



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Revue de la littérature

Eau tonique et quinine – un cocktail de bicentenaire servi en pleine effervescence



Tonic water and quinine—a bicentennial booming cocktail

B. Lefrère^{a,b,*}, A. Barbaud^c, M. Bagot^{d,e}, E. Bourgoigne^{f,g}

^a Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, AP–HP, 83, boulevard de l'hôpital, 75013 Paris, France

^b UTCBS, CNRS-Inserm, université de Paris, Paris, France

^c Service de dermatologie et d'allergologie, hôpital Tenon, AP–HP, Sorbonne université, Paris, France

^d Service de dermatologie, hôpital Saint-Louis, AP–HP, Paris, France

^e Inserm U976, université de Paris, Paris, France

^f Service de pharmacologie clinique, hôpital Saint-Antoine, AP–HP, Paris, France

^g CTAC, CNRS, université de Paris, Paris, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Accepté le 6 avril 2021

Disponible sur Internet le 12 mai 2021

Mots clés :

Quinine

Eau tonique

Allergie

Toxidermie

RÉSUMÉ

Objectifs de l'étude. – La pandémie à SARS-CoV-2 voit nombre de médias relayer la présence de quinine dans les eaux toniques. Si son effet antiviral a été soulevé *in vitro*, l'amalgame avec ses dérivés, comme l'hydroxychloroquine, suscite un attrait pour ces eaux. Dans le cadre supplémentaire du bicentenaire de la découverte de la quinine, l'objectif principal vise à analyser les réactions d'hypersensibilité liées à la consommation de boissons contenant de la quinine décrites dans la littérature.

Patients et méthodes. – Nous avons analysé les cas publiés indexés sur *Pubmed*, *Scopus*, *Google Scholar*. Un score d'imputabilité de la quinine a été calculé pour chacune des observations. Un dosage de quinine a été pratiqué sur plusieurs breuvages dont la vérification de teneur n'avait pas fait l'objet de publication.

Résultats. – En parallèle d'études pharmacocinétiques connexes, ce corpus compte 26 observations. Elles concernent principalement des hommes jeunes, dont la gravité des symptômes est variable : essentiellement dermatologique, avec érythème pigmenté fixe, exanthème généralisé, urticaires ; hématologique, avec thrombopénie, syndrome hémorragique, microangiopathie thrombotique ; plus rarement oculaire, cardiaque ou auditive. Le niveau d'imputabilité de la quinine est certain pour trois cas, probable pour vingt-deux, possible pour deux. Les teneurs testées des apéritifs et d'un vin cuit, toutes conformes aux normes, sont moindres que celle des eaux toniques.

Discussion. – Peut-être sous diagnostiqué, le mécanisme majoritaire est de type immuno-allergique, sans qu'une réaction croisée avec d'autres quinoléines ait pu être montrée. Chez ces patients et les femmes allaitantes de nouveau-nés déficitaires en G6PD, tout médicament, phytothérapie, homéopathie, voire cosmétique contenant de la quinine, sur la base d'une liste didactique proposée, seraient à écarter.

© 2021 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Objectives of the study. – During the SARS-CoV-2 pandemic, the media has often mentioned the presence of quinine in tonic water. Media accounts of quinine's antiviral effect *in vitro*, as well as press reports about quinine-based compounds, such as hydroxychloroquine, have sparked renewed public interest in drinking tonic water, which could perhaps result in an increase in allergic phenomena. On the 200th anniversary of the discovery of quinine, our main objective was to analyze hypersensitivity reactions, related to the consumption of beverages containing quinine, described in the literature.

Patients and methods. – We analyzed case reports indexed on *Pubmed*, *Scopus*, and *Google Scholar*. A quinine causality score was calculated for each of the observations. A quinine assay was performed on several beverages for which the quinine content had not been published.

Keywords:

Quinine

Tonic water

Allergy

Toxidermia

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : bertrand.lefrere@aphp.fr (B. Lefrère).

Results. – In parallel with related pharmacokinetic studies, these case reports consist of 26 observations. The case reports mainly related to young men, with symptoms of varying severity, mainly dermatological, with fixed drug eruption, generalized rashes, hives; hematological, with thrombocytopenia, hemorrhagic syndrome, thrombotic microangiopathy; more rarely ocular, cardiac or auditory. The level of causality of quinine is certain for three cases, probable for twenty-two, possible for two. The levels of quinine, all conforming to the standards, were lower in the spirits and the cooked wine than those of tonic water.

Discussion. – Possibly under-diagnosed, the main mechanism of these reactions is immuno-allergic, without any cross-reaction with other quinolines having been shown. In these patients and breastfeeding women of G6PD deficient newborns, any medicines, phytotherapy, homeopathy, or even cosmetics containing quinine, on the basis of a proposed list, should be avoided.

© 2021 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

The gin and tonic has saved more Englishmen's lives, and minds, than all the doctors in the Empire.

Attribuée à W. Churchill.

1. Introduction

Quand deux pharmaciens français, Pelletier et Caventou, examinaient en 1820 cette masse amère extraite du quinquina [1], ils ne pouvaient se douter que l'alcaloïde extrait, constituerait, exactement deux siècles après, sous une forme dérivée synthétiquement, le levain d'une controverse scientifique et méthodologique pour lutter contre un virus. Cette découverte, dont l'efficacité clinique est mesurée par Magendie [1], constitue, avec la morphine, une marche pionnière de la pharmacologie. Ce jalon majeur dans l'histoire de la médecine puise ses racines dans le quinquina andin, dont l'écorce, aux vertus fébrifuges, fut ramenée en Europe au XVII^e siècle [2]. L'extraction et la purification de la quinine ont été le prélude de la première industrie pharmaceutique [3], permettant la production à grande échelle d'un principe actif clé dans la lutte contre le paludisme et l'exploration des territoires.

Ainsi, l'*Indian tonic* serait né de l'inspiration d'officiers du *British Raj*, qui, alliant pragmatisme anglais tourné vers la lutte prophylactique contre le paludisme à ce goût ancré pour les boissons herbacées, auraient coupé leur tonique avec du gin, alcool extrait du genévrier rendant ce cocktail, bientôt emblématique, moins amer et plus sucré. L'indication antipaludéenne des toniques, promue par l'armée impériale anglaise, s'expliquerait par une différence de teneur importante comparée à celle des breuvages actuels. En effet, les concentrations plasmatiques de quinine, chez dix volontaires sains ayant ingéré 500 mL à 1 L d'eau tonique dosée en quinine à 58,3 mg/L [4], atteignent un temps la concentration minimale efficace de la zone antimalarique, estimée entre 0,2–2 mg/L [4,5]. D'où une suppression brève et transitoire de la parasitémie [6], mais celle-ci n'est pas prolongée au regard de paramètres pharmacocinétiques, ce même en dépit une consommation chronique [7]. Conclusions corroborées par une autre étude pharmacocinétique chez deux jeunes volontaires sains, dont la quininémie, après ingestion de 25 cL d'eau tonique par, n'atteint pas, sur 80 h, la concentration minimale antimalarique [8].

Aujourd'hui, la quinine est utilisée par l'industrie pharmaceutique [1] et par l'industrie alimentaire, cette dernière amenant, pour les boissons, une note d'amertume réputée agréable au palais : *Regular Tonic Water* (le plus populaire), *Diet Tonic Water* et *Slim-line Tonic Water* [9]. Les teneurs en quinine (quel que soit le sel) sont limitées à 100 mg/L pour la Commission de régulation européenne [10], 85 mg/L par l'Institut fédéral allemand d'évaluation des risques [11], 83 ppp (mg/L) par la FDA [12] dans les eaux toniques ; et entre 250 et 300 mg/kg pour les liqueurs selon les instances [10–12]. En accord avec le conditionnement, de volume assez faible, la consommation quotidienne moyenne de quinine

serait estimée à 0,26 mg, voire plus, sans probablement dépasser les 5 mg [11]. D'autres estimations, basées sur une approche de type MSDI (*maximized survey-derived daily intake*) déterminent une dose ingérée de 746 µg (valeur moyennée des différents sels commercialisés).

Sur 142 cas d'effets indésirables liés à la prise de quinine recensés, de niveau de preuve certain ou probable [13], un peu moins d'un quart avait pour origine une boisson. Les premières suspicions d'une toxicité liée à cette consommation surviennent quand des laboratoires de l'*US Army* retrouvent, dans des biopsies hépatiques et musculaires prélevées sur des pilotes victimes de crashes aériens, de faibles concentrations de quinine (0,002–0,2 mg/mL) [7]. Afin d'expliquer cet accident, une étude, considérant les effets vestibulo-oculotoxiques de la quinine, s'est penchée sur les conséquences électroystagmographiques d'une consommation chronique (évaluée sur deux semaines), à faible dose, chez 17 militaires de manière contrôlée en double aveugle [7]. Trois des quatre patients du groupe « haute dose »–105 mg/jour, avec des concentrations quotidiennes allant de 0,17 à 0,29 g/L–présentèrent des anomalies transitoires [7], rejoignant les conclusions d'une étude postérieure, qui prônait de ne pas dépasser les 80 mg/jour de sel de quinine per os [14]. Une étude contrôlée randomisée, sur 5 adultes ingérant 1 L d'eau tonique, pour un apport quotidien de 120 mg, n'a, quant à elle, retenu aucun effet indésirable sur le plan cardiaque et ophtalmologique [15].

Aujourd'hui, la pandémie à SARS-CoV-2 voit nombre de médias relayer la présence connue, mais souvent discrète, de quinine dans les eaux toniques. Si l'effet antiviral de la quinine a été récemment soulevé *in vitro* [16], c'est peut-être davantage en l'amalgamant avec ses dérivés de synthèse, comme l'hydroxychloroquine, que la population, à l'échelle mondiale, semble montrer aujourd'hui un réel attrait pour de tels produits dans ce contexte viral (Fig. 1). L'objectif principal de cette étude vise à analyser les réactions d'hypersensibilité liées à la consommation de boissons contenant de la quinine décrites dans la littérature.

2. Patients et méthodes

Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature, interrogeant *Pubmed*, *Google scholar* et *Scopus*, au moyen de mots clés tels que « quinine », associé à « tonic water » ou « gin tonic ». Nous avons calculé, selon un algorithme simplifié de Naranjo [17], un score d'imputabilité de la quinine pour chacune des observations.

Parallèlement, un dosage de quinine, par HPLC/UV [18], a été réalisé sur des boissons dont le contrôle de teneur n'avait, à notre connaissance, pas encore fait l'objet d'une publication. Un vin cuit français (Byrrh®), trois apéritifs italiens (Apérol®, Spritz®, Palermo®), ainsi que diverses eaux toniques (Schweppes Indian Tonic®, Fever Tree Tonic Water®) ont été retenus.

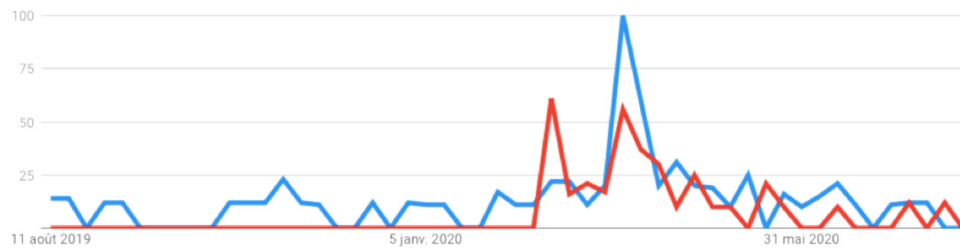


Fig. 1. Analyse comparative de la fréquence de saisie mondiale sur Google des termes « Coronavirus et Schweppes » (rouge), ou « quinine et tonic » (bleu). Les résultats reflètent la proportion de recherches utilisant ces termes sur les six derniers mois, par rapport à la zone où le taux d'utilisation des mots clés est le plus élevé (valeur de 100). Ainsi, une valeur de 50 signifie que l'occurrence a été utilisée moitié moins souvent dans la région concernée.

Tableau 1

Observations de réactions de composante hématologique liées à l'ingestion de boissons à base de quinine.

Auteur	Terrain	Documentation clinico-biologique	Score
Brasic 2001 [19]	H, 64	<ul style="list-style-type: none"> • Patient obèse. Clarythromycine prise 3 semaines avant la symptomatologie. Consommation de <i>Tonic water</i> 1,9-5 L/j, 23 semaines, pour crampes • Saignements cutanéomuqueux (diarrhées rectorragiques, méléna, gingivorragies, ecchymoses) • Anticorps drogue-dépendant anti plaquettaire -, anticorps non drogue-dépendantes + • Adénome rectal villositéux résectionné. Methylprednisolone IV, transfusion (plaquettes, cGR), prednisone et sels ferreux 	5
Cavalli 2014 [20]	H, 74	<ul style="list-style-type: none"> • 5L soda/j • Hématome spontané, thrombopénie périphérique. Prednisone en probabiliste. • Anticorps antiplaquettaire quinine-dépendant + 	5
Winter 2015 [21]	H, 70	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Tonic water</i>, 80 onces quinine sur 2 jours • Antécédent de FA, HTA, hyperlipidémie, sténose aortique. Pravastatine, carvedilol, digoxine, quinapril, vitamine D, montelukast, fluticasone • Syndrome hémorragique depuis deux jours : épistaxis, ecchymoses, pétéchies, méléna. Thrombopénie périphérique 	6
Page, 2017 [22]	H, 35	<ul style="list-style-type: none"> • Vodka/gin avec quinine • Microangiopathie thrombotique, IRA oligo-anurique, céphalées importantes, suspicion de méningite. Dialyse d'une semaine • Anticorps anti-plaquette quinine-dépendant + 	4
Barr, 1990 [23]	F, 63	<ul style="list-style-type: none"> • Antécédents de dialyse sédatif contenant de la quinine ; CIVD, insuffisance rénale après ingestion d'un <i>bitter lemon</i> • Frissons, malaise suivant l'ingestion de <i>tonic water</i>. Anurie et IR 36h après. Prurit généralisé, ecchymoses spontanées. Thrombopénie et anémie brutales, CIVD. Nécroses et fibroses glomérulaires à la biopsie • Hémodialyse, amélioration progressive, rétention azotée persistante 	6

H/F : homme/femme.

3. Résultats

À notre connaissance, la littérature recense 27 cas publiés entre 1953 et aujourd'hui [19–44], synthétisés par les Tableaux 1–3 au regard de la nature des manifestations : dermatologiques, hématologiques, ou autres. Une publication, écrite en langue japonaise, a malheureusement été écartée [45].

Les intoxications rapportées concernent principalement des hommes (sex-ratio F/H de 11/16) jeunes (âge moyen de 44 ans). Exceptions faites d'un nouveau-né et de deux nourrissons, sujets à des crises hémolytiques liées à un déficit en G6PD [47], survenues après allaitement par des mères ayant consommé des toniques avec quinine (dont la présence dans leur lait a été confirmée), la littérature ne recense pas de cas pédiatrique autrement que dans les antécédents rapportés [25,35,36].

Tableau 2

Observations de réactions de composante dermatologique liées à l'ingestion de boissons à base de quinine.

Auteur	Terrain	Type	Documentation clinico-biologique
Gonzalez, 2002 [24]	H, 50	Urticaire	<ul style="list-style-type: none"> • 1 verre de <i>tonic water</i> 30 min avant : prurit généralisé, lésions urticaires (abdomen, bras, face), œdème périorbital • Epinéphrine IV, methylprednisolone, dexchlorpheniramine • Prick test + pour l'eau tonique diluée au 10^e et + pour du sulfate de quinine 3 g/L
Kanny, 2003 [25]	F, 20	Urticaire	<ul style="list-style-type: none"> • Multiples antécédents allergiques : <ul style="list-style-type: none"> - urticaire généralisé dans l'adolescence, angioedème laryngé après Céquinil® ; - à vingt ans, urticaire généralisé, étournelements, gêne respiratoire, oppression sternale, attribués spontanément à ce soda, consommé un quart d'heure avant. Résolution après antihistaminiques. - symptomatologie plus sévère après une autre consommation, avec œdème facial de résolution plus difficile • Prick test + pour quinine et Schweppes. Test de libération d'histamine leucocytaire + à la quinine
Muso, 2007 [26]	H, 37 F, 24	EPF EPF	<ul style="list-style-type: none"> • Multiples épisodes de lésions érythémateuses digitales, spontanément résolutive en une semaine, avec hyperpigmentation résiduelle, suivant la prise de cocktail la veille • Test de provocation orale + avec une moitié de bouteille de <i>tonic water</i> • Lésions érythémateuses récurrentes avec sensation de brûlures, au niveau des lèvres, des doigts et des orteils • Patch test avec du sulfate de quinine (10 %) dans de la vaseline, négatif sur la peau saine et positif sur la lésion • Test de provocation orale et patch test au doigt + (48, 72h)
Gazquez, 2008 [27]	H, 34	EPF	<ul style="list-style-type: none"> • Trois épisodes d'éruptions maculeuses érythémato-violacées, sans autre facteur déclenchant identifié. • Le dernier avec érythème lingual douloureux • À nouveau un épisode de même localisation • Biopsie : hyperplasie dermique avec hyper/dyskératose, infiltrat lymphocytaire et éosinophile • Patch test (1 %, 5 %, 20 % de sulfate de quinine dans de l'alcool) - sur la zone saine et malade à distance • Test de provocation orale avec des doses croissantes de sulfate de quinine +

Tableau 2 (Continued)

Auteur	Terrain	Type	Documentation clinico-biologique
Ohira, 2013 [28]	H, 26	EPF	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Gin tonic</i>. Erythème asymptomatique lombaire, érosion génitale. Corticostéroïdes topiques. Macules pigmentées résiduelles, fièvre • Test de provocation orale avec 150 mL de Schweppes +
Genest, 2014 [29]	H, 25	EPF	<ul style="list-style-type: none"> • Épisodes récurrents de lésions cutanées et d'ulcères cutanéomuqueux. Glossite aiguë et prurits digitaux après avoir bu 2L de <i>tonic water</i> sur 2 jours, spontanément résolutive sans pigmentation résiduelle; mêmes symptômes après 355 mL d'une canette de <i>tonic water</i> pour le second avec érythème pénién le 2^e jour, desquamant à la cicatrisation • Patch test à 20 % de quinine dans de la vaseline +
Lonsdale-Eccles, 2014 [30]	H, 20	EPF	<ul style="list-style-type: none"> • Antécédents de lésions linguales récurrentes depuis deux ans, spontanément résolutive en une semaine environ • Érosion des lèvres, érythème lingual, érosion péniénne marginée, sur dix jours. Paraffine et substituts de savons, hyperpigmentation résiduelle • Diagnostics différentiels de MST négatifs, dermatite périvasculaire superficielle et profonde, avec infiltrat lymphocytaire à la biopsie • Test de provocation oral avec trois toniques (250 mL chacun) +
Kaku, 2015 [31]	H, 26	EPF	<ul style="list-style-type: none"> • Épisodes répétés d'érythème cutanéomuqueux, macules pigmentées aux extrémités, muqueuse buccale et génitale, régressives en une semaine. • CRP élevée (9,19 mg/dL), dyskérotose avec infiltrat lymphocytaire dermique à la biopsie cutanée • Patch test à base de quinine et de tonic water - sur les régions affectées et contrôles en peau non lésée • Test de provocation oral avec 50 mL de tonic water +
Sommer 2017 [32]	F, 54	EPF	<ul style="list-style-type: none"> • Antécédents récurrents, depuis 25 ans, d'érythème et de bulles, au niveau des doigts, avant-bras, pied. • Sous thyroxine. Allergies : pollens-nickel • Plaques érythémato-violacées assez bien démarquées, centrées d'une bulle, résolutive en une semaine avec hyperpigmentation résiduelle • Biopsie : spongieuse, altération de la membrane basale, nécroses kératinocytaires • Test de provocation orale + au tonic water
Castellanos-González [33]	F, 32	EPF	<ul style="list-style-type: none"> • Lésions érythémato-violacées récurrentes, de contour irrégulier, œdématisées, de siège buccal et digital concomitantes à la prise de <i>gin tonic</i> • Prick test - au Schweppes, patch test au tonique, et à une solution de sel de quinine - (48, 96h) • Test de provocation orale +
González, 2020 [34]	H, 50	EPF	<ul style="list-style-type: none"> • Lésions érythémateuses récurrentes (faces, paumes, plante des pieds) desquamatives • Biopsie : infiltrat lymphocytaire périvasculaire avec corps apoptotiques, éosinophile et mélanophagique • Autoprovoque + du patient avec un cocktail de <i>gin tonic</i>
Novy, 1957 [35]	F, 36	Exanthème généralisé	<ul style="list-style-type: none"> • Antécédents d'éruption scarlatiniforme et de dermatites dans l'enfance, l'une étant reliée à une eau de toilette • 5/6 verres de <i>gin tonic</i> : érythème et brûlure deux heures après, mains-pieds, puis extensive en 24h. Hospitalisation pendant 16 jours pour fièvre, exanthème généralisé, œdèmes multiples, zones érythémato-violacées, vésicules au niveau du visage, papules au niveau du dos et du tronc avec de fines pustules. Corticoïdes et anti-histaminique • Patch test deux semaines après + à 48h avec de la quinine bisulfate 1 %, - avec de l'eau tonique
Cundal 1964 [36]	F, 35	Exanthème généralisé	<ul style="list-style-type: none"> • Antécédent de fièvre scarlatiniforme dans l'enfance après avoir bu un tonique • Dermite aiguë du scalp après usage d'un shampoing supposé contenant de la quinine • Éruption maculeuse érythémateuse généralisée, prurigineuse, spontanément résolutive en 3-4 jours, après ingestion de <i>bitter lemon, tonic water</i> • Scratch test et test intradermique - à T0, patch test + après 72h (1 % sulfate de quinine)
Callaway [37]	H, 55	Exanthème généralisé	<ul style="list-style-type: none"> • « Nécrolyse épidermique toxique ». Importantes desquamations et exfoliations cutanées, récurrentes chaque année depuis cinq ans • Sensation de brûlures palmaires et plantaires, érythème généralisé exfoliant, gorge sèche et sensation de malaise suivant l'ingestion • Test de photosensibilisation en poussée et après abstinence de l'agent suspect
Gonzalo-Garijo [38]	F, 32	Exanthème généralisé	<ul style="list-style-type: none"> • Antécédents d'éruptions maculeuses érythémato-violacées (mains, lèvres), prurit et sensation de brûlure, après consommation d'eau tonique, guéries en 4-5 jours avec un médicament inconnu • Patch test (quinine 20 %, quinidine 20 %) - à 48 et 72h sur la peau saine et malade • Test de provocation orale + avec ingestion de dose croissante d'eau tonique (45 min), + à la quinine (à distance), - à la chloroquine et l'hydroquinidine
Wagner, 1994 [39]	F, 59	Exanthème généralisé	<ul style="list-style-type: none"> • Antécédent : obstruction bronchique, traitée par aminophylline. <i>Tonic water</i> 500mL/j (80 mg/L) • Depuis 4 mois, éruption érythémateuse indurée, intermittente, associée au stress et la fatigue (front, avant-bras, mains), aggravée par le soleil
Bel, 2009 [40]	F, 57	Exanthème généralisé	<ul style="list-style-type: none"> • Lésions érythémato-œdémateuses, parfois bulleuses (avant-bras, lèvres, oreilles) récidivantes aux mêmes endroits après un verre de <i>Schweppes</i> • Patch test + au Schweppes et à la quinine
Marques, 2012 [41]	H, 37	Exanthème généralisé	<ul style="list-style-type: none"> • Antécédent lointain d'exanthème maculo-papuleux après ingestion d'un verre de tonic water, attribué à la quinine, qui lui était contre-indiquée • Test de provocation orale avec 300 mg de sulfate de quinine +

H/F : homme/femme; EPF : érythème pigmenté fixe.

La gravité des symptômes est variable. Sur les 27 cas, 8 ont engendré une hospitalisation [19–24,35,44], sans compter les tests de réintroduction sous surveillance hospitalière. La symptomatologie est essentiellement dermatologique (70 %) – toxidermies surtout de type érythème pigmenté fixe et d'exanthème généralisé, plus rarement des urticaires – ; hématologique, avec des conséquences sévères (19 %) – thrombopénie, syndrome hémorragique localisé ou diffus, microangiopathie thrombotique – ; plus rarement oculaire, cardiaque, et auditive.

Nous avons relevé un niveau d'imputabilité de la quinine certain pour 3 cas, probable pour 22 cas et possible pour 2 autres, scores peut-être sous-estimés en raison de biais d'information.

Quant à la teneur en quinine des apéritifs, alcoolisés ou non, et d'un vin cuit, elle présente des concentrations bien inférieures à celles des eaux toniques : Spritz® 5,26 mg/L, Palermo® 21,1 mg/L, Aperol® 2,95 mg/L, Byrrh® 3,48 mg/L ; *Schweppes Indian Tonic*® 71,5 mg/L, *Fresh Tonic*® 63,9 mg/L, *Fever Tree Indian Tonic*® 86,9 mg/L.

Tableau 3

Observations d'autres réactions liées à l'ingestion de boissons à base de quinine.

Auteur	Terrain	Documentation clinico-biologique
Yohalem, 1953 [42]	H, 43	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Gin et tonic</i> • Acouphènes et perte de l'audition bilatérale dans un contexte éthylique avec du gin tonic. • Résolution en 48h après sevrage • Deux tests de provocation orale + (150 mg et 300 mg de quinine)
Horgan, 1995 [43]	H, 46	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Tonic water</i> 4L/j pendant 2 ans • Antécédent d'éthylisme traité par disulfiram • Baisse de l'acuité visuelle depuis 3 mois. Altération de la microvascularisation maculaire à l'angioscan. Amélioration à l'arrêt de la boisson. Quininémie 0,5 mg/L
Sheehan, 2016 [44]	F, 90	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Quinine</i> pour des crampes et <i>gin tonic</i> chaque soir • Antécédent d'arthrite rhumatoïde, sous hydroxychloroquine • Confusion, défense, après deux semaines de toux, perte d'appétit. Depuis la veille, NVD, contexte viral. Troubles cardiaques, amiodarone remplacée • Résolution après cessation des trois sources de quinine

H/F : homme/femme.

4. Discussion

Ces observations sont postérieures à la Seconde Guerre Mondiale, période durant laquelle les stocks alliés de quinine, enjeu stratégique et militaire, étaient en priorité redirigés vers les soldats. Les premiers cas publiés indexés [35,42], parus dans les années 60, précèdent de quelques années les premiers rapports de thrombopénies iatrogènes par la quinine, alors que le syndrome du cinchonisme était, quant à lui, connu [46].

L'épidémiologie de ces réactions allergiques reflète l'échelle mondialisée de ce commerce industriel, avec des cas principalement répartis dans l'hémisphère nord, où l'Europe est le principal fournisseur, suivie par les États-Unis [9]. La majorité des auteurs, et, a priori, des patients, sont nord-américains, en accord avec les parts de marché dans ce pays, là où la consommation d'eau tonique est la plus forte, devant l'Europe [9], comptant quelques cas au Portugal, au Royaume-Uni et en France. Nos contrôles de teneurs effectués sur les eaux toniques ou apéritifs traduisent la conformité aux réglementations en vigueur précédemment citées. La moindre teneur des apéritifs et du vin cuit pourrait expliquer l'absence de réaction allergique à la quinine rapportée dans la littérature. La

tranche d'âge pédiatrique semble d'ailleurs être moins exposée à ces manifestations. Parfois masquée par la consommation d'alcool associée à l'anamnèse, qui peut davantage retenir l'attention, une prise « occulte » de quinine peut être aussi retrouvée fortuitement par un screening toxicologique, tel que pratiquée sur un patient relevant de la réanimation [8]. Dans ce cas, elle doit être aussi mise en perspective, en cas de concentration assez élevée, d'une éventuelle intoxication à l'héroïne, dans laquelle la quinine, injectée elle-aussi, sert à « couper » l'héroïne [8,48].

L'éventuelle détermination d'un effet-seuil/dose précis est rendu difficile :

- par la variabilité inter-individuelle de la consommation en eaux toniques et l'absence de teneur et de pureté exacte en quinine indiquée dans les cas publiés (Tableaux 1–4) ;
- ainsi que par les méthodologies variables des études cliniques précédemment évoquées.

Le mécanisme majoritaire resterait de type immuno-allergique, avec quelques cas évoquant un mécanisme toxique par des acouphènes et surdité [42], ou une atteinte rétinienne [43]. Deux

Tableau 4

Médicaments (hors antimalariques), homéopathies et autres produits pharmaceutiques contenant de la quinine disponibles en France.

Composé, forme galénique	Fabricant/prestataire	Formulation et dosage	Indications mentionnées
Hexaquine cpr	Bailly-Creat	Benzoate de quinine 120 mg, vitamine B1 32 mg + excipients	Myorelaxant, traitement d'appoint des crampes idiopathiques nocturnes, en dernier recours
Granules <i>Chininum sulfurolicum</i> <i>Chinicum calisaya</i> <i>China rubra</i> <i>China lowa</i> <i>China regia</i>	Boiron	Plusieurs dilutions possibles : 5CH etc.	Pas d'indication mentionnée
Écorce de quinquina rouge <i>Cinchona succirubra</i>	<i>louis-herboristerie.com</i> <i>France-herboristerie.com</i>	1, 8 g d'écorce coupée en infusion, 1–3/j	Anti-inflammatoire, anti-asthénique, diurétique, stimule l'organisme et l'appétit. Cicatrisante et antiseptique en usage externe Contre-indication du produit mentionnée en cas de sensibilité à la quinine mentionnée Affaiblissement, fatigue, états infectieux, états grippaux Tonique amer, stimulant l'appétit, fébrifuge, antipaludéen, antianémique, antiarythmique, antiasthénique
Teinture-mère Quinquina rouge <i>Cinchona succirubra</i> <i>Cinchona calisaya</i>	<i>herboristerie bardou.com</i> <i>Shampoing Klorane</i>	<i>Cinchona succirubra</i> , alcool 10 % (1/5), eau + huile essentielle, tanins 50–150 gouttes/j – 3 prises Extrait d'écorces de cinchona calisaya + autres composés	Fortifiant et stimulant. Shampoing à la quinine et aux vitamines B. Chute de cheveux – cheveux fatigués. Complément des traitements antichute « Hygiène de la tête » – tonique capillaire, en après-rasage. Action stimulante sur la circulation, et nettoiyante du cuir chevelu
Eau de quinine	<i>Clubman Pinaud</i>	Arôme distillé à partir de l'écorce de quinquina Application quotidienne en massage vigoureux	« Hygiène de la tête » – tonique capillaire, en après-rasage. Action stimulante sur la circulation, et nettoiyante du cuir chevelu
Lotion de quinine	<i>Claude Bell</i>	<i>Cinchona pubescens bark extract</i> + autres composés	Conserver des cheveux denses et en pleine santé, diminue la chute des cheveux tout en stimulant la bulbe pileaire et la croissance du cheveu

observations de traduction hématologique rapportent une thrombopénie médicamenteuse avec mise en évidence d'anticorps anti-plaquettes dépendant de la quinine. Les infiltrats lymphohistiocytaires dermiques, retrouvés à la biopsie cutanée [27,34], peu spécifiques ; les positivité, souvent inconstantes, des prick test [24,25] et patch test [35,36,40] – ces derniers d'ailleurs réalisés avec des méthodologie de composition et de pose différentes – traduiraient une réaction allergique immunologique, immédiate (Ig-E médiée) ou retardée (lymphocytes T). Les principaux diagnostics différentiels évoqués par les auteurs pour les érythèmes pigmentés fixes, particulièrement représentés, sont principalement l'eczéma de contact, la photosensibilité, le syndrome de Stevens-Johnson, une virose à herpès simplex pour les formes génitales. Ajoutons le cas des rares cas d'érythèmes pigmentés alimentaires (framboise, asperge, haricot, noix de cajou).

La parenté structurale de dérivés de synthèse ou d'hémisynthèse – chloroquine, primaquine, hydroxychloroquine –, partageant un noyau quinoléine avec la quinine, questionne sur un risque de réaction allergique croisée. Plusieurs auteurs se sont livrés, à distance de la manifestation aiguë, à une investigation immuno-allergique, au moyen de *prick test* ou de *patch test* contenant de l'eau tonique, un sel de quinine, comparé à de l'hexaquine ou de la chloroquine, sans conclure à une réaction croisée [25,39]. De même, chez une patiente présentant des réactions à l'eau tonique et à la quinine, l'épreuve de provocation orale à la chloroquine et à l'hydroquinidine était négative [38]. La fréquence de réactions allergiques liée aux quinoléines comme l'hydroxychloroquine ou la chloroquine semble difficile à estimer mais demeurerait faible, comme l'ont souligné deux études cliniques rétrospectives [49,50].

Le diagnostic étiologique peut être compliqué, malgré certains efforts appelant à une législation aux États-Unis [51] ou en Europe [11], par la mention de quinine discrète, périphrasique : « extrait du quinquina ». Légalement, les fabricants mentionnent la présence de quinine [11]. Depuis que la FDA s'est prononcée en 1994, après parution d'une méta-analyse Cochrane, contre l'usage de la quinine dans le traitement des crampes nocturnes et en a banni l'usage, dans cette indication extrapaludéenne, pour les produits en vente sans ordonnance, tous les médicaments à base de quinine ont été listés ou retirés du marché français. D'autres préparations contenant de la quinine, à usage paramédical, restent toutefois en libre accès. Le **Tableau 4** collige les produits à base de quinine-médicaments hors contexte infectieux, homéopathie, phytothérapie – disponibles en France. Cette liste d'éviction pourrait être utile à remettre à tout patient ayant présenté des manifestations allergiques à l'eau tonique. Faut-il inclure les préparations homéopathiques, même avec la dilution infinitésimale en quinine de ces granules ? Par ailleurs, l'écorce brute de quinquina, destinée à des infusions ou des tisanes, se trouve librement en herboristerie. Par ailleurs, la littérature ayant rapporté un cas de dermatite aiguë du scalp, de la face, du cou et de la main gauche, survenue un jour après l'usage d'eau de quinine [52], ayant engendré une hospitalisation d'une semaine, documentée par un *patch test* positif à 2 % de sulfate de quinine, nous avons cru bon mentionner un shampoing contenant un extrait de quinine (**Tableau 4**).

Parallèlement aux risques d'hypersensibilité, la consommation de ces boissons à base de quinine peut entraîner d'autres effets, notamment sur le plan d'interactions médicamenteuses, comme avec la warfarine, au regard d'une observation ayant rapporté deux cas de traitement déséquilibré, concomitant avec la consommation estimée de 80–180 mg de quinine apporté par une eau [53], possible résultante d'une potentialisation de l'AVK par induction des cytochromes P450. D'autres auteurs avaient suggéré de déconseiller la consommation d'eau tonique aux femmes enceintes allaitantes des nourrissons possiblement porteurs d'un déficit en G6PD [39].

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements

Remerciements au Dr Delhotal Landes, service de Toxicologie biologique, hôpital Lariboisière, pour la réalisation des dosages ; au Dr Recoing, hôpital Bichat Claude-Bernard, pour sa participation à l'aspect préanalytique.

Références

- [1] Kaufman TS, Ruvada E. The quest for quinine: those who won the battle and those who won the war. *Angew Chem Int Ed* 2005;44:854–85.
- [2] Shanks DG. Historical review: problematic malaria prophylaxis with quinine. *Am J Trop Med Hyg* 2016;95:269–72.
- [3] Bonnemain B. Histoire de l'industrie pharmaceutique en France: de la liberté à la liberté surveillée (1800 à nos jours). *CIEDA* 2016;14:15–47.
- [4] Meyer CG, Marks F, May J. Gin tonic revisited. *Trop Med Int Health* 2004;9:1239–40.
- [5] Mc Closkey KL, Roberts SM. Quinine concentrations in blood following the consumption of gin and tonic preparations in a social setting. *J Anal Tox* 1978;2:110–2.
- [6] Overbosch D, van der Meer JW, Mattie H, van der Kaaij HJ. Quinine containing drinks may hamper diagnosis of malaria. *Lancet* 1983;1:539–40.
- [7] Zajtchuk JT, Dunne MJ. Electronystagmographic findings in long-term low-dose quinine ingestion. A preliminary report. *Arch Otolaryngol* 1994;110:789–91.
- [8] Sauvageon Y, Mura P, Dupuis N, Lelong J, Brunet B. Eau tonique ou traitement par quinine, what did you expect? *Tox An Clin* 2018;30:189–94.
- [9] QY Research groupe. Global tonic water market insights, forecast to 2025; 2018 [125 pp].
- [10] Commission implementing Regulation (EU) No 872/2012 of 1 October 2012 adopting the list of flavouring substances provided for by Regulation (EC) No 2232/96 of the European Parliament and of the Council, introducing it in Annex I to Regulation (EC) No 1334/2008 of the European Parliament and of the Council and repealing Commission Regulation (EC) No 1565/2000 and Commission Decision 1999/217/EC. *OJ L* 2012;267:1–161.
- [11] Federal Institute for Risk Assessment. Quinine-containing beverages may cause health problems; 2005 [Actualisé en 2008 ; Consulté le 30 aout 2020] https://www.bfr.bund.de/cm/349/quinine_containing_beverages_may_cause_health_problems.pdf.
- [12] <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?fr=172.575>. Consulté le 30 aout 2020.
- [13] Liles NW, Page EE, Liles AL, Vesely SK, Raskob GE, George JN. Diversity and severity of adverse reactions to quinine: a systematic review. *Am J Hematol* 2016;91:461–6.
- [14] Drewitt PN, Butterworth KR, Springall CD, Walters DG, Raglan EM. Toxicity threshold of quinine hydrochloride following low-level repeated dosing in healthy volunteers. *Food Chem Toxicol* 1993;31:235–45.
- [15] Worden AN, Frappe DL, Shephard NW. Consumption of quinine hydrochloride in tonic water. *Lancet* 1987;1:271.
- [16] Große M, Ruetalo N, Layer M, Hu D, Busingier R, Rheber S, et al. Quinine inhibits infection of human cell lines with SARS-CoV-2. *Viruses* 2021;13:647.
- [17] LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury. Bethesda (MD): national institute of diabetes and digestive and kidney diseases; 2012. Adverse Drug Reaction Probability Scale (Naranjo) in Drug Induced Liver Injury. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548069/>].
- [18] Flouvat B, Pioger J-C, Miscoria G, Dhotal B, Roux A. Dosage des antiarythmiques et de leurs métabolites actifs par chromatographie liquide haute performance (extraction solide-liquide automatisée). Dans 7e colloque de biologie prospective tenu du 4 au 9 octobre 1988, Galteau M-M, Siest G, Henny H, p. 699–702.
- [19] Brasić JR. Quinine-induced thrombocytopenia in a 64-year-old man who consumed tonic water to relieve nocturnal leg cramps. *Mayo Clin Proc* 2001;76:863–4.
- [20] Cavalli G, Guglielmi B, Ponzoni M, Tresoldi M, Dagna L. A bitter effect: thrombocytopenia induced by a quinidine-containing beverage. *Am J Med* 2014;127:e1–2.
- [21] Winter Jr FD. Immune thrombocytopenia associated with consumption of tonic water. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2015;28:213–6.
- [22] Page EE, Little DJ, Vesely SK, George JN. Quinine-induced thrombotic microangiopathy: a report of 19 patients. *Am J Kidney Dis* 2017;70:686–95.
- [23] Barr E, Douglas JF, Hill CM. Recurrent acute hypersensitivity to quinine. *BMJ* 2010;301:323.
- [24] González R, Merchán R, Crespo JF, Rodríguez J. Allergic urticaria from tonic water. *Allergy* 2002;57:52.
- [25] Kanny G, Flabbée J, Morisset M, Moneret Vautrin DA. Allergy to quinine and tonic water. *Eur J Intern Med* 2003;14:395–6.
- [26] Muso Y, Kentarou O, Itami S, Yoshikawa K. Fixed eruption due to quinine: report of two cases. *J Dermatol* 2007;34:385–6.
- [27] Gázquez V, Gómez C, Daimau G, Gaig P, Landeyo J. A case of fixed drug eruption due to quinine. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:95–7.

- [28] Ohira A, Yamaguchi S, Miyagi T, et al. Fixed eruption due to quinine in tonic water: a case report with high-performance liquid chromatography and ultraviolet A analyses. *J Dermatol* 2013;40:629–31.
- [29] Genest G, Thomson DM. Fixed drug eruption to quinine: a case report and review of the literature. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:469–70.
- [30] Lonsdale-Eccles E, Walleit A, Ward AM. A case of fixed drug eruption secondary to quinine in tonic water presenting to a sexual health clinic. *Sex Transm Infect* 2014;90:356–7.
- [31] Kaku Y, Ito T, Wada M, Nozaki Y, Kido-Nakahara M, Furue M. Tonic water-induced generalized bullous fixed eruption. *Acta Derm Venereol* 2015;95:505–6.
- [32] Sommer C, Zikeli M, Müllegger R. Fixed food eruption caused by quinine in a 54-year-old female patient. *J Dtsch Dermatol Ges* 2017;15:449–50.
- [33] Castellanos-González, Diaz-Ley B, Huertas-Barbudo B, Segurado Rodriguez MA. When a gin tonic can mean trouble: fixed drug eruption due to quinine. *Actas Dermosifiliogr* 2020;111:178–80.
- [34] González Gutiérrez A, Alonso Juaristi S, Fernandez P. Might your gin tonic make you sick? Fixed drug eruption likely due to quinine in gin tonic. *Contact Dermatitis* 2020;83:320–1.
- [35] Novy FG, Lamb GR. Gin and tonic—a cause of dermatitis. *JAMA* 1957;164:91–2.
- [36] Cundall RD. Idiosyncrasy to Quinine in Bitter Lemon. *Br Med J* 1964;1:1638.
- [37] Callaway JL, Tate WE, Letter. Toxic epidermal necrolysis caused by “gin and tonic”. *Arch Dermatol* 1974;109:909.
- [38] Gonzalo-Garjito MA, Zambonino MA, Pérez-Calderón R, Pérez-Rangel I, Sánchez-Vega S. Fixed drug eruption due to quinine in tonic water: study of cross-reactions. *Dermatitis* 2012;23:51.
- [39] Wagner GH, Diffey BL, Ive FA. “I’ll have mine with a twist of lemon”. Quinine photosensitivity from excessive intake of tonic water. *Br J Dermatol* 1994;131:734–5.
- [40] Bel B, Jeudy G, Bouilly D, Dalac S, Vabres P, Collet E. Fixed eruption due to quinine contained in tonic water: positive patch-testing. *Contact Dermatitis* 2009;61:242–4.
- [41] Marques JG, Calado G, Martins P, Pinto PL. Tonic water: a rare cause of exanthema. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012;40:60–1.
- [42] Yohalem SB. Quinine in tonic water. *JAMA* 1953;153:1304.
- [43] Horgan SE, Williams RW. Chronic retinal toxicity due to quinine in Indian tonic water. *Eye (Lond)* 1995;9:637–8.
- [44] Sheehan ET, Frizzell JD, Gabaldon J, West MB. Quinine and the ABCs of Long QT: a patient’s misfortune with arthritis, (alcoholic) beverages, and cramps. *J Gen Intern Med* 2016;31:1254–7.
- [45] Kubota Y. A case of fixed eruption due to tonic water. *Arerugi* 2003;52:447–9.
- [46] Friedmann M. Short notes on cinchonism. *Antiseptic* 1950;47:362–5.
- [47] Bichali S, Brault D, Masserot C, Boscher C, Couec ML, Deslandes G. Maternal consumption of quinine-containing sodas may induce G6PD crises in breastfed children. *Eur J Pediatr* 2017;176:1415–8.
- [48] Christie DJ, Walker RH, Kolins MD, Wilner FM, Aster RH. Quinine-induced thrombocytopenia following intravenous use of heroin. *Arch Intern Med* 1983;143:1174–5.
- [49] Tétu P, Hamelin A, Lebrun-Vignes B, Soria A, Barbaud A, Francès C, et al. Prévalence des effets indésirables de l’hydroxychloroquine (Plaquenil®) dans une population dermatologique : étude rétrospective sur 102 patients. *Ann Dermatol Venereol* 2018;145:395–404.
- [50] Soria A, Barbaud A, Assier H, Avenel-Audran M, Tétart F, Raison-Peyron N, et al. FISARD (French Investigators for Skin Adverse Reaction to Drugs). Cutaneous adverse drug reactions with antimalarials and allergological skin tests. *Dermatology* 2015;231:353–9.
- [51] Brasić JR. Risks of the consumption of beverages containing quinine. *Psych Rep* 2003;93:1022–4.
- [52] Calnan CD, Caron GA. Quinine sensitivity. *Br Med J* 1961;2:1750–2.
- [53] Clark DJ. Clinical curio: warfarin and tonic water. *BMJ* 1983;286:1258.