

ANNÉE 2017

N° 020

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
par Clémence GISSINGER

Présentée et soutenue publiquement le 31 mars 2017

Du *Colchicum autumnale* à la colchicine : utilisations et aspects thérapeutiques vus par le pharmacien d'officine

Président : Mr Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie

Maître de Thèse : Mme Karina PETIT, Maître de Conférences de Pharmacognosie

Membre du Jury : Mr QUANCARD, Pharmacien titulaire

Remerciements

Merci à Mme Karina PETIT d'avoir accepté d'être ma maître de thèse et de m'avoir accompagnée dans la réalisation de ce travail.

Merci à Mr Alain PINEAU d'avoir accepté avec enthousiasme d'être le Président de mon Jury.

Merci à Monsieur Olivier QUANCARD, Pharmacien qui fut mon maître de stage pendant mon stage officinal de sixième année et qui m'a inculqué avec patience le savoir faire de notre beau métier.

Merci à toute l'équipe de la Pharmacie QUANCARD, Mme Quancard et Pierre-Charles, pharmaciens, ainsi qu'à leurs préparatrices Claude, Jeanne-Françoise et Laurence qui ont toujours été là pour répondre à mes nombreuses questions.

Merci à toutes les équipes officinales que j'ai pu croiser pendant mes différents remplacements à Saint Nazaire, Pornichet, Montenay, ou encore la Baule.

Merci à toute ma famille et en particulier à mes parents et mon frère Raphaël qui m'ont encouragée durant la totalité de mon cursus.

Merci à l'ensemble des personnes rencontrées durant ces sept années de Pharmacie : l'aventure n'aurait pas été la même sans vous. Merci à la Team Scierie, la Maison de Retraite, l'ANEP, l'ARPE 2015 et tous les autres pour tout ce qu'elles m'ont apporté tant au niveau associatif qu'au niveau relationnel.

Les abréviations utilisées

°C : Degrés Celcius

2-DMC : 2-Déméthylcolchicine

3-DMC : 3-Déméthylcolchicine

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ASAT : Aspartate AminoTransférase

CH : Centésimales Hahnemaniennes

CIVD : Coagulation Intra Vasculaire Disséminée

Cmax : Concentration maximale

CPK : Créatine PhosphoKinase

CRP : Protéine C Réactive

CYP3A4 : Cytochrome P3A4

DH : Décimales Hahnemaniennes

DMSO : Diméthylsulfoxyde

DSI : Dose Supposée Ingérée

FMF : Fièvre Méditerranéenne Familiale

G-CSF : Granulocyte Colony Stimulating Factor

GDP : Guanosine Diphosphate

GTP : Guanosine Triphosphate

HAS : Haute Autorité de Santé

HGPRT : Hypoxantine Guanine PhosphoRibosyl Transférase

HMG Co A : Hydroxy-Méthyl-Glutaryl-Coenzyme A

ICT : Institute for Cancer Therapeutics

IL : Interleukine

kg : kilogramme

L : Litre

LDH : Lactate Déshydrogénase

Lys : Lysine

mg : milligramme

mmHg : millimètre de mercure

NaCl : Chlorure de Sodium

NFS : Numération Formule Sanguine

ng : nanogramme

nm : nanomètre

OAP : Œdème Aigu du Poumon

P-gp : Glycoprotéine P

Phe : Phénylalanine

PPCD : Pyrophosphate de calcium dihydraté

PRPP Synthétase : Phosphoribosyl PyroPhosphate Synthétase

PVC : Pression Veineuse Centrale

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SAA : Sérum Amyloïde A

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aigüe

SMR : Service Médical Rendu

VS : Vitesse de Sédimentation

Liste des tableaux

| | |
|--|----|
| Tableau 1 : Relation entre la Dose Supposée Ingérée, les symptômes cliniques et la probabilité de décès..... | 63 |
|--|----|

Liste des figures

| | |
|---|----|
| Figure 1 Carte du Royaume de Colchique (2)..... | 13 |
| Figure 2 Planche botanique illustrée de <i>Colchicum autumnale</i> (8) | 19 |
| Figure 3 Structure des différentes molécules contenues dans <i>Colchicum autumnale</i> (11)..... | 22 |
| Figure 4 Formules brutes et masses moléculaires des principaux alcaloïdes retrouvés dans <i>Colchicum autumnale</i> (11)..... | 22 |
| Figure 5 Structure chimique de la colchicine | 29 |
| Figure 6 Structure chimique du thiocolchicoside (31) | 30 |
| Figure 7 Photo-isomérisation de la colchicine (11) | 31 |
| Figure 8 Métabolisme général des purines (48)..... | 37 |
| Figure 9 Synthèse de l'acide urique (50) | 38 |
| Figure 10 Prophase de la mitose (72)..... | 49 |
| Figure 11 Métaphase de la mitose (73)..... | 49 |
| Figure 12 Anaphase de la mitose (74)..... | 50 |
| Figure 13 Télophase de la mitose (74) | 51 |
| Figure 14 Structure d'un microtubule (78)..... | 52 |
| Figure 15 Tableau comparatif des RCP des spécialités COLCHICINE OPOCALCIUM et COLCHIMAX par l'HAS - 29 juin 2016 (113) | 81 |
| Figure 16 Pyramide alimentaire adaptée au patient goutteux (117)..... | 85 |

Table des Matières

| | |
|---|----|
| Table des Matières | 7 |
| Introduction..... | 12 |
| I. Aspect botanique du colchique | 13 |
| I.1 Etude Botanique du Colchique | 13 |
| I.1.1 Un peu d'histoire | 13 |
| I.1.1.1 Le Royaume légendaire de Colchide | 13 |
| I.1.1.2 La légende de Médée | 14 |
| I.1.2 Classification du colchique | 15 |
| I.1.2.1 A propos de la classification | 15 |
| I.1.2.1.1 Plantes sauvages et cultivars..... | 15 |
| I.1.2.1.2 Codes Internationaux de Nomenclature | 16 |
| I.1.2.2 Histoire de la classification : les nomenclatures | 16 |
| I.1.2.3 Clade des Monocots | 17 |
| I.1.2.4 Sous-classe des Liliidées | 17 |
| I.1.2.5 Ordre des Liliales | 17 |
| I.1.2.6 Famille des Liliacées | 17 |
| I.1.2.6.1 Caractéristiques..... | 17 |
| I.1.2.6.2 Genre et espèces..... | 18 |
| I.1.2.6.3 Répartition géographique | 18 |
| I.1.2.7 Sous famille des Colchicacées | 18 |
| I.1.3 Description de la plante : <i>Colchicum autumnale</i> | 18 |
| I.1.3.1 Appareil végétatif | 18 |
| I.1.3.2 Cycle du colchique | 20 |
| I.1.3.3 Variétés de colchique | 20 |
| I.1.3.4 Noms communs du colchique | 20 |
| I.1.3.5 Confusions possibles avec le colchique | 20 |
| I.1.3.5.1 Ail des ours | 20 |
| I.1.3.5.2 Crocus..... | 20 |
| I.1.3.5.3 Muguet | 21 |
| I.1.3.6 Toxicité | 21 |
| I.1.3.6.1 Composition (11) | 21 |
| I.1.3.6.2 Parties de la plantes portant la toxicité | 23 |
| I.1.3.6.3 Doses Toxiques..... | 23 |

| | | |
|-------------|--|----|
| I.1.3.6.3.1 | Chez l'homme..... | 23 |
| I.1.3.6.3.2 | Chez l'animal | 23 |
| I.1.3.6.4 | Symptômes..... | 23 |
| I.1.4 | Culture du colchique | 24 |
| I.1.4.1 | Répartition Géographique du colchique | 24 |
| I.1.4.2 | Saison de culture et récolte du colchique | 24 |
| I.1.4.2.1 | Où planter le colchique ? | 24 |
| I.1.4.2.2 | A quelle saison planter le colchique ?..... | 24 |
| I.1.4.2.3 | Entretien du colchique | 24 |
| II. | Obtention de la colchicine et propriétés..... | 25 |
| II.1 | Découverte des alcaloïdes..... | 25 |
| II.1.1 | Définition d'un alcaloïde (15) | 25 |
| II.1.2 | Historique de la découverte | 25 |
| II.2 | Extraction de la colchicine..... | 26 |
| II.2.1 | Par Pelletier et Caventou..... | 26 |
| II.2.2 | Cristallisation de la colchicine par Geiger et Hesse..... | 27 |
| II.2.3 | Par Oberlein..... | 27 |
| II.2.4 | Par Hubler..... | 28 |
| II.2.5 | Par Houdé..... | 28 |
| II.3 | Présentation de la structure chimique..... | 29 |
| II.3.1 | Structure chimique de la colchicine | 29 |
| II.3.2 | Structure des dérivés de la colchicine | 29 |
| II.4 | Caractéristiques organoleptiques et chimiques de la colchicine | 31 |
| II.5 | Action physiologique de la colchicine sur l'organisme..... | 32 |
| II.5.1 | Pharmacocinétique..... | 32 |
| II.5.1.1 | Absorption | 32 |
| II.5.1.2 | Distribution..... | 32 |
| II.5.1.3 | Métabolisme..... | 33 |
| II.5.1.4 | Élimination..... | 33 |
| II.5.2 | Pharmacologie..... | 33 |
| II.5.2.1 | Action anti-mitotique | 33 |
| II.5.2.2 | Action anti- inflammatoire | 33 |
| II.5.2.3 | Action anti-fibrosante..... | 34 |
| II.5.2.4 | Action sur les autres tissus de l'organisme | 34 |

| | | |
|------------|--|----|
| II.5.2.4.1 | Tissu digestif | 34 |
| II.5.2.4.2 | Tissu musculaire | 34 |
| III. | Utilisations thérapeutiques | 35 |
| III.1 | Spécialités thérapeutiques à base de colchicine | 35 |
| III.2 | Indications connues de la colchicine | 35 |
| III.2.1 | Accès aigu de goutte | 35 |
| III.2.1.1 | Physiopathologie | 36 |
| III.2.1.2 | Epidémiologie | 36 |
| III.2.1.3 | Forme clinique | 38 |
| III.2.1.4 | Apport de la colchicine, dose utilisée et plan de traitement | 39 |
| III.2.2 | Prophylaxie des accès de goutte chez le patient goutteux chronique | 40 |
| III.2.2.1 | Physiopathologie et forme clinique | 40 |
| III.2.2.2 | Apport de la colchicine, dose utilisée et plan de traitement | 40 |
| III.2.3 | Chondrocalcinose et rhumatisme à hydroxyapatite | 42 |
| III.2.3.1 | Définition, physiopathologie et épidémiologie | 42 |
| III.2.3.2 | Apport de la colchicine, dose utilisée et plan de traitement | 43 |
| III.2.4 | La maladie périodique | 43 |
| III.2.4.1 | Définition, physiopathologie et épidémiologie | 43 |
| III.2.4.2 | Apport de la colchicine, dose utilisée et plan de traitement | 44 |
| III.2.5 | La maladie de Behçet | 46 |
| III.2.5.1 | Définition, physiopathologie et épidémiologie | 46 |
| III.2.5.2 | Apport de la colchicine, dose utilisée et plan de traitement | 47 |
| III.2.6 | Utilisations hors AMM (70) | 47 |
| III.3 | Activité anti-mitotique | 48 |
| III.3.1 | Historique | 48 |
| III.3.2 | Rappels concernant la division cellulaire et la mitose | 48 |
| III.3.3 | Mécanisme d'action | 52 |
| III.3.3.1 | Fuseau mitotique et microtubules | 52 |
| III.3.3.2 | Action de la colchicine sur la mitose | 53 |
| III.3.4 | Utilisations actuelles | 53 |
| III.4 | Utilisation en homéopathie | 54 |
| III.4.1.1 | Rappel du principe de l'homéopathie | 54 |
| III.4.1.2 | Indications de souches en gastro-entérologie et posologies | 55 |
| III.4.1.3 | Indications des souches en obstétrique et posologies | 56 |

| | | |
|--------------|---|----|
| IV. | Mise en garde et limites d'utilisation : Rôle du pharmacien d'officine..... | 57 |
| IV.1 | Aspect toxicologique de la colchicine..... | 57 |
| IV.1.1 | Généralités | 57 |
| IV.1.2 | Médicament à marge thérapeutique étroite | 57 |
| IV.1.3 | Mécanisme toxicologique | 58 |
| IV.1.3.1 | Physiopathologie | 58 |
| IV.1.3.2 | Toxicocinétique | 58 |
| IV.1.3.2.1 | Généralités | 58 |
| IV.1.3.2.1.1 | Toxicité de la colchicine en thérapeutique | 58 |
| IV.1.3.2.1.2 | Toxicité de la forme végétale | 59 |
| IV.1.3.2.1.3 | Etat des lieux au niveau des Centre Anti –Poisons de France..... | 59 |
| IV.1.3.2.2 | Tableau clinique de l'intoxication | 59 |
| IV.1.4 | Prise en charge et conduite à tenir | 65 |
| IV.1.4.1 | Diagnostic positif | 65 |
| IV.1.4.2 | Evacuation | 65 |
| IV.1.4.2.1 | Lavage gastrique | 65 |
| IV.1.4.2.2 | Charbon activé | 65 |
| IV.1.4.3 | Traitement symptomatique | 66 |
| IV.1.4.3.1 | Des troubles digestifs..... | 66 |
| IV.1.4.3.2 | De la défaillance cardio-circulatoire | 66 |
| IV.1.4.3.3 | De la défaillance respiratoire | 66 |
| IV.1.4.3.4 | Des troubles hydro électrolytiques..... | 66 |
| IV.1.4.3.5 | Des problèmes infectieux..... | 67 |
| IV.1.4.3.6 | Des syndromes hémorragiques | 67 |
| IV.1.4.3.7 | De la CIVD..... | 67 |
| IV.1.4.4 | Traitement spécifique | 67 |
| IV.1.4.5 | Facteurs de pronostics | 68 |
| IV.2 | Précautions d'emploi..... | 69 |
| IV.3 | Effets indésirables de la colchicine..... | 71 |
| IV.4 | Contre-indications de la colchicine | 73 |
| IV.5 | Interactions médicamenteuses avec la colchicine | 75 |
| IV.6 | Colchicine, Grossesse et allaitement..... | 77 |
| IV.7 | Mise en garde de l'ANSM | 78 |

| | | |
|--------|---|----|
| IV.8 | Conseils aux patients sous traitements : exemple d'un patient ayant un traitement contre la goutte..... | 82 |
| IV.8.1 | Règles hygiéno-diététiques | 83 |
| IV.8.2 | Savoir reconnaître les signes de surdosage..... | 86 |
| IV.8.3 | A propos de l'auto-médication..... | 86 |
| IV.8.4 | Conseils associés et conduite à tenir en cas d'oubli d'un comprimé | 86 |
| V. | Conclusion | 87 |
| VI. | Bibliographie..... | 88 |

Introduction

Colchiques dans les prés

Fleurissent, fleurissent

Colchiques dans les prés

C'est la fin de l'été

La feuille d'automne

Emportée par le vent

En rondes monotones

Tombe en tourbillonnant

Tout le monde a fredonné au moins une fois cette chanson populaire française dont les paroles mettent en avant le colchique d'automne, *Colchicum autumnale*, plante vénéneuse aux fleurs violettes qui a aussi inspiré Apollinaire pour son poème « Les Colchiques », dans le recueil « Alcools » paru en 1913. C'est de cette plante de la famille des Liliacées que l'on extrait la colchicine, principe actif de deux médicaments commercialisés en France : Colchicine Opocalcium 1 mg[®] et Colchimax[®]. Substance active aux nombreuses propriétés, cette dernière n'est pas dénuée de danger : sa marge thérapeutique étroite en fait un médicament à administrer sous surveillance du patient. Cette thèse se propose de faire la synthèse des informations sur la colchicine, de son extraction à sa délivrance au patient, le tout avec le regard et les connaissances du pharmacien d'officine.

I. Aspect botanique du colchique

I.1 Etude Botanique du Colchique

I.1.1 Un peu d'histoire

I.1.1.1 *Le Royaume légendaire de Colchide*

La tradition fait naître le colchique dans une région légendaire tirée de la mythologie grecque : Le Royaume de Colchide (Figure 1).

Sa localisation est encore incertaine mais les archéologues le situent entre le Caucase et les rives de la Mer Noire.

Aujourd'hui, il correspond à plusieurs régions du bassin de la Mer Noire et plus exactement à la région de Mingrenia en Géorgie ainsi qu'au Nord Est de la Turquie actuelle (1).

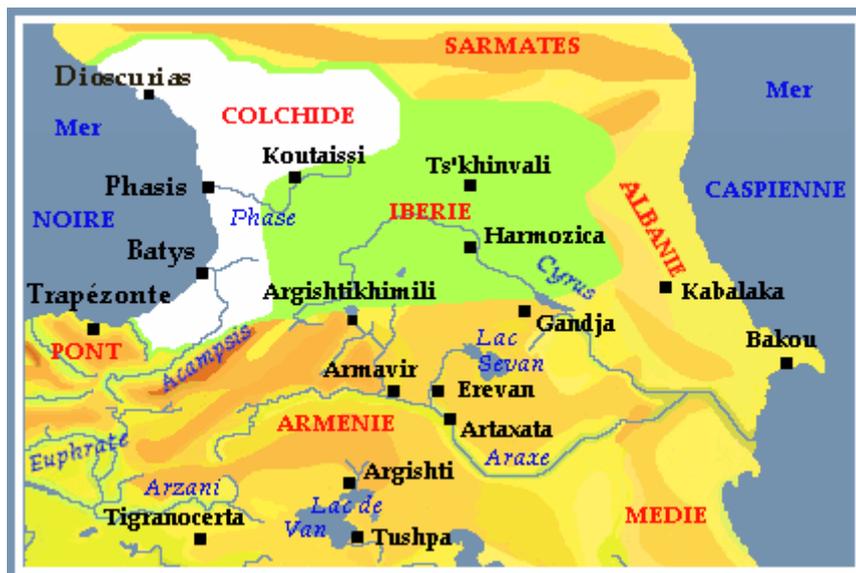


Figure 1 Carte du Royaume de Colchique (2)

I.1.1.2 *La légende de Médée*

Les colchiques

Le pré est vénéneux mais joli en automne

Les vaches y paissant

Lentement s'empoisonnent.

Guillaume Apollinaire, *Alcools*, 1920

Ces premiers vers du poème d'Apollinaire : « Les Colchiques » font écho à la réputation vénéneuse de l'herbe de Colchique et dont l'origine est à chercher dans la mythologie grecque et plus précisément dans la figure de Médée.

Fille du roi de Colchide Eétès, Médée est une des femmes les plus redoutables de la mythologie. Pour les Anciens, Grecs et Romains, elle était l'exemple même de la magicienne dangereuse, plus dangereuse que sa tante Circé, elle - même grande magicienne, car, si l'on en croit tous les récits qui se rattachent à Médée, elle mit rarement ses pouvoirs au service de causes honorables.

Elle était prêtresse d'Hécate, la patronne des magiciennes, et on dit même qu'elle était sa fille. Tombée follement amoureuse du beau Jason venu, avec les Argonautes, chercher la Toison d'Or en Colchide pour la rapporter à son oncle Pélias, elle l'aida dans son entreprise, en échange d'une promesse de mariage. Elle s'enfuit alors avec l'équipage de la nef Argo prenant son jeune frère en otage. Quand elle vit la flotte de son père se rapprocher dangereusement, elle n'hésita pas à tuer son frère et à jeter dans les vagues son cadavre découpé en morceaux. Plus loin, au large de la Crète, les pouvoirs de la magicienne permirent d'échapper au géant Talos, automate réputé invulnérable qu'elle réussit à détruire (3).

Quand l'expédition arriva enfin chez Pélidas, l'oncle de Jason qui l'avait envoyé chercher la Toison d'or, ce dernier refusa de lui céder le trône, comme il l'avait pourtant promis. Médée inventa alors une terrible vengeance : elle fit courir le bruit que, grâce à ses talents de magicienne, elle pouvait rajeunir les vieillards. « C'est très simple, dit-elle aux filles de Pélidas qui s'inquiétaient de voir vieillir leur père, il suffit de couper votre père en morceaux et de le faire bouillir dans un chaudron avec des herbes magiques... ». Cette vengeance fut terrible et Médée et Jason furent chassés de la ville.

Après une dizaine d'années paisibles à Corinthe, et malgré les enfants qu'il avait eus de Médée, Jason l'abandonna pour épouser Créüse. Médée fit semblant de s'incliner et offrit même à sa rivale une superbe robe de mariée qu'elle avait confectionnée elle-même. Mais quand Créüse enfila le vêtement, celui-ci prit feu et la brûla vive. Durant ce temps, Médée égorgeait ses propres enfants. Après encore quelques péripéties, la magicienne finit par retourner en Colchide (3).

Ce personnage de la magicienne Médée a fasciné toute l'Antiquité avec ses crimes odieux et ses pouvoirs maléfiques. L'herbe de Colchique faisait certainement partie des nombreuses « herbes magiques » de cette dernière d'autant plus que son poison est relativement violent (3).

I.1.2 Classification du colchique

I.1.2.1 *A propos de la classification*

I.1.2.1.1 Plantes sauvages et cultivars

Devant l'étendue du nombre de plantes que compte notre planète, une classification s'impose pour permettre de les différencier et de communiquer. Les noms scientifiques en latin sont utilisés pour identifier les plantes sauvages, tandis que les espèces cultivées par l'Homme sont désignées par leur nom de cultivar. Le nom de cultivars est composé du nom botanique du taxon en latin auquel la plante appartient : pour cela on peut utiliser le genre, le sous genre, l'espèce de la plante suivie d'une épithète écrite en caractères romains et entourée de guillemets droits.

Par exemple pour le cultivar du colchique on aura :

Colchicum autumnale "Album"

Ce dernier désigne le colchique dont les fleurs sont blanches.

I.1.2.1.2 Codes Internationaux de Nomenclature

Il existe des règles qui doivent être respectées concernant ces appellations : elles sont regroupées dans un Code International de Nomenclature Botanique pour les plantes dites "sauvages" et un Code International de Nomenclature des Plantes Cultivées pour les plantes dites horticoles (7).

I.1.2.2 ***Histoire de la classification : les nomenclatures***

Les différentes catégories dans lesquelles sont classées les plantes portent des noms spécifiques qui ont été définis par le Code International de Nomenclature Botanique. De plus, à chacune de ses catégories est attribuée une terminaison spécifique en latin :

- division : *-phyta*
- sous-division : *-phytina*
- classe : *-opsida*
- sous-classe : *-idae*
- ordre : *-ales*
- sous-ordre : *-inae*
- famille : *-aceae*
- sous-famille : *oideae*

Il faut noter que les genres, les sous-genres, les espèces, les sous-espèces et les variétés n'auront pas de terminaisons particulières.

Il est courant de voir que certaines terminaisons ont été francisées notamment celle de la famille qui passe d'une terminaison en "*-aceae*" à "*-acées*"(4).

I.1.2.3 Clade des Monocots

Les Monocots (anciennement Monocotylédones) présentent des caractères archaïques et leur originalité se trouve en une simplification de leur appareil végétatif qui consiste en la présence d'un seul cotylédon, d'où le nom donné au clade, les feuilles réduites aux pétioles et les tiges non ramifiées. Les fleurs, parfois groupées en inflorescences ramifiées sont du type 3. De plus, on note une absence de méristèmes secondaires.

Les Monocots renferment plus de 62500 espèces réparties en plus de 80 familles (5).

I.1.2.4 Sous-classe des Liliidées

Les Liliidées sont un grade composé de deux ordres : Les Liliales et les Asparagales. Elles forment le groupe central des Monocots. Les Liliidées comportent 31000 espèces réparties en 24 familles (5).

I.1.2.5 Ordre des Liliales

L'ordre des Liliales se compose de 1500 espèces réunies en 11 familles. Cet ordre réunit des plantes herbacées vivaces portant souvent sur des inflorescences simples de grandes fleurs actinomorphes à ovaire supère donnant une capsule (5).

I.1.2.6 Famille des Liliacées

I.1.2.6.1 Caractéristiques

La famille des Liliacées est une des plus grandes familles de plantes à fleurs si on prend en compte le nombre d'individus, et probablement la plus importante au niveau de l'horticulture.

Les Liliacées sont pour la plupart des plantes herbacées vivaces pour la plupart munies d'organes souterrains comme des rhizomes ou bien des bulbes.

Les bulbes sont formés de plusieurs pousses annuelles successives très courtes emboîtées les unes dans les autres (5).

Les feuilles sont simples, allongées et étroites et souvent parcourues de nervures parallèles. Elles sont rarement opposées et plutôt alternes et forment pour la plupart une touffe au pied de la plante. Les tiges sont annuelles. Les fleurs, régulières, sont regroupées en épis, en ombelles ou en panicules ou bien solitaires. Elles sont hermaphrodites (4).

Le périanthe est le plus souvent formé de 6 segments plus ou moins égaux disposés en 2 verticilles de 3, libres ou bien soudés en un tube (4). Les étamines sont habituellement au

nombre de 6, pouvant aller jusqu'à 12. Elles sont opposées au segment du périanthe et y sont soudées par les filets entre elles ou au tube du périanthe (4). L'ovaire est supère, il est formé de trois carpelles soudés (parfois 2 ou 4) généralement avec 3 loges renfermant un ou plusieurs ovules. Le fruit est une capsule ou une baie charnue.

I.1.2.6.2 Genre et espèces

La famille comprend 288 genres et environ 4 950 espèces.

I.1.2.6.3 Répartition géographique

Les Liliacées se rencontrent dans le monde entier dans la plupart des environnements, en particulier dans l'Hémisphère Nord tempéré.

I.1.2.7 *Sous famille des Colchicacées*

Cette sous-famille comporte 245 espèces. Le bulbe des espèces qui le composent est dit « plein » : il n'est constitué que d'un rhizome très court (5).

I.1.3 Description de la plante : *Colchicum autumnale*

Le colchique est une plante vivace de 10 à 40 centimètres avec un bulbe à tuniques noirâtres (Figure 2).

I.1.3.1 *Appareil végétatif*

Les feuilles sont dressées au nombre de quatre autour du fruit, largement lancéolées et un peu pointues (6).

Les limbes du périanthe sont longs de 4 à 7 cm à divisions oblongues ou oblongues lancéolées

Les fleurs sont divisées au sommet en six lobes. Les pétales sont soudés après un long tube blanc au fond duquel se trouve l'ovaire.

Le colchique possède six étamines de forme ovale : on en observe trois longues insérées plus haut et trois courtes.

Si la fécondation a eu lieu à l'automne, on voit apparaître des fruits verts à trois loges au cœur des feuilles. Le fruit forme une grosse capsule brune allongée et charnue à maturité, prend naissance dans le sol et apparaît en même temps que les feuilles (7).



Figure 2 Planche botanique illustrée de *Colchicum autumnale* (8)

I.1.3.2 Cycle du colchique

Vers le mois d'octobre, le bulbe émet entre 1 et 6 fleurs hautes de 15 à 20 centimètres, colorées en rose plus ou moins violacé, qui sont soudées en un tube étroit à leur base. A l'intérieur de ce tube sont insérés 2 verticilles de 3 étamines. L'ovaire, qui est composé de 3 carpelles, se termine par 3 styles allongés. L'ovaire va rester sous terre, au niveau du bulbe, jusqu'au printemps suivant. C'est à ce moment là que l'on voit un an plus tard l'apparition des feuilles puis progressivement l'ovaire fécondé qui sort de terre. Il va évoluer vers une capsule septicide à 3 loges vers le moins de juin. Cette capsule contient de nombreuses petites graines mesurant quelques millimètres, environ 60 à 80 par loge. Un bulbe de remplacement va ensuite se former et donnera à l'automne suivant de nouvelles fleurs (9).

I.1.3.3 Variétés de colchique

Il existe une quarantaine de variétés au moins dont certaines sont horticoles : variété «album», «album plenum» ou encore «pleniflorum».

I.1.3.4 Noms communs du colchique

Il existe de nombreuses dénominations : elles peuvent varier en fonction des régions géographiques. On peut parler de Crocus d'automne, Tue-Chien, Tue-Loup, Safran des Prés ou encore Safran Bâtard.

I.1.3.5 Confusions possibles avec le colchique

I.1.3.5.1 Ail des ours

L'ail des ours (*Allium ursinum*) est connu pour la consommation des feuilles qui peuvent servir à la préparation de salade. Elles sont recueillies au printemps. Elles possèdent la caractéristique d'avoir une très forte odeur d'ail. A cette époque-là de l'année, le colchique ne possède plus de fleurs et ses feuilles sont très similaires à celle de l'ail des ours. De plus, le colchique ne possède pas de tiges alors que l'ail des ours en possède.

I.1.3.5.2 Crocus

La fleur de colchique possède une très grande ressemblance avec la fleur de l'espèce *Crocus sativus*. En effet, la différence physique se situe au niveau des étamines : le crocus en possède trois alors que le colchique en a six (10).

I.1.3.5.3 Muguet

Tout comme l'ail des ours, il est possible de confondre les feuilles de muguet (*Convallaria majalis*) avec les feuilles de colchique. Pour les différencier, il est conseillé de toucher : les feuilles de muguet sont plus épaisses et elles poussent par deux et entourées l'une autour de l'autre.

Dans cette sous-partie consacrée aux confusions, il faudra surtout prendre en compte l'importance d'une possible confusion avec l'ail des ours car c'est la seule de ces plantes qui est comestible et donc celle qui va présenter le plus de danger si cette plante est confondue avec les feuilles de colchicine.

I.1.3.6 **Toxicité**

I.1.3.6.1 Composition (11)

Le colchique d'automne contient plus d'une trentaine de molécules appartenant toute à la famille des alcaloïdes tricycliques. La molécule qui va le plus nous intéresser est la colchicine. Les autres alcaloïdes principaux retrouvés sont : la démecolcine, le colchicoside, l'androcymbine, la colchicine, la N-déacétyl-N-formylcolchicine, la colchifoline, l'autumnaline, la cornigérine ainsi que leurs dérivés déméthylés : 2-déméthyl-démecolcine, 3-déméthyl-démecolcine, 2-déméthylcolchicine, 3-déméthylcolchicine ou acétylés : O-acétylcolchicine, N-acétyl-démecolcine, 2-acétyl-2-déméthyl-démecolcine et 3-acétyl-3-déméthyl-démecolcine. On peut voir la structure de ces molécules ainsi que leur masse moléculaire dans les figures 3 et 4 ci-dessous.

La colchicine va se lier à la tubuline et empêcher la polymérisation des microtubules. Certaines autres molécules ont montré une affinité pour la tubuline : il s'agit de la démecolcine et de la cornigérine qui vont se lier au même site que la colchicine sur la tubuline. Leur interaction avec la protéine va toutefois être beaucoup plus lente (plus d'une heure). Mais ces deux alcaloïdes sont cependant très minoritaires dans le colchique d'automne. La colchicine sera donc la seule molécule utilisée pour ses propriétés thérapeutiques en médecine humaine.

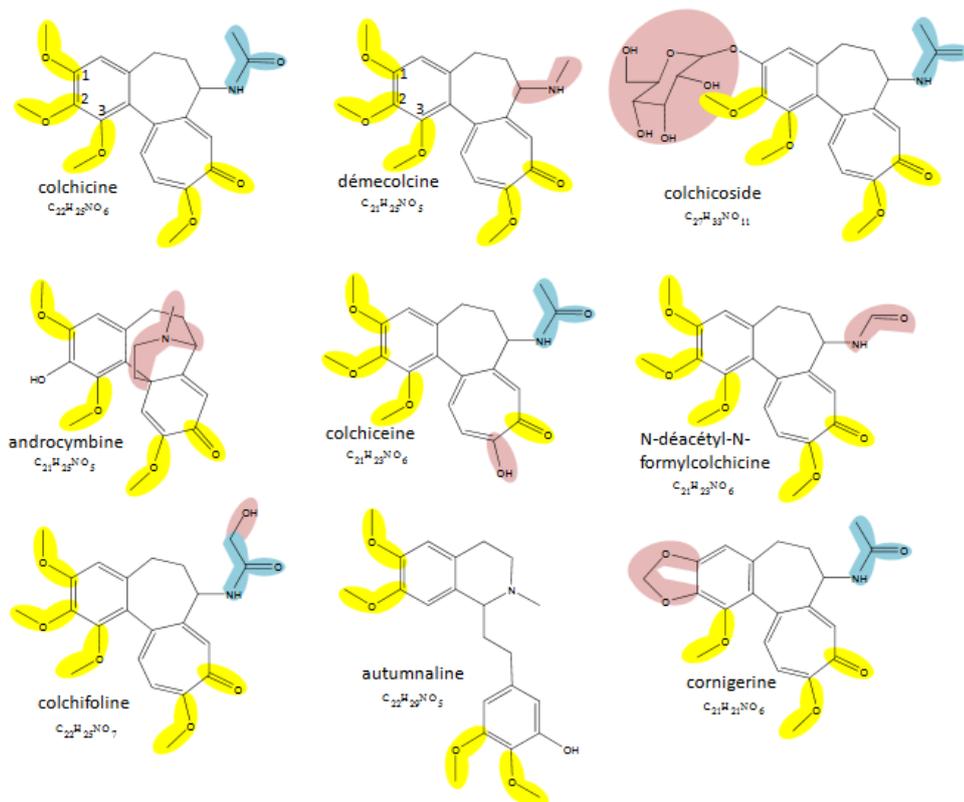


Figure 3 Structure des différentes molécules contenues dans *Colchicum autumnale* (11)

| molécule | Formule brute | Masse molaire (g.mol ⁻¹) |
|----------------------------------|--|--------------------------------------|
| 2-déméthyl-démeccolcine | C ₂₀ H ₂₃ NO ₅ | 357,15762 |
| 3-déméthyl-démeccolcine | C ₂₀ H ₂₃ NO ₅ | 357,15762 |
| démeccolcine | C ₂₁ H ₂₅ NO ₅ | 371,17327 |
| androcymbine | C ₂₁ H ₂₅ NO ₅ | 371,17327 |
| cornigérine | C ₂₁ H ₂₁ NO ₆ | 383,13689 |
| 2-déméthylcolchicine | C ₂₁ H ₂₃ NO ₆ | 385,15254 |
| 3-déméthylcolchicine | C ₂₁ H ₂₃ NO ₆ | 385,15254 |
| N-déacétyl-N-formylcolchicine | C ₂₁ H ₂₃ NO ₆ | 385,15254 |
| colchiceïne | C ₂₁ H ₂₃ NO ₆ | 385,15254 |
| autumnaline | C ₂₂ H ₂₉ NO ₅ | 387,20457 |
| colchicine | C ₂₂ H ₂₅ NO ₆ | 399,16819 |
| 2-acétyl-2-déméthyl-démeccolcine | C ₂₂ H ₂₅ NO ₆ | 399,16819 |
| 3-acétyl-3-déméthyl-démeccolcine | C ₂₂ H ₂₅ NO ₆ | 399,16819 |
| N-acétyl-démeccolcine | C ₂₃ H ₂₇ NO ₆ | 413,18384 |
| colchifoline | C ₂₂ H ₂₅ NO ₇ | 415,16310 |
| O-acétylcolchiceïne | C ₂₃ H ₂₅ NO ₇ | 427,16310 |
| colchicoside | C ₂₇ H ₃₃ NO ₁₁ | 547,20536 |

Figure 4 Formules brutes et masses moléculaires des principaux alcaloïdes retrouvés dans *Colchicum autumnale* (11)

I.1.3.6.2 Parties de la plantes portant la toxicité

La toxicité est présente dans toutes les parties de la plantes : aussi bien dans les feuilles que dans les fleurs. L'intoxication peut se produire en consommant directement la plante fraîche ou bien avec le foin qui serait contaminé car la dessiccation n'altère pas les molécules toxiques. Les feuilles renferment 0,007 à 2% de colchicine, les fleurs 0,1% et les graines peuvent contenir jusqu' 1,06% de colchicine (11).

I.1.3.6.3 Doses Toxiques

I.1.3.6.3.1 *Chez l'homme*

La colchicine est utilisé en médecine mais à des unités de prise ne dépassant pas le milligramme. La colchicine pure est toxique chez l'homme à partir de 0,50 mg/kg. L'intoxication commence à partir d'une dose ingérée de 10 mg mais la dose de seulement 20 mg peut être létale chez un adulte. Cela représente environ 50 à 60 g de feuilles ou 5 g de graines qui sont contenues dans les capsules. Il faut être particulièrement vigilant avec les jeunes enfants confondant les capsules avec des noix.

I.1.3.6.3.2 *Chez l'animal*

La dose mortelle pour un animal correspond à 0,1% du poids de l'animal.

I.1.3.6.4 Symptômes

A des doses supérieures à 10mg, dans les deux à six heures suivant l'ingestion, les premiers symptômes sont des brûlures buccales, une sialorrhée, des difficultés à déglutir , des délires nerveux et confusions puis des vomissements et des diarrhées qui peuvent être sanguinolents. On va ensuite observer une chute de la température corporelle, une hypotension, des lésions vasculaires, des spasmes, une paralysie médullaire puis respiratoire aboutissant au décès (12).

I.1.4 Culture du colchique

I.1.4.1 Répartition Géographique du colchique

Le colchique est présent dans toutes les régions d'Europe à la fois méridionales et centrales. Il fleurit dans toutes les régions de France métropolitaine (13).

I.1.4.2 Saison de culture et récolte du colchique

I.1.4.2.1 Où planter le colchique ?

Il se développe bien même dans un sol pauvre. Il faut quand même préférer un sol plutôt frais et bien drainé avec un pH entre 4 et 8.

Il faut le planter au soleil ou dans les sous-bois où il sera à la mi-ombre et abrité du vent et des pluies violentes. Il est possible de cultiver le colchique en pot.

I.1.4.2.2 A quelle saison planter le colchique ?

Le colchique peut se planter dès le mois de juillet et tard jusqu'à dans la saison, c'est-à-dire fin octobre. Il est tout à fait possible de le planter en fleurs : sa reprise en sera facilitée. C'est une plante rustique : elle résiste donc jusqu'à une température de -5°C voire plus pour certaines variétés.

I.1.4.2.3 Entretien du colchique

Le colchique est une plante qui ne demande pas d'entretien particulier. Il ne nécessite pas non plus de taille. Les besoins en eau sont faibles (14).

II. Obtention de la colchicine et propriétés

II.1 Découverte des alcaloïdes

II.1.1 Définition d'un alcaloïde (15)

Le terme d'alcaloïde a été introduit par W. Meisner au début du XIX^{ème} siècle pour désigner des substances naturelles réagissant comme des bases ou des *alcalis* (de l'arabe *al kaly*, la soude et du grec *eidos*, l'aspect). Il n'existe pas de définition simple et précise des alcaloïdes et il est parfois difficile de situer la frontière entre les alcaloïdes des autres métabolites azotés naturels.

Initialement définis comme des substances azotées basiques d'origine naturelle et de distribution restreinte, les alcaloïdes présentent une structure complexe. Leur atome d'azote est inscrit dans un système hétérocyclique et ils possèdent une activité pharmacologique significative. Ils existent à l'état de sels et sont biosynthétiquement formés à partir d'un acide aminé.

On peut donc dire qu'un alcaloïde est un composé organique d'origine naturelle (le plus souvent végétal), azoté, plus ou moins basique, de distribution restreinte et doué, à faible dose, de propriétés pharmacologiques marquées.

Le nombre de produits décrits, leur diversité structurale et l'éventail de leurs activités pharmacologiques font des alcaloïdes l'un des groupes les plus importants de substances d'origine naturelle d'intérêt thérapeutique.

La morphine, l'atropine, la cocaïne, ou encore la colchicine sont parmi les alcaloïdes les plus connus.

II.1.2 Historique de la découverte

La recherche sur les alcaloïdes a débuté avec les travaux du pharmacien allemand Friedrich Sertürner : en 1805, alors qu'il n'avait que 22 ans, il démontre que le constituant actif du jus de pavot est un composé cristallisable basique. Il lui donnera le nom de « morphine » en honneur à Morphée, divinité des songes et des rêves. Cette molécule avait déjà été isolée en 1804 par un autre pharmacien : Armand Seguin, qui l'avait affirmé dans un de ses rapports à l'Académie des Sciences. En 1809, c'est Nicolas Louis Vauquelin, professeur de Chimie à l'Ecole de Pharmacie, qui isolera la nicotine du tabac (16). Quelques années avant la

première découverte de F. Sertürner, Pierre Joseph Pelletier, pharmacien, et François Magendie, médecin à l'Hôtel Dieu, entament une collaboration et se passionnent pour l'action des drogues sur l'organisme. Leur objectif est d'isoler le principe actif responsable de l'action émétisante de l'ipeca. Après dix sept ans de travaux, Pelletier et Caventou isolèrent « l'émétine » provenant du grec ἐμέω, qui signifie « je vomis ». Il a ensuite fallu continuer ce travail à l'initiative de Sertürner, visant à extraire et cristalliser les substances pures qui étaient à l'origine de l'activité thérapeutique des plantes (17). C'est le défi que relevèrent Pelletier et Caventou lors de leur collaboration à partir de 1817. Ils isolèrent ensemble la brucine en 1819 et la cinchonine en 1820 (16). C'est ensuite au tour du chimiste Allemand Mein d'isoler l'atropine à partir de la belladone (*Atropa belladonna*) après deux années de travail. D'autres découvertes enrichissent plus tard la chimie des alcaloïdes : l'Allemand Albert Ladenburg isole en 1881 la scopolamine à partir de *Datura stramonium*, le pharmacien Français Alfred Houdé isole la spartéine à partir de *Sarothamnus scoparius*, et le pharmacien japonais Nagajosi Nagai isole l'éphédrine à partir d'*Ephedra japonica* (17).

C'est en 1819 que Wilhelm Meissner, pharmacien à Hallen va créer le terme « alcaloïde » en raison de leur propriété de base organique à caractère alcalin. C'est ensuite Gay Lussac qui proposera plus tard d'ajouter le suffixe « -ine » à leur nom (18).

II.2 Extraction de la colchicine

II.2.1 Par Pelletier et Caventou

Joseph Bienaimé Caventou est né en 1795 à Saint Omer. Son père est pharmacien aux Armées de la République ; c'est ici que Joseph va commencer ses études de Pharmacie. Il s'engagera dans la pharmacie militaire à l'annonce du débarquement de Napoléon en 1815.

Il fait ensuite parti du corps enseignant de l'Ecole Supérieure de Pharmacie puis devient Président de l'Académie Royale de Médecine dans la section Pharmacie. Il sera maître de conférence en chimie en 1830 et professeur titulaire de toxicologie quatre ans plus tard jusqu'à sa retraite. Il tient en même temps une officine dans Paris, rue Gaillon. (19)

Pierre Joseph Pelletier est né à Paris en 1788. Il est le fils de Bertrand Pelletier, Maître en Pharmacie et Membre de l'Académie Nationale des Sciences et le petit fils du maître apothicaire Claude Pelletier (20). Il rentre à l'école de Pharmacie pour sa première année en 1807 et obtient le premier Prix de Chimie et l'année suivante celui de Botanique et d'Histoire

Naturelle. Il obtiendra le diplôme de Pharmacien en 1810. Il devient, en 1832, directeur adjoint de l'École Supérieure de Pharmacie. Pierre Joseph Pelletier possède aussi une pharmacie rue Jacob à Paris qui lui assurait son indépendance matérielle pour ses différentes études (21).

Les deux hommes vont collaborer pendant une vingtaine d'années entre 1817 et 1842 et cela va rapidement conduire à des résultats très intéressants. Ils vont isoler un certain nombre de molécules azotées basiques aux nombreuses propriétés pharmacologiques qu'ils nomment « alcalis végétaux ». C'est à ce moment qu'apparaîtra le terme d'alcaloïde, proposé par Wilhelm Meissner. C'est en 1820 que les deux hommes vont réussir à isoler le principe actif du colchique. L'ensemble de leurs travaux est résumé dans un ouvrage intitulé « Examen chimique de plusieurs végétaux de la famille des Colchidées » (23) (17).

II.2.2 Cristallisation de la colchicine par Geiger et Hesse

Les deux chercheurs ont réussi, en 1833, la cristallisation de la colchicine à partir des travaux déjà établis par Pelletier et Caventou. Ils en décrivent l'aspect dans leur « Journal de la Pharmacie » en la qualifiant de poudre « solide, blanche, inodore et très amère, cristallisable en aiguilles déliées, assez soluble dans l'eau qui, après l'avoir dissoute, produit un précipité dans la solution de chlorure de platine, soluble dans l'alcool, susceptible de neutraliser complètement les acides, se colorant par l'action de l'acide azotique concentré en violet foncé qui passe bientôt au vert et au jaune, très vénéneuse, trouvée dans *Colchicum autumnale*, d'où elle s'extrait par un procédé semblable à celui que l'on emploie pour préparer l'hyoscyamine.» (25) (19).

II.2.3 Par Oberlein

C'est en 1857 qu'Oberlein va commencer, dans la continuité des travaux de Pelletier et Caventou, à examiner toutes les parties du colchique pour rechercher si les fleurs, les feuilles et les fruits renferment tous de la colchicine. Il commença tout d'abord par étudier les propriétés chimiques de la colchicine. Pour cela il avait demandé à plusieurs fabricants français et étrangers de lui préparer de la colchicine selon le principe de Geiger et Hesse. La substance qu'on lui a fournie était incristallisable donc il entreprit donc de vérifier personnellement s'il était possible d'obtenir la colchicine à l'état cristallisé. Il obtient alors une substance qu'il décrit comme « amorphe, très soluble dans l'eau, l'alcool et l'éther, sans action sur le papier de tournesol, et fournit avec l'iode, le tannin et l'acide azotique les

réactions indiquée par Geiger et Hesse. Elle ne se combine pas aux acides pour donner des sels mais elle se dédouble sous leur influence en une matière cristallisable : la colchicine et une substance résinoïde. »

II.2.4 Par Hubler

Quatre ans plus tard, en 1861, Hubler va continuer les investigations de l'extraction de la colchicine. Il obtiendra une substance qu'il qualifiera de «substance amorphe ayant l'aspect d'une poudre jaune rappelant l'odeur du foin, possédant une saveur très amère, soluble dans l'eau et dans l'alcool et fondant vers 140°C et dégageant de l'ammoniac si on la chauffe avec de la potasse ». Hubler considère que la colchicine est un isomère de la colchicine extraite par Oberlein.

II.2.5 Par Houdé

Né dans l'Yonne en 1854, Alfred Houdé obtient son diplôme de pharmacien de 1^{ère} classe en 1880. Il achètera dans la même année la pharmacie Vée rue du Faubourg Saint-Denis à Paris tout en menant en parallèle des études sur la chimie végétale. C'est en 1884 qu'il va isoler la colchicine à l'état cristallisé. Il obtiendra d'ailleurs le prix Orfila décerné par l'académie de Médecine. Il va ensuite produire des granules de colchicine titrés à 1 mg de produit cristallisé d'activité constante pour le corps médical. Ces granules sont une innovation par rapport aux préparations galéniques de colchique utilisées ultérieurement dont l'efficacité était irrégulière. Le succès étant immédiat, il va renouveler la démarche pour de nombreux autres alcaloïdes. Il va même créer en 1887 un établissement de fabrication de médicaments à base d'hétérosides et d'alcaloïdes. Cet établissement deviendra les Laboratoires HOUDE qui commercialiseront jusqu'à 52 spécialités différentes (27) (21).

II.3 Présentation de la structure chimique

II.3.1 Structure chimique de la colchicine

La colchicine est un alcaloïde dit tricyclique (Figure 5). La structure chimique de la molécule a été déterminée en 1950 après les travaux de COOK *et al.* Sa formule brute est $C_{22}H_{25}NO_6$ (28).

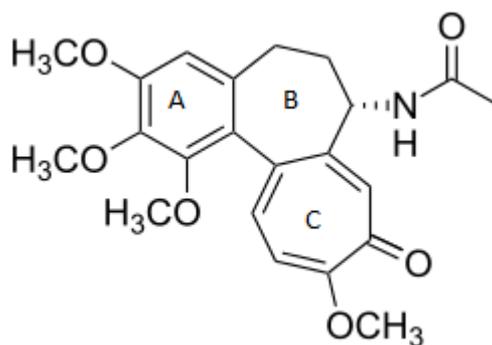


Figure 5 Structure chimique de la colchicine

Le cycle A est un cycle aromatique à six carbones comportant trois groupements méthoxy.

Le cycle B est un cycle à sept carbones comportant en position sept un azote. C'est ce qui fait la particularité de la colchicine : en effet, l'azote n'est pas intra mais extracyclique.

Le cycle C est aussi un cycle comportant sept carbones, cela constitue alors un noyau tropolone avec un carbonyle qui est situé en alpha de deux insaturations et un groupement méthoxy (29).

II.3.2 Structure des dérivés de la colchicine

La colchicine est une molécule intéressante exploitée en médecine humaine mais comportant un usage limité à cause de ses nombreux effets indésirables. De ce fait, de nombreux analogues et dérivés ont été synthétisés et leur activité a été évaluée. Les nouveaux composés sont synthétisés en effectuant des modifications sur les différents cycles A, B ou C. La synthèse de ses dérivés a surtout pour but de créer de nouvelles molécules qui seront, tout comme la colchicine, des inhibiteurs de la tubuline. De nos jours, les études de relation structure-activité se multiplient et permettent de mettre au point des composés de plus en plus actifs et sélectifs qui vont peut-être déboucher sur des applications thérapeutiques, notamment en cancérologie (30). D'autres composés sont déjà

utilisés en médecine, comme par exemple le thiocolchicoside (Figure 6) : il s'agit d'un dérivé hémisynthétique de la colchicine, sous forme hétérosidique. Des modifications ont eu lieu sur les trois cycles.

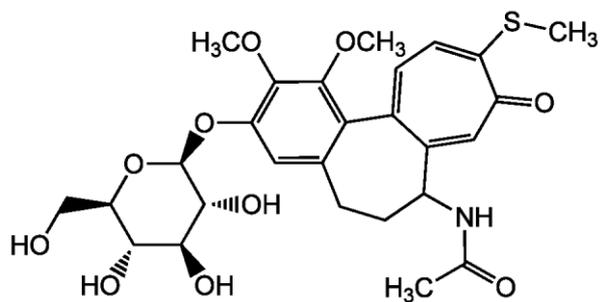


Figure 6 Structure chimique du thiocolchicoside (31)

II.4 Caractéristiques organoleptiques et chimiques de la colchicine

La colchicine se présente sous la forme d'une poudre solide cristalline inodore, de couleur blanche voire jaunâtre et de saveur très amère (32). Sa masse moléculaire est de 399,4 g/mol. Son point de fusion est de 150°C et son point d'ébullition de 126,03°C (28). Elle est soluble dans l'eau chaude (45 mg/mL), dans l'alcool (10 mg/mL), le chloroforme et le diméthylsulfoxyde (DMSO) mais insoluble dans l'éther. Au niveau de sa conservation, cette molécule est très fragile et ne doit pas être exposée directement à la lumière car elle se dégrade sous l'action des UV en produisant des composés inactifs appelés luminocolchicines. On parle de photo-isomérisation (Figure 7): la colchicine s'isomérisé en β - et γ -luminocolchicine (11). Sa conservation doit donc se faire à température ambiante, à l'abri de la lumière, dans un endroit sec et dans l'idéal dans des récipients colorés (32).

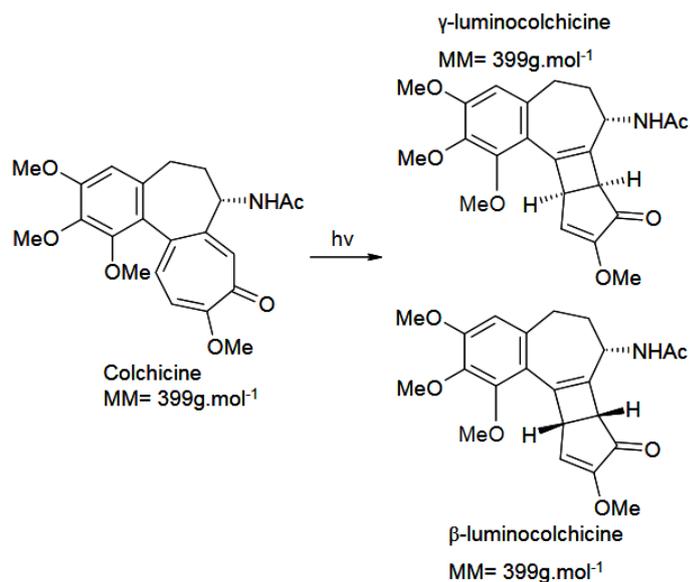


Figure 7 Photo-isomérisation de la colchicine (11)

II.5 Action physiologique de la colchicine sur l'organisme

II.5.1 Pharmacocinétique

II.5.1.1 Absorption

La colchicine est administrée par voie orale. Son absorption se fait au niveau de la sphère gastro-intestinale et plus particulièrement au niveau du jéjunum et de l'iléon. Elle est très variable d'un patient à l'autre et oscille entre 24 et 88 % de la dose administrée avec une moyenne de 45%. La variabilité d'absorption serait sûrement due aux mécanismes d'efflux des glycoprotéines P (P-gp) qui transportent la colchicine des entérocytes jusqu'à la lumière intestinale ainsi qu'à une métabolisation partielle par des CYP3A4 au niveau entérique. Après administration par voie orale d'une dose unique de 1mg, le pic plasmatique sera atteint entre 30 et 90 minutes avec une Cmax comprise dans un intervalle de 4 à 7,8 ng/mL. Après administration de doses multiples, c'est-à-dire 1 mg/jour sur quinze jours, la concentration à l'équilibre est atteinte en huit jours avec des concentrations comprises entre 0,3 et 2,5 ng/mL (33). Des troubles gastro-intestinaux tels que les nausées, vomissements ou diarrhées peuvent perturber l'absorption (32).

II.5.1.2 Distribution

La demi-vie de distribution de la colchicine est comprise entre 1 et 2,7 heures (32). Le volume de distribution est compris entre 7 et 10 L/kg ce qui laisse donc suggérer une distribution tissulaire importante. C'est une des raisons qui montre l'absence d'efficacité d'une épuration extra-corporelle pour le traitement des intoxications mêmes massives (34). La colchicine se fixe sur tous les tissus. Elle est retrouvée principalement sur la muqueuse intestinale, le foie, les reins et la rate. Des concentrations plus faibles sont rencontrées au niveau du myocarde, des muscles squelettiques et des poumons (33). La forte séquestration intracellulaire de la colchicine, y compris au niveau des cellules sanguines circulantes (leucocytes et globules rouges), explique sa longue demi-vie plasmatique (10 à 30 h) (34). La colchicine passe la barrière fœto-placentaire mais les concentrations restent faibles : la concentration au cordon est environ 15% de la concentration maternelle (35). La colchicine est aussi capable de franchir la barrière hémato-encéphalique et de s'accumuler dans le cerveau, organe riche en tubuline, à de faibles concentrations. Son action est limitée par l'action de la glycoprotéine P exprimée au niveau de la face luminale des cellules

endothéliales formant la barrière hémato-encéphalique assurant l'efflux de la colchicine vers le compartiment sanguin cérébral (34).

II.5.1.3 *Métabolisme*

La liaison à l'albumine est modérée et s'approche des 40%. Elle est métabolisée par le foie et subit une dé-acétylation (34). On obtient alors trois métabolites : le 2-O-déméthylcolchicine (2-DMC), le 3-O-déméthylcolchicine (3-DMC) et la 10-O-déméthylcolchicine. Des études *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains ont démontré que la 2-DMC et la 3-DMC ont été métabolisées par le CYP3A4, mais les taux plasmatiques de ces métabolites sont minimes et représentent moins de 5% de la molécule mère (33).

II.5.1.4 *Élimination*

L'excrétion biliaire est la principale voie d'élimination : plus de 2/3 de la quantité de colchicine serait éliminée par cette voie. La P-gp a un rôle important dans cette élimination car elle est fortement exprimée sur les membranes des canalicules biliaires. De plus, elle oriente le transport du comportement intra-hépatocytaire vers la bile (32). La colchicine sera éliminée dans les selles.

Les 15 à 30% restants sont éliminés dans les urines pendant les premières 24h (33).

II.5.2 **Pharmacologie**

II.5.2.1 *Action anti-mitotique*

La colchicine possède une action anti-mitotique, c'est-à-dire qu'elle va agir au niveau de la division cellulaire et bloquer la mise en place du fuseau mitotique empêchant alors la séparation des chromatides. Cet effet a lieu sur les cellules végétales et animales par inhibition de la polymérisation de la tubuline : la formation des microtubules ne peut avoir lieu et le cycle cellulaire se retrouve bloqué.

II.5.2.2 *Action anti-inflammatoire*

Le mécanisme de l'action anti-inflammatoire de la colchicine n'est pas entièrement élucidé mais un lien semble exister avec la tubuline, protéine de la division cellulaire. Par son action sur la tubuline, la colchicine va interférer avec les fonctions des leucocytes et en particulier sur leur migration et leur dégranulation. Elle va inhiber la migration des neutrophiles et la phagocytose ainsi que la migration des macrophages. Son effet anti-inflammatoire serait en partie expliqué par cela (36).

II.5.2.3 *Action anti-fibrosante*

Le mode d'action de la colchicine est complexe : elle serait due à une possible action sur la sécrétion et la synthèse des collagènes, avec une interaction avec les lymphokines et cytokines et une augmentation de l'activité des collagénases. Chez l'Homme, Kershenobish *et al.* ont démontré que l'administration précoce de colchicine améliorerait significativement les lésions histopathologiques et la survie des malades atteints de cirrhose de cause variable. Ces résultats optimistes et controversés n'ont pas été validés par d'autres études (37).

II.5.2.4 *Action sur les autres tissus de l'organisme*

II.5.2.4.1 Tissu digestif

La colchicine peut, si elle est prise sur le long terme, être à l'origine de modifications morphologiques et fonctionnelles au niveau des entérocytes par altération de la muqueuse intestinale et pouvant notamment être à l'origine de phénomènes de malabsorption, notamment au niveau de la vitamine B12, mais aussi de la vitamine A, vitamine B9 (folacine), mais aussi du fer, calcium, potassium, sodium, des lipides et composés azotés (32)(38).

II.5.2.4.2 Tissu musculaire

La colchicine peut induire une neuro-myopathie, en particulier en cas de greffe d'organes, d'insuffisance rénale ou de traitement par la ciclosporine (38).

III. Utilisations thérapeutiques

III.1 Spécialités thérapeutiques à base de colchicine

En France, il existe deux spécialités commercialisées contenant de la colchicine :

- COLCHICINE OPOCALCIUM 1mg,

La spécialité est composée de 1 mg de colchicine par comprimé. Le médicament se présente sous la forme d'un comprimé sécable rose cylindrique et légèrement biconvexe comportant la gravure « 018» sur une des faces ainsi qu'une barre de sécabilité sur chacune des faces. Le comprimé peut donc être divisé en deux doses égales. Le conditionnement secondaire contient 15 ou 20 comprimés répartis dans des plaquettes thermoformées (40).

- COLCHIMAX

La spécialité est composée de 1 mg de colchicine cristallisée, de 12,5 milligrammes de poudre d'opium et de 50 milligrammes de méthylsulfate de tiémonium. Le médicament se présente sous la forme de comprimés sécables. Le conditionnement secondaire contient 20 comprimés (41).

Le tiémonium, sous forme de méthylsulfate, est un antispasmodique dit « mixte » car il est à la fois musculotrope et anticholinergique. On l'utilise, ainsi que la poudre d'opium, dans cette spécialité pour limiter l'apparition des phénomènes diarrhéiques liés à la colchicine (42).

III.2 Indications connues de la colchicine

Bien que l'indication pour le traitement de la goutte soit le plus connu et fréquent, la colchicine est utilisée dans l'utilisation d'autres pathologies plus ou moins répandues.

III.2.1 Accès aigu de goutte

La goutte est une maladie métabolique fréquente, connue depuis l'Antiquité, secondaire à un trouble au niveau du métabolisme des purines. Elle est liée le plus souvent à un taux d'acide urique trop élevé dans le sang ; on parle d'hyperuricémie.

III.2.1.1 *Physiopathologie*

Les purines sont des molécules azotées retrouvées au sein de notre organisme : en particulier au niveau des bases azotées comme la guanine ou l'adénine qui composent l'ADN de nos gènes. On les retrouve aussi dans l'alimentation : fruits de mer, abats, viande rouge ou blanche, poissons et certains légumes (43). Leur destruction physiologique est permanente : elle peut être soit d'origine externe, c'est-à-dire que les purines détruites proviennent de l'alimentation, soit d'origine interne, c'est-à-dire par la destruction physiologique des cellules et de leur ADN. Cette dégradation produit un déchet : l'acide urique. Ce dernier est éliminé par le rein qui fait office de filtre régulateur. L'acide urique existe normalement dans le sang à un taux inférieur à 70 mg/L. Au dessus de la valeur normale, il va précipiter sous forme de microcristaux d'urate de sodium qui vont alors pouvoir provoquer une réaction inflammatoire localisée dans l'articulation et les tissus qui l'entourent. Les micro-cristaux d'acide urique présents en excès vont être phagocytés par les synoviocytes qui synthétisent des prostaglandines, des enzymes lysosomales et de l'interleukine 1. Les polynucléaires migrent ensuite dans l'espace articulaire et amplifient le phénomène inflammatoire (44). Les dépôts dans l'articulation métatarso-phalangienne du gros orteil sont présents dans 75% des cas (43). L'hyperuricémie peut donc être liée à deux mécanismes : soit à cause d'une hyperproduction d'acide urique, soit à un défaut d'élimination par le rein qui se retrouve altéré (45). Il arrive très fréquemment que des personnes vivent plusieurs années avec un taux d'acide urique supérieur à la normale sans pour autant présenter de symptômes. En effet, moins de 1 personne sur 5 va développer une crise de goutte.

III.2.1.2 *Epidémiologie*

Elle touche les hommes dans 90% des cas. Elle se déclare le plus souvent après 30 ans et touche les femmes après la ménopause, les oestrogènes étant uricosuriques. Sa prévalence a augmenté ces dernières années dans les pays occidentaux et en voie de développement pour de nombreuses raisons : augmentation de l'espérance de vie, augmentation de l'obésité et de ses complications cardio-vasculaires, augmentation des maladies rénales chroniques mais surtout à cause des changements alimentaires (sodas, sucreries, régime occidental). Il existe de nombreux facteurs de risques à cette pathologie :

l'obésité et le gain de poids, l'abus d'alcool, un stress récent, une opération chirurgicale ou bien même la prise ou l'arrêt de certains médicaments (47) (45) (43).

Il semble aussi qu'une prédisposition familiale ou génétique puisse être à l'origine d'un trouble du métabolisme des purines (Figure 8) : en effet, la première étape de dégradation des nucléoprotéines est régulée par la Phosphoribosyl Pyrophosphate Synthétase (PRPP synthétase). Les nucléotides sont ensuite transformés en nucléosides puis en acide urique par la Xantine Oxydase (XO). Les purines peuvent aussi être retransformées en nucléotides grâce à l'Hypoxanthine Guanine Phosphoribosyl Transférase (HGPRT). Bien que le mécanisme exact demeure inconnu, on suppose qu'une mutation sur le gène de la PRPP synthétase (Figure 9) entraîne un excès de formation d'acide urique pouvant alors déclencher une crise de goutte (43) (49) (48).

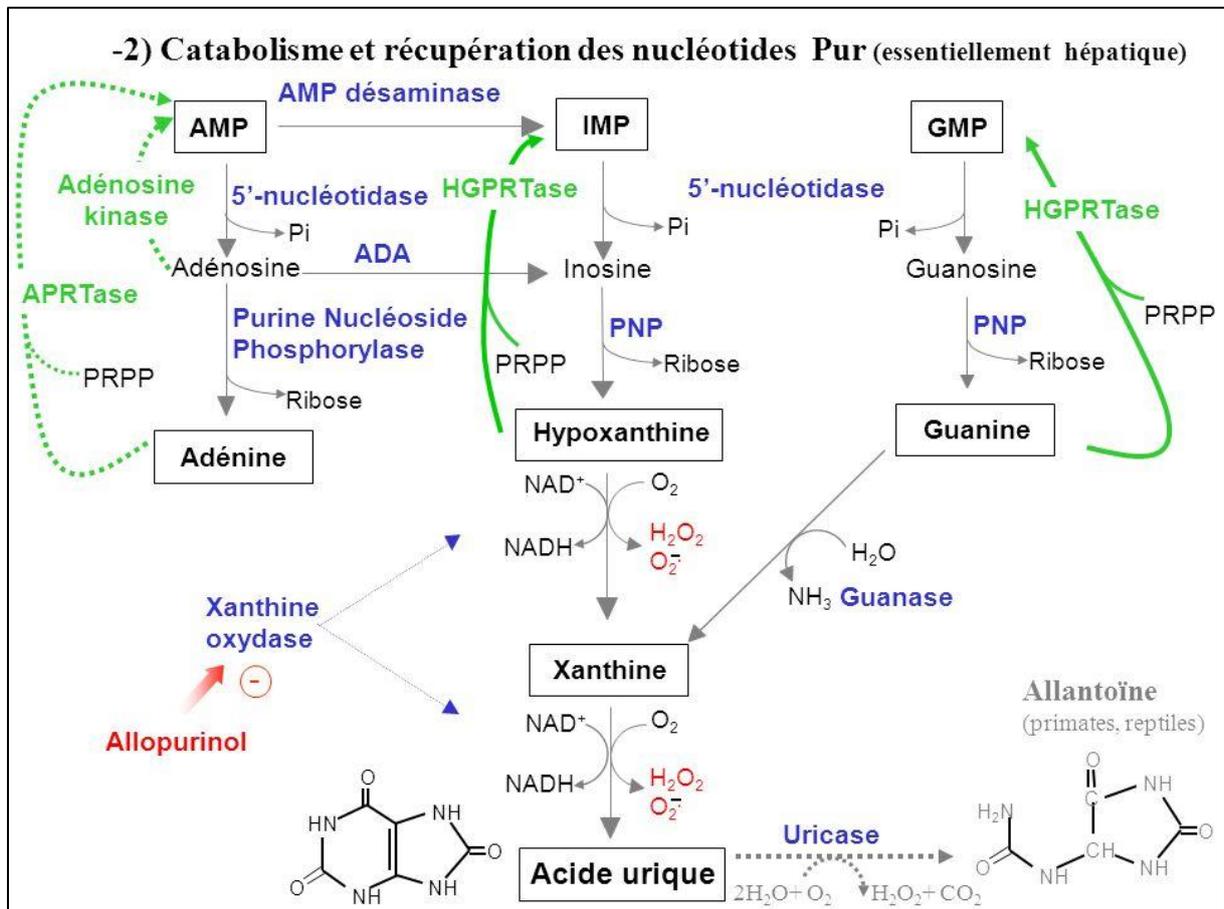


Figure 8 Métabolisme général des purines (48)

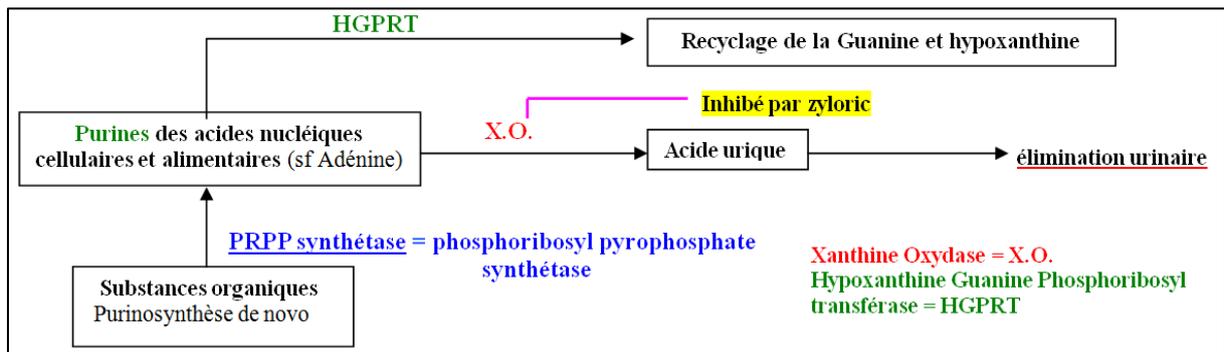


Figure 9 Synthèse de l'acide urique (50)

III.2.1.3 *Forme clinique*

Certains prodromes peuvent précéder la crise : le patient peut ressentir des paresthésies, des insomnies, ainsi que des troubles digestifs ou bien même de la fièvre. La crise en elle-même, va débuter brutalement, souvent dans la deuxième moitié de la nuit en réveillant le malade. La douleur est très intense, pulsatile et permanente, augmentée par la mobilisation (51). Elle est localisée la plupart du temps à la base du gros orteil. L'articulation est rouge, chaude et gonflée. En général, lors des premières crises, une seule articulation est touchée mais ultérieurement plusieurs peuvent l'être. La crise peut même s'étendre aux tendons et aux bourses séreuses péri-articulaires. On parlera alors de tendinite goutteuse et de bursite goutteuse (45). On va ensuite réaliser le dosage de l'uricémie pour confirmer le diagnostic. D'autres signes de l'inflammation peuvent aussi être présents : la vitesse de sédimentation (VS) et la protéine C Réactive (CRP) sont augmentées et on retrouve une hyperleucocytose avec polynucléose (44).

L'évolution de la crise va se faire spontanément, en diminuant d'intensité dans les 5 à 10 jours qui vont suivre et tout rentrera dans l'ordre sans séquelles pour le patient jusqu'à la prochaine crise. On parle de crise de goutte aiguë. Il peut s'écouler une à deux années entre la première crise et la seconde. Dans un second temps, les crises se rapprocheront et leur résolution sera de moins en moins complète (43).

III.2.1.4 *Apport de la colchicine, dose utilisée et plan de traitement*

La colchicine va agir à plusieurs niveaux :

- Elle va diminuer la production d'acide lactique et permettre le maintien d'un pH local normal. En effet, c'est l'acidité, provoquée par la synthèse d'acide lactique, qui est responsable de la précipitation des cristaux d'urate, entraînant une crise de goutte (52).
- Elle va inhiber la phagocytose des cristaux d'urate par les leucocytes. Elle va interférer avec la formation des microtubules en se fixant en dimères de tubuline, responsable de la polymérisation. Cela va empêcher la formation des microtubules qui sont indispensables à la phagocytose, la dégranulation et au déplacement des leucocytes. Ces derniers seront dans l'incapacité de phagocyter de nouveaux cristaux d'acide urique. Il y aura donc arrêt du recrutement de nouveaux leucocytes et donc une diminution de l'inflammation.
- La colchicine va aussi permettre de diminuer la production des médiateurs de l'inflammation, en particulier, de l'interleukine 1 et des leucotriènes ainsi que d'autres molécules responsables du chimiotactisme des cellules immunitaires (44).

La colchicine est plus efficace quand elle est donnée précocement, de préférence dans les 10 premières heures et jusqu'à la 36ième heure après l'accès aigu (52). Son effet se manifeste rapidement en 10 à 24 heures après l'administration et cela permet une disparition de la crise en 3 à 4 jours en général (49).

Le plan de traitement se déroule de la façon suivante :

- le 1^{er} jour : 3 comprimés dosés à 1 mg (1 matin, 1 midi, 1 soir)
- les 2^{ème} et 3^{ème} jours : 2 comprimés dosés à 1 mg (1 matin, 1 soir)
- le 4^{ème} jour et les jours suivants : 1 comprimé dosé à 1 mg (1 le soir)

La posologie maximale par unité de prise est de 1 mg. La posologie de 3 mg/jour ne doit jamais être dépassée (53).

III.2.2 Prophylaxie des accès de goutte chez le patient goutteux chronique

Les crises de goutte sont des événements qui peuvent se répéter : elles peuvent être dûes à de nombreux facteurs (traitement de crise non suivi correctement, mauvais suivi des règles hygiéno-diététiques, taux d'acide urique en excès). En effet, un taux important d'acide urique peut persister dans l'organisme même si le patient suit correctement son traitement. Il peut parfois s'écouler plusieurs années entre la première crise de goutte et la suivante, sans aucun symptôme entre les deux (54). Au fur et à mesure du temps, le patient va voir ses crises de goutte devenir de plus en plus rapprochées et fréquentes. De plus, le patient va ressentir des douleurs articulaires qui persisteront après la crise. Ses articulations vont commencer à se déformer entraînant alors des douleurs moins intenses mais qui resteront permanentes (45). On parle alors de goutte chronique.

III.2.2.1 *Physiopathologie et forme clinique*

Le taux d'acide urique dans le sang va rester élevé pendant une certaine période et va entraîner au fur et à mesure du temps la formation de cristaux d'urate de sodium qui vont venir se déposer sur les articulations. On va alors parler de tophus. Ce sont de petites concrétions sous-cutanées dures de couleur blanche à jaunâtre. Ils vont être localisés autour de l'articulation atteinte mais aussi dans le pavillon de l'oreille, les coudes, les genoux, les chevilles, les articulations inter-phalangiennes, la pulpe digitale ou encore au tendon d'Achille. Ils vont alors entraîner des douleurs mécaniques chroniques (43). Chez certains patients, l'excès d'acide urique présent dans le sang va aussi s'accompagner de dépôts de cristaux dans les reins, entraînant alors des calculs rénaux et des coliques néphrétiques. Cela peut même mener à terme à une insuffisance rénale chronique (54).

III.2.2.2 *Apport de la colchicine, dose utilisée et plan de traitement*

Un traitement de fond va être mis en place ayant pour but de réduire le taux d'acide urique dans le sang pour le ramener à des valeurs normales ainsi que de réduire la quantité d'acide urique cristallisé (54). Le traitement va alors reposer une de ces différentes molécules :

- l'allopurinol : c'est un inhibiteur de la synthèse de l'acide urique. C'est un analogue structural de l'hypoxantine qui inhibe la xantine oxydase. Il agit de façon puissante et rapide (en moins de deux semaines). Ce médicament agit en complément des mesures diététiques habituelles consistant en la restriction des apports en purine et le contrôle des apports en calories et en protéines.

- le fébuxostat : c'est aussi un inhibiteur de la synthèse de l'acide urique. Il va agir comme l'allopurinol. Il est utilisé principalement dans les cas où les dépôts d'urate se sont déjà produits.

- le probénécide : c'est un uricosurique ; il va donc augmenter la sécrétion urinaire d'acide urique. Il va inhiber les transporteurs responsables de la réabsorption de l'acide urique au niveau du tube proximal. Il est conseillé de l'associer à un inhibiteur de l'acide urique car ce dernier peut entraîner la cristallisation urinaire de l'acide urique (44).

Il faut noter que la plupart de ces molécules peuvent induire une crise de goutte ; en effet, la chute de l'uricémie va favoriser la dissolution des cristaux et donc leur mobilisation dans les articulations. La prévention de ces accès gouteux va alors reposer sur la prescription associée quotidienne de colchicine à faible dose pendant plusieurs mois. On va utiliser la colchicine à raison de 1 mg/jour en deux prises soit ½ comprimé deux fois par jour. Cette posologie sera réduite à 0,5 mg chez les insuffisants rénaux. Cette prescription pourra être prolongée si la présence de tophus persiste (55).

La Haute Autorité de Santé (HAS) a rappelé dans un communiqué de la commission de transparence que le Service Médical Rendu (SMR) pour la colchicine dans la prophylaxie des accès aigus de goutte chez le patient goutteux chronique était important (56).

Il existe aussi une molécule soumise à prescription hospitalière utilisée dans la prise en charge des hyperuricémies secondaires aux hématopathies malignes tumorales sous chimiothérapies : il s'agit de la rasburicase. Cette molécule est un agent uricolitique puissant qui va catalyser l'oxydation enzymatique de l'acide urique en allantoïne. Cette dernière est une substance hydrosoluble, facilement excrétée dans les urines par le rein. En effet, l'augmentation brutale de l'uricémie due à la lyse d'un nombre important de cellules malignes chez les patients atteints d'affections malignes ou bien sous chimiothérapie cytotoxique peut entraîner une altération de la fonction rénale allant jusqu'à l'insuffisance rénale si les cristaux précipitent dans les tubules rénaux. La rasburicase est utilisée en traitement et en prophylaxie de l'hyperuricémie aiguë chez les enfants, adolescents et adultes (57) (58).

III.2.3 Chondrocalcinose et rhumatisme à hydroxyapatite

III.2.3.1 Définition, physiopathologie et épidémiologie

La chondrocalcinose est une affection qui se caractérise par le dépôt dans les tissus intra-articulaire ou péri-articulaire de cristaux de pyrophosphate de calcium dihydraté (PPCD). Ces dépôts sont le plus souvent localisés dans le cartilage hyalin et le fibrocartilage. La prévalence de cette maladie va augmenter avec l'âge du patient ; elle est de 10 à 15% pour les sujets âgés de 65 à 75 ans et atteint les 30% pour les sujets de plus de 75 ans. Les femmes sont le plus souvent touchées mais cette prédominance diminue avec l'âge (60)(58).

Cette pathologie est le plus souvent asymptomatique et elle est souvent découverte par radiographie. Elle peut aussi, dans certains cas, donner lieu à des douleurs articulaires aiguës (arthrites, polyarthrites, arthropathies) (60) ou bien chroniques invalidantes (56).

Le diagnostic de cette pathologie repose sur l'aspiration du liquide synovial et la mise en évidence des cristaux de PPCD ainsi que sur la démonstration des calcifications caractéristiques par la radiographie. Elle permet de voir les dépôts calciques dans les cartilages qui apparaissent sous forme d'opacités linéaires. Ces dépôts sont le plus souvent localisés dans le genou (visibles à la radiographie dans 90% des cas), aux poignets, aux espaces inter-carpiens, à la symphyse pubienne et aux épaules (60).

A la différence de la goutte, la chondrocalcinose ne peut pas se contrôler par l'alimentation (43).

Le rhumatisme à hydroxyapatite est aussi une arthrite cristalline caractérisée par le dépôt de microcristaux d'hydroxyapatite dans les structures péri-articulaires surtout au niveau des tendons et des bourses séreuses (60). L'hydroxyapatite est la forme la plus stable des cristaux de phosphate de calcium, qui sont aussi des constituants majeurs du tissu osseux (61). Le dépôt de ces microcristaux va provoquer des calcifications qui peuvent être indolores ou bien être à l'origine de douleurs inflammatoires aiguës à début brutal et empêchant la mobilisation de l'articulation ou bien de tendinites aiguës (62). Elles sont situées le plus souvent à l'épaule (61). Le diagnostic repose sur la radiographie qui fera apparaître les calcifications, ainsi que sur une ponction articulaire avec une recherche anatomopathologique des cristaux à l'aide du colorant rouge d'alizarine (61). Le diagnostic

reste difficile car les cristaux sont trop petits pour être vus à l'examen du liquide articulaire en microscopie optique (60).

III.2.3.2 *Apport de la colchicine, dose utilisée et plan de traitement*

La prise en charge de ces deux pathologies va reposer sur le glaçage de l'articulation ainsi que la mise au repos avec immobilisation pendant une semaine au minimum. Un traitement antalgique de palier I ou de palier II va aussi être mis en place. Des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) seront aussi prescrits à dose adaptée au terrain du patient (âge, antécédents cardiovasculaires, digestifs et rénaux) en première intention. Des injections intra-articulaires de corticoïdes peuvent aussi être proposées (60).

La colchicine va aussi être prescrite lorsque les AINS ne sont pas indiqués. Elle est utilisée dans ces pathologies par analogie avec la goutte. L'HAS rappelle dans son communiqué de la commission de transparence que le SMR rendu par la colchicine dans ces deux pathologies est important. La colchicine est utilisée dans le traitement symptomatique de ces deux pathologies à la posologie de 1 mg par jour, la posologie étant à adapter chez les patients âgés (supérieur à 75 ans) et/ou insuffisant rénal ou hépatique (56).

III.2.4 La maladie périodique

III.2.4.1 *Définition, physiopathologie et épidémiologie*

La maladie périodique, appelée aussi Fièvre Méditerranéenne Familiale (FMF) est une maladie génétique autosomique récessive du système immunitaire. Elle s'exprime par des accès de fièvre à répétition qui peuvent durer de 6 à 72 heures en moyenne à intervalles variables, accompagnés le plus souvent de douleurs abdominales intenses, des douleurs thoraciques traduisant l'inflammation des séreuses et des douleurs articulaires. Elle peut aussi aboutir à une amylose secondaire évoluant alors vers une insuffisance rénale terminale. La FMF est plus fréquente chez les sujets du bassin méditerranéen. Les populations ayant une prévalence élevée (entre 1/200 et 1/1000) sont les Arméniens, Les Turcs, les Juifs non Ashkénazes et les Arabes. La FMF n'est pas considérée comme une maladie rare en Italie, Grèce ou Espagne. C'est la mutation du gène MEFV (pour Mediterranean Fever) codant pour la protéine pyrine/marénostriane, situé sur le chromosome 16, qui est à l'origine de cette pathologie (64). Cette mutation va entraîner un dérèglement du système immunitaire au niveau de la réponse immunitaire immédiate non

spécifique. Cette anomalie va affecter principalement les monocytes et les polynucléaires neutrophiles. Cela va se traduire par la sécrétion anormale de certaines cytokines telles que l'InterLeukine (IL) 1 β , l'IL-6, l'IL-18 et le TNF α . Cette sécrétion de cytokines va entraîner une augmentation non spécifique des protéines de l'inflammation (CRP, SAA, Fibrinogène) responsable des signes cliniques inflammatoires systémiques comme la fièvre, les douleurs musculaires ou l'inflammation des séreuses. La fréquence des porteurs dans ces populations est supérieure à 1 sur 5. La fréquence globale de la FMF sur le territoire français est estimée à 1/5000 individus. Cette pathologie démarre le plus souvent avant 30 ans chez 90% des patients. Chez plus de la moitié d'entre eux, la maladie apparaît dans leurs dix premières années de vie (65). Les crises surviennent brusquement et sont accompagnées de prodromes : irritabilité, fatigue, vertiges, sensations de malaises... Les crises sont variables en fréquence et en durée d'un patient à l'autre et selon la fréquence des accès, on va distinguer des formes sévères (2 à 3 crises par semaines) à des formes plus légères (moins d'une crise par mois) (66).

III.2.4.2 *Apport de la colchicine, dose utilisée et plan de traitement*

Il n'existe à ce jour aucun traitement curatif de la FMF. On va toutefois améliorer la qualité de vie du patient en administrant un traitement de fond efficace qui va permettre de prévenir les crises de la maladie et d'éviter ses principales complications telles que l'insuffisance rénale provoquée par l'amylose (64). C'est la colchicine qui va être le médicament de référence dans cette pathologie. Elle est administrée quotidiennement à des doses comprises entre 0,5 et 2 mg/jour. La résistance au traitement est rare et la tolérance est généralement bonne. Le traitement doit être surveillé de près en cas d'insuffisance rénale. Le traitement peut être administré chez l'enfant. La toxicité potentielle de la colchicine sur la fonction gonadique a suscité de nombreuses craintes mais son effet tératogène n'a été démontré qu'à haute dose chez l'animal et les analyses cytogénétiques des patients traités au long court ont toujours été normales (66).

A ce jour, le mécanisme d'action expliquant exactement l'action de la colchicine sur les crises de FMF est encore inconnu. Son action est très spécifique car la colchicine reste inefficace dans le traitement des autres maladies auto-inflammatoires. Cette hypothèse a été confirmée par des travaux réalisés par Mansfield *et al.* Ils ont démontré que la pyrine est associée dans la cellule au système microtubulaire et aux filaments d'actine. Or, la colchicine

va empêcher l'activation des neutrophiles en formant des complexes avec la β -tubuline, ce qui va alors diminuer leur chimiotactisme, leur capacité de phagocytose et bloquer la division cellulaire (66). Comme les quantités utilisées de colchicine sont des doses relativement faibles, on va assister *in vitro* à des altérations de la dynamique des microtubules plutôt qu'à leur modification structurelle totale. Grâce à ses faibles doses, le nombre et la répartition des molécules d'adhésion sur les leucocytes et les cellules endothéliales vont aussi être modifiés.

Un patient traité par colchicine pour sa FMF doit être vu au moins régulièrement une fois par an avec une NFS, une VS, un dosage de la CRP et une protéinurie des 24 heures réalisées (66).

Pour l'adulte: la posologie de départ est de 1 mg/jour. Cette dose va être augmentée par paliers de 0,5 mg jusqu'à une dose maximale de 2,5 mg/jour afin de trouver la dose maximale efficace. Cette dose maximale peut être augmentée transitoirement à 3 mg/jour pendant quelques semaines si le patient est très symptomatique. Une surveillance étroite du patient et des effets secondaires doit alors être mise en place.

Pour l'enfant: la posologie de départ est fonction de l'âge et non pas du poids de l'enfant :

- enfant de moins de 5 ans : 0,5 mg/jour
- enfant de plus de 5 ans : 1 mg/jour : la dose doit être adaptée par palier de 0,25 mg
- enfant de plus de 10 ans : la dose maximale est celle de l'adulte ou 2 mg/m^2 avec adaptation posologique par palier de 0,5 mg (65)

Dans son rapport datant de 2006, la Commission de Transparence de l'HAS a conclu que le rapport efficacité/effets indésirables et le SMR pour la colchicine dans la maladie périodique était important (56).

En cas d'intolérance à la colchicine, l'interféron alpha et les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (IRSS) ont montrés des résultats encourageants (64).

III.2.5 La maladie de Behçet

III.2.5.1 Définition, physiopathologie et épidémiologie

La maladie de Behçet est une vascularite chronique, récidivante et multi-systémique (65). Elle va se manifester par de nombreuses atteintes ainsi que par une fatigue très prononcée. Cette pathologie est rencontrée plus fréquemment chez les patients venant d'Afrique du Nord, de Turquie ou du Japon (historiquement la « Route de la Soie ») (66). Les cas Européens sont essentiellement retrouvés dans le Bassin Méditerranéen. La maladie va se déclarer chez l'adulte mais des cas pédiatriques ont été rapportés. Elle touche aussi bien les hommes que les femmes. Cette pathologie entraîne de nombreux symptômes :

- Les aphtes buccaux : il s'agit du symptôme le plus fréquent. Ils sont volumineux (1 à 3 cm de diamètre), douloureux, évoluent par poussées et sont présents dans 98% des cas. Ils peuvent être accompagnés d'aphtes génitaux dans plus de 50% des cas.
- Atteinte oculaire : elle touche 60% des patients avec un taux de cécité allant jusqu'à 15%. Elle est responsable de l'inflammation de la portion antérieure ou postérieure de l'œil ; on parle alors d'uvéite antérieure ou postérieure. Elle peut aussi engendrer une inflammation de la rétine et on va parler dans ce cas de vascularite rétinienne (68).
- Atteinte articulaire : on va retrouver des douleurs articulaires avec gonflement des articulations. Ces arthrites peuvent être un symptôme initial (67).
- Atteintes neurologiques : elles sont fréquentes (plus de 20% des cas) et apparaissent souvent 1 à 10 ans après les premières manifestations. On retrouve des céphalées, signes pyramidaux avec hémiparésie, des changements de comportements et des dysfonctionnements des sphincters (67).
- Atteintes des vaisseaux : la vascularite est la plus fréquente dans le système veineux : elle peut provoquer des thromboses fémoro-iliaques, de la veine cave supérieure et inférieure et des territoires cérébraux.

Des lésions aphtoïdes ou ulcéreuses peuvent aussi affecter le tube digestif pouvant entraîner hémorragies et perforations (65).

La maladie de Behçet n'est pas une maladie héréditaire mais il existe de rares cas familiaux (5% des cas) suggérant l'existence d'une prédisposition génétique (68). L'antigène HLA

B5105 est associé à la maladie dans 50 à 70% des patients. Des niveaux de cytokines anormaux seraient aussi en cause dans l'existence de la maladie. Il existe des critères de diagnostic précis pour la maladie. La présence d'aphtes buccaux récurrents (au moins 3 fois sur un an) est un critère obligatoire, associé à 2 des troubles suivants : ulcération génitale récurrente, lésions oculaires, lésions cutanées ou pathergies (65).

III.2.5.2 *Apport de la colchicine, dose utilisée et plan de traitement*

Il n'existe pas de traitement à l'heure actuelle pour guérir de la maladie de Behçet mais de nombreux médicaments permettent de contrôler la maladie. Une rechute est inévitable à l'arrêt des traitements. Le but des traitements va être de diminuer l'inflammation d'où l'utilisation de stéroïdes anti-inflammatoires en base de traitement.

La colchicine va être administrée en première intention dans les formes cutanées et muqueuses. Elle va permettre la disparition des aphtes et le contrôle des douleurs articulaires. La colchicine est utilisée à une posologie de 1 mg/jour à augmenter éventuellement à 1,5 voir 2 mg/jour en fonction de l'efficacité clinique et de la tolérance. La colchicine va agir par inhibition du chimiotactisme des neutrophiles (69).

III.2.6 Utilisations hors AMM (70)

La colchicine peut être utilisée dans deux indications Hors Autorisation de Mise sur le Marché. Elle peut être utilisée en traitement des aphtoses récidivantes à la posologie de 1 mg/jour de façon prolongée ainsi que dans le traitement des vascularites cutanées à la posologie de 1 mg/jour au long cours.

III.3 Activité anti-mitotique

III.3.1 Historique

Les premiers travaux expérimentaux sur une possible action en génétique de la colchicine ont eu lieu au cours du XIX^{ème} siècle. Le Docteur Biaggio Pernice (1854-1906), médecin anatomo-pathologiste à l'hôpital de Palerme étudie les effets de la teinture de colchique sur les zones germinatives de l'intestin de chien. Il constate, chez les animaux ayant reçu une grosse dose de teinture de colchique, une anomalie de la mitose et retrouve de nombreuses cellules bloquées en métaphase. Il publie le résultat de ses recherches, en 1889, dans une revue médicale intitulée «Sicilia Medica». Bien que ses conclusions et découvertes soient extraordinaires et signent une avancée majeure en biologie cellulaire, ses travaux demeurent inconnus jusqu'en 1949 où ils apparaissent dans l'Index Medicus, publication de la Bibliothèque Nationale de Médecine des Etats-Unis qui regroupe depuis 1879, des références bibliographiques du monde entier (70) (1).

III.3.2 Rappels concernant la division cellulaire et la mitose

La division cellulaire a pour but de partager une cellule mère en deux cellules filles rigoureusement identiques génétiquement à la cellule mère : cette division est réalisée par la mitose. Cette dernière va être découpée en quatre phases qui se succèdent : la prophase, la métaphase, l'anaphase et la télophase.

- La prophase (Figure 10) : il s'agit de la première phase dont le déroulement est lent et occupe à peu près la moitié de la durée totale de la mitose. On va alors voir apparaître les chromosomes : la chromatine est composée de fins filaments qui vont s'enchevêtrer les uns dans les autres pour former une structure plus épaisse qui va ensuite se raccourcir et s'épaissir puis se diviser en deux filaments appelés chromatides qui sont attachés l'un à l'autre au niveau du centromère. Des complexes protéiques spéciaux appelés kinétochores, vont permettre l'accrochage entre les chromosomes et les microtubules du fuseau mitotique. Pendant que les chromosomes apparaissent, les centrosomes, constitués des centrioles, se séparent et vont migrer aux deux pôles de la cellule. Ils vont former le fuseau mitotique. Le fuseau mitotique est une structure bipolaire qui s'étend entre les deux centrosomes. Il est constitué de microtubules. Les nucléoles se désagrègent et la membrane nucléaire disparaît.

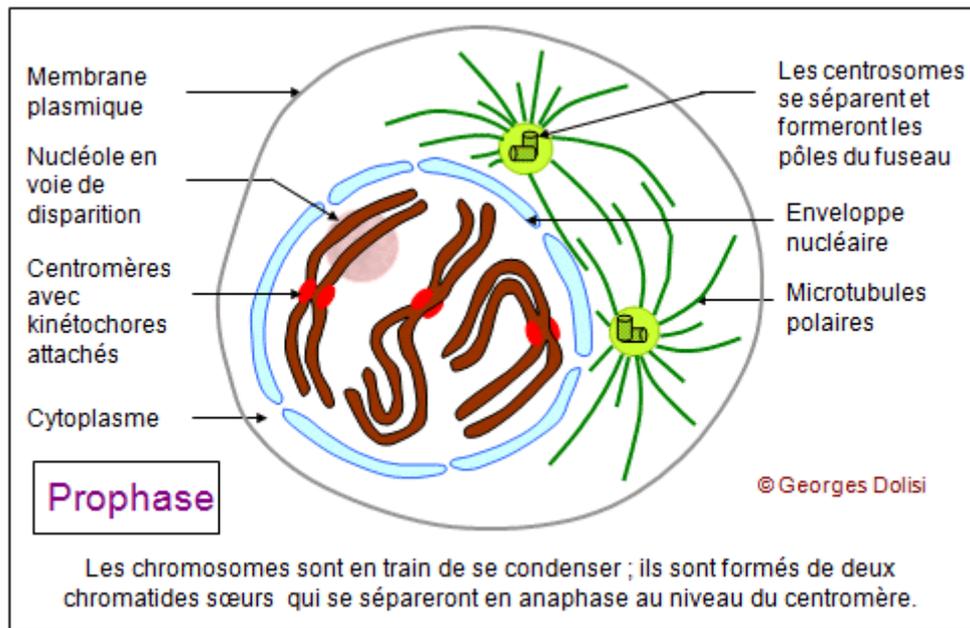


Figure 10 Prophase de la mitose (72)

- La métaphase (Figure 11) : Elle dure entre vingt et quarante minutes. Les chromosomes gagnent le plan équatorial de la cellule : on parle de plaque équatoriale. Ils s'alignent sur un plan situé à mi-chemin des deux centrosomes. Les chromatides sont dirigées vers l'extérieur de la cellule.

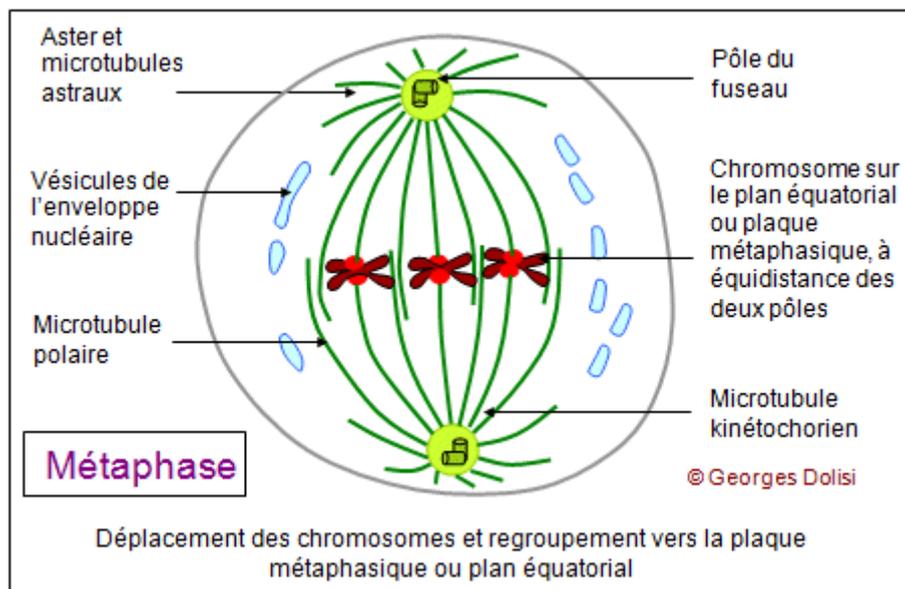


Figure 11 Métaphase de la mitose (73)

- l'anaphase (Figure 12) : Cette phase dure entre cinq et dix minutes. Les chromatides sœurs qui formaient un chromosome se séparent brutalement libérant ainsi chaque chromatide qui commence à migrer vers un pôle opposé de la cellule. La cellule et le fuseau mitotique s'allongent pour permettre la future séparation en deux cellules filles.

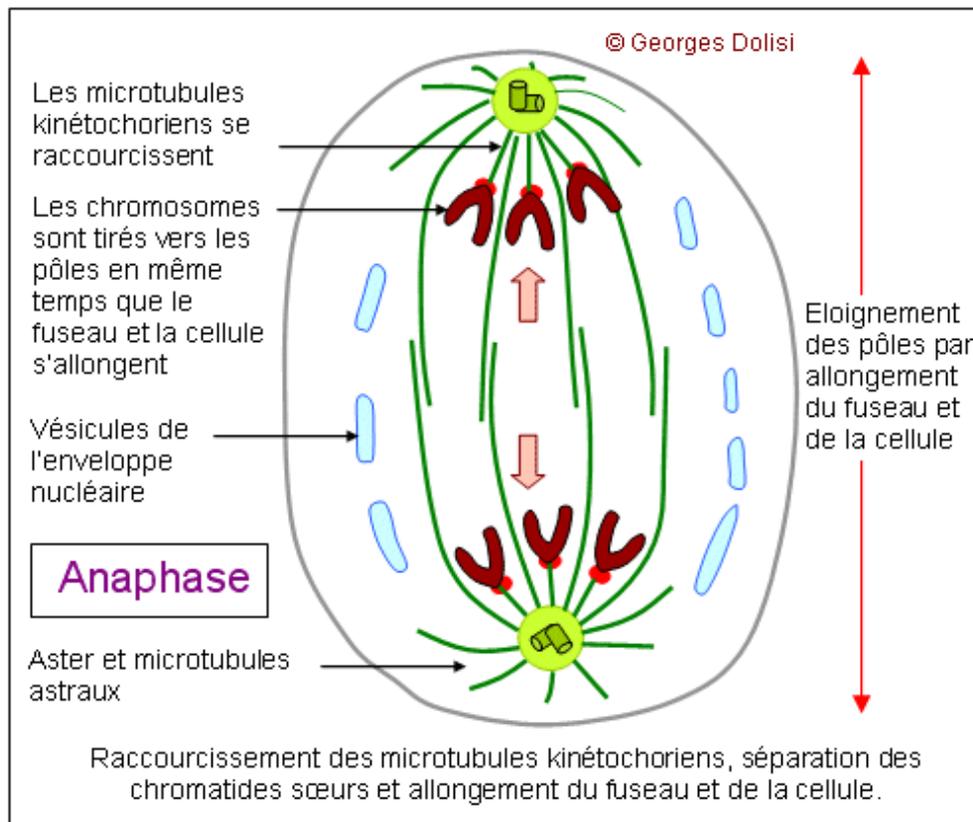


Figure 12 Anaphase de la mitose (74)

- la télophase (Figure 13) : on va avoir la formation de deux noyaux à partir des deux lots de chromosomes qui se sont séparés durant l'anaphase. On va avoir aussi la disparition des chromosomes avec la formation de nucléoles ainsi qu'une reconstruction de la membrane nucléaire et la disparition du fuseau mitotique.

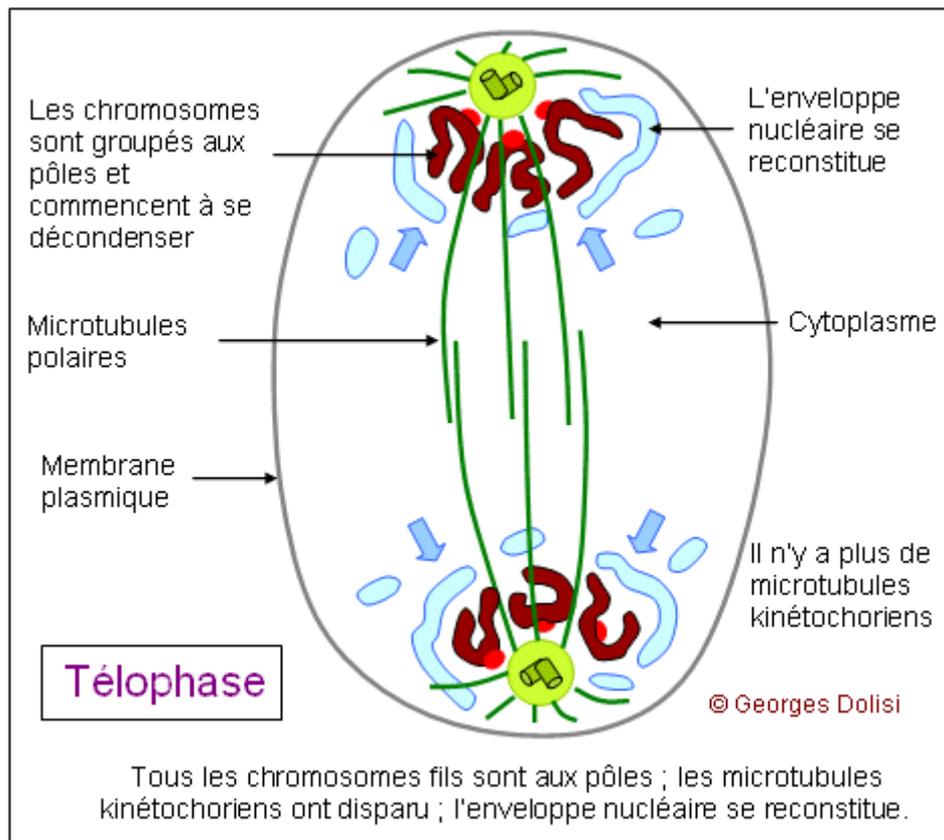


Figure 13 Télophase de la mitose (74)

III.3.3 Mécanisme d'action

III.3.3.1 Fuseau mitotique et microtubules

Les microtubules sont des structures indispensables à la vie cellulaire. Ils participent à des appareils variés et complexes comme le cytosquelette, les cils, les flagelles et le fuseau mitotique (30). Ce sont des petits tubes cylindriques creux de 25 nm de diamètre (Figure 14). Ils rayonnent à l'intérieur de la cellule à partir du centrosome. La paroi du microtubule est composée de 13 protofilaments, disposés parallèlement à l'axe du cylindre et constitué chacun d'hétérodimères de tubulines, mesurant chacun 4 à 5 nm de diamètre et reliés par des liaisons non covalentes. La tubuline est une protéine globulaire dimérique constituée de la tubuline est une protéine globulaire dimérique constituée de 2 sous-unités : l' α -tubuline et la β -tubuline (28). La liaison à une autre tubuline se fait entre les sous-unités α et β ce qui va polariser le microtubule lors de son élongation (45)(27). Elle présente également un site de liaison au GTP, qui peut de manière aléatoire s'hydrolyser en GDP. Les dimères de tubuline portant le GDP étant moins stables que ceux portant le GTP, cela va générer une instabilité dynamique des microtubules, dont les extrémités vont se polymériser et se dépolymériser en permanence (28). Les microtubules vont former le fuseau de division lors de la mitose.

On va parler de microtubules kinétochoriens pour les microtubules qui vont relier chaque chromatide au fuseau mitotique (76).

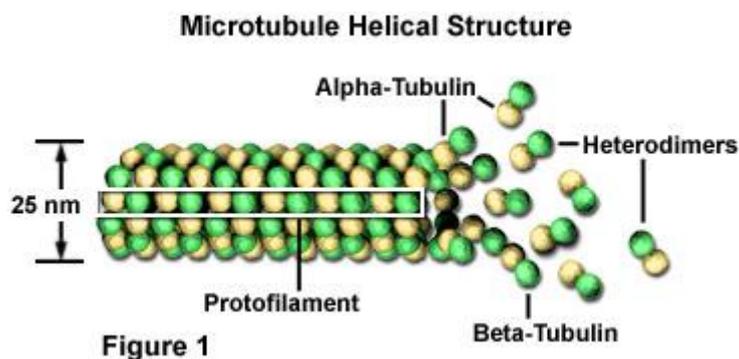


Figure 14 Structure d'un microtubule (78)

III.3.3.2 *Action de la colchicine sur la mitose*

De nombreux composés affectent les microtubules et interfèrent avec la division cellulaire souvent par liaison à la tubuline : c'est notamment le cas de la colchicine. La localisation du site de fixation n'a pas encore été clairement identifiée mais les différents résultats des études montrent qu'il se situe sur la sous-unité β de la tubuline. Contrairement aux autres molécules comme par exemple la vinblastine, la fixation de la colchicine sur la tubuline n'est pas réversible.

Une fois fixée sur la tubuline, la colchicine induit un changement de conformation au niveau de la terminaison carboxyle de la sous unité β au niveau des acides aminés Phe389 et Lys392. Ces acides aminés qui n'étaient pas accessibles à la protéolyse le deviennent. La sous-unité α n'est pas modifiée par la fixation de la colchicine, le complexe tubuline-colchicine peut donc se lier à l'extrémité d'un microtubule (30). Une fois ce complexe fixé, il va empêcher la fixation d'une autre molécule de tubuline car la présence de colchicine sur la β -tubuline engendre un encombrement spatial empêchant tout allongement ultérieur du microtubule (29). La polymérisation du microtubule est donc bloquée.

Lors de la mitose, cela va se traduire par un blocage de la mise en place du fuseau mitotique et les chromatides ne se sépareront pas. La mitose se retrouve bloquée au stade métaphase (78).

III.3.4 **Utilisations actuelles**

Grâce à son action sur la mitose, on a voulu essayer d'utiliser la colchicine comme médicament oncologique car le blocage du fuseau mitotique frappe de préférence les cellules en développement rapide comme les cellules cancéreuses (48). Malheureusement, sa forte toxicité ne permet pas encore une utilisation thérapeutique. Cependant, une équipe de chercheurs de l'Institute For Cancer Therapeutics (ICT), provenant de l'Université de Bradford en Grande Bretagne, travaille sur la mise au point d'un traitement appelé ICT2588. Leurs travaux ont été publiés dans la revue Cancer Research dans les années 2010, mais à ce jour rien de concluant n'a été réalisé depuis (80) (50).

III.4 Utilisation en homéopathie

III.4.1.1 Rappel du principe de l'homéopathie

L'homéopathie est une médecine dite non conventionnelle qui a été mise en place par le Docteur Samuel Hahnemann en 1796. Les substances utilisées peuvent être d'origine animale, végétale ou bien minérale : on va parler de souches. Les souches végétales sont les plus nombreuses : elles se retrouvent sous la forme de macérats ou bien de teintures-mères (extraction de la plante fraîche, parfois sèche ou stabilisée, par de l'éthanol).

Cette thérapeutique consiste à administrer au patient des doses infinitésimales obtenues après dilution de souches et dynamisation. L'homéopathie repose sur trois grands principes qui ont été formulés par Hahnemann :

- Le principe de «**similitude**» ou loi des semblables : une substance pharmacologiquement active provoque chez un sujet sain et sensible un ensemble de symptômes caractéristiques de cette substance. La guérison peut être obtenue par la prescription à dose infinitésimale de la substance dont les symptômes chez l'individu sain sont semblables à ceux du malade. Par exemple : la souche *Apis mellifica* est préparée à base de l'abeille commune entière avec son dard et sa poche à venin. Cette souche sera utilisée pour soulager les œdèmes chauds, rosés, manifestations allergiques liés aux piqûres d'hyménoptères et tout ce qui peut être soulagé par le froid, quelque soit son origine.

- Le principe d'«**infinitésimalité**» : ce principe découle du principe de similitude. Avant d'être administrée au patient, la substance doit être diluée selon une méthode bien précise de dilutions successives : la souche va être diluée dans un volume de liquide et ce plusieurs fois selon la dilution souhaitée. Entre chaque dilution, le mélange doit être agité plusieurs fois : on parle de dynamisation ; elle a pour but de parfaire la dilution.

Il existe plusieurs modes de dilutions :

- Dilutions Centésimales Hahnemaniennes (CH) : la teinture mère est diluée 99 fois dans son volume de liquide dans un flacon et dynamisée. On obtient la première dilution appelée Première Centésimale Hahnemannienne notée 1 CH. On prélève ensuite une partie en volume de cette dilution que l'on introduit dans un nouveau flacon dans lequel on ajoute

99 volumes de solvant. Après dynamisation, on obtient une dilution 2 CH. On continue ainsi de suite jusqu'à obtenir la dilution souhaitée

- Dilutions Décimales Hahnemaniennes (DH) : on va procéder de la même manière que pour les dilutions centésimales sauf que l'on dilue 1 volume de teinture mère dans 9 volumes de solvant. Après dynamisation, on obtient la première Décimale Hahnemanienne notée 1 DH. (82)

Ces deux méthodes de dilution sont utilisées en France par les Laboratoires BOIRON et LEHNING.

- Dilution Korsakovienne : Cette dilution, inventée par le Docteur Russe Korsakov, utilise un flacon unique pour ses dilutions. Après la première dilution notée 1 K, on vide le flacon et on ne garde que le liquide contenu sur les parois avant de remplir à nouveau avec du solvant et de dynamiser pour obtenir la dilution 2K. On procède ainsi de suite jusqu'à la dilution voulue. Cette méthode est autorisée en France depuis 1992 mais n'est pas prise en charge par la Sécurité Sociale (82).

- Le principe de «**globalité**» : l'homéopathie ne va pas chercher à traiter uniquement la maladie mais le patient dans son ensemble. La recherche du remède approprié est effectuée consciencieusement par le médecin. L'observation des symptômes provoqués par une substance administrée chez un individu sain permet d'établir une pathogénésie et à chaque substance correspond une pathogénésie. Elles sont réunies dans des ouvrages appelées Matières Médicales. Le praticien va alors comparer les symptômes de son patient avec les différentes pathogénésies pour choisir la substance la plus appropriée pour le guérir (84).

III.4.1.2 *Indications de souches en gastro-entérologie et posologies*

La souche utilisée porte le nom de la plante *Colchicum autumnale*. La teinture-mère utilisée est issue du bulbe de la plante. La souche existe dans les dilutions : 4, 5, 7, 9, 12, 15, et 30CH en tubes granules ou bien en doses. Selon le principe de similitude, la souche de *Colchicum autumnale* permet de soigner les mêmes symptômes que ceux dûs à l'ingestion de colchicine (85).

Elle est utilisée en gastro-entérologie pour deux indications principales :

- pour les dyspepsies avec une langue recouverte d'un enduit blanchâtre et épais accompagné de brûlures d'estomac, d'un météorisme important, des nausées, des vomissements, avec une sensation de froid.

-pour une entérocolite avec des selles impérieuses et sanguinolentes contenant du mucus.

On utilise aussi cette souche pour soulager les personnes souffrant de nausées et vomissements à cause de l'odeur des aliments liés à une chimiothérapie.

Pour les troubles digestifs, on conseille la prise de *Colchicum autumnale* en 7 ou 9 CH avec une prise de 5 granules à renouveler deux à trois fois par jour.

Pour les vomissements chimio-induits, on conseille une prise de cinq granules en 15 CH à la demande (86).

III.4.1.3 **Indications des souches en obstétrique et posologies**

La souche est aussi utilisée en obstétrique pour soulager les nausées et vomissements répétitifs de la grossesse liés à une hyperesthésie de l'odorat. On conseille une prise de cinq granules de 7 ou 9 CH 2 à 3 fois par jour (86).

La souche *Colchicum autumnale* n'est pas indiquée dans le traitement de la crise de goutte. On préférera la phytothérapie ou l'allopathie.

IV. Mise en garde et limites d'utilisation : Rôle du pharmacien d'officine

IV.1 Aspect toxicologique de la colchicine

IV.1.1 Généralités

L'intoxication à la colchicine est rare mais potentiellement très grave car elle provoque une atteinte multiviscérale avec une défaillance au niveau cardiaque, respiratoire, hématologique et neurologique.

Il existe une corrélation entre la Dose Supposée Ingérée (DSI) et les pronostics de décès. Les doses utilisées en thérapeutiques sont de l'ordre de 1 à 2 mg par jour. Dans les intoxications volontaires ou non, elles sont beaucoup plus élevées et mettent souvent en jeu le pronostic vital de la personne intoxiquée :

- Quand la DSI est inférieure à 0,5 mg/kg, on ne constate pas de cas de décès
- Quand la DSI est comprise entre 0,5 et 0,8 mg/kg, il a été constaté 10% de décès
- Quand la DSI est supérieure à 0,8 mg/kg, le décès a été constaté à chaque fois sauf dans les cas d'une prise en charge très précoce (34).

Les autres facteurs de pronostics usuels sont l'élévation du taux de leucocytes, la baisse du taux de prothrombine et des facteurs de la coagulation et l'apparition d'une défaillance respiratoire ou d'un choc cardiogénique avant la 72^{ème} heure.

IV.1.2 Médicament à marge thérapeutique étroite

Pour certains médicaments, des différences de dose ou de concentrations relativement légères peuvent entraîner des échecs thérapeutiques et/ou des effets indésirables graves.

Ces médicaments sont appelés médicaments à marge thérapeutique étroite, c'est-à-dire que la différence entre la dose toxique et la dose thérapeutique est faible. Parmi ceux-ci, la plupart nécessite un suivi de la concentration sanguine afin de contrôler et d'individualiser le traitement du patient. La colchicine est un médicament rentrant dans cette catégorie : les doses utilisées en thérapeutiques sont de quelques milligrammes par jour mais le seuil de toxicité adulte est de 0,15 mg/kg (34).

IV.1.3 Mécanisme toxicologique

IV.1.3.1 Physiopathologie

La colchicine a une distribution intracellulaire : elle agit par deux mécanismes différents :

Elle va se lier aux sous-unités protéiques des microtubules surtout au niveau myocardique dont elle va empêcher la polymérisation. Cela va alors inhiber fortement la fonction contractile du myocarde : on parle d'effet inotrope négatif.

De plus, elle agit comme un poison du fuseau par liaison à la tubuline ce qui permet un blocage en métaphase. Elle a une importante activité anti-mitotique et de nombreuses recherches sont en cours pour une valorisation comme molécule anti-cancéreuse. En effet, la colchicine a une toxicité rapide sur les cellules à développement rapide, notamment au niveau de l'épithélium intestinal, des cellules du follicule pileux ou encore de la moelle hématopoïétique (34).

IV.1.3.2 Toxicocinétique

IV.1.3.2.1 Généralités

Il faut tout d'abord distinguer la toxicité liée au surdosage chronique de celle observée dans un contexte d'intoxication aiguë, volontaire ou accidentelle.

IV.1.3.2.1.1 Toxicité de la colchicine en thérapeutique

Il existe plusieurs spécialités en médecine humaine contenant de la colchicine.

On va retrouver cette toxicité lors de l'administration plus ou moins prolongée (de quelques jours à plusieurs mois voire années) par prescription médicale. L'effet indésirable le plus courant est la diarrhée qui doit absolument faire réagir les professionnels de santé en charge du patient.

On peut distinguer deux types de toxicités différentes :

- Une toxicité subaiguë : souvent due à un traitement chronique ou bien à une dose trop forte prescrite chez un patient insuffisant rénal par exemple. Le tableau clinique peut rapidement évoluer en détresse respiratoire avec des troubles neurologiques importants.

- Une toxicité aigüe : souvent due à une prise ponctuelle de forte dose du médicament souvent dans un but suicidaire. Ces cas sont à prendre en charge très rapidement car le tableau clinique avance très rapidement et le pronostic vital souvent engagé.

IV.1.3.2.1.2 *Toxicité de la forme végétale*

La toxicité de la forme végétale n'est pas facile à apprécier. Il faudra retenir ici que toute la plante est toxique, qu'elle soit fraîche ou sèche, mais qu'on retrouve surtout beaucoup d'alcaloïdes dans les graines et les fleurs de la plante.

IV.1.3.2.1.3 *Etat des lieux au niveau des Centre Anti -Poisons de France*

La colchicine était présente dans 1329 expositions suivies par les centres antipoison français de janvier 2000 à juin 2011, alors que dans le même temps, 821818 expositions à un médicament étaient rapportées. Près de 57% de ces expositions étaient symptomatiques contre 35% pour l'ensemble des cas d'intoxication médicamenteuse. Les proportions de cas graves et de décès étaient respectivement de 4,8 et 2,9% contre 0,28% de décès pour les intoxications tous médicaments confondus. Le Colchimax® était plus souvent impliqué dans les expositions (65,2%) que la Colchicine Opocalcium® (19,6%) (87).

IV.1.3.2.2 Tableau clinique de l'intoxication

- **En fonction des différentes phases**

On peut observer trois phases successives lors de l'intoxication à la colchicine.

- Première phase :

On voit apparaître les premiers symptômes dans les 24 premières heures suivant l'ingestion de colchicine :

Les premiers signes sont les troubles gastro-intestinaux comprenant les vomissements, les diarrhées cholériformes, des douleurs abdominales à type de crampes notamment. Ils apparaissent entre la 6^{ème} et la 12^{ème} heure.

Les vomissements sont tout d'abord alimentaires puis finissent par devenir bilieux et peuvent contenir du sang. Ils participent souvent à l'élimination du toxique.

Les douleurs abdominales sont diffuses à type de crampes et de brûlures qui sont exacerbées à la palpation de l'abdomen.

Les diarrhées sont le signe majeur de l'intoxication. Elles sont, dans un premier temps, aqueuses et abondantes puis deviennent rapidement hémorragiques (32).

On va ensuite assister à l'apparition de nombreux troubles électrolytiques : l'hypovolémie est le résultat de la déshydratation engendrée par les pertes liquidiennes au niveau digestif (diarrhées et vomissements abondants). Cela consiste en une baisse importante de la masse sanguine de l'organisme. Elle entraîne une diminution du volume veineux donc de la pression systémique moyenne, ce qui va réduire le retour veineux vers le cœur. Cette baisse va entraîner une diminution de la pré-charge des ventricules et de leur volume d'éjection systolique donc du débit cardiaque. Comme le débit cardiaque est diminué, le transport en oxygène par les artères est réduit et les organes vitaux sont moins bien perfusés entraînant donc une baisse de pression artérielle (88).

On peut également observer des signes de déshydratation intra- et extra-cellulaire plus fréquent lorsque la prise en charge se fait tardivement.

On observe également une augmentation du nombre de globules blancs appelés hyperleucocytose. Ici on parle d'hyperleucocytose au dessus de 15 000 globules blancs/mm³. Il s'agit de la première manifestation hématologique.

Cette phase évolue sur 24 à 72 heures et peut être accompagnée d'une altération de l'état général. Pour les cas les plus bénins, l'évolution est le plus souvent favorable mais il est possible d'évoluer vers une atteinte multiviscérale.

- Deuxième phase

C'est lors de cette phase que l'on voit apparaître les atteintes multiviscérales qui peuvent conduire jusqu'au décès du patient.

De nombreux troubles métaboliques apparaissent lors de cette phase : le plus fréquemment rencontré lors de cette deuxième phase est l'acidose métabolique. Cette dernière est due aux pertes intestinales d'ion bicarbonates HCO₃⁻ par les diarrhées importantes. On va alors

observer une augmentation de l'acidité du sang par perte du tampon créé par les ions bicarbonates HCO_3^- (89).

On voit apparaître différents troubles hydro-électrolytiques tels que l'hyponatrémie à laquelle s'associent une perte de poids par rétention hydrique avec hypernatrurèse, l'hypocalcémie, l'hypophosphatémie et l'hypomagnésémie.

L'intoxication à la colchicine va entraîner des manifestations cardiaques et notamment un collapsus cardiovasculaire, c'est-à-dire une chute brutale de la pression artérielle systolique en dessous de 80 mm Hg (91) (92).

L'atteinte respiratoire est aussi un signe de gravité et constitue un élément de pronostic défavorable. On va voir apparaître les signes d'une insuffisance respiratoire : polypnée, accompagnée de râles crépitants et d'une hypoxie sévère. L'atteinte pulmonaire est liée à trois causes : le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) en raison d'un œdème lésionnel résultant de la toxicité directe de la molécule, l'œdème aigu pulmonaire cardiogénique et la pneumopathie infectieuse retrouvée chez le patient leucopénique (92).

L'intoxication à la colchicine donne lieu à des manifestations neurologiques importantes et à prendre au sérieux. On observe tout d'abord des manifestations périphériques à type de polynévrite avec une prédominance aux membres inférieurs qui sont amyotrophiantes et parfois asymétriques. Les manifestations centrales consistent en des crises convulsives qui peuvent parfois être généralisées et pouvant conduire à un état de mal convulsif. On peut d'ailleurs retrouver des crises convulsives chez le patient jusqu'à trois mois après son intoxication.

L'état de conscience du patient est longtemps conservé si l'intoxication est uniquement due à la colchicine et non pas à des intoxications multiples, mais il n'est pas rare de retrouver chez le patient un état confusionnel, agité ou bien même un coma pouvant être dû à de multiples causes comme la déshydratation extrême par exemple (20).

On retrouve de nombreuses anomalies hématologiques : la première manifestation est une leucopénie profonde qui met en danger le patient face aux différentes infections. On va voir en parallèle se développer une thrombopénie.

L'intoxication ne va pas épargner le foie et les cellules hépatiques : on va observer une hépatomégalie ainsi qu'une élévation des enzymes du foie. L'élévation des valeurs de la phosphatase alcaline et de l'aspartate amino-transférase (ASAT) est souvent transitoire et les taux reviennent à la normale si le patient récupère de l'intoxication. D'autres enzymes peuvent aussi avoir des taux élevés comme la Lactase Déshydrogénase (LDH) par exemple.

Il est possible qu'apparaisse assez précocement une myopathie se traduisant par d'intenses myalgies spontanées localisées ou généralisées. Elles sont associées à une diminution de la force musculaire ce qui peut contribuer à la dépression respiratoire. On rencontre aussi des crampes et des myoclonies.

Une rhabdomyolyse va apparaître se traduisant par une augmentation parfois très impressionnante des enzymes musculaires comme les Créatine Phosphokinases (CPK), LDH et ASAT.

Les complications rénales sont fréquentes et associées à une protéinurie et une hématurie. Cela va aboutir à une insuffisance rénale qui est souvent multifactorielle.

On va voir apparaître au 3 ou 4^{ème} jour une aplasie médullaire qui sera de courte durée (environ 2 à 6 jours). L'HAS définit l'aplasie médullaire par « une insuffisance quantitative de la production médullaire avec moelle osseuse hypocellulaire, en relation avec une réduction du nombre de cellules souches hématopoïétiques primitives. Les trois lignées myéloïdes érythrocytaires, granulocytaires, plaquettaires sont touchées et la traduction sur l'hémogramme est une pancytopenie» (93).

Pendant cette période, les phénomènes infectieux sont très fréquents car ils sont liés à la disparition des polynucléaires, à l'inhibition du système réticulo-endothéliale et à la sensibilité de la muqueuse digestive.

De plus, la majorité des patients sont fébriles pendant cette seconde phase et tout type d'infections peut être observé, la plupart étant d'origine endogène. Les germes les plus souvent en cause sont des entérobactéries, des staphylocoques, des *Pseudomonas* (32).

- Troisième phase

Cette phase a lieu uniquement lorsque l'évolution du patient est favorable

Le patient va présenter une hyperleucocytose réactionnelle. Il s'agit du premier signe d'amélioration. Elle est d'apparition brutale et résulte de la reprise d'activité de la moelle osseuse.

Un autre signe de cette troisième phase consiste en l'apparition d'une alopecie transitoire. Cette alopecie est liée à une complication tardive de l'intoxication : en effet, la colchicine va inhiber l'activité mitotique des follicules pileux. Le cuir chevelu est principalement touché mais on peut aussi voir l'alopecie gagner les aisselles, les organes génitaux, le corps et les extrémités. Cette alopecie est transitoire et évolue favorablement sur les mois suivants (32).

- En fonction des DSI

La symptomatologie et la gravité de l'intoxication sont dose dépendantes.

- DSI inférieure à 0,5 mg/kg

On voit apparaître en premier lieux des signes digestifs : vomissements, diarrhées le plus souvent sanglantes, des douleurs abdominales ainsi qu'une déshydratation extra-cellulaire et une diminution des facteurs de coagulation.

Le plus souvent l'évolution du patient est favorable et se fait en 4 à 5 jours.

Il faut noter que lors de l'intoxication au Colchimax[®], les diarrhées et douleurs abdominales peuvent tout à fait passer inaperçues : en effet la spécialité Colchimax[®] est composée de méthylsulfate de tiémonium qui est un antispasmodique mixte, et de poudre d'opium destinés à limiter l'apparition de phénomènes diarrhéiques. Ils peuvent donc masquer les tout premiers symptômes de l'intoxication entraînant donc une prise en charge retardée.

- DSI comprise entre 0,5 et 0,8 mg/kg

On voit apparaître en plus une aplasie médullaire à partir du 3 ou 4^{ème} jour de courte durée ; en moyenne de 2 à 6 jours. On note aussi une hyponatrémie avec oligurie et hypernatrurie qui traduit une atteinte rénale. L'apparition simultanée d'une polynévrite traduit la neurotoxicité de la colchicine.

A la fin de l'aplasie médullaire, on voit apparaître une alopecie complète mais réversible. On peut noter que la baisse précoce des facteurs de la coagulation, notamment le facteur V avec une valeur inférieure à 20%, constitue un pronostic défavorable. La mortalité est de l'ordre de 10%.

- DSI supérieure à 0,8 mg/kg

Les symptômes sont les mêmes que les deux autres points traités mais on voit apparaître en plus un collapsus. Il faudra également surveiller que la correction de l'hypovolémie ne masque pas une défaillance cardiaque précoce. Les probabilités de décès sont alors de 100% et ont lieu dans les 72 heures (17).

| DSI | Tableau Clinique | Mortalité |
|--|---|--|
| DSI < 0,5 mg/kg | Troubles digestifs (diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, diminution des facteurs de coagulation, déshydratation extracellulaire | 0% Evolution favorable en 4 à 5 jours |
| 0,5 mg/kg < DSI < 0,8 mg/kg | Idem + Aplasie médullaire au 3 ou 4ème jour + hyponatrémie + Alopecie transitoire | 10% |
| DSI > 0,8 mg/kg | Idem + Collapsus + insuffisance circulatoire | 100% Décès dans les 72h |

Tableau I : Relation entre la Dose Supposée Ingerée, les symptômes cliniques et la probabilité de décès

IV.1.4 Prise en charge et conduite à tenir

IV.1.4.1 *Diagnostic positif*

Le diagnostic repose sur un dosage urinaire et plasmatique de la colchicine. Le dosage plasmatique se fait par méthode radio-immunologique. Les valeurs normales, comprises entre 0,25 et 2,5 ng/mL, correspondent à la zone thérapeutique. Une valeur supérieure à 3 ng/mL correspond à la zone toxique. Le dosage urinaire se fait par méthode fluorométrique et est exprimée en ng/mL. Ces dosages sont longs et difficiles et réservés à certains laboratoires spécialisés. Ils ne seront pas réalisés dans l'urgence mais plutôt pour les besoins d'une enquête post intoxication (27).

IV.1.4.2 *Evacuation*

Elle est réalisée principalement par décontamination digestive en évacuant le maximum de toxique resté dans la lumière digestive. Cette méthode est indiquée en ayant au préalable vérifié que le patient possède un état de conscience normal ou bien que les voies aériennes du patient par intubation trachéale sont bien dégagées pour éviter le risque d'inhalation. Lors de l'intoxication à la colchicine, il est préconisé d'utiliser le lavage gastrique et le charbon activé (97).

IV.1.4.2.1 Lavage gastrique

Il est utilisé en systématique et le plus souvent avant la 6^{ème} heure, l'idéal étant avant la 1^{ère} heure d'intoxication. Une sonde gastrique de gros calibre lubrifiée avec de l'eau est placée par la bouche du patient dans son estomac sous contrôle radiologique puis le lavage est réalisé en instillant 1 litre de NaCl (Chlorure de Sodium) à 0,9% qui va ensuite permettre de siphonner le contenu de l'estomac. Cette manœuvre est répétée plusieurs fois avec minimum 6 litres de solution jusqu'à obtention d'un liquide gastrique propre (98).

IV.1.4.2.2 Charbon activé

Le charbon activé est une poudre noire insoluble qui est obtenue par pyrolyse de matières végétales riches en carbone. Elle va être ensuite traitée à haute température pour augmenter sa capacité d'absorption. Il s'utilise en suspension dans l'eau. Le charbon va permettre de résorber la quantité de toxique contenue dans l'estomac. Il est utilisé de préférence de façon précoce en raison de l'absorption digestive rapide de la colchicine. Il sera utilisé uniquement dans les cas où le patient ne présente pas de vomissements (99).

IV.1.4.3 *Traitement symptomatique*

Il ne faut pas oublier que pendant toute la période de prise en charge, la surveillance doit être constante et quotidienne, avec surveillance de la Numération Formule Sanguine (NFS), Ionogramme sanguin, urinaire et taux de prothrombine.

Le traitement est symptomatique et se fait en réanimation médicale. Elle repose sur la correction du choc, des troubles hématologiques et des troubles de la coagulation. Il faut en plus prévenir toutes formes d'infections pouvant survenir si le patient présente une leucopénie.

IV.1.4.3.1 Des troubles digestifs

La correction des troubles nécessite la mise au repos du tube digestif. L'alimentation se fait donc par voie parentérale. Les diarrhées seront respectées en veillant à apporter une hydratation adaptée pour corriger les troubles électrolytiques, car elles contribuent à éliminer le toxique. Les douleurs abdominales peuvent être traitées par des analgésiques, des antispasmodiques voir des opiacés.

IV.1.4.3.2 De la défaillance cardio-circulatoire

La prise en charge va alors dépendre de la pression veineuse centrale (PVC):

- si la PVC est basse, c'est-à-dire inférieure à 5 cm H₂O, on va effectuer une compensation des pertes hydroélectrolytiques et procéder à un remplissage vasculaire.
- si la PVC est élevée, c'est-à-dire supérieure à 10 cm H₂O, on utilisera les catécholamines comme la Dobutamine ou la Dopamine.

IV.1.4.3.3 De la défaillance respiratoire

L'apparition d'une détresse respiratoire avec hypoxémie nécessite une ventilation assistée. La prise en charge de l'œdème aigu du poumon (OAP) se fait par oxygénothérapie.

IV.1.4.3.4 Des troubles hydro électrolytiques

Il s'agit d'une des premières étapes de la prise en charge : il faut compenser la perte d'eau et d'électrolytes liés aux manifestations digestives. Elle s'effectue avec du sérum glucosé enrichi en électrolytes (sodium, potassium, calcium, magnésium, phosphore..), utilisé en alternance avec du bicarbonate et des solutés macromoléculaires pour corriger l'hypovolémie.

IV.1.4.3.5 Des problèmes infectieux

Le patient va recevoir une antibiothérapie préventive et curative. La situation va ensuite être surveillée et réévaluée tous les jours à l'aide de prélèvements bactériologiques. Une transfusion de globules blancs peut aussi être envisagée si jamais l'infection s'avère résistante aux antibiotiques. Il est aussi possible d'administrer du facteur de croissance granulocytaire (Granulocyte-Colony Stimulating Factor ou G-CSF) : il va permettre de réduire l'intensité et la durée de la pancytopenie (96) (20).

IV.1.4.3.6 Des syndromes hémorragiques

Les hémorragies surviennent le plus souvent lorsque le taux de plaquette est inférieur à 20 000/mm³. La correction des hémorragies se fait par transfusions de concentrés globulaires et de plaquettes (86).

IV.1.4.3.7 De la CIVD

Le traitement de la Coagulation Intravasculaire Disséminée se fait par transfusion de sang, plasma ou de concentrés plaquettaires. Une surveillance du taux de prothrombine et du fibrinogène sera aussi envisagée.

IV.1.4.4 **Traitement spécifique**

Jusqu'à récemment, il n'existait pas d'antidote spécifique à l'intoxication à la colchicine. En 1980, la réversibilité de la liaison intracellulaire de la colchicine aux microtubules a été mise en évidence *in vitro*. Le traitement spécifique par immunothérapie est basé sur l'administration intravasculaire de fragments Fab extracellulaire d'anticorps spécifiques anti colchicine. L'intérêt de cette technique est de faire régresser les manifestations toxiques de la colchicine : en effet, les anticorps se sont révélés capables de restaurer l'activité *in vitro* de la tubuline préalablement inhibée par la colchicine. Malheureusement, cette technique reste pour le moment à l'état expérimental, même si son utilisation a été démontrée chez l'animal : en 1989, une immunisation active a ainsi été obtenue chez les lapins. Ces derniers sont alors protégés contre une dose létale de colchicine. L'effet protecteur s'accompagne d'une séquestration de la colchicine dans le milieu extra-cellulaire. Cet antidote a été utilisé une fois lors d'une intoxication volontaire chez une femme ayant ingérée une dose de 1 mg/kg et présentant des défaillances multiviscérales, et dont l'évolution a été favorable.

Un partenariat entre l'Assistance Publique/Hôpitaux de Paris et les laboratoires SERB a été mis en place dans le but de développer la recherche sur ses fragments Fab. Le 17 décembre 2010, le parlement européen a désigné le médicament « Fragments d'anticorps polyclonaux anti colchicine d'origine ovine » comme médicament orphelin au titre du règlement (CE) n°141/2000 pour l'indication « traitement de l'intoxication par la colchicine ». Ce médicament est donc inscrit au registre communautaire des médicaments orphelins sous le numéro EU/310/825 (100) (28).

IV.1.4.5 *Facteurs de pronostics*

Comme nous l'avons déjà présenté, il existe plusieurs facteurs de mauvais pronostic quant à l'état du patient :

- une DSI supérieure à 0,8 mg/kg
- une baisse précoce des facteurs de la coagulation et notamment du facteur V en dessous de 20%
- une insuffisance circulatoire précoce et aiguë malgré une correction des troubles hydro-électrolytiques, un remplissage et une utilisation des catécholamines
- une hyperleucocytose précoce, c'est-à-dire dans les 48 premières heures, supérieure à 18 000/mm³ (33) (95)

IV.2 Précautions d'emploi

La colchicine est un médicament qui va être métabolisé par le foie puis éliminé par excrétion biliaire pour la majeure partie ainsi que par voie rénale pour les 15 à 30 % restant. Il est important de vérifier avant toute instauration de traitement que le patient ne présente pas une atteinte de ces différentes voies d'élimination. En effet, le métabolite pourrait alors s'accumuler dans l'organisme du patient et provoquer des manifestations toxiques plus ou moins importantes.

Avant de commencer un traitement, il est important dans un premier temps de vérifier la clairance de la créatinine. Cela représente le volume de plasma complètement épuré de créatinine par le rein, par rapport au temps. Cela permet d'explorer le débit de filtration glomérulaire et plus globalement l'état de la fonction rénale. Les valeurs normales sont comprises entre 80 et 120 mL/min (102). Une valeur inférieure à 60 mL/min témoigne d'une insuffisance rénale.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, une adaptation posologique devra être mise en place. L'ANSM rappelle dans son communiqué datant de septembre 2011 que la colchicine est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, c'est-à-dire les patients ayant une clairance de créatinine inférieure à 30 mL/min, ainsi que pour les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (103).

De plus, en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, il est recommandé, au cours du premier mois de traitement d'effectuer une NFS ainsi qu'une numération des plaquettes pour prévenir le risque de toxicité médullaire et tissulaire.

Enfin, les premiers signes de surdosage qui sont la diarrhée, les nausées et les vomissements, doivent faire l'objet de la plus haute attention et doivent entraîner une consultation en cas d'apparition.

L'utilisation chez la personne âgée doit se faire avec la plus grande attention car il existe une possible altération des fonctions rénales et hépatiques. Les doses habituelles doivent être divisées par deux (104).

Des mises en gardes spéciales existent pour les autres molécules composant les spécialités à base de colchicine. En effet, la spécialité COLCHIMAX® contient à la fois du méthylsulfate de tiémonium et de la poudre d'opium.

Le méthylsulfate de tiémonium est un antispasmodique à la fois musculotrope et anticholinergique. Il sera donc à utiliser avec prudence dans les cas :

- d'hypertrophie prostatique
- d'insuffisance rénale ou hépatique
- d'insuffisance coronarienne, de troubles du rythme
- d'hyperthyroïdie
- de bronchite chronique, en raison de l'accroissement de la viscosité des sécrétions bronchiques
- d'iléus paralytique, d'atonie intestinale chez le sujet âgé ou de mégacôlon toxique

La poudre d'opium peut engendrer une dépendance physique et psychique en usage prolongé et à fortes doses (105).

D'autres mises en garde existent par rapport aux excipients utilisés dans les deux spécialités existantes sur le marché et contenant de la colchicine : COLCHIMAX® et COLCHICINE OPOCALCIUM® 1 mg. Les deux médicaments contiennent du glucose et du lactose. L'utilisation de ces deux spécialités sera alors déconseillée chez les patients présentant :

- une intolérance au galactose
- un déficit en lactase de Lapp
- un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares) (105)

IV.3 Effets indésirables de la colchicine

La colchicine étant une molécule douée d'effet thérapeutique, elle va donc présenter des effets secondaires qui peuvent survenir après la prise du médicament. Lorsqu'ils seront néfastes pour le patient, on va parler d'effets indésirables. Ils sont classés généralement par organe et par fréquence et sont inscrits sur la notice du médicament concerné. Les effets indésirables dépendent de la dose employée mais aussi de la biodisponibilité qui est variable d'un sujet à l'autre.

Les fréquences sont définies en :

- **très fréquent** : c'est-à-dire un effet indésirable retrouvé chez plus de 1 patient sur 10 traité par colchicine
- **fréquent** : l'effet indésirable est retrouvé chez 1 à 10 patients sur 100
- **peu fréquent** : l'effet indésirable est retrouvé chez 1 à 10 patients sur 1000
- **rare** : l'effet indésirable est retrouvé chez 1 à 10 patients sur 10 000
- **très rare** : l'effet indésirable est retrouvé chez moins de 1 patient sur 10 000

Les effets fréquents et très fréquents ont été généralement décrits dans les essais cliniques. Les effets indésirables rares et très rares sont généralement issus des notifications spontanées après commercialisation du médicament.

Les effets indésirables liés à la prise de colchicine sont les suivantes :

- affections de la sphère gastro-intestinale : les troubles gastro-intestinaux à type de diarrhées, nausées, vomissements sont des effets indésirables fréquents. Ces troubles sont dose-dépendants et réversibles à l'arrêt du traitement ou à la diminution de posologie. Ils sont à surveiller de très près car ils sont aussi les premiers signes d'un surdosage en colchicine. Leur apparition doit impérativement entraîner une diminution de posologie ou un arrêt de traitement. Le médecin prescripteur doit aussi en être prévenu. Il convient également de ne pas traiter les traiter de manière symptomatique puisqu'ils peuvent témoigner d'un surdosage.

- affections musculo-squelettiques et systémiques : des troubles neuromyopathiques sont des effets indésirables peu fréquents. Ces troubles vont toucher les membres inférieurs dans la plupart des cas et de façon asymétrique. Ils vont aussi engendrer des troubles de la sensibilité. Ils sont réversibles à l'arrêt du traitement. Les manifestations centrales peuvent aller jusqu'à des crises convulsives. De très rares cas de rhabdomyolyse ont été rapportés. L'insuffisance rénale est un facteur de risque majeur de l'apparition de ces effets.

- affections hématologique et du système lymphatique : des cas peu fréquents de leucopénie, neutropénie et de thrombopénie ont été rapportés. Ces troubles peuvent être surveillés en réalisant une NFS ainsi qu'une numération plaquettaire en particulier chez les personnes présentant une insuffisance rénale ou hépatique (104). Ces effets traduisent l'effet anti-mitotique de la colchicine sur la moelle osseuse. Ils apparaissent le plus souvent dans les premiers jours de traitement (32). De très rares cas de pancytopenies par toxicité médullaire ont été rapportés chez des patients à risque de surdosage en colchicine et/ou chez des patients ayant un traitement susceptible d'entraîner une toxicité médullaire (médicaments cytotoxiques, anti-rétroviraux) (104).

- affections de la peau et du tissu sous-cutané : de rares effets cutanés sous forme d'urticaires et d'éruptions morbilliformes ont été rapportés.

- affections des organes de la reproduction et du sein : des effets indésirables exceptionnels sous forme d'azoospermie peuvent apparaître au cours du traitement par colchicine. Cette absence de spermatozoïdes est réversible à l'arrêt du traitement et cela n'impose pas forcément un arrêt de traitement sauf en cas de désir d'enfant de la part du couple (106).

D'autres effets indésirables existent pour la spécialité COLCHIMAX® et sont liés au méthylsulfate de tiémonium :

- sécheresse buccale
- épaissement des sécrétions bronchiques
- diminution de la sécrétion lacrymale
- troubles de l'accommodation
- tachycardies, palpitations
- constipation et rétention urinaire
- excitabilité et irritabilité
- confusion mentale chez les personnes âgées (105)

IV.4 Contre-indications de la colchicine

Il existe plusieurs contre-indications à un traitement par colchicine. Elles peuvent être liées à l'état du patient ou bien à la prise d'autres médicaments.

- Liées à l'état du patient

- **Une insuffisance rénale sévère** avec une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min. En effet, une partie de la colchicine est éliminée par voie rénale et une défaillance de la fonction rénale entraînerait une mauvaise élimination de la colchicine avec accumulation du produit dans l'organisme et un surdosage important (107).

- **Une insuffisance hépatique sévère** : la colchicine est métabolisée par voie hépatique. Si le foie ne fonctionne plus correctement, il va y avoir accumulation du produit et risque de surdosage pouvant entraîner rapidement une intoxication du patient du fait de la faible marge thérapeutique de la colchicine.

- Liées à la prise d'autres médicaments

- Association avec un **macrolide** : télithromycine, clarithromycine, dirithromycine, érythromycine, josamycine, midécamycine, roxithromycine (103).

- Association avec la **pristinamycine**, antibiotique appartenant à la famille des synergistines et utilisée dans la prise en charge des bronchites sur-infectées, des infections cutanées, des pneumopathies aiguës et des sinusites. Cette molécule existe sous trois spécialités : PYOSTACINE® 250 mg, PYOSTACINE® 500mg et PRISTAM® 500 mg.

Ces antibiotiques sont des inhibiteurs du cytochrome 3A4 responsable de la métabolisation de la colchicine. On va assister à une diminution du métabolisme de la colchicine et donc une augmentation de sa concentration plasmatique engendrant alors des effets toxiques pouvant aboutir jusqu'au décès (103).

D'autres contre-indications sont liées au méthylsulfate de tiémonium, antispasmodique anticholinergique, retrouvé dans la spécialité COLCHIMAX® :

- risque de glaucome par fermeture d'angle

- risque de rétention urinaire liée à des troubles uréthro –prostatiques

- allaitement : le méthylsulfate de tiémonium passe dans le lait et est susceptible d'engendrer des effets atropiniques chez l'enfant aux doses thérapeutiques (105).

IV.5 Interactions médicamenteuses avec la colchicine

Il existe plusieurs catégories d'interactions médicamenteuses avec un traitement à base de colchicine :

- celles qui sont contre-indiquées et qui ont été traitées dans le paragraphe précédent,
- celles qui sont déconseillées,
- celles qui nécessitent des précautions d'emploi.

- Interactions médicamenteuses déconseillées

- **La Ciclosporine** : ce polypeptide cyclique immunomodulateur est aussi un inhibiteur de la glycoprotéine P (P-gp). Cette glycoprotéine est un transporteur transmembranaire fonctionnant comme une pompe d'efflux dépendant de l'ATP. Elle va être responsable de l'expulsion hors de la cellule de nombreuses molécules notamment au niveau rénal et hépatique. L'expression de cette glycoprotéine va être diminuée en présence de ciclosporine et la colchicine ne pourra plus être éliminée de la cellule et s'accumulera en provoquant un surdosage (108). La ciclosporine est aussi un inhibiteur du cytochrome 3A4 entraînant aussi une diminution de son métabolisme (109). De plus, il existe un risque d'addition des effets indésirables neuromusculaires avec l'utilisation concomitante de ciclosporine (105).

- **le Vérapamil** : cet inhibiteur calcique est à la fois un inhibiteur de la glycoprotéine P ainsi qu'un inhibiteur du cytochrome 3A4 (109). Le risque majeur est une majoration des effets indésirables de la colchicine par augmentation de sa concentration plasmatique dans l'organisme (105).

- **les inhibiteurs de protéases boostés par le Ritonavir** : Atazanavir, Lopinavir
Cette famille regroupe des molécules qui peuvent être soit inhibiteur du cytochrome 3A4 comme le Lopinavir, soit inhibiteur de la glycoprotéine P ou bien même pour certaines les deux à la fois comme pour l'Atazanavir (109).

- **les antifongiques azolés** : Itraconazole, Kétoconazole, Voriconazole, Posaconazole
Ces molécules sont, tout comme le vérapamil, des molécules qui inhibent le cytochrome 3A4 ainsi que la glycoprotéine P. Le risque majeur est donc la majoration des effets indésirables de la colchicine (104).

- **Le Télaprévir** : cet inhibiteur de protéase utilisé dans le traitement de l'hépatite C a été supprimé du marché le 30/04/2015 pour cause de SMR mineur. Il est un puissant inhibiteur du cytochrome 3A4 ainsi que de la glycoprotéine P. Son utilisation concomitante peut augmenter l'exposition systémique à la colchicine et ses effets indésirables jusqu'à une semaine après l'arrêt du traitement (110).

- Tous les médicaments **inhibiteurs puissants du cytochrome 3A4** ainsi que ceux de la glycoprotéine P pour le risque de majoration des effets indésirables (104).

- Interactions médicamenteuses faisant l'objet de précaution d'emploi

- **Les anti-vitamines K** : Fluindione, Acénocoumarol, Warfarine

Le traitement par colchicine va entraîner une augmentation de l'effet anticoagulant et donc une augmentation du risque hémorragique. Il va donc falloir surveiller l'association en contrôlant plus souvent l'INR. Une adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral peut être éventuellement mise en place pendant le traitement par colchicine et ce jusqu'à 8 jours après l'arrêt de la prise de colchicine.

- **Les inhibiteurs de l'Hydroxy-Méthyl-Glutaryl-Coenzyme A réductase (HMG Co-A Réductase)** : Atorvastatine, Fluvastatine, Pitavastatine, Pravastatine, Rosuvastatine, Simvastatine. Il semble que la P-gp et le cytochrome P450 3A4 soient aussi impliqués dans des cas de toxicité musculaire lors de l'administration conjointe de colchicine et de statines (111). La toxicité peut aller jusqu'à des cas de rhabdomyolyse. Une étroite surveillance clinique et biologique doit être mise en place au début du traitement associant ces deux molécules (105).

IV.6 Colchicine, Grossesse et allaitement

- Grossesse sous colchicine : (35)

La colchicine est utilisée chez la femme jeune dans le traitement de la maladie périodique ainsi que dans la maladie de Behçet. Les données qui ont été publiées chez la femme enceinte exposées à la colchicine sont très nombreuses et très rassurantes. Le passage de la colchicine dans le placenta est faible. La concentration au cordon est environ de 15% de la concentration maternelle. Ce dosage a été réalisé sur une seule patiente, il n'y a donc pas beaucoup de recul.

Il a été soulevé la possibilité de survenue de rares cas d'anomalies chromosomiques chez les patients traités en cours de grossesse car de rares cas isolés de trisomie 21 avait été mis en évidence. Cela n'a jamais été confirmé par des études récentes.

En pratique, il est possible de poursuivre un traitement à base de colchicine en prévision d'une grossesse. L'utilisation de colchicine est possible quel que soit le terme de la grossesse.

- Allaitement sous colchicine : (35)

La colchicine est lipophile et peut donc passer dans le lait maternel. La quantité ingérée par le bébé est variable et peut aller jusqu'à 10% de la dose maternelle (calculée en mg/kg). Le pic de colchicine dans le lait semble être une à deux heures après la prise et la concentration dans le lait semble diminuer fortement entre la 7^{ème} et la 11^{ème} heure après la prise. Parmi plus de 150 enfants allaités par leur mère sous traitement à base de colchicine, aucun événement particulier n'a été signalé à ce jour. De plus, les femmes traitées par colchicine sont habituellement autorisées à allaiter dans les pays où la maladie périodique à une forte prévalence.

En pratique, l'allaitement est autorisé chez une femme traitée par colchicine. On préférera tout de même éviter l'utilisation de COLCHIMAX chez la femme à cause de la présence de méthylsulfate de tiémonium qui est un antispasmodique atropinique et la poudre d'opium, qui est un morphinique. Pour réduire les quantités de colchicine reçues par l'enfant, on conseille à la mère de prendre son traitement juste avant la tétée du soir. En effet, l'intervalle avant la tétée suivante s'allongera au fur et à mesure que l'enfant fait ses nuits.

Il faut tout de même surveiller l'apparition de diarrhées chez l'enfant qui peuvent faire réévaluer la poursuite de l'allaitement.

En raison des nombreuses interactions médicamenteuses, il est déconseillé d'administrer des macrolides aux enfants allaités par une mère recevant un traitement à base de colchicine.

IV.7 Mise en garde de l'ANSM

La colchicine, substance active contenue dans les deux anti-goutteux COLCHIMAX® ET COLCHICINE OPOCALCIUM® 1 mg, fait depuis déjà plusieurs années, l'objet d'une surveillance étroite.

Déjà en 2011, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) faisait une mise en garde par rapport à l'usage des spécialités à base de colchicine. Ce point d'information paru le 26 septembre 2011, est lié à la déclaration de nombreux effets indésirables de la colchicine liés à des interactions médicamenteuses ayant entraîné des surdosages. Le communiqué fait suite au décès d'une patiente traitée par COLCHIMAX® après introduction de clarithromycine, entraînant alors un surdosage en colchicine. Ce point d'information est destiné, dans un premier temps, aux prescripteurs pour leur rappeler l'importance du respect des indications, des contre-indications et des interactions de ces deux spécialités à base de colchicine. L'AFSSAPS va rappeler la nécessité :

- de se référer aux Résumé des Caractéristiques des Produits (RCP) des spécialités à base de colchicine afin d'évaluer le risque d'interaction avant de prescrire tout autre médicament. On y rappelle que la prise de colchicine est contre-indiquée avec tout antibiotique de la famille des macrolides ainsi que la pristinamycine et que d'autres associations sont déconseillées (ciclosporine, vérapamil, inhibiteurs de protéases) ou que d'autres nécessitent des précautions d'emploi (AVK, inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase).

- de respecter strictement les contre-indications et les adaptations posologiques chez le sujet âgé (> 75 ans), insuffisant rénal sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) ou hépatique sévère. On rappelle que la clairance de la créatinine doit être évaluée avant l'instauration du traitement et que la prescription doit se faire en diminuant les posologies les premiers jours de traitement. De plus, on va surveiller régulièrement la NFS, les

plaquettes et la fonction rénale lors du premier mois de traitement ou lors de l'introduction de médicaments à risque d'interactions chez ces patients.

- de respecter strictement les indications des RCP qui sont les seules indications pour lesquelles le rapport bénéfice/risque a été évalué.
- d'être attentif aux premiers signes de surdosage qui sont nausées, vomissements et diarrhées profuses. En cas d'apparitions de ces symptômes, le traitement doit être automatiquement arrêté ou la posologie doit être réduite et un contrôle de la NFS, des plaquettes, de l'ionogramme et de la fonction rénale doit être réalisé.

Dans un second temps, l'AFFSAPS va rappeler :

- aux patients traités par colchicine qu'ils doivent systématiquement signaler leur traitement avant toute nouvelle prescription, signaler les premiers risques de surdosage et conserver leurs médicaments hors de la portée des enfants.
- aux pharmaciens de s'assurer de l'absence de contre-indications et d'interactions lors de la délivrance de ces spécialités à base de colchicine (103).

Le 16 décembre 2013, l'ANSM réalise un second point d'information concernant le surdosage avec les spécialités à base de colchicine et l'importance du respect des règles de bon usage. L'ANSM rappelle qu'un point d'information similaire avait été émis en 2011. Ce second point d'information fait suite à de nouveaux cas de décès rapportés pour des patients traités pour des accès aigus de goutte causés par un non-respect des contre-indications médicamenteuses, d'une prise en charge inappropriée des signes de surdosage ou d'un non respect des posologies et recommandations d'adaptations posologiques notamment en cas d'insuffisance rénale. L'ANSM rappelle la définition du médicament à marge thérapeutique étroite et appelle à une surveillance étroite des diarrhées qui sont le premier signe de surdosage. Tout comme dans le premier point d'information de 2011, l'ANSM rappelle aux professionnels de santé :

- de respecter les contre-indications dans les situations d'insuffisance rénale, hépatique ou de prescription de macrolides

- d'informer systématiquement le patient lors de la prescription et de la délivrance de colchicine sur la bonne compréhension du schéma posologique, des signes de surdosage, de la nécessité de prévenir les prescripteurs.
- de réduire les posologies ou d'arrêter le traitement en cas de surdosage
- de privilégier les posologies faibles de colchicine dans le traitement des accès aigus de goutte : le traitement doit être ponctuel et la durée de prescription doit être mentionnée sur l'ordonnance (entre 4 et 10 jours maximum). La colchicine est plus efficace quand elle est donnée précocement (de préférence dans les 12^{ères} heures et jusqu'à la 36^{ème} heure) dans les accès aigus. La posologie de 3 mg est à ne jamais dépasser et doit être réservée à la prise en charge tardive d'un accès aigu et uniquement au cours du premier jour de traitement. La posologie maximale est de 1 mg par prise.
- d'adapter la posologie en cas de facteur de risque d'insuffisance hépatique ou rénale.

D'autres informations complémentaires sont rappelées notamment par rapport à l'action de la colchicine et son rôle de « poison du fuseau » ainsi qu'aux indications dans les pathologies autre que les accès de goutte aigus (113).

Enfin, l'ANSM rappelle que « les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement. Les patients et les associations agréées de patients peuvent également signaler tout effet indésirable à leur centre régional de pharmacovigilance» (112).

Le 25 juillet 2016, une lettre aux professionnels de santé va être adressée aux médecins généralistes, rhumatologues, gériatres, pharmaciens d'officine et pharmaciens hospitaliers ainsi qu'aux cadres de santé. Cette lettre d'information est transmise sous l'autorité de l'ANSM, par le laboratoire MAYOLY SPINDLER qui commercialise les spécialités à base de colchicine. Cette lettre d'information permet d'informer les professionnels de santé d'une mise à jour du RCP et de la notice des spécialités à base de colchicine ainsi qu'au nouveau schéma posologique (Figure 15) faisant suite à d'autres nouveaux cas d'effets indésirables graves liés à un surdosage.

ANNEXE

Tableau comparatif des RCP des spécialités COLCHICINE OPOCALCIUM et COLCHIMAX

| Rubriques du RCP | RCP datant du 20/05/2010 utilisé lors de la dernière évaluation de la Commission du 15/12/2010 | RCP actuel suite aux modifications du RCP | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|--|--|---|--|----------------------|--|-------------------------------------|-----------------------|--|-------------------------------------|-----------------------|--|-------------------------------------|-----------------------------------|------|------|
| 4.2. Posologie et mode d'administration | <p>Accès aigu de goutte : Le 1^{er} jour : 3 comprimés (1 le matin, 1 le midi et 1 le soir) Le 2^{ème} et 3^{ème} jour : 2 comprimés (1 le matin et 1 le soir) Le 4^{ème} jour, et les jours suivants : 1 comprimé le soir</p> | <p>Accès aigu de goutte La posologie doit être adaptée en fonction de l'efficacité obtenue et de la tolérance. La colchicine est plus efficace quand elle est donnée précocement (de préférence dans les 12 premières heures et jusqu'à 36 heures après l'accès aigu) et des doses faibles doivent être privilégiées.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Prise en charge PRECOCE (jusqu'à 36h) des accès de crise aigus de goutte chez le patient SANS facteur de risque de toxicité</th> <th>Posologie maximale à ne jamais dépasser chez le patient SANS facteur de risque de toxicité</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1^{er} jour</td> <td>1 mg à 2 mg (soit 1 mg 1 à 2 fois par jour)</td> <td>3 mg (soit 1 mg 3 fois par jour)</td> </tr> <tr> <td>2^{ème} jour</td> <td>1 mg à 2 mg (soit 1 mg 1 à 2 fois par jour)</td> <td>2 mg (soit 1 mg 2 fois par jour)</td> </tr> <tr> <td>3^{ème} jour</td> <td>1 mg à 2 mg (soit 1 mg 1 à 2 fois par jour)</td> <td>2 mg (soit 1 mg 2 fois par jour)</td> </tr> <tr> <td>4^{ème} jour et suivants</td> <td>1 mg</td> <td>1 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>La dose maximale de colchicine par prise est de 1 mg. Les prises de COLCHIMAX/ COLCHICINE OPOCALCIUM par comprimé ou demi-comprimé doivent être réparties dans la journée. La posologie de 3 mg, représentent la posologie A NE JAMAIS DEPASSER et doit être réservée à la prise en charge tardive d'accès aigus pour le 1er jour de traitement uniquement. Dans tous les cas, réduire la posologie en cas de diarrhée et adapter la posologie en cas d'insuffisance rénale et de facteur de risque de toxicité.</p> | | Prise en charge PRECOCE (jusqu'à 36h) des accès de crise aigus de goutte chez le patient SANS facteur de risque de toxicité | Posologie maximale à ne jamais dépasser chez le patient SANS facteur de risque de toxicité | 1 ^{er} jour | 1 mg à 2 mg (soit 1 mg 1 à 2 fois par jour) | 3 mg (soit 1 mg 3 fois par jour) | 2 ^{ème} jour | 1 mg à 2 mg (soit 1 mg 1 à 2 fois par jour) | 2 mg (soit 1 mg 2 fois par jour) | 3 ^{ème} jour | 1 mg à 2 mg (soit 1 mg 1 à 2 fois par jour) | 2 mg (soit 1 mg 2 fois par jour) | 4 ^{ème} jour et suivants | 1 mg | 1 mg |
| | Prise en charge PRECOCE (jusqu'à 36h) des accès de crise aigus de goutte chez le patient SANS facteur de risque de toxicité | Posologie maximale à ne jamais dépasser chez le patient SANS facteur de risque de toxicité | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 ^{er} jour | 1 mg à 2 mg (soit 1 mg 1 à 2 fois par jour) | 3 mg (soit 1 mg 3 fois par jour) | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 ^{ème} jour | 1 mg à 2 mg (soit 1 mg 1 à 2 fois par jour) | 2 mg (soit 1 mg 2 fois par jour) | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 ^{ème} jour | 1 mg à 2 mg (soit 1 mg 1 à 2 fois par jour) | 2 mg (soit 1 mg 2 fois par jour) | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4 ^{ème} jour et suivants | 1 mg | 1 mg | | | | | | | | | | | | | | | |

HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique
Avis 1

10/14

Figure 15 Tableau comparatif des RCP des spécialités COLCHICINE OPOCALCIUM et COLCHIMAX par l'HAS - 29 juin 2016 (113)

IV.8 Conseils aux patients sous traitements : exemple d'un patient ayant un traitement contre la goutte

Prenons l'exemple de *Patrick*, 56 ans, sans antécédents médicaux particuliers, qui arrive à la pharmacie mardi matin avec une nouvelle ordonnance. Après quelques minutes, il vous explique qu'il a consulté le service des urgences à 21h pour une forte douleur au doigt de pied gauche qui le faisait souffrir fortement depuis la nuit dernière. Il vous explique alors qu'on lui a diagnostiqué un « accès de goutte aigu » et vous tend son ordonnance comportant :

Colchimax® 1 comprimé 3 fois par jour pendant 1 jour, puis 1 comprimé 2 fois par jour pendant 2 jours puis 1 comprimé une fois par jour puis arrêt

Après avoir discuté quelques minutes avec *Patrick*, il vous fait part de ses inquiétudes car le médecin lui a précisé qu'il devait modifier son alimentation et qu'il devait prévenir son médecin traitant de ce nouveau traitement.

Il est donc important dans un premier temps de rassurer *Patrick* en lui expliquant que la goutte est un trouble du métabolisme qui est fréquent et qui va se caractériser par des poussées d'inflammation douloureuses dans certaines articulations (le plus souvent dans le gros orteil). Cela est dû à un excès du taux d'acide urique dans le sang qui va alors s'accumuler autour de l'articulation sous forme de micro cristaux d'urate de sodium et provoquer une forte douleur. Une crise de goutte peut aussi se déclarer à des moments où le taux d'acide urique est normal suite à des situations de chocs ou de traumatismes comme après une intervention chirurgicale, un choc brutal ou bien simplement lors de l'arrêt brutal ou de l'instauration d'un médicament (114).

Pour soulager la douleur de la crise, on peut conseiller à *Patrick* le repos total de son pied avec glaçage de son articulation métatarsophalangienne. On peut aussi lui conseiller la prise d'Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) s'il ne présente aucune contre-indication.

IV.8.1 Règles hygiéno-diététiques

Patrick va aussi devoir suivre quelques conseils par rapport à son alimentation et à son hygiène de vie pour éviter les situations favorisant l'excès de fabrication de l'acide urique.

- Favoriser une **perte de poids** pour les personnes en surcharge pondérale : avec une alimentation équilibrée tournant autour de 2000 kcal/jour avec une faible teneur en protéines et en graisses. On va surtout éviter les régimes hyper protéinés et les pertes de poids trop rapides avec des régimes trop stricts (114).

- Faire une **activité physique** régulière et quotidienne : on va préconiser une demi-heure de marche rapide par jour ou bien une activité sportive comme la natation, le vélo tout en évitant les sports trop traumatisants pour les articulations comme le football ou bien le tennis.

- **Boire de l'eau** abondamment : au moins 1,5 à 2 L par jour. Cela va permettre une augmentation du débit urinaire et donc une plus grande élimination de l'acide urique par les reins. On peut aussi conseiller d'alcaliniser les urines en favorisant la consommation d'eau minérales alcalines comme la Vichy Célestins© (115).

- **Eviter les aliments susceptibles de déclencher une crise de goutte** notamment les aliments qui sont riches en purine (Figure 16). Pour rappel, l'acide urique est un déchet au stade final de la dégradation des protéines et plus particulièrement de la famille des purines. Les bases puriques sont un groupe de substances azotées qui vont intervenir dans la formation des acides nucléiques. Aucun aliment végétal ne pose problème car les purines végétales ne sont pas transformées en acide urique (115).

- Supprimer la consommation d'alcool : bière, alcools forts, de sodas sucrés contenant du fructose car il va accroître la concentration d'acide urique dans le sang (116).

- Limiter la consommation de protéines animales et de quelques aliments riches en purines. La viande rouge pourra être consommée 2 fois par semaine en quantité d'environ 100 à 200g de poids cuits par repas. On va éviter les abats, la charcuterie, la viande de gibier et les bouillons de viande et limiter les viandes de bœuf, d'agneau, de porc ainsi que les volailles et le jambon. Il faut retirer la peau sur la viande de volaille car cette dernière est riche en purines. On va aussi ajuster la prise de poissons en considérant l'apport en oméga-3

mais aussi les co-morbidités cardio-vasculaires du patient. On évitera les anchois, sardines harengs, maquereaux, crustacées (moules, coquilles Saint Jacques) et œufs de poissons et on va limiter les crevettes, crabes ou l'anguille et la truite (114). On va aussi éviter les corps gras comme le beurre car les apports en graisse favorisent l'apparition de corps cétoniques ce qui va entraver l'élimination de l'acide urique par le rein (116).

- Les légumes peuvent être consommés à volonté même ceux riches en purines comme le chou-fleur, les champignons, les légumineuses, les épinards et les noix. Ils n'augmentent pas le risque de goutte car les purines végétales ne se transforment pas en acide urique. De plus, les légumineuses sont riches en fibres et en minéraux et ont un intérêt dans la prévention du diabète de type 2 et des maladies cardiovasculaires (117).

- Les laitages allégés et les produits laitiers sont à conseiller car ils vont stimuler l'élimination de l'acide urique. Cet effet est attribué aux protéines (caséine et lactalbumine). Le café est autorisé (112).

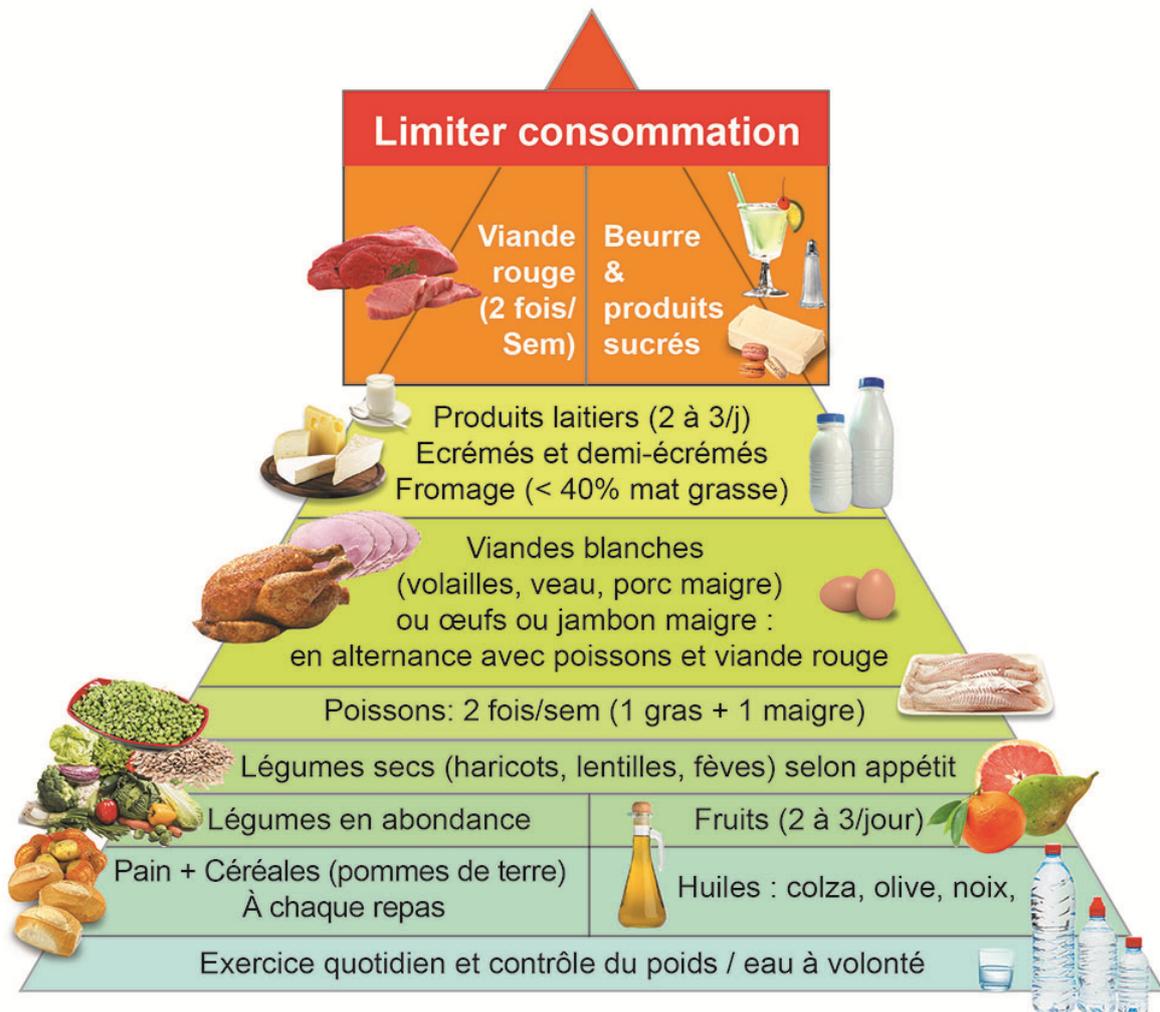


Figure 16 Pyramide alimentaire adaptée au patient goutteux (117)

IV.8.2 Savoir reconnaître les signes de surdosage

La colchicine étant un médicament à marge thérapeutique étroite, il est important de connaître et savoir reconnaître les premiers signes de surdosage pour réagir rapidement et éviter une intoxication qui peut s'avérer être fatale. Ces premiers signes consistent en une diarrhée profuse accompagnée le plus souvent de nausées ou vomissements. Il s'agit d'un effet indésirable dose-dépendant qui doit conduire à l'arrêt du traitement. Les causes ayant conduit à ce surdosage devront être clairement identifiées et le rapport bénéfice/risque pour le patient devra être soigneusement réévalué pour envisager une utilisation ultérieure (118). Une vigilance supplémentaire est nécessaire pour les patients traités par Colchimax® car cette spécialité contient de l'opium et du méthylsulfate de tiémonium qui sont des inhibiteurs de la motricité digestive. En effet, les diarrhées pourront être masquées retardant alors la découverte du surdosage et sa prise en charge. De plus, il convient d'utiliser avec la plus grande prudence ces spécialités à base de colchicine notamment chez la personne âgée (> 75 ans) et de respecter strictement les contre-indications (chez le patient insuffisant rénal ou hépatique sévère).

IV.8.3 A propos de l'auto-médication

Il est important de rappeler à Patrick qu'il est indispensable d'informer tous les professionnels de santé (médecins généralistes, spécialistes, pharmaciens) de son traitement par colchicine. De plus, il est important de lui rappeler qu'il ne doit jamais faire de l'auto-médication sans leur avis.

IV.8.4 Conseils associés et conduite à tenir en cas d'oubli d'un comprimé

A propos de la délivrance de la spécialité Colchimax®, il va être important de rappeler au patient de bien respecter les doses prescrites ainsi que de prendre le médicament au cours du repas afin d'observer une meilleure tolérance digestive.

En cas d'oubli de la prise de colchicine, il faudra prévenir Patrick de négliger la dose omise et de continuer le traitement comme prévu sans doubler la dose (106) (115).

V. Conclusion

La colchicine est une molécule polyvalente mais qui nécessite de nombreuses précautions d'emplois surtout chez les sujets âgés et à risque. Une analyse précise des symptômes du patient et l'examen de sa fonction rénale et hépatique sont une obligation pour initier une prescription de colchicine par tout médecin. Le pharmacien d'officine devra s'assurer de la bonne compréhension du traitement pour favoriser la meilleure observance. Il devra rappeler les premiers signes de surdosage qui doivent alerter le patient. Cette molécule est loin d'être sans danger, étant donné sa marge thérapeutique étroite et ses nombreuses interactions avec d'autres molécules. A l'heure où se conclue cette thèse, le magazine médical « Prescrire » vient de publier la liste des médicaments à écarter. Cette liste s'appuie essentiellement sur la balance bénéfice-risque. Le Colchimax® figure dans cette liste éditée pour 2017, notamment pour la présence de poudre d'opium et de méthylsulfate de tiémonium qui masquent les diarrhées et donc le premier signe de surdosage parfois mortel. La revue indique qu'il est préférable d'utiliser la colchicine seule dans les crises de goutte. Le pharmacien d'officine a ici un rôle très important dans l'éducation thérapeutique du patient et reste un acteur de santé de proximité accessible à tous.

VI. Bibliographie

1. Le colchique, Deux millénaires d'actualité [Internet]. [cité 4 oct 2016]. Disponible sur : <http://www.biusante.parisdescartes.fr/sfhm/hsm/HSMx2005x039x002/HSMx2005x039x002x0143.pdf>
2. Colchide et Ibérie [Internet]. [cité 4 oct 2016]. Disponible sur : http://antikforever.com/Cartes/carte_colchide_iberie.gif
3. GANDON O. Dictionnaire de la mythologie Grecque et Latine. Hachette Jeunesse; 1992. 537 p. (Le Livre de Poche).
4. COUPLAN F. L'album des Plantes et des Fleurs, L'identification des familles botaniques. Delachaux et Niestlé. Paris; 2001.
5. F. DUPONT J. G. Botanique, Les familles de plantes. Elsevier Masson. 2015. 381 pages.
6. *Colchicum autumnale* [Internet]. [cité 29 mars 2016]. Disponible sur : <http://www.tela-botanica.org/bdtx-nn-18541-description>
7. Le colchique d'automne (*Colchicum autumnale*) [Internet]. [cité 3 avr 2016]. Disponible sur : http://viagallica.com/v/colchique_automne.htm
8. Planche de *Colchicum autumnale* [Internet]. [cité 4 oct 2016]. Disponible sur : <http://thecherinette.t.h.pic.centerblog.net/df67c753.jpg>
9. BOTINEAU. Botanique systématique et appliquée des plantes à fleurs. Lavoisier ; 2010. 1403 p.
10. Toxique: colchique ou safran? - Safran de la Source Blanche - Corrèze (Limousin) avec Sylviane Vérité, Jean Claude SIMIOT [Internet]. [cité 3 avr 2016]. Disponible sur : <http://safransourceblanche.over-blog.com/article-22620577.html>
11. HANNEWALD P. Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie - Substances naturelles se fixant sur la tubuline - Mise en oeuvre d'un criblage par spectrométrie de masse. [cité 6 mars 2017]; Disponible sur : http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA_T_2009_HANNEWALD_PAUL.pdf
12. LIEUTAGHI P. COLCHIQUE - Encyclopædia Universalis [Internet]. [cité 3 avr 2016]. Disponible sur : <http://www.universalis.fr/encyclopedie/colchique/>
13. *Colchicum autumnale* (Colchique d'automne) [Internet]. [cité 3 avr 2016]. Disponible sur : <http://www.aquaportail.com/fiche-plante-3264-colchicum-autumnale.html>
14. Colchique : planter et entretenir [Internet]. [cité 29 mars 2016]. Disponible sur : <http://jardinage.ooreka.fr/plante/voir/175/colchique-d-automne>
15. BRUNETON J. Pharmacognosie - Phytochimie, Plantes médicinales- 3ème édition. TEC & DOC.
16. GOMEZ G. LES ALCALOIDES [Internet]. [cité 5 oct 2016]. Disponible sur : <http://sciences-physiques.ac-montpellier.fr/ABCDORGA/Famille2/ALCALOIDES.htm>
17. CHAST F. Histoire contemporaine des médicaments. LA DECOUVERTE; 2013. 908 p.

18. Universalis E. ALCALOÏDES [Internet]. Encyclopædia Universalis. [cité 10 juin 2016]. Disponible sur : <http://www.universalis.fr/encyclopedie/alcaloides/>
19. Société d'Histoire de la Pharmacie [Internet]. [cité 5 oct 2016]. Disponible sur : <http://www.shp-asso.org/index.php?PAGE=caventou>
20. DILLEMANN G. La vie de Joseph Pelletier. *Rev Hist Pharm.* 1989;77(281):128-34.
21. Société d'Histoire de la Pharmacie [Internet]. [cité 5 oct 2016]. Disponible sur : <http://www.shp-asso.org/index.php?PAGE=pelletier>
22. PIERRE JOSEPH PELLETIER - Encyclopædia Universalis [Internet]. [cité 14 sept 2016]. Disponible sur : <http://www.universalis.fr/encyclopedie/pierre-joseph-pelletier/>
23. JOSEPH BIENAIMÉ CAVENTOU - Encyclopædia Universalis [Internet]. [cité 14 sept 2016]. Disponible sur : <http://www.universalis.fr/encyclopedie/joseph-bienaimé-caventou/>
24. *Chemistry and Biology.* Academic Press; 1999. 385 p.
25. THENARD L-J. *Traité de chimie élémentaire, théorique et pratique.* Crochard; 1835. 700 p.
26. Société d'Histoire de la Pharmacie [Internet]. [cité 21 sept 2016]. Disponible sur : <http://www.shp-asso.org/index.php?PAGE=houde>
27. De l'officine à l'industrie : A. Houdé (1854-1919) ; J-C Gagnault, Alfred Houdé. Un bel exemple de fondateur d'une industrie pharmaceutique française au XIXe siècle - Persée [Internet]. [cité 21 sept 2016]. Disponible sur : http://www.persee.fr/doc/pharm_0035-2349_1981_num_69_248_3908_t1_0064_0000_2
28. Fiche de données de Sécurité - Santa Cruz Biotechnology, Inc [Internet]. [cité 7 oct 2016]. Disponible sur : <http://datasheets.scbt.com/sds/eghs/fr/sc-203005.pdf>
29. VIGNERON M. Action antimittotique de la colchicine et de ses dérivés - Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie. 1983. 100 p.
30. TOURNOUX Y. Les inhibiteurs de la tubuline - Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie. 1994. 80 p.
31. Structure chimique du thiocolchicoside [Internet]. [cité 5 oct 2016]. Disponible sur : <http://www.adipogen.com/media/catalog/product/a/g/ag-cn2-0076.png>
32. Intoxication Aigüe par la Colchicine [Internet]. [cité 31 août 2016]. Disponible sur : http://scolarite.fmp-usmba.ac.ma/cdim/mediatheque/e_theses/173-16.pdf
33. COLCHICINE OPOCALCIUM 1 mg cp séc - pharmacocinetique - Vidal.fr [Internet]. [cité 8 oct 2016]. Disponible sur : https://www.vidal.fr/Medicament/colchicine_opocalcium-20909-pharmacocinetique.htm
34. Mégarbane B, Resière D, Goldgram-Tolédano D, Galliot R, Gueye P, Guérin J-M, *et al.* Intoxication aiguë grave à la colchicine. *Médecine Thérapeutique.* 6 déc 1999;5(8):669-74.
35. Colchicine - Centre de Références sur les Agents Tératogènes [Internet]. [cité 8 oct 2016]. Disponible sur : <http://lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=colchicine>

36. Quelle est l'utilité clinique de la colchicine dans la maladie cardiovasculaire? [Internet]. [cité 8 oct 2016]. Disponible sur : <http://www.pharmactuel.com/index.php/pharmactuel/article/download/923/584>
37. Hépatites Actualité 51 - L'espoir des antifibrosants - Article - Arcat - VIH/sida et pathologies associées [Internet]. [cité 8 oct 2016]. Disponible sur : http://www.arcat-sante.org/a/articleJDS/638/Hepatitis_Actualite_51_L_espoir_des_antifibrosants
38. LOCONG A., RUEL D. Guide des interactions médicaments, nutriments et produits naturels. Presses Université Laval; 2003. 522 p.
39. Colchicine [Internet]. [cité 8 oct 2016]. Disponible sur : <http://www.esculape.com/medicament/colchicine.html>
40. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 21 oct 2016]. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0277183.htm>
41. Colchimax - Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 21 oct 2016]. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=61331730&typedoc=R&ref=R0219294.htm>
42. Tiémonium - Vidal.fr [Internet]. [cité 21 oct 2016]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/substances/15615/tiemonium/>
43. La Goutte - pathologies_18.pdf [Internet]. [cité 3 nov 2016]. Disponible sur : http://www.cpoq.org/pathologies/fichiers/pathologies_18.pdf
44. Antigoutteux : Les points essentiels [Internet]. [cité 4 nov 2016]. Disponible sur : <http://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antigoutteux-les-points-essentiels>
45. La goutte - Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse [Internet]. [cité 21 oct 2016]. Disponible sur : <http://www.chu-toulouse.fr/-la-goutte->
46. Epidémiologie de la goutte - Epidemiology of gout [Internet]. [cité 21 oct 2016]. Disponible sur : <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/18868.pdf>
47. Qu'est ce que la goutte ? [Internet]. [cité 21 oct 2016]. Disponible sur : <http://www.crisdegoutte.fr/fr/comprendre-la-goutte/qu-est-ce-que-la-goutte.html>
48. METABOLISME DES BASES PURIQUES ET PYRIMIDIQUES Hypo/Hyper uricémies Prs DEYBACH JC. & PUY H.[Internet]. [cité 4 nov 2016]. Disponible sur : <http://slideplayer.fr/slide/1308679/>
49. La goutte [Internet]. [cité 3 nov 2016]. Disponible sur : http://www.esculape.com/rhumato/zz_%20goutte.htm
50. Physiopathologie de la goutte [Internet]. [cité 4 nov 2016]. Disponible sur : <http://www.revuedesante.com/Article/goutte-520.html>
51. LA GOUTTE.pdf [Internet]. [cité 21 oct 2016]. Disponible sur : <http://www.rhumato.info/docs/LA%20GOUTTE.pdf>

52. Colchicine - Vidal.fr [Internet]. [cité 4 nov 2016]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/substances/6749/colchicine/>
53. Spécialités à base de colchicine : mise en garde de l'ANSM suite à de nouveaux décès - Actualités - Vidal.fr [Internet]. [cité 21 oct 2016]. Disponible sur : https://www.vidal.fr/actualites/13510/specialites_a_base_de_colchicine_mise_en_garde_de_l_anism_suite_a_de_nouveaux_deces/
54. Qu'est ce que la goutte ? [Internet]. [cité 21 oct 2016]. Disponible sur : <http://www.crisedegoutte.fr/fr/comprendre-la-goutte/qu-est-ce-que-la-goutte.html>
55. Traitement de la goutte [Internet]. [cité 1 déc 2016]. Disponible sur : <http://www.rhumatologie.asso.fr/05-bibliotheque/publications/pub-74-160-167.asp>
56. COLCHICINE RI avis 2 - ct032434.pdf [Internet]. [cité 1 déc 2016]. Disponible sur : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct032434.pdf>
57. VIDAL - Rasburicase [Internet]. [cité 7 mars 2017]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/substances/21877/rasburicase/>
58. VIDAL - FASTURTEC 1,5 mg/ml pdre/solv p sol diluer p perf - Indications [Internet]. [cité 7 mars 2017]. Disponible sur : https://www.vidal.fr/Medicament/fasturtec_1_5_mg_ml_pdre_solv_p_sol_diluer_p_perf-19286-indications.htm
59. Définitions / Physiopathologie d'une chondrocalcinose articulaire - SMARTfiches [Internet]. [cité 2 déc 2016]. Disponible sur : <http://smartfiches.fr/rhumatologie/item-194-arthropathie-microcristalline-chondrocalcinose-articulaire/definitions-physiopathologie>
60. Item 225 : Arthropathie microcristalline.pdf [Internet]. [cité 2 déc 2016]. Disponible sur : <http://campus.cerimes.fr/rhumatologie/enseignement/rhumato31/site/html/cours.pdf>
61. Netgen. Les rhumatismes apatitiques [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 2 déc 2016]. Disponible sur : <https://www.revmed.ch/RMS/2007/RMS-103/32129>
62. Qu'est-ce que les rhumatismes à hydroxy apatite ? [Internet]. [cité 2 déc 2016]. Disponible sur : <http://www.crisedegoutte.fr/fr/comprendre-les-rhumatismes-hydroxy-apatite/est-que-les-rhumatismes-hydroxy-apatite.html>
63. Prise en charge thérapeutique - Smartfiches [Internet]. Smartfiches médecine. [cité 2 déc 2016]. Disponible sur : <http://smartfiches.fr/rhumatologie/item-194-arthropathie-microcristalline-rhumatisme-apatitique/prise-en-charge-therapeutique-d-un-rhumatisme-apatitique>
64. Orphanet: Fièvre méditerranéenne familiale [Internet]. [cité 2 déc 2016]. Disponible sur : http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=342
65. PNDS - Fièvre Méditerranéenne Familiale - pnds_-_fièvre_mediterraneenne_familiale.pdf [Internet]. [cité 2 déc 2016]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/pnds_-_fièvre_mediterraneenne_familiale.pdf

66. MT la Fièvre Méditerranéenne Familiale.pdf [Internet]. [cité 2 déc 2016]. Disponible sur : <http://s8b55a8004e183b5b.jimcontent.com/download/version/0/module/5585303576/name/MT%20la%20Fi%C3%A8vre%20M%C3%A9diterran%C3%A9enne%20Familiale.pdf>
67. Orphanet: Maladie de Behçet [Internet]. [cité 2 déc 2016]. Disponible sur : http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=117
68. Behçet (maladie de) | SNFMI [Internet]. [cité 2 déc 2016]. Disponible sur : <http://www.snfmi.org/content/behcet-maladie-de>
69. NETGEN. Maladie de Behçet : d'Hippocrate aux antagonistes du TNF- α [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 2 déc 2016]. Disponible sur : <https://www.revmed.ch/RMS/2008/RMS-154/Maladie-de-Behcet-d-Hippocrate-aux-antagonistes-du-TNF-a>
70. VITAL DURAND D, LE JEUNNE C. DOROSZ - Guide pratique des médicaments Maloine. 33^{ème} édition. 2014.
71. Biaggio Pernice, le médecin de l'Hôpital de Palerme qui découvrit le concept de maladie des chromosomes [Internet]. [cité 10 oct 2016]. Disponible sur : <http://andrefabre.e-monsite.com/pages/histoire-de-la-medecine/pernice-le-medecin-de-l-hopital-de-palerm-qui-decouvrit-le-concept-de-maladie-des-chromosomes.html>
72. Dolisi G. Prophase [Internet]. [cité 10 oct 2016]. Disponible sur : http://www.bio-top.net/Schemas/mitose1_prophase.gif
73. Dolisi G. Métaphase [Internet]. [cité 10 oct 2016]. Disponible sur : http://www.bio-top.net/Schemas/mitose3_metaphase.gif
74. Dolisi G. Anaphase [Internet]. [cité 10 oct 2016]. Disponible sur : http://www.bio-top.net/Schemas/mitose4_anaphase.gif
75. Dolisi G. Télophase [Internet]. [cité 10 oct 2016]. Disponible sur : http://www.bio-top.net/Schemas/mitose5_telophase.gif
76. Microtubules.pdf [Internet]. [cité 10 oct 2016]. Disponible sur : http://e-cursus.univ-ag.fr/pluginfile.php/5615/mod_resource/content/1/LS1-microtubules.pdf
77. Mitose et Méiose [Internet]. [cité 10 oct 2016]. Disponible sur : http://biologie.univ-mrs.fr/upload/p188/mitose_meiose_2010.pdf
78. Microtubule Helical Structure [Internet]. [cité 10 oct 2016]. Disponible sur : <https://micro.magnet.fsu.edu/cells/microtubules/images/microtubulesfigure1.jpg>
79. Lodish H, Jr JED. Biologie moléculaire de la cellule. De Boeck Supérieur; 1997. 1470 p.
80. New cancer treatment to target all solid tumours - 2011 - University of Bradford [Internet]. [cité 10 oct 2016]. Disponible sur : <http://www.bradford.ac.uk/research/faculties/life-sciences/areas-centres/cancer-therapeutics/news-and-events/news-and-events-archive/2011/new-cancer-treatment-to-target-all-solid-tumours.php>
81. SCOWCROFT H. -Crocus « smart bomb » cancer cure? It's a bit more complicated than that - Cancer Research UK - Science blog [Internet]. [cité 10 oct 2016]. Disponible sur :

<http://scienceblog.cancerresearchuk.org/2011/09/12/crocus-smart-bomb-cancer-cure-its-a-bit-more-complicated-than-that/>

82. Les grands principes de l'homéopathie - Homeophyto [Internet]. [cité 11 oct 2016]. Disponible sur : <https://www.homeophyto.com/homeopathie-principes>
83. Homéopathie et Anxiété en Odontologie [Internet]. [cité 11 oct 2016]. Disponible sur : <http://archive.bu.univ-nantes.fr/pollux/fichiers/download/bd8b4162-e70b-4ed1-a119-9e15ac9683c6>
84. Homéopathie, mode d'emploi [Internet]. [cité 11 oct 2016]. Disponible sur : <http://www.boiron-swiss.ch/fr/homeopathie-mode-demploi.html>
85. Homéopathie *Colchicum autumnale* [Internet]. [cité 11 oct 2016]. Disponible sur : <http://www.homéopathie.com/traitements/colchicum-autumnale.html>
86. COLCHICUM AUTUMNALE | Pharmacien Giphar [Internet]. [cité 11 oct 2016]. Disponible sur : <http://www.pharmaciengiphar.com/medecines-naturelles/fiche-pratique-homeopathie/colchicum-autumnale>
87. Colchicine rapport VF octobre_2014.pdf [Internet]. [cité 31 août 2016]. Disponible sur : http://www.centres-antipoison.net/cctv/cctv_colchicine_rapport_vf_octobre_2014.pdf
88. Choc-hypovolemique.pdf [Internet]. [cité 12 sept 2016]. Disponible sur : <http://www.cnerea.fr/UserFiles/File/national/desc-des/livre-masson-2015/cardio/choc-hypovolemique.pdf>
89. Cytopénies médicamenteuses.pdf [Internet]. [cité 12 sept 2016]. Disponible sur : <http://www.pharmaetudes.com/ressources/cours%20internat/section4/30-cytopenies-medicamenteuses.pdf>
90. Dr Mégabarne B. Intoxication aiguë par la Colchicine. mars 2003 [Internet] Disponible sur : <https://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-colchicine.pdf>
91. Encyclopédie Larousse en ligne - collapsus cardiovasculaire [Internet]. [cité 12 sept 2016]. Disponible sur : http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/collapsus_cardiovasculaire/12078
92. Colchicine.doc - CAPM_IT_CAT_Colchicine.pdf [Internet]. [cité 13 sept 2016]. Disponible sur : http://www.capm.ma/Doc/Protocoles/CAPM_IT_CAT_Colchicine.pdf
93. AplasiesMédullaires-HAS-2010.pdf [Internet]. [cité 12 sept 2016]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/lap_am_fev09.pdf
94. Masson E. Colchicine : une intoxication rare mais souvent mortelle – À propos de 3 cas d'intoxication aiguë [Internet]. EM-Consulte. [cité 8 mars 2017]. Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/article/1037092/colchicine-une-intoxication-rare-mais-souvent-mor>
95. John Libbey Eurotext - Médecine thérapeutique - Intoxication aiguë grave à la colchicine [Internet]. [cité 12 sept 2016]. Disponible sur : http://www.jle.com/fr/revues/met/e-docs/intoxication_aigue_grave_a_la_colchicine_180608/article.phtml?tab=texte
96. Colchicine Rapport Centres Anti Poisons.pdf [Internet]. [cité 31 août 2016]. Disponible sur : http://www.centres-antipoison.net/cctv/cctv_colchicine_rapport_vf_octobre_2014.pdf

97. PrinIntoxAiguës Rgl.doc - 214_pricipales_intox_aigues.pdf [Internet]. [cité 13 sept 2016]. Disponible sur : http://www.medicine.ups-tlse.fr/dcem4/module11/urgence/214_pricipales_intox_aigues.pdf
98. -LAVAGE GASTRIQUE - CAPM_IT_Lavage gastrique.pdf [Internet]. [cité 13 sept 2016]. Disponible sur : http://www.capm.ma/Doc/Protocoles/CAPM_IT_Lavage%20gastrique.pdf
99. Prise en charge des intoxications aiguës: principes généraux. | Centre Antipoisons Belge [Internet]. [cité 13 sept 2016]. Disponible sur : <http://www.centreantipoisons.be/professionnels-de-la-sant/articles-pour-professionnels-de-la-sant/prise-en-charge-des-intoxications>
100. Une avancée: Les anti-corps anti colchicine [Internet]. [cité 13 sept 2016]. Disponible sur : http://anestit.unipa.it/esiait/1197_02.htm
101. Colchicine [Internet]. [cité 14 sept 2016]. Disponible sur : <http://www.evidal.fr/data/toxin/com/vidal/data/toxin/PROTOCOL/COLCHICI/COLCHIC3.HTM>
102. Soc Nephrologie :: calculateur clairance créatinine corrigée [Internet]. [cité 7 déc 2016]. Disponible sur : <http://www.sfnfdt.org/sn/eservice/calcul/clairance.htm>
103. Mise en garde pour les spécialités à base de colchicine - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 7 déc 2016]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Mise-en-garde-pour-les-specialites-a-base-de-colchicine-Point-d-information>
104. Résumé des Caractéristiques du Produit - Colchicine Opocalcium 1mg [Internet]. [cité 7 déc 2016]. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0278160.htm>
105. Résumé des Caractéristiques du Produit-Colchimax [Internet]. [cité 8 déc 2016]. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=61331730&typedoc=R&ref=R0219294.htm>
106. BDM : fiche [Internet]. [cité 8 déc 2016]. Disponible sur : http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm//fiche/index_fic_effinddt.php?p_code_cdf=QR6&p_code_cip=3400931499558&p_menu=FICHE&p_site=
107. La colchicine [Internet]. [cité 8 déc 2016]. Disponible sur : <http://sspf.claroline.com/claroline/backends/download.php?url=L2VuZXdzX2bpdnJpZXJfMjAxMS9MYV9jb2xjaGljaW5lLnBkZg%3D%3D&cidReset=true&cidReq=NEWS>
108. P-Glycoproteine.pdf [Internet]. [cité 8 déc 2016]. Disponible sur : https://web2.hopitalvs.ch/fr/ichv/DocumentationDoc/C2011-06_Logo_P-Glycoproteine_F.pdf
109. Interactions médicamenteuses et cyp450.pdf [Internet]. [cité 8 déc 2016]. Disponible sur : http://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/documents/interactions_medicamenteuses_et_cyp450.pdf
110. INCIVO 375 mg, comprimés pelliculés, 2016/06/29 (source = EU) - dcb37738781c49d5aade159764aeb40f.pdf [Internet]. [cité 8 déc 2016]. Disponible sur : <http://document-rcp.vidal.fr/0f/dcb37738781c49d5aade159764aeb40f.pdf>

111. C2011-06_Logo_P-Glycoproteine_F.pdf [Internet]. [cité 8 déc 2016]. Disponible sur : https://web2.hopitalvs.ch/fr/ichv/DocumentationDoc/C2011-06_Logo_P-Glycoproteine_F.pdf
112. Surdosage avec les spécialités contenant de la colchicine : Importance du respect des règles de bon usage - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 9 janv 2017]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Surdosage-avec-les-specialites-contenant-de-la-colchicine-Importance-du-respect-des-regles-de-bon-usage-Point-d-information>
113. COLCHICINE_OPOCALCIUM-COLCHIMAX_PIS_RI_Avis1_CT14530.pdf [Internet]. [cité 9 janv 2017]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14530_COLCHICINE_OPOCALCIUM-COLCHIMAX_PIS_RI_Avis1_CT14530.pdf
114. Informations sur la goutte et son traitement [Internet]. [cité 9 janv 2017]. Disponible sur : http://www.crisedegoutte.fr/userfiles/2319/File/Remis_patient.pdf
115. FICHE -Acide_urique.pdf [Internet]. [cité 10 janv 2017]. Disponible sur : http://www.cregg.org/site/documents/N_Acide_urique.pdf
116. Feuille_d_info_alimentation_en_cas_dhyperuricemie_et_de_goutte_2011_1.pdf [Internet]. [cité 10 janv 2017]. Disponible sur : http://www.sge-ssn.ch/media/feuille_d_info_alimentation_en_cas_dhyperuricemie_et_de_goutte_2011_1.pdf
117. Comprendre la goutte - Conseils [Internet]. [cité 9 janv 2017]. Disponible sur : <http://www.crisedegoutte.fr/fr/comprendre-la-goutte/conseils.html>
118. Colchicine : la diarrhée est un signe de surdosage! — Centre Régional de Pharmacovigilance de Lorraine [Internet]. [cité 10 janv 2017]. Disponible sur : <http://crpv.chu-nancy.fr/actualites/colchicine-la-diarrhee-est-un-signe-de-surdosage>

Vu, le Président du jury, Alain PINEAU

Vu, le Directeur de thèse, Mme Karina PETIT

Vu, le Directeur de l'UFR, Mme Virginie FERRE

De Clémence GISSINGER

« Du *Colchicum autumnale* à la colchicine : utilisations et aspects thérapeutiques vu par le pharmacien d'officine »

Résumé de la thèse :

La colchicine, extraite de *Colchicum autumnale*, est une molécule à marge thérapeutique étroite possédant de nombreuses propriétés notamment anti-inflammatoires. Elle est utilisée dans de nombreuses indications comme dans le traitement de la goutte, la chondrocalcinose, la maladie périodique ou bien encore la maladie de Behçet. Elle ne reste néanmoins pas sans risques car son seuil de toxicité est très bas et l'intoxication peut être mortelle. Le pharmacien d'officine va avoir un rôle important dans la délivrance du traitement et l'éducation thérapeutique du patient sous traitement par colchicine.

MOTS CLÉS

COLCHICINE, *COLCHICUM AUTUMNALE*, TOXICOLOGIE, UTILISATIONS THERAPEUTIQUES, EXTRACTION

JURY

PRÉSIDENT : Mr Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : Mme Karina PETIT, Maître de Conférences de
Pharmacognosie, Faculté de Pharmacie de Nantes

Mr Olivier QUANCARD, Pharmacien
59 boulevard Pierre de Coubertin
44100 NANTES

Adresse de l'auteur : **136 boulevard des Anglais, 44100 NANTES**