louis Cadet de Gassicourt fut publiée dans le *Journal de Pharmacie et des Sciences Accessoires*. « Le but que s'est proposé l'auteur est louable et utile... Il a rassemblé tous les résultats qu'un pharmacien doit connaître pour être à la hauteur de la science ». Mais ce cadre « est-il assez élémentaire pour un pharmacien ? » [...] « Si M. Caventou, très jeune encore, ne débutait pas d'une manière avantageuse dans la carrière des sciences, s'il ne s'était pas déjà fait connaître par des travaux qui prouvent des lumières étendues et un grand amour de la chimie, nous nous croirions obligés d'encourager ses premiers essais dogmatiques... Mais M. Caventou annonce un mérite trop réel, pour que nous envisagions avec indifférence quelques assertions neuves qu'il hasarde » (4). Que lui fut-il reproché ? D'affirmer que la chimie devait être la base de l'enseignement de la pharmacie (« hors de la chimie, point de salut », écrivait-il), ce qui ne pouvait se concevoir qu'en dehors du « cercle de la pharmacie commerciale ». Cadet de Gassicourt oppose, un brin dubitatif sur l'attitude de ce jeune (et peut-être présomptueux) Caventou : « La pharmacie a créé la chimie et la chimie à son tour éclaire la pharmacie ; elles sont inséparables et ne peuvent s'exclure. L'une est une science, l'autre est un art, mais l'art doit précéder la science pour que le savant ne méprise pas l'artiste ».

III. - UNE COOPÉRATION FRUCTUEUSE

Le grand tournant de cette jeunesse impatiente fut la rencontre, probablement en 1816, de Caventou alors âgé 21 ans, avec le déjà très respecté Joseph Pelletier, qui n'en avait pas encore trente et qui enseignait à l'École de pharmacie et dont les travaux étaient respectés dans toute l'Europe pharmaceu-

tique. Désormais les noms de Pelletier et Caventou allaient demeurer indéfectiblement associés. Ils allaient devenir d'inséparables collaborateurs et publier, ensemble, de nombreux travaux et contribuer à de nombreuses découvertes.

Leur premier essai fut un coup de maître puisqu'en 1817, ils découvraient la chlorophylle (à laquelle ils attribuèrent ce nom dès leur publication originale), pigment vert universel, magnifique trait d'union de l'ensemble du règne végétal : « Nous n'avons aucun droit pour nommer une substance connue depuis longtemps et à l'histoire de laquelle nous n'avons ajouté que quelques faites [sic] ; cependant nous proposerons, sans y mettre aucune importance, le nom de chlorophylle ». Ils publièrent les modalités de son extraction alcoolique et décrivent quelques-unes de ses propriétés physiques et chimiques (5). Dès lors, leur vie de chercheurs fut consacrée à la découverte des « alcali » contenus dans les végétaux, c'est-à-dire les substances présentant une réaction alcaline au papier de tournesol, substances que Gay-Lussac devait regrouper sous le terme d'alcaloïdes (de préférence à « alcali végétaux »), en 1817. L'idée prévalait en effet, jusque-là, que les végétaux ne contenaient que des substances neutres ou acides, ces dernières combinées à des alcalis ou alcalino-terreux minéraux. En fait, cette sélectivité de découverte ne tenait sans doute qu'aux procédés d'extraction eux-mêmes ; on mit du temps à comprendre que des acides pouvaient, dans la nature, être combinés à des alcalis organiques pour donner des combinaisons apparemment neutres (6).

La même année, avec le médecin de l'Hôtel-Dieu, François Magendie, Pelletier isola l'émétine à partir de l'ipéca (*Cephaelis ipecacuanha*) (7). La découverte fut annoncée à l'Académie des sciences le 25 février 1817, soit quelques mois avant que Friedrich Sertürner (à Paderborn, en Allemagne) ne publie son extraction de la morphine à partir de l'opium (1817) (8). Bien que Gay-Lussac n'ait fait aucune découverte dans le domaine des alcaloïdes, il considérait que l'annonce de la découverte de la morphine en 1817, serait décisive pour le devenir de la chimie organique. Dans une note manuscrite insérée à la fin de l'article historique du pharmacien allemand, Gay-Lussac commente : « Nous ne craignons pas d'avancer que la découverte de la morphine va ouvrir un champ nouveau, et que bientôt on aura des notions précises sur les poisons tirés des végétaux ou des animaux. La plupart de ces substances se font remarquer par leur nature azotée, ainsi que par leurs propriétés alcalines, et elles formeront dorénavant un genre dont les espèces se retrouveront dans des végétaux très différents » (9). 1817 est donc l'année charnière à partir de laquelle se succède une série de découvertes majeures dans l'histoire de la pharmacie, de la pharmacologie et de la toxicologie.

Poursuivant leurs travaux, Pelletier et Caventou isolèrent la strychnine durant l'été 1818. Cette découverte, annoncée à la Société philomatique le 1^{er} août, fut présentée à l'Institut le 14 décembre 1818. Fait intéressant, ce « nouvel alcali végétal » pouvait être extrait de plusieurs espèces de plantes issues du genre « *Strychnos* », *Strychnos ignatia* (fève de saint-Ignace), *Strychnos nux vomica* (noix vomique), *Strychnos colubrina* (10).

L'année suivante, la brucine fut découverte par extraction à partir de la fausse angusture (11) (*Bruccea antidiysenterica*). Ce nom avait été retenu pour honorer la mémoire de James Bruce, diplomate, explorateur et géographe écossais qui, entre 1768 et 1770, traversa l'Afrique et sillonna les confins de la mer Rouge. Il atteignit le lac Tana, source du Nil Bleu, et découvrit la jonction avec le Nil Blanc (Soudan). À son retour en Grande-Bretagne, en 1774, il écrivit son récit de voyage publié en 1790 sous le titre de *Travels to Discover the Source of the Nile*.

Le 19 juillet 1819, ils présentèrent à l'Académie des sciences leur extraction de la vératrine dans les graines de la cévadille (*Veratrum sabadilla*), dans l'élébore blanc (*Veratrum album*) et du colchique (*Colchicum autumnale*), et ce, indépendamment de Friedrich Wilhelm Meissner. Ce dernier écrivit néanmoins en 1820 à l'éditeur allemand J.B. Trommsdorff⁴ pour lui faire partager le constat de son antériorité : « J'ai lu dans le *Journal de Pharmacie et de Chimie* les travaux de Pelletier et Caventou sur l'extraction de cet alcaloïde [la cévadilline] des graines de cévadille toutefois, ceci ne fut réalisé qu'au début de juillet 1819, c'est-à-dire après moi ».

IV. - TRAVAUX SUR LES QUINQUINAS

Après cette avalanche de premiers résultats, la découverte de la quinine par les deux pharmaciens intervint à Paris durant l'été 1820. C'est dans leurs officines, situées rue Jacob pour Pelletier et rue Gaillon pour Caventou, que les deux pharmaciens isolèrent ce nouveau principe actif. Ils avaient tout simplement répété le procédé publié en 1811 par le Portugais Bernardo Gomès, quand il crut isoler la cinchonine (ce n'était qu'un mélange). Le travail de Bernardo Gomès avait consisté, en 1810, à préparer un extrait alcoolique de quinquina gris, à le reprendre par l'eau, puis à l'évaporer. Ce second extrait était ensuite épuisé par de l'eau chargée de potasse. La portion insoluble, dissoute à nouveau dans l'alcool, était finalement précipitée par de l'eau, ce qui fournissait la cinchonine en petits cristaux. Le produit obtenu par Gomès selon un procédé décrit dans *The Edinburgh Medical and Surgical Journal* et auparavant dans les *Memorias da Academia Real das ciencias de Lisboa* était effectivement une préparation présentée comme de la cinchonine (« *cinchonino* »), isolée de

l'écorce de quinquina gris. Mais, dix ans plus tard, en 1820, Pelletier et Caventou démontrèrent que le « cinchonino » du Portugais n'était en réalité qu'un mélange complexe contenant au moins deux alcaloïdes distincts, la « quinine » et la « cinchonine ».

C'est à partir du quinquina jaune (*Cinchona calisaya*) que leur procédure d'extraction leur permit d'isoler la quinine. Les quinquinas sont des arbres originaires d'Amérique du Sud. Ils croissent sur les flancs de divers massifs de la Cordillère des Andes, à une altitude allant de 1 200 à 3 000 mètres. Ils ne forment jamais de forêts continues, mais on les rencontre, isolés au milieu d'arbres d'essences diverses. La partie « utile » de ces arbres, c'est-à-dire l'écorce, était employée, traditionnellement, comme fébrifuge par les indigènes de l'Amérique du Sud. Ceux-ci, au moment de la conquête du Pérou par les Espagnols, auraient caché cette propriété à leurs vainqueurs, de telle sorte que l'écorce (*cascaquilla*) resta longtemps ignorée. Ce n'est qu'en 1738 que le voyageur français Charles-Marie de La Condamine, qui était parti en Amérique du Sud comme membre d'une expédition géodésique en compagnie du botaniste Joseph de Jussieu, publia les premiers documents sur ce sujet (12), lesquels furent mis à profit par le botaniste suédois Carl von Linné pour établir les caractères du genre qu'il dénomma *Cinchona*. Selon la tradition, le terme *Cinchona*, latinisé en « quinquina », aurait été retenu par Linné en 1742 pour honorer la comtesse de Chinchon, en relation avec l'histoire de sa guérison de « fièvres intermittentes »⁵. Ces informations furent complétées à la suite de plusieurs voyages entrepris dans le but spécial d'étudier les quinquinas (13).

⁴Johann Bartholomew Trommsdorff, chimiste et pharmacien allemand a été rendu célèbre pour son ouvrage *Systematisches Handbuch der Gesammten Chemie* (1805) ; une œuvre publiée en huit volumes.

⁵Selon Coste et Willemet (13) : « le quinquina le plus estimé est celui qui se tire de Loxa, Ville de la Province de Quito, dans le Royaume du Pérou. Il est apporté de Cadix, pour être ensuite commercé dans toute l'Europe. Il doit être d'une saveur amère, un peu acre, d'une odeur aromatique. Ce fut en 1638 que la Comtesse de Chinchon, Vice-Reine du Pérou, ayant été guérie d'une fièvre intermittente tierce extrêmement rebelle par son secours, en donna aux Jésuites Millionnaires qui prêchaient dans cette contrée. Il parut sous le nom de Poudre de la Comtesse. Bientôt les Jésuites de Rome établirent dans leur Pharmacie, le centre du commerce de cette écorce, et substituèrent à son premier nom celui de « Poudre des Pères ». Ils en répandirent en Italie, en France, en Allemagne, dans presque toute l'Europe. Dès l'année 1659, Sturm, médecin grec qui habitait Delphes, écrivit des observations sur les effets admirables du quinquina. Nous croyons qu'il est le premier auteur, qui ait traité dogmatiquement & médicalement des propriétés de cette écorce. Depuis, il n'est pas d'écrivain, qui n'en ait fait mention avec le tribut d'éloges dû, à l'un des remèdes les plus héroïques que nous possédions, lorsqu'il nous parvient pur et sans sophistications. »

Ainsi, on s'aperçut que parmi les 38 espèces connues de quinquina (*Cinchona*), seulement quatre avaient un intérêt commercial : *C. calisaya*, *C. ledgeriana*, *C. succirubra* et *C. officinalis* ; leur teneur en quinine variait considérablement selon les espèces et les territoires de récolte, ce qui justifiait amplement l'utilisation des principes actifs plutôt que les extraits végétaux. Leur taxonomie complexe ne s'est stabilisée que dans les années 1990, mais dès 1866, le Congrès botanique international avait choisi de conserver l'erreur orthographique qui avait consisté à appeler le genre *Cinchona*, issu du patronyme chinchon.

Parmi les voyages qui ont marqué l'histoire des quinquinas, il convient également de citer ceux de José Celestino Mutis en 1782 (14), de Hipolito Ruiz et José Pavón en 1789 (15), d'Alexander von Humboldt et Aimé Bonpland au début des années 1800 (16), de Hughes Algernon Weddell en 1848 (17), pour ne parler que des premiers « explorateurs ». Les écorces initialement exportées vers l'Europe étaient celles de quinquinas gris et le célèbre quinquina *Calisaya* (jaune) ne fut importé en Espagne qu'à partir de 1788, année au cours de laquelle, ayant été employé par la famille royale, il prit le surnom de « quinquina royal », qu'on lui a souvent donné par la suite.

La question de la nature du principe fébrifuge présent dans les écorces de quinquina était devenue un sujet de grand débat dans le monde de la chimie et de la pharmacie. Fourcroy, en 1791, avait cru l'avoir trouvé dans ce qu'il nomma le « résino-extractif », produit qui n'est qu'une sorte d'extrait, privé de la plus grande partie des matières résineuses (18). En 1806, Vauquelin attribua l'action fébrifuge des quinquinas à la matière résinoïde qui se dépose pendant le refroidissement de l'infusion des écorces de quinquina (19), opinion déjà émise en 1793 par Claude-Louis Berthollet. Il étudia, en même temps, un sel découvert par Deschamps, jeune pharmacien à Lyon, nommé par ce dernier quinquinate de chaux (de calcium). Il en retira un acide qu'il considéra comme « nouveau » et le nomma acide quinique. Mais Vauquelin ignorait que le sel de chaux du quinquina avait déjà été obtenu en 1785 par Hermbstadt et que l'acide quinique avait été étudié en 1790 par Hofmann (20).

La méthode d'extraction des principes actifs contenus dans l'écorce de quinquina était relativement simple. Pelletier et Caventou l'ont décrite dans le *Mémoire* qu'ils ont lu à l'Académie des sciences les 11 septembre et 16 octobre 1820, puis publié dans l'organe de l'Académie, quelques semaines plus tard, en décembre 1820 (21) (Figure 1). Le manuscrit des recherches sur les quinquinas est conservé aux archives de l'Académie des sciences. Il comporte trente et un feuillets d'un fort papier à la forme, réunis par trois liens, couverts *recto* et *verso* (sauf le dernier feuillet) d'une écriture qui paraît être celle de

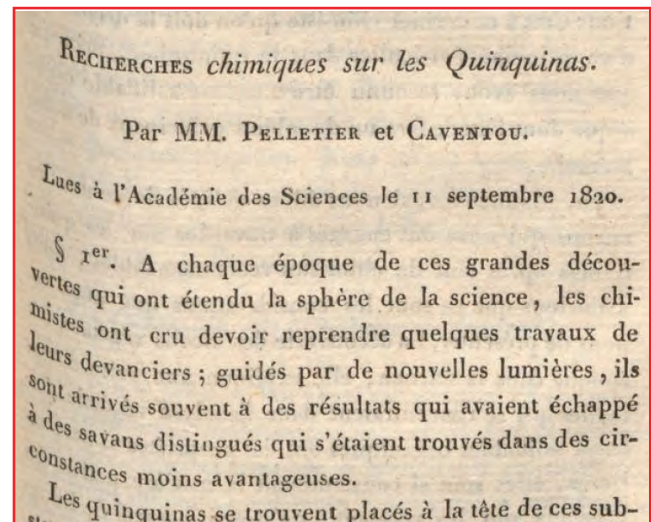


Fig. 1 - Pelletier J, Caventou JB. Recherches chimiques sur les quinquinas. *Annales de Chimie et de Physique*, tome quinzième, 1820 ; pages 289 à 318 et 337 à 365.

Caventou. Ce mémoire comporte donc soixante et une pages avec de grandes marges. Il s'intitule : *Recherches chimiques sur quelques plantes de la famille des Rubiacées. Premier mémoire sur les quinquinas.*

Pelletier et Caventou se présentent, au début de leur publication, un tantinet flagorneurs, comme les véritables héritiers d'illustres prédécesseurs. Sont cités : Buquet et Cornette (22), puis Seguin (23), Charles Jean Laubert (24), Fourcroy (18) (« qui, longtemps, fut un modèle d'analyse végétale »), et Vauquelin (20) (« qui entreprit l'analyse de dix-huit espèces de quinquinas, travail remarquable par son étendue et ses résultats, puisque dans ce mémoire, M. Vauquelin a enrichi la chimie végétale d'un acide nouveau, a donné des caractères certains pour reconnaître les quinquinas véritablement fébrifuges, et a fourni aux chimistes de nouveaux moyens analytiques »), enfin, Ferdinand Friedrich Von Reuss (25), originaire de Tübingen (Allemagne) qui enseigna à Moscou de 1804 à 1839 et put extraire du quinquina, en 1815, une matière jaunâtre transparente, de saveur amère qu'il nomma « amer kinique » et considéra comme le principe actif de la plante. Il isola, en outre, une matière colorante qu'il nomma « rouge cinchonique » et compléta son analyse en indiquant la présence de quinate de chaux ; de tannin ; et de « muqueux végétal insipide ». Plus spécifiquement, Pelletier et Caventou évoquèrent les travaux publiés par Gomès dix ans plus tôt : « chimiste de Lisbonne à qui l'on doit la découverte d'un principe particulier dans le quinquina, principe salifiable organique ». En réalité, le chimiste portugais n'avait isolé qu'un mélange et non un « principe particulier ». À l'hommage rendu à ces devanciers, Pelletier et Caventou ajoutèrent une introduction visant à mettre en perspective leur découverte : « À chaque époque de ces grandes découvertes, qui ont étendu la sphère de la

science, les chimistes ont cru devoir répandre quelques travaux de leurs devanciers ; guidés par de nouvelles lumières, ils sont arrivés souvent à des résultats qui avaient échappé à des savants distingués qui s'étaient trouvés dans des circonstances moins avantageuses. »

Leur étude des quinquinas commença par le quinquina gris, au sein duquel ils avaient souhaité confirmer la présence d'un alcaloïde nouveau, la cinchonine, qu'ils obtinrent à l'état pur en modifiant le procédé de Gômès de la façon suivante : la cinchonine était dissoute dans l'acide chlorhydrique dilué, la solution était précipitée par de la magnésie et le précipité magnésien, lavé et séché, était repris par de l'alcool bouillant, ce qui permettait d'aboutir à des cristaux blancs lors du refroidissement. Il s'agissait de cinchonine pure. Ils adoptèrent ce vocable dès qu'ils eurent reconnu la nature alcaline de la substance et son analogie, à ce point de vue, avec la morphine, l'émétine, la strychnine, la brucine, etc. Ainsi, la famille des alcaloïdes prenait-elle une notable extension.

Le principe de l'extraction reposait sur cinq étapes :

- l'extraction de l'écorce de quinquina, broyée, avec de l'alcool éthylique (éthanol),
- le traitement de l'extrait obtenu, par la potasse (hydroxyde de potassium),
- la dissolution de cet extrait dans de l'acide chlorhydrique dilué,
- la précipitation par de la magnésie (oxyde de magnésium),
- le lavage du précipité, son séchage au bain-marie et son traitement par l'alcool.

Perfectionnant le procédé d'extraction, ils voulurent savoir si le quinquina jaune (*Cinchona cordifolia*) renfermait également de la cinchonine. Pelletier et Caventou traitèrent ce quinquina comme ils avaient traité le quinquina gris. Quelle ne fut pas leur surprise lorsqu'après avoir épuisé le précipité magnésien par l'alcool pour en retirer la cinchonine, ils ne purent, avec les écorces jaunes, obtenir « qu'une substance jaunâtre, transparente et nullement cristalline ». Croyant que la cinchonine était mêlée d'une impureté qui l'empêchait de cristalliser, ils soumirent ce produit à diverses purifications ; mais la prétendue cinchonine s'obstinait à ne pas former de cristaux. C'est alors que, se rappelant la faible solubilité de la cinchonine dans l'éther, ils traitèrent leur produit par ce solvant qui, en réalité, parvint à le dissoudre entièrement. Pour

autant, une fois évaporée, la solution éthérée ne « voulait toujours pas » cristalliser. Pelletier et Caventou exposèrent ainsi leur surprise : « Enfin, chose remarquable ! Cette matière se dissolvait dans tous les acides et formait des sels très blancs qui semblaient être plus facilement cristallisables que les sels de cinchonine dont ils différaient aussi par la forme et l'aspect. C'est ainsi que par la force des choses, nous avons été amenés à considérer la matière amère du quinquina jaune comme une base salifiable particulière et différente de la cinchonine ». Ils nommèrent cette base : « quinine ».

Lors de l'examen chimique du quinquina rouge (*Cinchona oblongifolia*), Pelletier et Caventou retrouvaient à nouveau, à côté de la cinchonine (celle-ci en quantité trois fois plus élevée que dans le quinquina gris), de la quinine. L'expérience précédente fut réitérée (extraction différentielle dans l'éther) pour permettre de séparer les deux bases, ce qui leur permit de définir les compositions relatives en alcaloïdes des trois types de quinquinas :

- Dans le quinquina gris : 2 grammes de cinchonine par kilo d'écorce, et peu de quinine.
- Dans le quinquina jaune : 9 grammes de quinine par kilo d'écorce, et peu de cinchonine.
- Dans le quinquina rouge : 8 grammes de cinchonine et 17 grammes de quinine par kilo d'écorce.

Ils écrivirent, pour résumer le travail qu'ils avaient effectué sur le principe actif des quinquinas : « Nous sommes convaincus que ce principe est la base salifiable : la cinchonine [dont on obtient des cristaux] dans le quinquina gris, la quinine [qui ne cristallise pas] dans le quinquina jaune et les deux substances dans le quinquina rouge ». Et ils légitimèrent leur opinion par d'excellents arguments. Voyant les choses sous un jour tout à fait général, ils affirmèrent : « Cette connaissance du principe actif éclaire sur les préparations pharmaceutiques des médicaments, fait connaître les formules raisonnées et les distingue de celles qui sont empiriques, absurdes et souvent dangereuses ». Ils relient l'activité de certains quinquinas par rapport à d'autres, au contenu spécifique en bases salifiables qu'ils contiennent. Ils conclurent leur présentation : « Espérons que quelque praticien habile, joignant la prudence à la sagacité, fera des recherches thérapeutiques sur les alcalis du quinquina et donnera ainsi à notre travail une utilité médicale ».

La rédaction du *Mémoire* présenté aux académiciens des sciences décrit avec précision les expériences successives qu'ils avaient menées. La structure du document est la suivante :

- « Utilisation du quinquina gris (*Cinchona condaminea*) – procédé pour obtenir la cinchonine – description des propriétés de la cinchonine – préparation du sulfate de cinchonine – de l'hydrochlorate de cinchonine [on utilisait autrefois le terme « hydrochlorate » à la place de « chlorhydrate »] – du nitrate de cinchonine – du phosphate de cinchonine – de l'arséniate de cinchonine – de l'acétate de cinchonine – de l'oxalate de cinchonine – du tartrate de cinchonine – du gallate de cinchonine – analyse du quinquina gris composé de cinchonine et d'acide kinique, de matières grasses vertes, matières colorantes rouges, peu soluble ou soluble, kinate de chaux, gomme, amidon, ligneux – nouveau procédé pour l'extraction de la cinchonine ».
- « Utilisation du quinquina jaune (*Cinchona cordifolia*) – extraction de la matière alcaline – de la quinine – du sulfate de quinine – de l'hydrochlorate de quinine – du nitrate de quinine – du phosphate de quinine – de l'arséniate de quinine – de l'acétate de quinine – de l'oxalate de quinine – du tartrate de quinine – du gallate de cinchonine – analyse du quinquina jaune, composé de kinate de quinine, de rouge cinchonique, de matière colorante rouge, soluble (tannin), matière grasse, kinate de chaux, amidon, ligneux, matière colorante jaune – examen particulier des principes constituants du quinquina jaune ».
- « Utilisation du quinquina rouge (*Cinchona oblongifolia*) – extraction de la base salifiable du quinquina rouge – analyse du quinquina rouge : de kinate de quinine, kinate de cinchonine, kinate de chaux, rouge cinchonique, de matière colorante rouge soluble (tannin), matière grasse, matière colorante jaune, amidon, ligneux ».
- Résultats comparés de l'analyse des quinquinas gris, jaune, et rouge – du principe actif du quinquina.

À l'issue de cette présentation de Pelletier et Caventou à l'Académie des sciences, Louis-Nicolas Vauquelin, chef de file de la chimie en France, en fit un chaleureux éloge lors de la séance du 4 décembre 1820. Il fut précisé, dans les *Actes* de l'Institut, que « le mémoire ayant déjà paru en entier dans les *Annales*, l'Académie, tout en adoptant les conclusions des commissaires, a décidé qu'il était très digne de l'insertion dans le volume des Savants étrangers » ; telle fut la conclusion de l'examen réalisé par une commission, constituée par Vauquelin, Nicolas Deyeux et Louis-Jacques Thénard (26).

Deux mois plus tard, ce *Mémoire* était publié, cette fois à l'attention des pharmaciens, dans le *Journal de Pharmacie et des Sciences Accessoires* (27), organe de la

Société de pharmacie de Paris. Il faut noter que le texte était totalement identique à celui qui avait été publié dans les *Annales de Chimie et de Physique* (Figure 2).

Les travaux consacrés à la chimie extractive des alcaloïdes de quinquinas ne devaient pas en rester là. Pelletier obtint (enfin) de la quinine cristallisée en 1825 (28). Dans sa publication, l'auteur évoque d'emblée l'importance de cette nouvelle étape : « À la tête des caractères qui doivent servir et établir l'existence d'un principe immédiat des végétaux ou d'une combinaison définie qu'ils auraient contractée, se trouvent placés la cristallisation et les caractères physiques qui en dépendent ». Si la propriété de cristalliser n'avait pas été reconnue dans la quinine sous la forme base (non salifiée), plusieurs de ses combinaisons avec les acides (sels de quinine) avaient offert un système constant de cristallisation. Parmi les causes de ses échecs précédents, Pelletier évoquait la faible solubilité de l'alcaloïde dans l'eau et sa forte solubilité dans l'alcool. Pelletier ne parvenait à obtenir des cristaux de quinine base qu'en la dissolvant dans de l'alcool à 40-42° Baumé, et en abandonnant cette dis-

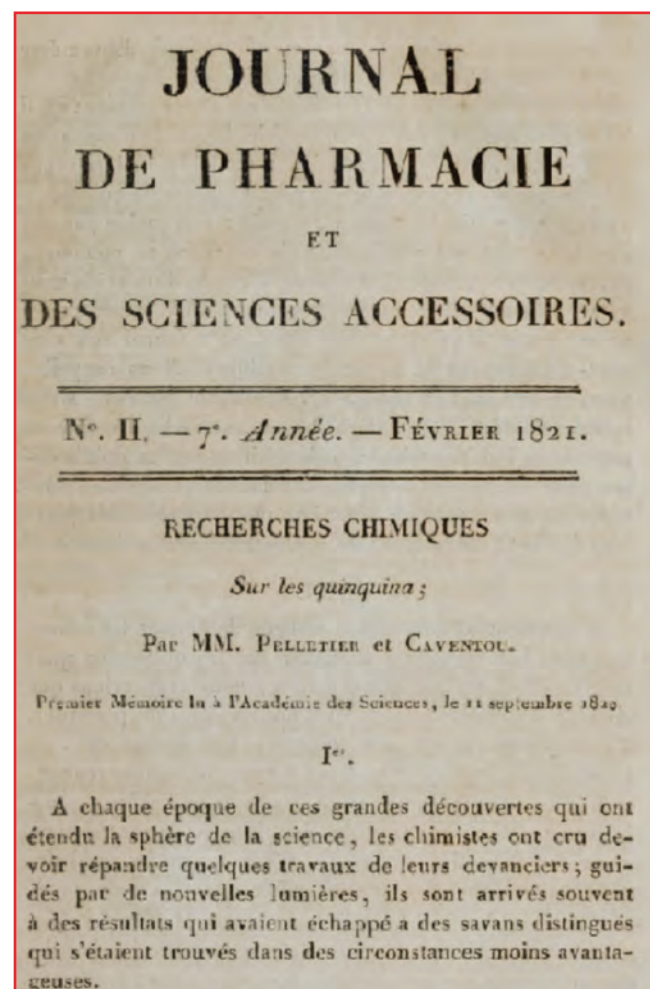


Fig. 2 - Pelletier J, Caventou JB. Recherches chimiques sur les quinquinas. *Journal de Pharmacie et des Sciences Accessoires*, février 1821 ; pp. 49-96.

solution dans un endroit froid et sec. On obtenait, dans ces conditions, de la quinine sous la forme de « houppes soyeuses ».

Deux ans plus tôt, en 1823, Pelletier, associé à Jean-Baptiste Dumas, avait déjà publié d'importants (et étonnants) travaux complémentaires de la découverte de la quinine en étudiant sa composition élémentaire. Alors que Pelletier et Caventou avaient d'abord considéré que la cinchonine et la quinine étaient des bases non azotées, Dumas, qui s'était familiarisé avec l'étude de la composition élémentaire des alcalis végétaux, fondant ses travaux sur la méthode de Gay-Lussac, puis celle de Berzelius (29), proposa une association à Pelletier. Ils réunirent leurs compétences, associèrent leur énergie, confrontèrent leurs résultats, mirent en œuvre les techniques qui leur paraissaient les plus simples et les plus pertinentes. De leurs efforts résulta un mémoire de vingt-neuf pages, lu à l'Académie des sciences, le 5 mai 1823, et publié dans les *Annales de Chimie et de Physique* (30). C'était un modèle de présentation, ordonnée et précise ; l'analyse élémentaire de la quinine conduisit aux chiffres suivants : 75,02 % de carbone, 8,45 % d'azote, 6,66 % d'hydrogène et 10,40 % d'oxygène (Figure 3). Ces résultats, obtenus avec une méthodologie fruste, étaient très voisins de ceux qui sont obtenus aujourd'hui par spectroscopie atomique. Le mémoire de Dumas et Pelletier présentait également les résultats analytiques de huit autres alcaloïdes : la cinchonine, la brucine, la strychnine, la vérvatrine, l'émétine, la morphine, la narcotine et la caféine. Dumas et Pelletier écrivirent : « On sera sans doute surpris que l'existence de l'azote dans les alcalis végétaux ait échappé à MM. Pelletier et Caventou [auto-critique rare], ainsi qu'à quelques-uns des chimistes qui se sont occupés, comme eux, de l'examen de ces substances ». Aussitôt ce constat fait, Pelletier s'attribua des circonstances atténuantes, liées, écrivait-il, au « peu de matière dont il disposait dans ses premières

analyses et, par conséquent, la difficulté d'une distillation dans des appareils ordinaires ne fournissant pas des quantités d'ammoniaque aisément appréciables ». De plus, les auteurs tentèrent de traduire leurs résultats « en atomes » et discutèrent du lien entre l'alcalinité et la présence de l'azote, « soit qu'on admette, disent-ils, que ce principe s'y trouve à l'état d'ammoniaque, soit qu'on pense qu'il détermine en eux cette propriété par un autre mode de combinaison que nous ne connaîtrions pas ». La découverte des deux pharmaciens fut régulièrement contestée, souvent de bonne foi, mais parfois avec quelque désagréable arrière-pensée. Ainsi Pierre-Jean Robiquet, sur l'argument de la faible alcalinité de la quinine et de la cinchonine et leur faible affinité pour les acides, pensait que la quinine n'était que de la cinchonine unie à un « principe amer », seul fébrifuge.

Pour une famille végétale comme les quinquinas, d'une grande diversité botanique, il est intéressant de constater que la chimie a, historiquement, joué un rôle d'unification des concepts : tous les quinquinas contiennent de la quinine, de la cinchonine, de la quinidine et de la cinchonidine, en quantité plus ou moins importante. Là où les botanistes les plus scrupuleux avaient, il faut bien le reconnaître, échoué à donner un semblant d'unité à cette famille complexe des quinquinas (31), la chimie y parvint !

V. - DE L'OFFICINE DE LA RUE JACOB À L'ATELIER INDUSTRIEL

Dès 1820, Caventou et surtout Pelletier mirent en place la préparation extractive industrielle de la quinine. Ils obtenaient pour la seule quinine un rendement de l'ordre de 1 à 2 %. En 1826, les ateliers de Pelletier « consumaient » chaque année quelque 160 tonnes d'écorce végétale et la production, initialement installée dans le laboratoire attenant à l'offi-

Carbone,	75,02 ;
Hydrogène,	6,66 ;
Azote,	8,45 ;
Oxygène,	10,40.
	100,58.

Composition élémentaire de la quinine proposée par Dumas et Pelletier

Carbone	74,05
Hydrogène	7,46
Azote	8,64
Oxygène	8,86

Composition élémentaire de la quinine telle qu'elle est retenue en 2020

Fig. 3 - Dumas, Pelletier. Recherches sur la composition élémentaire et quelques propriétés caractéristiques des bases salifiables organiques. *Annales de Chimie et de Physique*, 1823 ; tome XXIV, pp. 163-91.

cine, fut vite à l'étroit et bientôt une usine dut être construite à Neuilly-sur-Seine. La production annuelle de sulfate de quinine avoisina rapidement 1 800 kg. Refusant tous droits sur leur procédé, Pelletier et Caventou publièrent leur méthode et rapidement d'autres manufactures furent ouvertes, notamment en Allemagne. Pelletier s'associa à Frédéric Levaillant (qui était déjà installé comme fabricant de quinine) et à Auguste Delondre, le 17 avril 1836, sous la « Marque des Trois Cachets » (Figure 4). Le renouvellement de cette association intervint en 1842, peu avant le décès de Joseph Pelletier. D'autres sociétés furent créées, en 1844, en 1850 et en mars 1882, comme la Société anonyme du traitement des quinquinas. En 1854, Delondre associa ses réflexions à celles d'Apollinaire Bouchardat après un voyage entrepris dans le « but spécial de fournir à l'industrie un approvisionnement plus facile des quinquinas riches en alcaloïdes », dont le résultat fut l'édition d'un livre intéressant, magnifiquement descriptif (32).

La récolte des quinquinas américains s'effectuait par un procédé un peu brutal qui consistait à abattre l'arbre et à le dépouiller ensuite de son écorce. Un semblable procédé devait amener fatalement la destruction de tous les *Cinchonas* facilement accessibles. On put craindre que l'humanité se trouvât un jour privée de ce précieux médicament. Ces craintes, portées dès 1829 à la connaissance du gouvernement hollandais par le botaniste allemand Carl Ludwig Blume, professeur à l'Université de Leyden (Pays-



Fig. 4 - Étiquette d'un conditionnement de sulfate de quinine (dit « des trois cachets »), de Pelletier (dont le nom est associé à celui de Caventou au dessus du médaillon figurant « l'Institut »), Delondre et Levaillant (dont l'aventure industrielle autour de la quinine est datée respectivement de 1827 et 1834).

Bas), ont fait naître l'idée de tenter la culture du quinquina dans le cadre d'une acclimatation dans les territoires coloniaux, anglais, français, néerlandais, etc. Les premières tentatives faites par la France consistèrent à introduire en Algérie des *Cinchonas* « en pieds ». Ce fut l'échec. Cependant, en 1845, Weddell rapporta d'Amérique du Sud des graines qui germèrent dans les serres du Muséum de Paris et fournirent de jeunes plants qui, transportés avec succès, constituèrent la base des plantations des Indes (britanniques) et de Java (néerlandaise).

VI. - LES PREMIÈRES UTILISATIONS DE LA QUININE

La réussite de la quinine fut si éclatante que le *Formulaire pour la préparation et l'emploi de plusieurs nouveaux médicaments tels la noix vomique, la morphine, etc.* publié par François Magendie en 1821 (33), assurait que la quinine et toutes les substances pures qui arrivaient désormais entre les mains des médecins, allaient, sous peu, bouleverser l'approche médicale des maladies. Dans son ouvrage, Magendie précisait même l'intérêt que l'on avait à utiliser ces « nouveaux médicaments » plutôt que des produits végétaux complexes. Il démontrait que ces substances pures se fixaient sur les tissus de l'organisme et que leur effet chez un même individu ne variait qu'en fonction de leur mode d'administration ou de leur dose. Singulier précurseur, il voyait dans cette nouvelle pharmacopée une manière incontestable de fonder la médecine sur des preuves, avec l'assurance que les traitements ne seraient pas soumis à la variabilité du temps et des lieux.

Chez l'Homme, la première indication de la quinine fut le traitement de l'asthénie et des sueurs nocturnes chez les phtisiques, sous la forme de sirop à raison de 2 à 10 grains, soit 100 à 500 mg de sulfate de quinine par jour. Magendie (34) et Auguste François Chomel (35) précisèrent ensuite les indications de la quinine dans le traitement de l'accès palustre, respectivement, dans une *Note sur les propriétés physiologiques et médicinales de la quinine et de la cinchonine*, et dans un mémoire sur les *Observations sur l'emploi du sulfate de quinine et de cinchonine dans les fièvres intermittentes*. L'intérêt de la quinine fut confirmé par Jean-Louis Alibert, François-Victor Bally, Pierre-Adolphe Piorry, Godefroy-Barthélémy Coutanceau et Pierre Fouquier. Magendie révéla que Caventou, « obligé, dans ses expériences, de déguster souvent des liquides chargés de ces principes, en éprouvait une excitation générale, analogue à celle que cause le café ».

La découverte de la quinine n'aurait cependant pas pris l'importance qu'on lui reconnaît si des essais physiologiques n'avaient établi que c'est bien à la quinine qu'était due l'action fébrifuge et anti-

paludéenne du quinquina. De nombreux sels de quinine ont fait l'objet d'une évaluation : acétate, arséniate, citrate, hydrocyanate, kinnate, muriate ou hydrochlorate, nitrate, oxalate, phosphate, tartrate et sulfate (36). Les auteurs, dès 1833, indiquent que c'est essentiellement le sulfate (le « sur-sulfate » ou quinine-(SO₄)₂ - par différence avec le « sous-sulfate » ou sulfate acide - quinine-H-(SO₄)) qui est utilisé en thérapeutique. Ce sulfate semble avoir été substitué très rapidement au quinquina en poudre dans les pratiques médicales. On l'a volontiers associé aux préparations d'opium et pour faciliter sa dissolution en vue de l'usage interne, on n'a pas hésité à ajouter une goutte d'acide sulfurique aux solutions buvables afin de faciliter la dissolution. Toutefois, son extrême amertume rendait difficile la voie orale et pouvait encourager l'emploi de lavements. On pouvait aussi préparer des pilules, des bols, ce qui rendait son administration plus facile, sauf chez les enfants, car même le sucre ne parvenait pas à masquer son goût désagréable, contrairement à la poudre d'anis ou de fenouil. En cas de contre-indication de la voie digestive, il était possible de l'utiliser par voie externe en friction sur la peau ou sur les muqueuses intactes, ou par voie endermique (derme dénudé), ce qui permettait de réduire rapidement la fièvre. Comme tonique, on n'utilisait qu'un à deux grains⁶ par jour, et comme fébrifuge, deux à vingt grains partagés en plusieurs prises quotidiennes, alors que dans les fièvres pernicieuses (paludisme), selon Magendie, il ne fallait pas ménager les doses.

La découverte de la quinine, mettant à disposition une substance médicamenteuse de nature bien définie, dont les propriétés thérapeutiques étaient faciles à vérifier, aurait dû mettre rapidement fin à toute discussion sur l'intérêt de ce médicament. Il n'en fut malheureusement rien et d'ardentes polémiques s'allumèrent, qui devaient durer plus d'un demi-siècle, avant que les propriétés de la quinine ne fussent définitivement reconnues. Le consternant François Broussais, dont les écrits et la parole enflammèrent durant plus de quarante ans le monde médical, fut un grand ennemi de la quinine. Ses répliques furent si violentes qu'il fallut au médecin militaire François Maillot, qui fit partie du corps expéditionnaire dès 1832, en Algérie, une extraordinaire énergie pour remplacer, en 1856, la saignée qui tuait les malades atteints de « malaria » par la quinine qui les guérissait. Selon Pierre Lefebvre (37), en 1830, les médecins qui débarquaient [en Algérie] confondaient encore dans un même cadre nosologique (celui des « maladies endémo-épidémiques »), les fièvres typhoïdes, les dysenteries, voire le choléra. Ils étaient imprégnés de la doctrine, combien néfaste, de Broussais. Le « maître » leur avait enseigné, au Val-de-Grâce, qu'à l'origine des fièvres il y avait les « phlegmasies des viscères » et que leur caractère intermittent était dû à « l'inflammation de la membrane interne du canal digestif irritant

l'appareil cérébrospinal ». En conséquence, il leur faudrait traiter la « phlogose » au moyen de saignées, de révulsions, sans oublier les sangsues, jointes à une diète draconienne. « Quant à la quinine, dont, depuis quelque temps, on prône les vertus », il fallait, selon Broussais, s'en méfier : « elle n'est qu'un stimulant propre à augmenter la phlogose. Qu'a-t-on à faire, s'exclame-t-il, de la quinine dans les affections que l'on appelle les gastro-entérites ou gastro-encéphalites ? Tout juste pourra-t-elle être administrée à de faibles doses après les accès ».

Les soldats français d'Afrique furent parmi les premiers à reconnaître les bienfaits du nouveau médicament, au point qu'ils appelaient le service dirigé par Maillot « le service où l'on ne meurt pas ». À Bône sévissait une énorme mortalité dans la garnison, où, sur un effectif de 5 000 hommes il y eut, en 1833, 1 500 morts, Maillot traita les malades par le sulfate de quinine. La mortalité chuta de 30 %. Rentré en France en 1835, Maillot lut, le 20 mai, devant l'Académie de médecine, sa célèbre communication sur les fièvres palustres. La même année, il publiait son *Traité des fièvres intermittentes*. L'œuvre de Maillot ne fut pleinement reconnue qu'au congrès d'Alger en 1881.

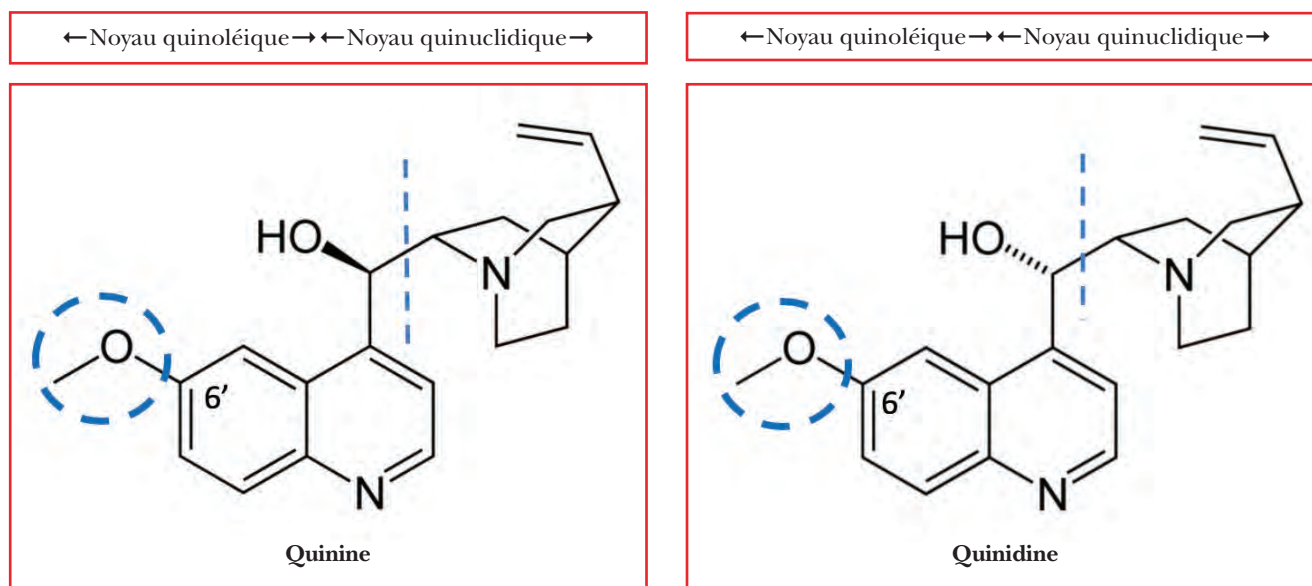
Les quinquinas offrirent d'autres ressources thérapeutiques. Étienne Ossian Henry et Auguste Delondre (38) annoncèrent, en 1833, qu'ils avaient retiré des eaux-mères jaunes qui surnagent la quinine, après la distillation des teintures alcooliques, un alcaloïde nouveau qu'ils nommèrent quinidine (39) et qui connaîtra un grand succès en cardiologie pour le traitement des troubles du rythme cardiaque. Pelletier et Coriol découvrirent également, dans l'écorce de quinquina, l'aricine, en 1829, et Winckler la cinchonidine, en 1847.

Ce ne fut qu'en 1853 que Louis Pasteur, toujours engagé dans les arcanes de la stéréochimie, débrouilla cette complexité (Figure 5). Il démontra que les « quinidines » des divers auteurs étaient en réalité des mélanges en proportions différentes de deux alcaloïdes distincts « ayant des formes cristallines, des solubilités et des pouvoirs rotatoires très différents ». « L'une des bases, dit M. Pasteur, à laquelle je conserve le nom de quinidine, est hydratée, efflorescente, isomère avec la quinine, dévie à droite le plan de polarisation et possède, à l'égal de son isomère la quinine, le caractère de la coloration verte par addition successive du chlore et de l'ammoniaque. L'autre base, à laquelle je donne le nom de cinchonidine, est anhydre, isomère de la cinchonine, exerce à gauche son pouvoir rotatoire, et ne possède pas le caractère précité de la coloration verte. C'est elle qui est aujourd'hui la plus abondante dans les échantillons commerciaux ».

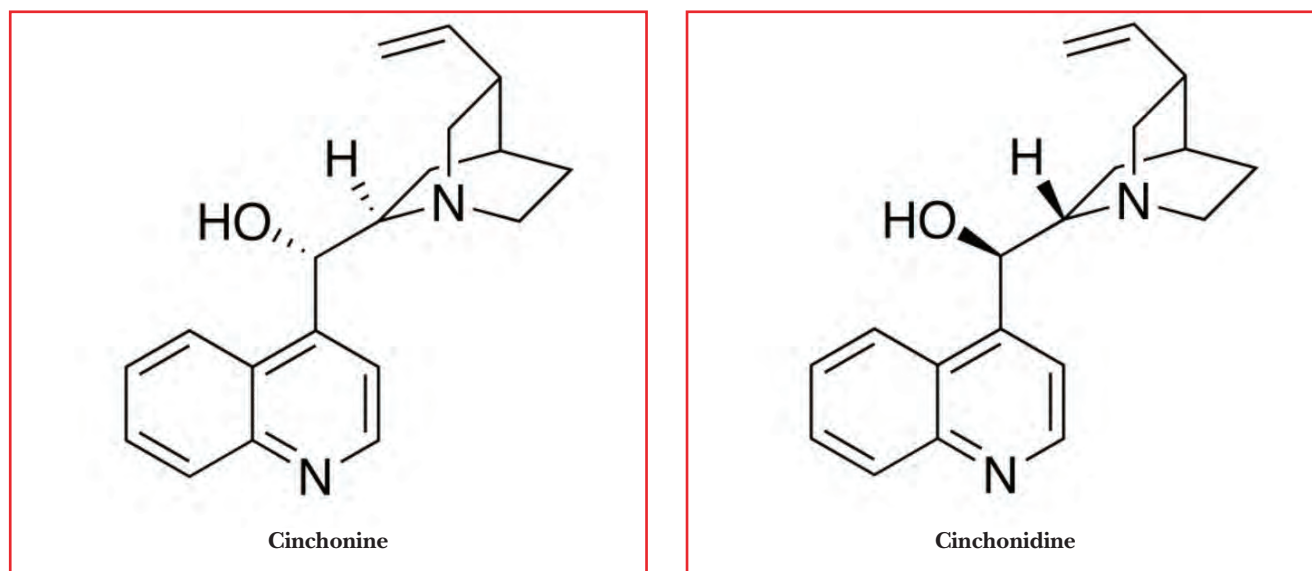
⁶ 1 grain = 24 milligrammes.

Fig. 5 - Structures moléculaires des principaux alcaloïdes de quinquina : quinine, cinchonine, quinidine, cinchonidine.

Les quatre principaux alcaloïdes extraits des quinquinas sont constitués d'un noyau quinoléique et d'un noyau quinuclidique, reliés par un « pont » alcool (CH-OH). On note la présence de quatre carbones asymétriques qui confèrent à ces molécules leurs caractéristiques optiques (déviations de la lumière) et l'existence de nombreux stéréoisomères. Par ailleurs, comme toutes les molécules organiques présentant deux atomes d'azote, ces alcaloïdes se présentent comme des bases bivalentes avec la formation de sels neutres et de sels acides en fonction de l'état d'ionisation de la molécule.



Quinine et quinidine présentent un reste « méthoxy » (O-CH₃) en position 6' sur le noyau quinoléique (cercle en pointillés). Par effet d'une oxydation ménagée, on obtient respectivement de la cinchonine et de la cinchonidine.



La synthèse de la quinine a été obtenue par Woodward en 1944. Cette synthèse n'a jamais été réalisée industriellement. Cette prouesse chimique n'a, en effet, jamais dépassé le rendement obtenu par l'extraction des produits naturels.

Une cinquantaine d'années après la découverte de la quinine, le *Traité des drogues simples* de Guibourt (40) (complété par Planchon) indiquait que l'alcaloïde « a pris une importance énorme ». « La quinine, ajoute-t-il, est trop connue comme fébrifuge pour que nous insistions sur ses propriétés. Ses sels et particulièrement le sulfate sont employés journellement à ce titre ». L'approvisionnement est complexe et sa source, près de tarir. Guibourt conclut : « on se plaint dans tous les pays de la rareté toujours croissante des quinquinas médicinaux, et le gouvernement français, en particulier, se

préoccupe de la dépense considérable qu'il est obligé de faire en sulfate de quinine pour le service des hôpitaux militaires. Il a demandé aux corps académiques ou à des commissions, s'il n'y avait pas possibilité de remplacer le sulfate de quinine par un autre agent moins coûteux, indigène ou exotique. Il serait véritablement singulier et bien malheureux qu'il n'en existât aucun ; mais je suis persuadé, au contraire, que des recherches pharmaceutiques, chimiques et médicales, dirigées avec méthode et persévérance sur beaucoup d'agents thérapeutiques aujourd'hui délaissés, conduiraient, pour le

moins, à circonscrire l'usage du sulfate de quinine dans un petit nombre de cas rebelles. Parmi nos végétaux indigènes, sur lesquels je désirerais voir de nouveau se fixer l'attention des médecins et des pharmaciens, je citerai le houx, le chardon-bénit, l'artichaut, l'absinthe, la camomille romaine, la petite centaurée, la gentiane, plusieurs lichens ; et quant aux végétaux exotiques, on attrait assez à choisir entre le chiretta de l'Inde, la racine de Colombo, la cascarille, le quassia, le simarouba, l'angusture vraie, le *Strychnos pseudochina*, l'écorce de paopereira, et beaucoup d'autres encore... ». On sait que ces travaux ont été vains. La quinine, issue des quinquinas, a été et est restée le plus puissant des médicaments antipaludéens « naturels ».

Il n'en demeure pas moins que d'autres « pistes » sont nées de la crainte d'une pénurie. D'une part, la recherche d'une quinine de synthèse, dont la voie n'a été ouverte que dans le contexte d'une polémique quant à la réalité de ce succès. En 1918, Paul Rabe et Karl Kindler avaient signalé la conversion en trois étapes de la d-quinotoxine en quinine. En 1944, Robert B. Woodward et William von Eggers Doering ont rapporté la synthèse totale de l'homoméroquinène et de la d-quinotoxine à partir de la 7-hydroxyisoquinoléine. Sur la base des transformations de Rabe et Kindler, Woodward et Doering ont secondairement affirmé la *Synthèse totale de la quinine* (titre de leurs deux articles de 1944 et 1945) (41). Une soixantaine d'années plus tard, en 2000 et 2001, Gilbert Stork concluait que l'allégation de Woodward et Doering était un « mythe » car ils n'avaient synthétisé que de l'homoméroquinène et de la d-quinotoxine ; aucune quinine synthétique n'aurait donc été fabriquée à Harvard dans le célèbre laboratoire du « Nobel » Woodward.

L'autre piste fut la recherche de substances ayant une efficacité antipaludéenne aussi puissante que celle du médicament « princeps ». Les premiers succès réels des antipaludéens de synthèse datent de 1932 avec préparation de la mépacrine et de 1934 avec la quinacrine et la synthèse par le chimiste allemand Hans Andersag, de la chloroquine (42). Cette dernière, qui a été un antipaludéen de synthèse majeur pendant des décennies, a eu par la suite une « belle carrière » comme anti-inflammatoire.

VII. - LES HONNEURS ET LA POSTÉRITÉ

Pelletier et Caventou abandonnèrent généreusement la redevance de leur découverte pour le plus grand bien de l'humanité. Aussi, est-ce très justement qu'en 1827 l'Académie des sciences, estimant que la découverte des deux pharmaciens devait être saluée à sa juste mesure, leur décerna le prix Montyon (« sur le perfectionnement de l'art de guérir », d'un montant de 10 000 francs de l'époque) pour leur découverte de la quinine. Leur lettre de candidature est un hymne à gloire de leurs travaux et à leur découverte,

forts qu'ils étaient, quelques années après leurs travaux, des premiers résultats thérapeutiques obtenus.

A) Les Académies

Pelletier fut, dès 1823, candidat à l'Académie des sciences dans la section de chimie, mais les membres de l'Académie lui préférèrent Jean-Pierre-Joseph Darcet (1777-1844). Il renouvela sa candidature à cinq reprises, et, chaque fois, il lui fut préféré un autre chimiste : en 1826, Michel Eugène Chevreul ; en 1829, Georges Serullas ; en 1832, Jean-Baptiste Dumas ; en 1833, Pierre-Jean Robiquet ; en 1837, Jules Pelouze. Tous étaient certes d'authentiques savants, mais la notoriété de Joseph Pelletier était telle qu'on comprend difficilement que la section de chimie refusât de lui ouvrir ses portes. Pelletier dut se contenter d'être élu « membre libre » de l'Académie des sciences, le 22 juin 1840. Dans le document qu'il remit au Conseil de l'Académie des sciences lors de sa candidature en 1835, Joseph Pelletier établit la liste de ses découvertes (l'équivalent d'une épreuve de titres et travaux) : « Il résulte du précédent exposé que j'ai découvert ou participé à la découverte d'un grand nombre de principes immédiats organiques dont plusieurs ont reçu une application médicale..., que ces principes ont été généralement reconnus par tous les chimistes..., que parmi ces substances, on peut citer six alcalis organiques (la strychnine, la brucine, la vératrine, l'émétine, la quinine, l'aricine), quatre acides végétaux (les acides cévadique, crotonique, kinovique, cahincique), sept substances neutres [la santaline, l'anchusine, la carmine, la strychnochrome, l'olivile, la caféine (en même temps que Robiquet), la narcéine] ; trois acides formés par des réactions (acides cholestérique, ambréique, pyrokinique) ». Contrairement à Pelletier, Caventou n'entra jamais à l'Académie des sciences. L'histoire ne nous en fournit aucune explication. On peut imaginer plusieurs raisons comme la difficulté de distinguer la part de chacun des deux collaborateurs dans leurs découvertes (mais le prix Montyon n'a-t-il pas été décerné aux deux ?) ; l'incompréhension, à l'époque, de la création par Pelletier d'une activité industrielle, malgré son désintéressement reconnu par tous (Caventou n'avait-il pas refusé d'être associé à cette activité ?) ; la célébrité enviée qui n'était pas seulement due à de remarquables découvertes chimiques, mais, aussi et surtout, à leur valeur thérapeutique ayant sauvé tant de nombreux malades.

En revanche, l'entrée de Caventou à l'Académie royale de médecine en 1821 (à 26 ans), c'est-à-dire dès la création de l'Institution, lui offrit la notoriété à laquelle il pouvait légitimement aspirer. Il présida cette académie en 1845. Caventou fut élu, par ailleurs, membre de la Société de pharmacie de Paris, comme Pelletier l'avait été, dès 1811. Il en fut secrétaire annuel en 1818 et président en 1827.

B) D'autres honneurs

Chevalier de la Légion d'honneur en 1828, Joseph Pelletier fut promu officier le 29 avril 1841. Sa croix d'officier est conservée à la Faculté de pharmacie de Paris ; son portrait en costume universitaire (dû au peintre de J. Duval Le Camus) figure en bonne place dans la Salle du conseil de cette même faculté. Son portrait en académicien, œuvre anonyme, compte parmi les 91 portraits d'apothicaires et pharmaciens qui ornent la Salle des actes de la faculté. Enfin, un buste en marbre, inspiré de ce portrait, dû au sculpteur J.-M. Malancan en 1909, a été installé dans la Galerie des fresques de Besnard (hall principal) et un des médaillons qui ponc-

tuent la façade du bâtiment principal de la faculté (troisième médaillon sur l'aile sud, cour d'honneur), œuvre de L.-C. Fourquet, représente Pelletier, de profil.

Le 7 août 1900, à l'issue d'une souscription internationale, le monde pharmaceutique inaugura un monument représentant Pelletier et Caventou, vêtus de la robe professorale, non loin de la Faculté de pharmacie, à l'angle du boulevard Saint-Michel et de la rue de l'Abbé-de-l'Épée (dans le 5^e arrondissement de Paris) (43). Sur le piédestal de la statue, on pouvait lire le plus grand éloge que l'on puisse adresser à un scientifique : *À Pelletier et Caventou, bienfaiteurs de l'humanité* (Figure 6).

Fig. 6 - Statue de Pelletier et Caventou, inaugurée le 8 août 1900.

Le Bulletin municipal officiel de la Ville de Paris du 22 juillet 1900 avait publié un arrêté : *Concession d'un emplacement pour érection d'un monument à Pelletier et à Caventou. Le Conseil, vu le mémoire, en date du 25 juin 1900, par lequel M. le Préfet de la Seine propose d'autoriser le comité de souscription formé pour élever à Paris un monument à la mémoire de Pelletier et Caventou à ériger ledit monument sur le terre-plein situé boulevard Saint-Michel à la hauteur de la rue Auguste-Comte, au débouché des rues Denfert-Rochereau et*



de l'Abbé-de-l'Épée, « sous la réserve expresse que la ville de Paris n'aura, par suite de l'érection de ce monument, à supporter aucun frais pour raccordement des ouvrages de la voie publique ».

Sous le titre « Le Monument de Pelletier et de Caventou », le quotidien *La Liberté*, daté du 8 août 1900 (page 3), relate la cérémonie d'inauguration qui eut lieu, la veille : « Depuis ce matin, deux hommes de bronze se dressent à l'intersection du boulevard Saint-Michel et de la rue Denfert-Rochereau. Ils ont la robe des professeurs de l'Université, car de leur vivant ils s'appelèrent Pelletier et Caventou et enseignèrent à l'École de pharmacie. Ils sont debout : l'un tient en sa main un ballon de laboratoire à long col qu'il montre à l'autre ; le second regarde son collaborateur et du doigt indique le récipient. Lequel est Pelletier ? Lequel est Caventou ? Mystère. Nulle inscription ne nous l'apprend ; en raison de la hâte que l'on a dû apporter à l'érection du monument pour que son inauguration pût coïncider avec le congrès international des pharmaciens, qui va se clore demain, on n'a pas eu le temps de graver sur le haut socle blanc les noms, titres et qualités de ces deux savants méritoires et dignes de la célébrité, mais peu connus du grand public. Le monument, œuvre de M. Édouard Lormier, sculpteur, et Georges Lisch, architecte, a été élevé par souscription internationale ouverte entre les pharmaciens. M. Henri Moissan, de l'Institut, qui, ayant présidé le comité, présidait la cérémonie, a rappelé la carrière de Pelletier et de Caventou. (...) Dans le passé, a dit M. Moissan, le quinquina, ce merveilleux médicament de la fièvre intermittente, était donné sous forme de poudre ou sous forme d'électuaire. Dans les deux cas, l'assimilation était pénible. La poudre de quinquina à prescrire présentait un volume considérable et souvent l'estomac la supportait avec difficulté. De plus, certains quinquinas possédaient des vertus thérapeutiques qui manquaient à d'autres et, au moment où le médecin avait besoin de compter sur une action énergique, il se trouvait en présence d'une matière inerte, d'un médicament sans valeur. La multiplicité même des cinchonas ne pouvait encore que compliquer la question. Au contraire, voici, extraite de toutes ces écorces, quelles que soient leur provenance et leur culture, la partie active, celle qui agit réellement et que le médecin pourra manier désormais avec la plus grande facilité. Les membres du congrès de chimie ont entendu encore les discours prononcés par M. Edmond Le Pelletier, au nom du conseil municipal ; Mazières, au nom du comité, et Ritche, au nom des pharmaciens, puis ils sont allés présenter leurs félicitations à M. Caventou, membre de l'Académie de médecine, fils de l'un des savants honorés aujourd'hui, et à une descendante de l'autre savant qui assistait à la cérémonie. Après quoi, précédés de l'appareur qui portait gravement la masse d'argent, les professeurs de l'École de médecine [il s'agissait, en réalité de l'École de pharmacie], en grand costume, ont quitté le boulevard Saint-Michel pour regagner l'École, sous les yeux des curieux surpris de la solennité inattendue de cet appareil ».

Malheureusement, les infortunés professeurs furent descendus de leur piédestal, le 26 novembre 1941, sur ordre de l'occupant allemand, conformément à une loi du 11 octobre 1941 sur « l'enlèvement des statues et monuments métalliques en vue de la refonte, afin de remettre les métaux constituant dans le circuit de la production industrielle et agricole » (44).

À la Libération, au moment où les consciences s'interrogèrent pour la reconstruction du monument, une vive polémique s'engagea entre les tenants d'une réédification *in extenso*, et ceux qui souhaitaient introduire un peu de modernisme. Les premiers voulaient que la statue du boulevard Saint-Michel soit rétablie dans sa forme primitive ; les autres, notamment les représentants de la Direction des arts et lettres au ministère de la Jeunesse, exigeaient un monument « nouveau », de conception moderne. Selon les « modernes », le monument fondu par les Allemands « ridiculisait les deux savants en les représentant en robe (et non en tenue de laboratoire), sur un socle étroit où ils semblaient attendre qu'on leur apportât une échelle de sauvetage ; enfin leurs traits se perdaient dans une masse de bronze impuissante à exprimer leur belle intelligence. Devant eux, le grand public passait indifférent, les prenant pour des inquisiteurs ou des avocats obscurs ».

Depuis 1951, c'est le corps dénudé d'une femme, portant la main à son front (la statue a pour titre évocateur : *La fièvre*), qui a pris place au sommet d'un édifice remplaçant l'ancien et monumental piédestal sur lequel campaient les illustres pharmaciens. Toutefois, deux médaillons en bronze représentant Pelletier et Caventou ont été apposés, rappelant la mémoire de ces deux héros de la chimie thérapeutique (Figure 7).

Bien d'autres hommages leur furent consacrés. Le plus spectaculaire d'entre eux a peut-être été le timbre-poste (valeur faciale de 0,50 F) émis en 1970, représentant les deux hommes, de profil avec une représentation de la molécule de quinine et un schéma du parasite vecteur du paludisme, le *Plasmodium* (Figure 8).

VIII. - CONCLUSION

Pelletier mourut à Clichy-la-Garenne le 19 juillet 1842. Il n'avait que 54 ans. Caventou lui survécut 35 ans et mourut à Paris le 5 mai 1877. Il avait 82 ans. La vie et l'œuvre de Pelletier et de Caventou sont



Fig. 7 - Monument à Pelletier et Caventou inauguré le 2 mars 1951.

En 1948, le projet de ce nouveau monument figurant une femme, accoudée sur son bras gauche, touchée par la fièvre et portant sa main droite à son front, fut adopté par décret. Un crédit de 600 000 F a été ouvert par la Ville de Paris. Au début de l'année 1951, cette statue de pierre, sculptée par Pierre-Marie Poisson (1876-1953), fut érigée à l'initiative des pharmaciens de France en remplacement de celle qui avait disparu dix ans auparavant.

emblématiques de cette période du XIX^e siècle où la précocité scientifique était une valeur commune, les champs de la découverte, encore immenses et la vitalité de la recherche, prodigieuse. Formé par la vie hospitalière, Caventou s'en éloigna, sans pour autant s'écarter des amitiés tenaces qui le liaient à un grand nombre de médecins hospitaliers. Mais, son double, son jumeau, son ami, Pelletier, préféra orienter sa vie professionnelle vers la production artisanale puis industrielle des alcaloïdes qu'il avait découverts, même si sa démarche n'a jamais été mercantile. Tous deux conservèrent leurs missions pédagogiques au sein de l'École de pharmacie de la rue de l'Arbalète. Leurs deux noms restent indissociablement liés, au cœur du Panthéon pharmaceutique.

Fig. 8 - Timbre commémoratif du cent-cinquantième de la découverte de la quinine par Pelletier et Caventou.



Le 7 novembre 1969, au Salon philatélique d'automne, le ministre chargé des Postes, M. Robert Galley, révélait le programme des émissions postales de 1970 et, parmi les trente-six sujets retenus, figuraient Pelletier et Caventou découvreurs de la quinine. L'artiste chargé de dessiner et graver le timbre, Claude Haley, a effectué une gravure en taille-douce et en trois couleurs (vert, rouge et bleu) pour l'Atelier de fabrication des timbres-poste du boulevard Brune à Paris, au format des commémoratifs (horizontal ; 31 x 52 mm ; image 27 x 48 mm ; dentelure 13), en feuilles de 25 exemplaires, le timbre présentait une valeur faciale de 0,50 F. À gauche, le profil des deux pharmaciens, en buste. De l'autre côté, un rayon lumineux se détache d'un globe rouge parasité par *Plasmodium* pour éclairer la formule développée de la quinine, ainsi que le visage des deux savants. Des feuilles de quinquina garnissent le coin supérieur droit. L'émission eut lieu le 23 mars 1970, avec vente anticipée en « premier jour » les 21 et 22 mars dans chacune des villes natales des deux savants.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Stendhal. Pages d'Italie (textes de Stendhal regroupés par Henri Martineau en 1932 sous ce titre). *Le divan*, Paris ; 1932 : 327 p. [page 236 de l'édition originale].
- (2) Dillemann G. La vie de Joseph Pelletier. *Rev Hist Pharm* 1989 ; **281-282** : 128-34.
- (3) Bussy A. Discours prononcé à la distribution des prix de l'École de Pharmacie pour l'année 1842, suivi d'une note sur feu Pelletier. *J Pharm Chim* 1843 ; **3^e série, tome 3^e** : 48-58.
- (4) Cadet de Gassicourt CL. Recension du Traité élémentaire de Pharmacie théorique d'après l'état actuel de la chimie, ouvrage spécialement consacré à ceux qui se destinent à l'étude de la pharmacie, ainsi qu'aux élèves de médecine et en chirurgie, qui doivent passer leur troisième examen, par M. J-B Caventou. *J Pharm Sci Access* 1819 ; **5** : 129-37.
- (5) Pelletier J, Caventou JB. Notice sur la matière verte des feuilles. *J Pharm Chim Access* 1817 ; **3** : 486-91.
- (6) Rossignol P. Les travaux scientifiques de Joseph Pelletier. *Rev Hist Pharm* 1989 ; **281-282** : 135-52.
- (7) Pelletier J, Magendie F. Recherches chimiques et physiologiques sur l'ipéca-cuanha. *Ann Chim Phys* 1817 ; **2** (4) : 172-85.
- (8) Sertuerner F. Analyse de l'opium. De la morphine et de l'acide méconique, considérés comme parties essentielles de l'opium. *Ann Chim Phys* 1817 ; **2** (5) : 21-42. (Traduction tirée du *Gilbert's Annalen der Physik*, neue Folge, vol XXV, p 56, effectuée par M. Rose).
- (9) Tomic S. La contribution de Gay-Lussac dans l'émergence de la chimie organique. *Bulletin de la Société des Amis de la Bibliothèque et de l'Histoire de l'École Polytechnique* 2012 ; **50** : 61-78.
- (10) Pelletier J, Caventou JB. Mémoire sur un nouvel alcali végétal, la strychnine, trouvé dans la fève de Saint-Ignace, la noix vomique, etc. *J Pharm Chim Access* 1819 ; **5** : 145-74 et *J Pharm Chim Access* 1822 ; **8** : 305-16.
- (11) Pelletier J, Caventou JB. Mémoire sur une nouvelle base salifiable organique (la brucine). *J Pharm Chim Access* 1819 ; **5** : 529-45.
- (12) de La Condamine CM. Sur l'arbre du quinquina. *Mémoires de l'Académie royale des sciences* 1738 : 226-43.
- (13) Coste JF, Willemet PRF. Du quinquina et des fébrifuges indigènes qui peuvent lui être substitués en Médecine. In Essais botaniques chimiques et pharmaceutiques sur quelques plantes indigènes substituées avec succès à des végétaux exotiques, auxquels on a joint des observations médicales sur les mêmes objets. *Veuve Leclerc*, Nancy ; 1778 : 50-68.
- (14) Laubert CJ, Mérat de Vaumartois FV. Quinquina. In Dictionnaire des sciences médicales, tome 46. *CLF. Panckoucke*, Paris ; 1820 : 399-542.
- (15) Ruiz H, Pavón J. *Flora Peruviana, et Chilensis, sive Descriptiones et Icones Plantarum Peruvianarum, et Chilensium, secundum Systema Linnaeanum digestae, cum Characteribus plurimum generum evulgatorum reformatis. Gabrielis de Sancha*, Madrid ; 1798-1802 : 3 volumes et 2 tomes de planches.
- (16) Humboldt A (Von). Voyage aux régions équinoxiales du Nouveau Continent, fait en 1799, 1800, 1801, 1802, 1803 et 1804 par Alexandre de Humboldt et Aimé Bonpland. *Schoell, Dufour, Maze et Gide*, Paris : 1807 et années suivantes.
- (17) Weddel HA. Histoire naturelle des Quinquinas. Monographie du genre *Cinchona* suivie d'une description du genre *Casca-rilla* et de quelques autres plantes de la même tribu. *Victor Masson*, Paris ; 1849 : 108 p. (40 planches en noir et en couleur, carte en couleur).
- (18) Fourcroy A. Analyse du quinquina de Saint-Domingue pour servir à celles des matières végétales sèches en général. *Ann Chym* 1791 ; **9** : 7-29.
- (19) Vauquelin N. Expériences sur diverses espèces de Quinquina. *Ann Chym* 1806 ; **59** : 113-69.
- (20) Hofmann FC. *Crell's Chemische Annalen* 1790 ; II : S. 314, cité dans Baup : *Annalen der Physik und Chemie* 1833 : S. 64.
- (21) Pelletier J, Caventou JB. Recherches chimiques sur les quinquinas. *Ann Chim Phys* 1820 ; **15** : 289-318 et 337-65.
- (22) Daubenton LJM, Macquer PJ, Bucquet JBM, de Jussieu J, Cornette CM. Réflexions sur deux espèces de Quinquina découvertes nouvellement aux environs de Santa-Fé, dans l'Amérique Méridionale. *Hist Soc Roy Méd* 1779 : 252-63.
- (23) Séguin A. Mémoire sur le principe fébrifuge du quinquina. *Bull Sci Soc Philomat* 1803 ; **77** : 130-2.
- (24) Laubert CJ. Mémoire pour servir à l'histoire des différentes espèces de quinquina. *Bull Pharm* 1810 ; **2** : 289-321.
- (25) Reuss FF. Nouvelle analyse du principe fébrifuge de quinquina. *J Pharm Sci Access* 1815 ; **1** : 488-512.
- (26) Javillier M. Président de l'Académie des sciences. Discours lors de la Cérémonie de remise à la Ville de Paris du nouveau

- monument à Pelletier et Caventou, le vendredi 2 mars 1951.
Site Gallica.fr : <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k3287f/f197.image.r=maurice%20javillier%20caventou?rk=42918;4>
- (27) Pelletier J, Caventou JB. Recherches chimiques sur les quinquinas. *J Pharm Sci Access* 1821 ; **7** : 49-96.
- (28) Pelletier J. Note sur la cristallisation de la quinine et sur sa présence dans la décoction et les extraits aqueux de quinquina, lue à la section de pharmacie (Académie royale de médecine). *J Pharm Sci Access* 1825 ; **11** : 249-55.
- (29) Berzelius JJ. Expériences pour déterminer les proportions définies dans lesquelles les éléments de la nature organique sont combinés, *Annales de Chimie*, 93, avril 1815 ; **94** : 5-33 ; Suite des expériences pour déterminer les proportions définies dans lesquelles les éléments de la nature organique sont combinés, *Annales de Chimie*, 94, avril 1815 ; **94** : 296-323 ; Suite des expériences pour déterminer les proportions définies dans lesquelles les éléments de la nature organique sont combinés, *Annales de Chimie*, 95, juillet 1815 : 51-90.
- (30) Dumas JB, Pelletier J. Recherches sur la composition élémentaire et quelques propriétés caractéristiques des bases salifiables organiques. *Ann Chim Phys* 1823 ; **24** : 163-91.
- (31) de Candolle AP. Notice sur les différents genres et espèces dont les écorces ont été confondues sous le nom de quinquina. Bibliothèque universelle de Genève, sciences, belles-lettres et arts, 1829, Genève, t. XLI : 144-62,
- (32) Delondre A, Bouchardat A. Quinologie. Des quinquinas et des questions qui, dans l'état présent de la science et du commerce, s'y rattachent avec le plus d'actualité. *Germer Baillière*, Paris ; 1854 : 48 p. et 23 planches.
- (33) Magendie F. Formulaire pour la préparation et l'emploi de plusieurs nouveaux médicaments,... (1^{ère} éd). *Méquignon-Marvis*, Paris ; 1821 : 84 p.
- (34) Magendie F. Note sur les propriétés physiologiques et médicinales de la quinine et de la cinchonine. *J Pharm Sci Access* 1821 ; **7** : 138-9.
- (35) Chomel. Extrait d'un mémoire lu à l'Académie des sciences sur l'emploi de la quinine et de la cinchonine dans les fièvres intermittentes. *J Pharm Sci Access* 1821 ; **7** : 134-7.
- (36) Mérat de Vaumartoise FV, de Lens AJ. Quinine. In Dictionnaire universel de matière médicale et de thérapeutique générale, tome V. *JB Baillière*, Paris ; 1833 : 594-615.
- (37) Lefebvre P. La lutte contre le paludisme en Algérie pendant la conquête : François Maillot (1804-1894). *Rev Hist Pharm* 1989 ; **281-282** : 153-62.
- (38) Henry O, Delondre A. Note sur une nouvelle substance alcaloïde découverte dans le quina jaune. *J Pharm Sci Access* 1833 ; **19** : 623-5.
- (39) Bouquet JP, Schaeuffele JMD. Recherches et observations pour servir à l'histoire de la quinine. *Penaud Frères*, Paris ; 1852 : 24 p.
- (40) Guibourt NJB. Quinquinas. In Histoire naturelle des drogues simples (6^e éd., corrigée et augmentée par G. Planchon), Tome 3. *JP Baillière et Fils*, Paris ; 1869 : 105-94.
- (41) Woodward RB, Doering WE. The total synthesis of quinine. *J Am Chem Soc* 1944 ; **66** : 849 & Woodward B, Doering WE. *J Am Chem Soc* 1945 ; **67** : 860-74.
- (42) Krafts K, Hempelmann E, Skórska-Stania A. From methylene blue to chloroquine: a brief review of the development of an antimalarial therapy. *Parasitol Res* 2012 ; **111** : 1-6.
- (43) Guitard EH. Le monument Pelletier-Caventou. *Rev Hist Pharm* 1947 ; **118** : 211-2.
- (44) Janot MM. Discours lors de la cérémonie en l'honneur de J.-B. Caventou, le 22 mars 1969 à l'occasion de la rénovation de sa tombe au cimetière de Saint-Mandé (Val-de-Marne). *Rev Hist Pharm* 1969 ; **201** : 317-22.