



HAL
open science

Colchicine, intoxications aiguës et prise en charge

Laury Lahaye

► **To cite this version:**

Laury Lahaye. Colchicine, intoxications aiguës et prise en charge. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01982478

HAL Id: dumas-01982478

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01982478>

Submitted on 15 Jan 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE

DE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 11 mai 2017

Par Laury LAHAYE

Colchicine

Intoxications aiguës et prise en charge

Président du Jury et Directeur de Thèse

Pr Théodora POPOVICI

Professeur de Toxicologie à l'Université Picardie Jules Verne

Membres du Jury

Dr André DOHEIN

Pharmacien à Sainte Geneviève

Dr Simon PILLARD

Pharmacien à Nogent sur Oise

Serment de Galien

" Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes Condisciples

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque."

Je remercie

Mon Maître et Président de Thèse, Madame le Professeur Théodora POPOVICI,

Pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail, et pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury,

Pour votre enseignement de la toxicologie, devenue un élément clé de notre métier,

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

Monsieur André DOHEIN, Pharmacien d'officine,

Pour m'avoir fait l'honneur de figurer dans mon jury et d'avoir accepté de juger ce travail,

Pour m'avoir accueilli tout au long de mes études,

Pour tout ce que vous m'avez appris et transmis, pour tous vos conseils dont j'ai pu bénéficier,

Pour la passion de votre métier de pharmacien que vous m'avez transmis,

Veillez trouver ici ma profonde reconnaissance et mes sincères remerciements.

Monsieur Simon PILLARD, Pharmacien d'officine,

Pour m'avoir fait l'honneur de juger ce travail,

Reçois ici l'expression de toute mon amitié.

Je dédie cette thèse

à mon oncle Roland, à mon grand père André et à mon arrière grand mère Hélène...

à ma sœur jumelle, nous avons eu la chance de découvrir beaucoup de choses et de tout partager ensemble, les bons comme les mauvais moments. Tu as toujours été là pour moi malgré mes choix parfois difficiles à comprendre. Ton soutien dans ma vie étudiante, professionnelle et personnelle m'a amenée jusqu'ici et je t'en remercie. Je sais que je pourrai toujours compter sur toi et je serai toujours là pour toi aussi. Aujourd'hui, nous démarrons notre vie d'adulte et quand je te regarde c'est une jeune femme pleine de courage, d'assurance et de volonté que je vois. Je suis très fière de toi. Merci d'être là, merci pour tout ce que tu as fait... Merci ma sœur.

à ma mère et à mon père, qui nous ont toujours tout donné pour notre réussite et notre bien être. Vous avez toujours voulu le meilleur pour nous. Petite, on ne s'en rend pas bien compte mais aujourd'hui je sais que je vous dois tout. Vous m'avez portée jusque-là grâce à votre présence, votre confiance, votre soutien et votre patience. Je vous remercie de m'avoir aidée à tracer mon chemin et ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous avez fait.

à mes grands parents, qui ont toujours été fiers de moi quoi qu'il arrive.

à Rémi, que j'ai croisé un beau jour et qui partage ma vie maintenant. Tu es le brin de folie qui me manquait. Merci de t'être imprégné du sujet et investi dans cette thèse. Tes nombreuses relectures ne se comptent même plus... Dorénavant la colchicine n'a plus de secret pour toi non plus. Cette période de ma vie d'étudiante restera longtemps dans ma mémoire et je suis heureuse que tu l'aies vécu avec moi.

à mon beau frère et confrère, connu par le groupe C, avec qui les TP de pharma étaient toujours plus fun. Il m'a appris à toujours me méfier de la pince en bois ! Je te souhaite beaucoup de bonheur avec Cindy et une longue et enrichissante carrière de pharmacien. Et vive le groupe C et les Fières de Hache !

à **Cédric et Johann**, mes vieux amis qui m'ont soutenue et encouragée dans la réalisation de cette thèse. Leur amitié m'est très précieuse.

à **mes copines de pharma, Elodie, Caroline, Aude et Pauline**, avec qui les cours étaient bien plus sympas. Je me rappelle des séances de TP avec ma binôme préférée, les parties de poker sur le téléphone de Caro pendant les pauses, Doullens avec Popo (le plus génial des stages), et les prestiges endiablées avec Aude. Un brin nostalgique en repensant à tout ça mais l'aventure continue ensemble...

à **Jimmy**, bientôt confrère, que j'ai rencontré en stage. J'ai beaucoup apprécié nos séances de révisions, avec cours particuliers, qui ont fortement contribué à ma réussite de l'examen de 6ème année. J'espère que l'on continuera encore à passer de bons moments ensemble en se racontant nos péripéties.

à **Madame Demuynck**, titulaire de la pharmacie de Gouvieux où j'exerce, pour sa grande patience que j'ai mise à rude épreuve... Merci pour tous ces délais et merci de m'avoir donnée ma chance.

à **toutes les personnes qui m'ont amenée jusqu'ici...**

Table des matières

Liste des abréviations :	1
Liste des tableaux :	3
Liste des figures :	4
Introduction	6
I. <i>Colchicum autumnale</i> et colchicine.....	8
A. Historique	9
B. Monographie du colchique d'automne.....	12
1. Classification	13
2. Répartition géographique et habitat.....	13
3. Description botanique.....	14
4. Cycle végétatif	15
C. Composition chimique	16
1. La colchicine	17
2. Autres composants	20
D. Production de colchicine	21
1. Principales sources industrielles.....	21
2. Procédés d'extraction	23
II. La colchicine	27
A. Pharmacocinétique et métabolisme	28
1. Absorption et biodisponibilité	28
2. Distribution.....	29
3. Métabolisme et élimination	30
4. Demi-vie.....	33
5. Variations de la pharmacocinétique	34
B. Mécanisme d'action et propriétés pharmacologiques.....	35
1. Microtubules et effet antimitotique	35
2. Microtubules et effet anti-inflammatoire.....	37
3. Cyclo-oxygénases et effet anti-inflammatoire.....	38

4.	Perturbation des flux ioniques	38
5.	Microtubules et absorption des lipides	38
6.	Autres actions de la colchicine	39
C.	Utilisations thérapeutiques	39
1.	La goutte.....	40
2.	La Fièvre Méditerranéenne Familiale	47
3.	La maladie de Behçet	51
4.	La mucoviscidose	56
D.	Spécialités pharmaceutiques disponibles.....	58
E.	Modes d'administration	59
F.	Contre-indications et précautions d'emploi	60
G.	Interactions médicamenteuses	61
H.	Effets indésirables	62
1.	Troubles digestifs	63
2.	Troubles hématologiques.....	63
3.	Troubles neuromusculaires.....	64
4.	Troubles de la reproduction.....	65
5.	Troubles cutanés.....	66
6.	Autres troubles	66
III.	Intoxications à la colchicine	68
A.	Doses toxiques.....	69
B.	Manifestations cliniques de l'intoxication aiguë par la colchicine	72
1.	Chronologie de l'intoxication	72
2.	Troubles digestifs	73
3.	Troubles généraux	74
4.	Troubles de la coagulation et de l'hémostase	75
5.	Troubles hépatiques.....	76
6.	Troubles cardiovasculaires	76
7.	Troubles respiratoires	77

8. Troubles neurologiques	78
9. Troubles musculaires.....	79
10. Troubles rénaux	80
11. Troubles électrolytiques et métaboliques	80
12. Troubles hématologiques et aplasie médullaire.....	81
13. Troubles dermatologiques	83
14. Tableau récapitulatif des manifestations toxiques au cours d'une intoxication par colchicine.....	83
C. Toxicocinétique de la colchicine	84
1. Paramètres cinétiques	84
2. Toxicocinétique et prise en charge thérapeutique	87
D. Mortalité et facteurs pronostiques	87
E. Recherches toxicologiques lors des intoxications par la colchicine.....	88
F. Méthodes de diagnostic	90
G. Prise en charge de l'intoxication par la colchicine.....	91
1. Elimination du toxique	91
2. Traitements symptomatiques	92
3. Immunotoxicothérapie.....	97
Conclusion.....	102
Annexes.....	104
Bibliographie :.....	111

Liste des abréviations :

ACP : Assistance circulatoire périphérique

ADH : hormone anti-diurétique

AERS : Adverse Event Reporting System

Afssaps : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

ALAT : Alanine-Aminotransférase

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

ASAT : Aspartate-Aminotransférase

AVK : Anti-vitamines K

CAPTV : Centres antipoison et de toxicovigilance

CCTV : Comité de coordination de toxicovigilance

CEC : Circulation extracorporelle

CFTR : Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

CHU : Centre hospitalier universitaire

CI : Contre-indication

CIVD : Coagulation intra vasculaire disséminée

CV : Capacité vitale

CYP-3A4 : Cytochrome P-450, isoforme-3A4

DFG : Débit de filtration glomérulaire

DSI : Dose supposée ingérée

EFS : Extraction par un fluide supercritique

Fab : Fragment antigen binding

Fig : Figure

FMF : Fièvre méditerranéenne familiale
GGT : Gammaglutamyltransférase
HPLC : Chromatographie liquide de haute performance
IH : Insuffisant hépatique
IM : Interaction médicamenteuse
IR : Insuffisant rénal
IV : Intraveineuse
MB : Maladie de Behçet
MDR : Multidrug Resistance Protein
MRP : Multidrug Resistance Associated Protein
NFS : Numération formule sanguine
PAL : Phosphatases alcalines
PEP : Pression expiratoire positive
P-gp : P-glycoprotéine
PNN : Polynucléaires neutrophiles
RCP : Résumé des caractéristiques du produit
SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aiguë
TP : Taux de prothrombine
UMS : Microcristaux d'urate de sodium
VEMS : Volume expiratoire maximal par seconde
VM : Ventilation mécanique

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Taxonomie de *Colchicum autumnale* L.

Tableau 2 : Teneur en alcaloïdes (exprimée en pourcentage de masse sèche) des différents organes de *Colchicum autumnale* L.

Tableau 3 : Comparatif de la colchicine et de ses dérivés; relation entre structure et activité, par les laboratoires Houdé.

Tableau 4 : Localisation tissulaire de la P-gp et principales interactions médicamenteuses (comme substrats ou modulateurs de son activité)

Tableau 5 : Facteurs de variabilité interindividuelle de la colchicine pour des traitements au long cours.

Tableau 6 : Médicaments responsables d'hyperuricémie et de goutte.

Tableau 7 : Posologies de la colchicine recommandées en France selon l'ANSM.

Tableau 8 : Doses de colchicine recommandées en fonction de l'âge dans la FMF

Tableau 9 : Spécialités pharmaceutiques disponibles en France.

Tableau 10 : Chronologie des manifestations toxiques au cours de l'intoxication par la colchicine.

Tableau 11 : Pronostic de l'intoxication à la colchicine

Tableau 12 : Complications et options thérapeutiques d'une intoxication par la colchicine

Liste des figures :

Figure 1: Colchique d'automne.

Figure 2 : Hermodactyle d'après Théophraste dans la Théorie des signatures.

Figure 3 : Formule de l'Eau médicinale de Husson par Want.

Figure 4 : Différentes espèces du genre *Colchicum*.

Figure 5 : Répartition géographique de *Colchicum autumnale* L. par E.Welk.

Figure 6 : *Colchicum autumnale* L. par M.J. Vesque.

Figure 7 : Cycle végétatif du colchique.

Figure 8 : Structure commune aux alcaloïdes présents dans le colchique.

Figure 9 : Structure de la colchicine.

Figure 10 : Origine biosynthétique de la colchicine.

Figure 11 : Biogenèse de la colchicine.

Figure 12 : *Gloriosa superba*.

Figure 13 : Rôle des deux principales protéines du métabolisme (CYP-3A4) et du transport (P-gp) dans la pharmacocinétique de la colchicine après administration par voie orale.

Figure 14 : Assemblage de α et β tubulines, formant un microtubule.

Figure 15 : Effet de la liaison colchicine-tubuline sur le fonctionnement microtubulaire.

Figure 16 : Fuseau mitotique d'une cellule au stade métaphase lors du processus de mitose.

Figure 17 : Accès goutteux.

Figure 18 : Stratégie thérapeutique dans la MB.

Figure 19 : Photo microscopique, après coloration à l'hématoxyline et éosine, de moelle osseuse (*post mortem*) avec appauvrissement marqué des lignées myéloïdes et mégacaryocytaires.

Figure 20 : Concentrations plasmatiques de la colchicine en fonction du temps chez 7 des 10 patients inclus dans l'étude de Rochdi *et al.*

Figure 21 : Evolution des concentrations plasmatiques de colchicine pour l'un des 3 cas observés par Bodeau *et al.*

Figure 22 : Taux de leucocytes et de plaquettes au cours d'une intoxication par la colchicine et après injection de 600 μg de G-CSF.

Figure 23 : Concentrations plasmatique et urinaire de colchicine (libre, liée aux protéines et totale) chez la patiente avant et après administration de fragment Fab (à 1,66 jours).

Introduction

La colchicine est un alcaloïde naturel extrait principalement de *Colchicum autumnale* et de *Gloriosa superba*.

Déjà employée par les médecins byzantins, la colchicine est un de ces "médicaments vieux comme le monde" dont on a exploité l'efficacité bien avant d'en avoir élucidé le mécanisme d'action.

C'est au 18^{ème} siècle que la colchicine s'impose comme traitement de référence de l'accès goutteux, puis elle a vu s'étendre son registre d'indications, telles que la fièvre méditerranéenne familiale ou encore la mucoviscidose, au fur et à mesure que se sont précisées ses propriétés pharmacologiques.

L'apparition de nouvelles techniques, et notamment de dosages plus performants, a permis de mieux comprendre ses modes d'action ainsi que d'affiner ses paramètres pharmacocinétiques.

Utilisée pour ses propriétés anti-inflammatoires, son action repose sur sa capacité à se fixer à la tubuline et à inhiber sa polymérisation en microtubules. Cette capacité à induire l'interruption de la prolifération cellulaire fait également de la colchicine un puissant poison du fuseau.

En France, la colchicine est disponible seule (colchicine opocalcique®) ou en association avec du tiémonium et de l'opium (colchimax®), deux molécules permettant de limiter l'apparition des troubles digestifs souvent associés à la prise de colchicine.

La colchicine fait partie des molécules dites "à marge thérapeutique étroite" et dont la toxicité est bien connue depuis l'antiquité. Bien que les intoxications par la colchicine soient relativement rares, elles restent très préoccupantes aux vues de leur sévérité et de leur issue possiblement fatale. La plupart des intoxications graves résultent d'une prise volontaire de colchicine à des fins suicidaires.

Le surdosage en colchicine se manifeste dans un premier temps par d'importants troubles gastro-intestinaux jouant un rôle d'alarme avant la survenue de signes plus sévères pour finalement aboutir à une défaillance multiviscérale.

La prise en charge repose principalement sur un traitement symptomatique.

Encore aujourd'hui, aucun traitement spécifique de l'intoxication par la colchicine n'est disponible. Pourtant, le développement d'une immunotoxicothérapie capable de neutraliser les effets de la colchicine pourrait éviter l'issue fatale dans les situations de surdosages graves. En suspend depuis 1995, ce traitement par fragments Fab reste malgré tout un espoir thérapeutique d'avenir.

Ainsi, l'antidote n'étant toujours pas disponible actuellement, cette intoxication engage le pronostic vital du patient malgré une prise en charge efficace.

Après un rappel historique, nous présenterons le colchique et la colchicine en mettant l'accent sur sa pharmacologie et ses principales indications thérapeutiques. Puis, nous nous intéresserons à la toxicité de cette molécule et aux cas d'intoxication avec notamment les mécanismes physiopathologiques ainsi que les facteurs de gravité. Enfin, nous verrons les différents traitements permettant de corriger les troubles retrouvés dans ce type d'intoxication. Dans cette dernière partie nous proposerons un questionnaire, élaboré en se référant aux données de la littérature, à visée épidémiologique afin d'analyser les cas d'intoxication recensés dans le but de relancer l'intérêt du développement d'un antidote.

I. *Colchicum autumnale* et colchicine

La colchicine est un alcaloïde tricyclique particulièrement toxique, extrait essentiellement des colchiques (plantes du genre *Colchicum*), principalement le colchique d'automne (voir Fig.1). (1,2)



Figure 1 : Colchique d'automne (3)

A. Historique

Colchicum vient du grec kolkhikon qui signifie originaire de Colchide, région d'Asie-Mineure (de nos jours en Géorgie) (4) et est tiré d'une légende de la mythologie grecque.

Médée, fille du roi de Colchide et célèbre pour sa science des poisons, tomba éperdument amoureuse de Jason, venu de Grèce pour conquérir la Toison d'Or. Pour le rendre invincible, elle lui remit un baume à base d'herbes qui aurait contenu du colchique. (4, 5)

En fait, dans l'antiquité, le kolkhikon des Grecs ne correspondait pas à notre actuel Colchique d'automne, mais plutôt à un ensemble d'espèces balkaniques et sud européennes, souvent moins toxiques, que l'on rassemblait sous le nom d'Hermodaktylos (ou "Doigt d'Hermès") que

les botanistes appelaient colchicum, radice siccata, albâ et que Théophraste (372-287 avant JC) évoquait déjà comme ayant des vertus toxiques (voir Fig.2). (4, 6)



Figure 2 : Hermodactyle d'après Théophraste dans la Théorie des signatures (7)

La colchicine a été retrouvée avec certitude dans plusieurs de ces Hermodactyles malgré des connaissances insuffisantes sur leur pharmacochimie.(4)

Au I^e siècle après JC, Dioscoride, médecin et botaniste grec, rédige une première description dans son ouvrage *De Materia Medica* d'un bulbe sauvage empoisonné, correspondant à notre actuel colchique d'automne, qu'il différencie d'un autre bulbe comestible (celui du petit colchicum appelé "éphémère"), avec lequel il est souvent confondu. "Si on en mange, la mort survient par suffocation comme dans les empoisonnements par champignons." (6, 8, 9)

Ce n'est qu'au V^e siècle après JC, grâce à Jacques Psychriste (médecin d'un célèbre goutteux, l'empereur Léon le Grand), que ces Hermodactyles sont utilisés dans l'empire byzantin comme traitement "des inflammations brûlantes des pieds" ou crise aiguë de goutte et s'employait en Europe sous le nom d'Hermodactes ou Hermodattes. (10–12)

Héritier de la culture byzantine, c'est Ibn el-Beïthar (médecin et botaniste arabe), au XIII^e siècle, qui, cependant, aurait été le premier à déclarer l'efficacité du Colchique dans la goutte et à lui donner le nom que nous lui connaissons. (4, 6)

En 1764, la première étude portant sur le traitement par le colchique, non pas de la goutte mais de l'hydropisie, paraît dans le Gentleman's Magazine (1764, XXXIV, 426-9). Elle est réalisée par le toxicologue viennois Anton Von Stoerck. (4, 6, 12)

Nicolas Husson, un officier français, commercialise en 1783 une "Eau médicinale" qui soulage l'inflammation goutteuse et dont il garde jalousement le secret de sa composition. C'est en 1814 qu'un pharmacien anglais, Want, démontre que le principe actif de ce remède extraordinaire est extrait du colchique. (6, 13, 14)

Teinture de colchique (Want).
Bulbes frais de colchique, 125 Alcool à 90°, 250
Laissez macérer 15 jours; filtrez.
Want donne cette formule comme étant celle
de l'Eau médicinale de Husson (Voy. Vin de
colchique de Husson), 6 à 40 gouttes dans une
tisane appropriée. On porte la dose jusqu'à 8 gr.

Figure 3 : Formule de l'Eau médicinale de Husson par Want. (14)

Finalement, la colchicine est isolée en 1820 par Pelletier et Caventou, professeurs français à l'Ecole de Pharmacie de Paris, qu'ils identifient à tort à la vératrine de l'Ellebores blanc.

Ce n'est qu'en 1833 que Geiger et Hesse, deux chercheurs allemands, l'isolent et démontrent sa nature d'alcaloïde en observant notamment la formation d'un précipité par des réactifs d'identification des alcaloïdes (l'iode, le bichlorure de platine et le tannin) et lui donnent déjà le nom de colchicine. (4, 6, 8, 12, 15-17)

Le 19^e siècle représente une période importante dans la découverte de principes actifs isolés des végétaux et notamment des alcaloïdes (dont les structures ne seront déterminées que plus tard). On retrouve la morphine du pavot somnifère (1805) et la codéine, la strychnine de la noix vomique et la quinine du quinquina (1818 et 1820), la cocaïne des feuilles de coca,... ainsi que notre colchicine du colchique d'automne. (16, 18)

Pour la première fois en 1884, Laborde et Houdé, médecin et pharmacien français, parviennent à mettre au point un procédé permettant d'obtenir de la colchicine à l'état cristallisé, ce que personne n'avait réussi avant eux, ceci en quantité suffisante pour une production industrielle. Alfred Houdé prépare alors des granules de colchicine titrés à 1mg de produit cristallisé, dont l'activité reste constante comparée aux préparations galénique de Colchique antérieurement employées et pour lesquelles l'efficacité était trop irrégulière. Les Laboratoires Houdé voient le jour. Ils commercialisaient en 1898 cinquante-deux spécialités différentes dont la Colchicine Houdé. (8, 10, 12, 19, 20)

Il faudra attendre soixante ans de plus pour que sa formule chimique soit établie par Dewar. (10, 12)

Ainsi, plusieurs siècles furent nécessaires pour dénouer les énigmes du colchique.

B. Monographie du colchique d'automne

Il faut noter que la nomenclature du genre *Colchicum* s'avère très confuse.

En effet, pour identifier correctement une espèce on doit examiner attentivement les fleurs et les feuilles, ce qui se révèle difficile en pratique car celles-ci apparaissent à des saisons différentes selon les espèces de colchique (voir Fig.4). C'est ainsi que plusieurs espèces ont reçu deux ou trois noms tandis qu'un même nom a été attribué à des espèces différentes en fonction des auteurs/botanistes. (21)

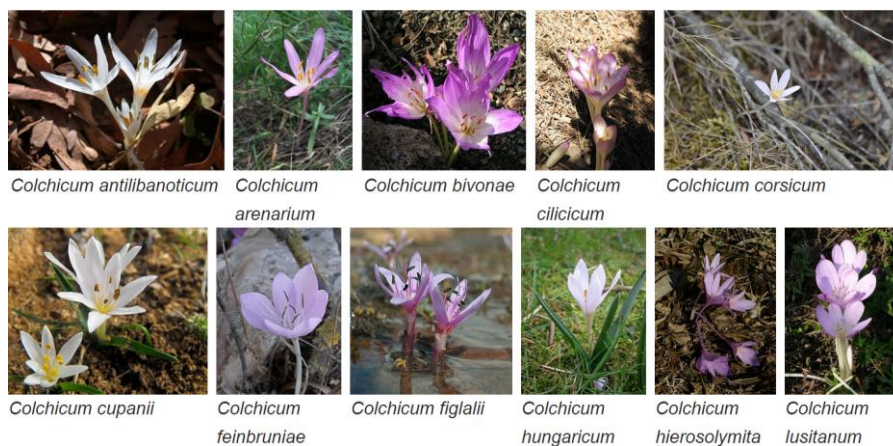


Figure 4 : Différentes espèces du genre Colchicum. (21)

Ainsi, bien des noms font référence au colchique d'automne, *Safran des prés*, *Safran bâtard*, *Faux Safran*, *Dame nue*, *Dame sans chemise*, *Tue-chien*, *Tue-loup*, *Oignon de Loup*, *Veilleuse*, *Veillotte*, *Poulotte*, *Chenarde*, *Lis vert* (français); *Meadow Saffron*, *Purple Crocus*, *Naked lady* (anglais). (4, 22, 23)

1. Classification

Tableau 1 : Taxonomie de *Colchicum autumnale* L. (24, 25)

Rang	Nom Scientifique
Embranchement	Spermatophytes (= Phanérogames)
Sous embranchement	Angiospermes
Classe	Monocotylédones ↳ à ovaire supère (fleurs hypogynes)
Ordre	Liliales
Famille	Colchicaceae (ex Liliaceae)
Genre	<i>Colchicum</i>
Espèce	<i>Colchicum autumnale</i> L.

2. Répartition géographique et habitat (4, 5, 10, 22, 23, 26)

Le colchique d'automne est une plante originaire des rives orientales de la mer Noire (Colchide).

Il croît le plus souvent dans les régions humides d'Europe centrale et occidentale (Irlande, Grande Bretagne, Suisse, Italie) ainsi qu'en Afrique du Nord.

On le retrouve aussi bien en plaine qu'en montagne (prairies et pâturages humides, lisière de forêts, berges des rivières), jusqu'à une altitude de 2 000m.

En France il est très commun, mais rare dans le Nord-Ouest et une partie de la région Méditerranéenne. (voir Fig.5)

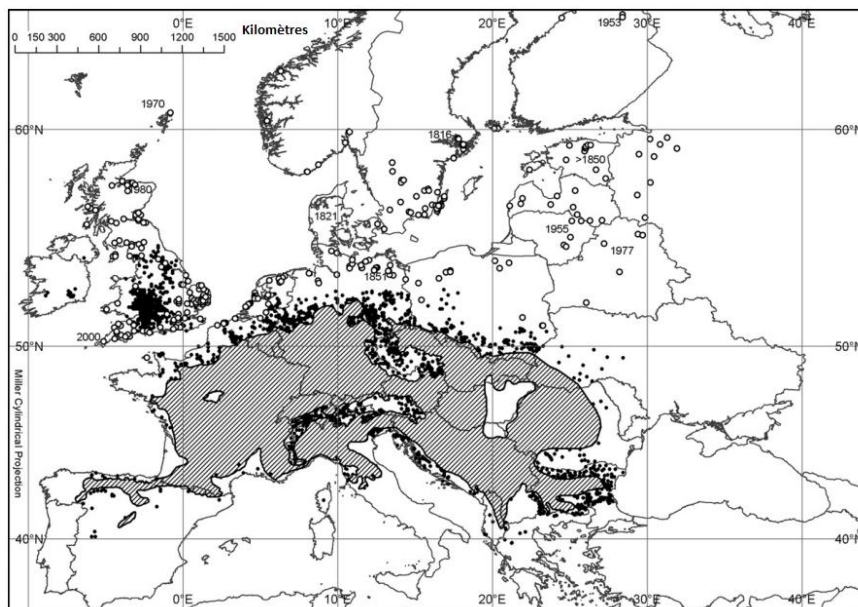


Figure 5 : Répartition géographique de *Colchicum autumnale* L. par E.Welk. Les zones hachurées en noire représentent son habitat naturel où il croît continuellement. (26)

3. Description botanique (3, 5, 10, 22, 23, 25, 27)

Le colchique d'automne est une plante herbacée de 10 à 30 cm de hauteur, vivace par son bulbe ovoïde noirâtre, profondément enraciné. Celui-ci est caractérisé par une face bombée et une face plane. Il est présent toute l'année et présente une odeur désagréable (Fig.6 n°3).

En automne, le bulbe émet un groupe de 2 à 6 fleurs trimères à périanthe coloré en rose violacé s'épanouissant en six lobes dont la base est soudée en un long tube étroit (Fig.6 n°1, 4 et 5).

L'ovaire reste au niveau du bulbe sous terre durant toute la période de repos végétatif hivernal (Fig.6 n°7) puis, une fois fécondé (fruit), apparaît hors du sol pour poursuivre sa maturation.

Les feuilles sont d'un vert luisant, allongées, à nervures parallèles et apparaissent seulement au printemps. Elles se développent en forme de bouquet au centre duquel se développe le fruit constitué par une capsule verte (Fig.6 n°2) puis brune (ressemblant vaguement à une noix d'où la possibilité d'intoxication chez l'enfant, Fig.6 n°8) à trois loges renfermant de nombreuses graines (Fig.6 n°6). Elles meurent avant que les fleurs apparaissent.

Les graines du colchique sont globuleuses, brun foncé et particulièrement dures. Elles mesurent 2 à 3 mm de diamètre, leur surface est finement ponctuée. Elles renferment un petit

embryon entouré d'albumine (Fig.6 n°9 et 10). Elles ne présentent pas d'odeur et leur saveur est amère.



Figure 6 : *Colchicum autumnale* L. par M.J. Vesque. (22)

4. Cycle végétatif (10, 28, 29)

Le colchique d'automne se caractérise par un cycle végétatif particulier caractérisé par l'alternance de 4 phases (voir Fig. 7). Il présente une vie souterraine les deux tiers de l'année.

Le colchique présente une première phase estivale et souterraine durant laquelle s'édifie la tige inflorescentielle.

Les fleurs émergent en septembre, lors de la seconde phase, à environ quinze centimètres du sol et peuvent mesurer parfois jusqu'à cinquante centimètres, la plus grande partie restant caché sous terre. C'est à ce moment là que la fécondation se produit. Puis les fleurs finissent par flétrir.

Arrive la troisième phase, de nouveau souterraine, où l'ovaire fécondé reste au niveau du bulbe sous le sol durant toute la période hivernale à l'état de vie ralentie tout comme la tige portant les futures feuilles et les futurs fruits.

Enfin, c'est au printemps suivant, correspondant à la quatrième phase, qu'apparaissent les feuilles formant un bouquet au niveau du sol. Simultanément le pédoncule floral commence à se développer et ainsi hisse les fruits hors de terre permettant la dissémination des graines.

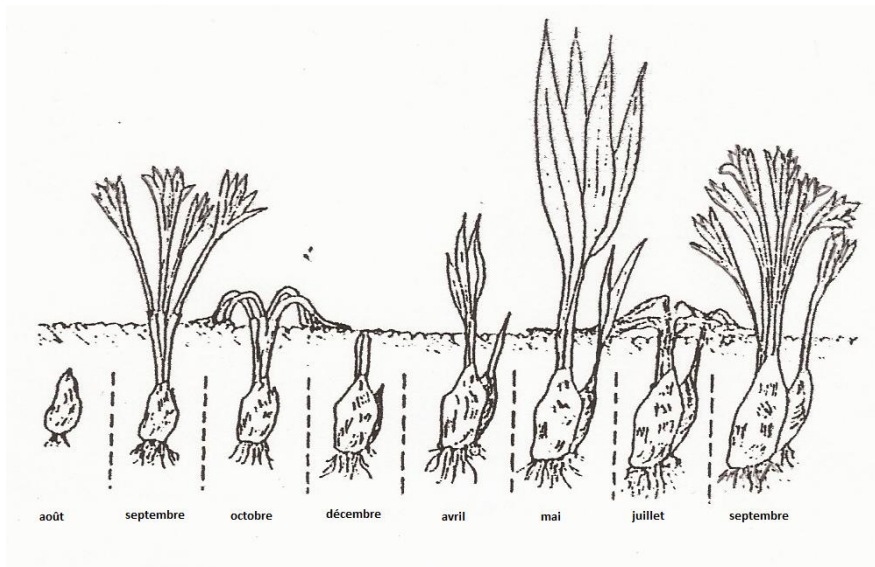


Figure 7 : Cycle végétatif du colchique. (28)

C. Composition chimique

Le colchique d'automne contient une trentaine d'alcaloïdes. (30) Beaucoup d'entre eux ne sont présents qu'en très faible quantité. Ils possèdent tous un noyau tropolone (voir Fig.8) qui présente une structure tricyclique comportant deux cycles heptagonaux, l'atome d'azote étant extracyclique. Ce sont pour la plupart des amides non ou faiblement basiques qui forment difficilement des sels. (10, 31)

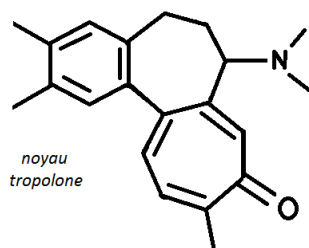


Figure 8 : Structure commune aux alcaloïdes présents dans le colchique. (31)

La teneur en alcaloïdes est très variable selon la partie de la plante considérée et peut également différer pour un même organe, voir Tableau 2. (10)

Tableau 2 : Teneur en alcaloïdes (exprimée en pourcentage de masse sèche) des différents organes de *Colchicum autumnale* L.; n.s. = non spécifié (26)

Alcaloïde/organe	Bulbe	Feuilles	Fleurs	Graines
Colchicine [%]	0.12–1.9	0.02–1.42	0.15–0.85	0.14–1.2
Demecolcine [%]	0.18–0.37	0.08	n.s.	n.s.
Colchicoside [%]	n.s.	0	0	0.48–0.1

Plusieurs facteurs peuvent également influencer la teneur en alcaloïde du Colchique comme la composition du sol (Poutaraud et Girardin montrent l'influence du cobalt et du calcium dans le sol (32)), les conditions climatiques ou encore la période du cycle végétatif. (26)

Seules les graines et dans une moindre mesure le bulbe sont utilisés et présentent un intérêt, les feuilles et les fleurs n'étant pas assez riches en alcaloïdes. (22, 33)

1. La colchicine (10, 34–39)

C'est le principal composé du Colchique. Elle représente 60 à 70 % des alcaloïdes de la graine.

a) Structure

Formule brute : C₂₂H₂₅NO₆

Dénomination chimique : (-)-N-[(7S,12aRa)-1,2,3,10-Tétraméthoxy-9-oxo-5,6,7,9-tétrahydrobenzo[a]heptalén-7-yl]acétamide.

La colchicine est un alcaloïde présentant une structure tricyclique, dont un cycle tropolonique (voir Fig. 9 cycle C), avec un atome d'azote extracyclique engagé dans une fonction acétamide. Sa structure chimique a été décrite par Dewar en 1945 (40).

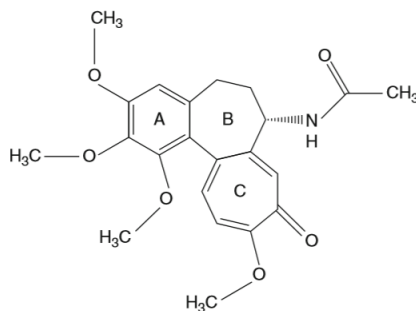


Figure 9 : Structure de la colchicine. (35)

b) Propriétés générales et caractères

Poids moléculaire : 399,43 ; Point de fusion : 151-152°C

La colchicine pure se présente sous la forme d'une fine poudre amorphe ou cristalline jaune pâle. Elle est inodore et présente une saveur amère.

Elle possède des solubilités particulières de part sa structure amidique. En effet, elle est soluble dans l'éthanol, l'eau froide et le chloroforme, moins dans l'eau chaude et presque insoluble dans l'éther, ce qui constitue un moyen de purification. (10)

Sensible à la lumière, elle fonce sous rayonnement ultraviolet, dû à une photoisomérisation, et se transforme en β - et γ -lumicolchicines, dépourvues de propriétés pharmacologiques. La colchicine doit donc être conservée dans un flacon teinté et bien bouché. (10, 41, 42)

C'est le cycle tropolonique C (voir Fig.9 et Tableau III) qui confère son activité à la colchicine.

c) Biosynthèse

La biosynthèse de la colchicine et de ses dérivés est complexe.

Les précurseurs biologiques de la colchicine sont deux acides aminés : la phénylalanine, qui est à l'origine du noyau A (voir Fig. 9 et 10), et la tyrosine, à l'origine du noyau C. (voir Fig.10)

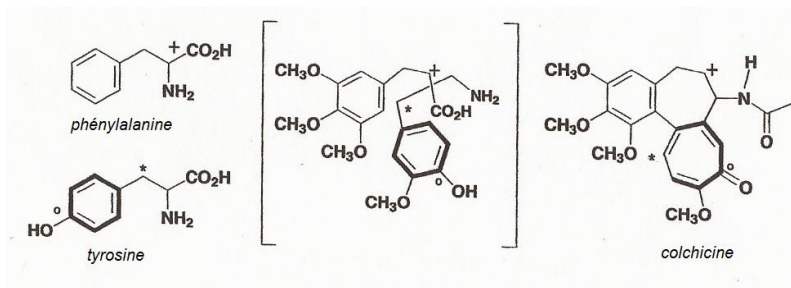


Figure 10 : Origine biosynthétique de la colchicine. (10)

C'est à partir d'*Androcymbium* sp., une plante botaniquement proche du Colchique, que l'on a pu établir le déroulement probable de la biosynthèse de la colchicine, en isolant une diénone heptacyclique, l'androcymbine. (voir Fig.11)

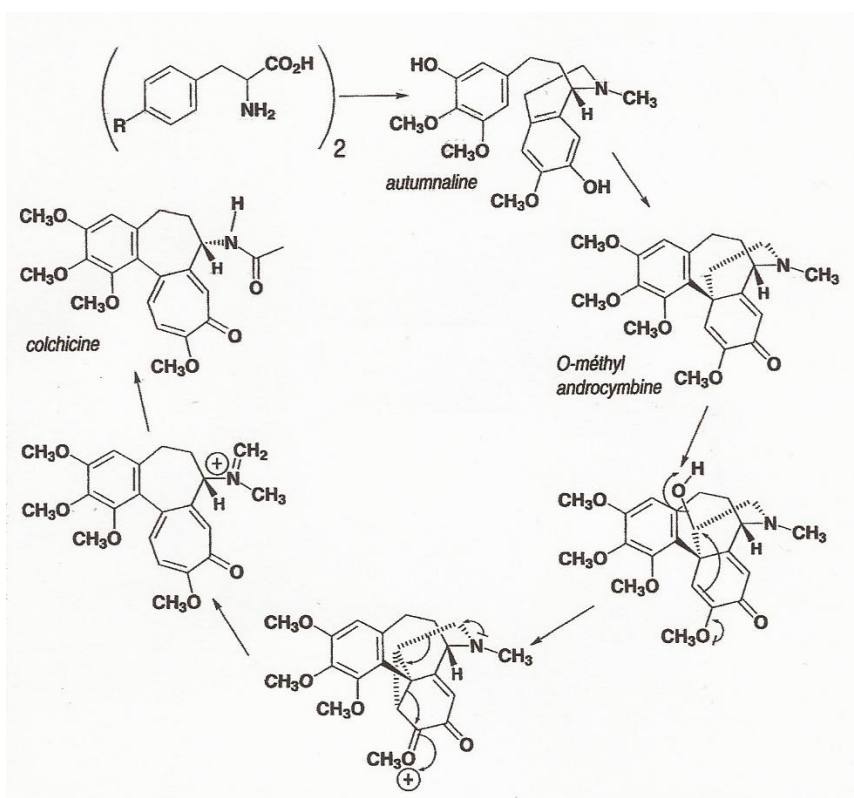


Figure 11 : Biogenèse de la colchicine. (10)

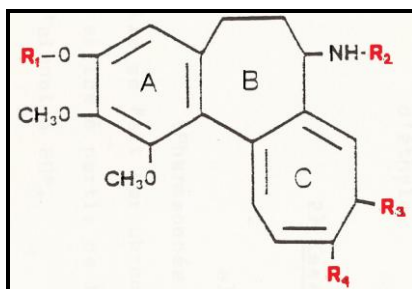
2. Autres composants (10,26,38,43,44)

Nous avons vu précédemment qu'une trentaine d'alcaloïdes ont été isolés du colchique. Cependant, une grande partie de ces composés n'est présente qu'en très faible quantité.

On retrouve notamment les isomères de la colchicine ainsi que des analogues, structurellement très proches, comme la désacétylméthylcolchicine, la désacétylthiocolchicine, l'acide triméthylcolchicinique, le colchicoside (un glucoalcoïde présent à l'état d'hétéroside) et la colchicéine (qui est pharmacologiquement inactive). Voir Tableau 3.

Le thiocolchicoside, connu pour ses propriétés myorelaxantes et analgésiques, résulte d'une hémisynthèse. En effet il est l'analogue soufré du colchicoside (qui lui est naturellement présent dans la plante).

Tableau 3 : Comparatif de la colchicine et de ses dérivés; Relation entre structure et activité, par les laboratoires Houdé. (28,38,45)



Activité biologique	Substance	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
+++	Colchicine	CH ₃	COCH ₃	0	OCH ₃
++	Désacétylméthylcolchicine	CH ₃	CH ₃	0	OCH ₃
++	Désacétylthiocolchicine	CH ₃	H	0	SCH ₃
++	Colchicoside	C ₆ H ₁₁ O ₅	COCH ₃	0	OCH ₃
+	Acide triméthylcolchicinique	CH ₃	H	0	OH
0	Colchicéine	CH ₃	COCH ₃	OH	0

D. Production de colchicine

1. Principales sources industrielles (30, 44, 46–49)

La production d'origine naturelle est aujourd'hui préférée des industriels car elle est moins coûteuse que la synthèse chimique.

La principale source de colchicine utilisée par l'industrie pharmaceutique est la graine de *Colchicum autumnale* L. récoltée dans les sites où la plante pousse naturellement, malgré la qualité aléatoire. Des essais de culture sont également en cours.

Le bulbe est aussi utilisé mais dans une moindre mesure du fait de sa moins bonne conservation et de son activité très variable. En effet, des conditions de stockage, comme la température, l'aération, l'obscurité et l'humidité, doivent être respectées et contrôlées pour ne pas entraîner de perte de colchicine.

Le colchique étant difficile à cultiver, d'autres plantes de la famille des Colchicaceae et Liliaceae sont utilisées comme source de colchicine : le colchique jaune *Colchicum luteum* (bulbe et plante entière) et surtout *Gloriosa superba*, une plante tubéreuse d'origine indienne (graines et plante entière). (1, 34)

Gloriosa superba (voir Fig.12) est une plante médicinale très utilisée en Asie et en Afrique pour sa richesse en alcaloïdes notamment en colchicine et colchicoside. Largement surexploitée par les industries pharmaceutiques, cette plante est considérée comme une espèce menacée par l'UICN (Union Internationale pour la Conservation de la Nature). Bellet et Gagnault (1985) ont montré l'intérêt commercial de *Gloriosa superba* comme source de colchicine en comparant les teneurs en alcaloïdes avec *Colchicum autumnale* : 0.62% de colchicine (sur une base de masse sèche) contre 0.9% pour *Gloriosa*, confirmé par Finnie et Staden (1994) qui rapportent une concentration en colchicine tout aussi intéressante dans *Gloriosa superba* : 0.33 à 0.41% dans la tige, 1.18% dans la fleur et 0.08% dans l'ovaire. (1,50–52)



Figure 12 : *Gloriosa superba*. (51)

a) Récolte (4, 22)

La récolte manuelle de colchique sur les sites spontanés (principalement l'Europe de l'Est et centrale) est essentiellement pratiquée par l'industrie.

Les bulbes de *Colchicum autumnale* L. sont récoltés lorsqu'ils possèdent le maximum d'activité juste avant la floraison. Il faut donc les arracher fin juillet et pendant le mois d'août. Durant cette période les feuilles flétrissent et disparaissent rendant la présence des bulbes sous terre invisible. Il est donc nécessaire de repérer l'emplacement exact de la plante par un marquage placé au printemps précédant la récolte.

Une fois ramassés, on ôte les tuniques extérieures sèches et brunâtres ainsi que les racines puis les bulbes sont découpés en fine tranches et placés à l'étuve ou directement au soleil afin d'accélérer la dessiccation. Ce mode de conservation altère cependant la valeur pharmaceutique du bulbe en transformant la colchicine en principe actif presque inerte. La dessiccation, dont l'objectif est avant tout protecteur en évitant les phénomènes de fermentation, n'est donc pas si bénéfique vis-à-vis de la colchicine. (17)

Les graines de colchique sont préférentiellement employées en médecine par rapport aux autres parties de la plante car elles offrent plus de constance dans leurs teneurs en principes actifs et représentent la partie la plus énergique de la plante. (17)

Elles sont principalement collectées manuellement à leur maturité (quand elles sont encore jaunes) en juin-juillet. Elles sont séparées de leur capsule et séchées pendant un ou deux jours sans précaution particulière. Contrairement aux bulbes, les graines ne sont en aucun cas altérées par la dessiccation, l'utilisation de graines à l'état frais ne présente donc aucun intérêt.

b) Culture (46, 49, 53, 54)

La mise en culture du colchique reste aujourd'hui très complexe car c'est une plante qui n'est toujours pas domestiquée, notamment du fait de sa biologie inhabituelle (floraison et fécondation en automne, repos hivernal et estival, et fructification au printemps).

Le pourcentage de germination des graines est très faible, ce qui exclue la culture par semis. De plus, il est difficile d'effectuer des hybridations de part le délai de 4 à 7 ans pour la première floraison.

Le seul mode de multiplication envisageable serait donc la multiplication végétative avec une sélection d'individus performants comme pieds mères. En effet, chaque année le bulbe mère donne un à trois bulbes filles. Le colchique est toutefois principalement allogame, c'est à dire que la fécondation se fait entre deux individus distincts.

Un programme de recherche a été mis en place par l'Institut National de la Recherche Agronomique (INRA) de Colmar en France ayant pour but de maîtriser la production de graines de colchique à forte teneur en colchicine. Ce programme comprend les objectifs suivants :

- lever la dormance des semences afin d'atteindre un taux de germination de 80%,
- mettre au point les techniques culturales permettant de gérer cette culture à moindre coût,
- évaluer l'influence des techniques post-récolte sur la qualité du matériel végétal produit.

2. Procédés d'extraction (48)

On emploie principalement les graines de colchique comme matière première pour extraire le principe actif bien que toutes les parties de la plante en contiennent. Aussi, nous nous intéresserons ici aux méthodes d'extraction de la colchicine à partir des graines.

Plusieurs méthodes ont été décrites notamment par Houdé, Santavy ou encore Ashley et Harris.

Ces dernières sont encore utilisées aujourd'hui par les laboratoires pharmaceutiques, améliorées cependant par l'arrivée de nouveaux solvants et appareillages.

a) Méthode Houdé (17, 39, 55)

Ce procédé permet l'extraction de la colchicine cristallisée.

Les graines séchées de colchique sont tout d'abord broyées et dégraissées à l'éther de pétrole puis traitées à l'alcool 96°. Ensuite, l'extrait obtenu est distillé sous vide à faible température, afin de ne pas altérer la colchicine par l'action d'une trop forte chaleur et permettre d'éliminer la totalité de l'alcool.

Le résidu obtenu, verdâtre, se compose de deux parties distinctes : une phase aqueuse, inférieure, d'un faible volume et une phase huileuse, supérieure, bien plus volumineuse. Il est agité à plusieurs reprises avec une solution d'acide tartrique à 5% d'eau. Cette opération a pour but d'extraire les matières grasses et résineuses tandis que la colchicine passe dans la solution acide.

Ensuite, cette solution acide de colchicine (phase aqueuse) est titrée à clair, filtrée et agitée avec un excès de chloroforme. Ce dernier prend alors une coloration brunâtre ainsi qu'une consistance visqueuse. Il permet d'extraire la totalité de la colchicine de la solution aqueuse acide.

On élimine la majeure partie du chloroforme par distillation. Le résidu brun obtenu est redissous à froid dans la plus faible quantité possible de chloroforme additionnée d'éther de pétrole permettant de précipiter les derniers restes de matière colorante et d'obtenir un liquide clair et incolore.

Après décantation et évaporation spontanée de ce liquide clair, de longues aiguilles de colchicine cristallisée se déposent.

b) Méthode de Santavy (8, 39)

Les graines sèches, pulvérisées sont traitées par de l'eau à 40°C ce qui empêche les corps gras et les colorants de se dissoudre.

La solution aqueuse d'alcaloïdes obtenue est alors épuisée par l'ajout de chloroforme.

Puis, on réalise des purifications par passages successifs en milieux aqueux puis chloroformique pour enfin distiller la solution chloroformique.

On procède enfin à la purification et à la séparation des alcaloïdes par chromatographie sur colonne (charbon actif ou alumine).

c) Méthode de Ashley et Harris (28)

La poudre de graines sèches est épuisée par l'éthanol. Ici les graisses sont éliminées à l'aide de paraffine fondue et d'éther de pétrole.

La colchicine est alors transférée en solution chloroformique par ajout de chloroforme puis on opère à la purification par passage sur colonne d'alumine.

La colchicine cristallise après évaporation du chloroforme et ajout d'un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther.

d) Extraction de colchicine par fluide supercritique (EFS) (56)

En 2003, Ellington *et al* réalise une étude comparative entre l'extraction des alcaloïdes contenus dans les graines de colchique d'automne, dont la colchicine, par extraction supercritique et par une méthode d'extraction classique (méthode Houdé).

L'EFS est une méthode d'extraction utilisant un fluide supercritique, ici le dioxyde de carbone (CO₂) supercritique, comme solvant d'extraction. Ce fluide présente plusieurs avantages, notamment sa non toxicité et son inertie chimique.

Ellington *et al* procède à l'extraction des alcaloïdes avec du dioxyde de carbone supercritique, maintenu au-dessus de ses points critiques (température critique 31°C et pression critique 74 bar), puis à la séparation du fluide supercritique et du soluté en diminuant la pression et en variant la température afin de retirer le pouvoir de dissolution du fluide et de faire précipiter les alcaloïdes extraits.

Cette méthode d'EFS pour l'extraction des alcaloïdes des graines de colchique d'automne se révèle très efficace (extraction de 98% pour la colchicine). De plus, elle est plus rapide et également moins toxique pour l'environnement par rapport aux autres méthodes d'extraction utilisant des solvants plus classiques (méthodes citées précédemment).

II. La colchicine

A. Pharmacocinétique et métabolisme (1, 57–61)

Pendant longtemps, la pharmacocinétique de la colchicine ainsi que sa destinée métabolique sont restées incertaines. Cependant, depuis quelques années, la détermination de ses concentrations plasmatiques par des techniques radio-immunologiques a permis de définir ses paramètres pharmacocinétiques.

La pharmacocinétique de la colchicine dépend principalement de deux protéines, la tubuline, récepteur intracellulaire spécifique de la colchicine qui conditionne sa demi-vie d'élimination sanguine, et la P-glycoprotéine, pompe de détoxification cellulaire, qui régule sa distribution tissulaire ainsi que son élimination biliaire et rénale. (59)

1. Absorption et biodisponibilité

La colchicine cristallisée est principalement administrée par voie orale sous forme de comprimés à des doses allant de 0.5 à 3mg/jour. L'administration par voie intraveineuse est également possible mais comporte des risques de sclérose veineuse, de nécrose et de surdosage.

Lorsqu'elle est administrée par voie orale, la colchicine, très lipophile, est rapidement absorbée par le tractus gastro-intestinal au niveau du jéjunum et de l'iléon. Cependant, la fraction de la dose absorbée peut grandement varier d'un individu à l'autre. Plusieurs études, dont celle de Wallace *et al.* en 1991 (1, 58), ont montré l'apparition d'un pic plasmatique entre 30 et 90 minutes après l'ingestion d'une dose unique de 1mg de colchicine. C'est principalement la vitesse de dissolution du comprimé, de l'ordre de quelques minutes, qui limite l'absorption de la colchicine.

Dans une étude de 1993, Rochdi *et al* (62) montre une grande variabilité de la biodisponibilité, entre 24 et 88% (45% en moyenne), que ce soit chez les individus jeunes et sains (23-25 ans) ou âgés (75-93 ans). En effet, bien que la colchicine présente un caractère lipophile, elle rencontre vraisemblablement une première barrière au niveau du passage de l'épithélium intestinal comme le révèle cette variabilité de la mesure de la biodisponibilité (63). Cette dernière peut expliquer les différences au niveau de la réponse thérapeutique. Elle est liée aux interactions de la colchicine avec le CYP-3A4 et la P-gp, participant à l'élimination de la colchicine vers le tube digestif (*cf* Métabolisme et élimination), mais

également par l'origine des matières premières utilisées qui diffèrent suivant les laboratoires et dont le degré de pureté peut varier. En effet, Chappey *et al* (59) signale pour trois formulations solides de colchicine dosées à 1mg (l'une commercialisée en France à l'époque par les laboratoires Houdé, les deux autres par des laboratoires allemands, Henning et Kalichemi) une diminution significative de la quantité absorbée respectivement de 62 et 33% de moins qu'avec les comprimés des laboratoires Houdé. Il est donc préférable, au long cours, de ne pas changer de marque de comprimés afin de limiter ce phénomène. (voir Annexe I)

La colchicine peut provoquer des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées) également susceptibles de modifier l'absorption du médicament.

2. Distribution

Une fois absorbée, la colchicine est rapidement distribuée dans tous les tissus. En effet, à dose thérapeutique, le volume de distribution est compris entre 7 et 10 L/kg, bien plus élevé que le volume de l'espace extracellulaire. Il peut atteindre jusqu'à 21 L/kg en cas de surdosage. Ce volume de distribution est une des explications de l'inefficacité des hémodialyses lors des intoxications. La demi-vie de distribution de la colchicine est comprise quant à elle entre 1 et 2,7 heures. (59)

Environ 50% de la colchicine circulante se lie de façon non saturable aux protéines plasmatiques. La fixation protéique se fait principalement à l'albumine humaine (40%). Les liaisons à l' α 1-glycoprotéine acide, aux γ -globulines et aux lipoprotéines sont infimes. (59)

La colchicine peut être stockée par les érythrocytes. Chez les patients présentant une intoxication aiguë à la colchicine, la concentration intraérythrocytaire peut être cinq à dix fois supérieure à celle du plasma (64). Les leucocytes quant à eux présentent une faible capacité de capture de la colchicine (<3%). On remarque une accumulation lente dans les polynucléaires ainsi que dans les cellules mononucléées (1, 65). Ainsi, l'activité biologique de la colchicine sur les leucocytes et leurs fonctions (comme le chimiotactisme, l'adhésion,...) n'est maximale qu'après un délai de latence 24 à 48 heures.

Une étude menée par Amoura *et al* en 1993 (66) a montré la capacité de la colchicine à traverser la barrière placentaire notamment lors de traitements chroniques. En effet, la colchicine est présente dans le sang de cordon chez les nourrissons de mères traitées. On retrouve également un passage de la colchicine dans le lait.

La colchicine est encore capable de franchir une autre barrière physiologique, la barrière hématoencéphalique, ce qui provoque l'accumulation du produit dans le cerveau, très riche en tubuline.

La distribution de la colchicine est donc capable de se faire dans tous les tissus de l'organisme. Nous venons de voir qu'elle peut se faire au niveau d'organes protégés par des "barrières" mais de façon limitée grâce à la présence de P-glycoprotéine exprimée notamment au niveau des syncytiotrophoblastes (permettant de restreindre l'exposition fœtale) ainsi qu'au niveau des cellules endothéliales de la barrière hématoencéphalique.

Le risque thérapeutique majeur au niveau de la distribution réside principalement sur le risque potentiel de saturation de la P-gp. Ce risque peut être retrouvé notamment lors de co-prescriptions.

3. Métabolisme et élimination

La colchicine est métabolisée au niveau du parenchyme hépatique par la voie des cytochromes P-450 et plus précisément par l'isoforme CYP-3A4. Cette dernière se situe principalement au niveau intestinal et hépatique et est essentielle pour la biotransformation de la colchicine. Celle-ci subit une déméthylation oxydative conduisant à la formation de dérivés 2-, 3-, et 10-déméthylcolchicine. L'administration de cimétidine, inhibiteur connu du CYP-3A4, entraîne une diminution de 32% de la clairance hépatique de la colchicine ainsi qu'une augmentation de sa demi-vie plasmatique (67).

Le CYP-3A4 est responsable du métabolisme de beaucoup d'autres médicaments. Celui-ci peut être la cause d'interactions médicamenteuses et est responsable d'une variabilité à la réponse en réduisant la clairance corporelle de la colchicine.

D'autres interactions médicamenteuses peuvent survenir en lien avec une autre cible protéique, une phosphoglycoprotéine membranaire ATP dépendante, appelée P-glycoprotéine (P-gp). Cette protéine, mise en évidence par Juliano et Ling en 1975, est capable de transporter et d'expulser de la cellule différentes molécules, dont les médicaments, réduisant ainsi leurs effets thérapeutiques ou toxiques et pouvant créer une résistance au traitement. Son rôle pourrait être de protéger l'organisme contre les substances cytotoxiques endogènes et

exogènes par excrétion de celles-ci en dehors des cellules. On la retrouve dans plusieurs tissus comme l'intestin, le foie, les reins et la barrière hématoencéphalique (voir Tableau 4). L'expression de cette protéine contribue ainsi à moduler les propriétés d'absorption, de distribution et d'élimination de ses substrats (voir Tableau 4). Chez l'homme, on retrouve deux gènes codant cette P-gp, le gène MDR1 ou ABCB1 et le gène MDR3 ("MDR" pour *multidrug resistance*). Cette protéine présente un polymorphisme génétique, en lien avec sa variabilité d'expression membranaire. (68, 69)

La présence d'inhibiteurs ou de compétiteurs peut donc moduler l'activité de la P-gp avec pour conséquences l'accumulation intracellulaire d'un médicament et l'augmentation concomitante de son activité pharmacologique ou toxique (voir Tableau 4).

Tableau 4 : Localisation tissulaire de la P-gp et principales interactions médicamenteuses (comme substrats ou modulateurs de son activité) (59)

<i>Tissus exprimant le gène de la multidrug resistance</i>	<i>Substrats de la P-glycoprotéine 170</i>	<i>Agents modulateurs</i>
Glandes surrénales	<i>Anticancéreux</i>	Vérapamil et analogues
Rein	Vincaalcaloïdes	Phénothiazines
Foie	Anthracyclines	Cyclosporine
Placenta	Épidophylotoxines	Quinine, amiodarone
Côlon	Actinomycine	Quinine, dypiridamole
Cerveau	Taxol [®]	Tamoxifène, progestérone
Testicule, ovaire	<i>Agents cytostatiques</i>	Réserpine, yohimbine
Pancréas	Colchicine	Céphalosporine
Poumon	Émétine	Érythromycine
Peau	Puromycine	
Muscles squelettiques	<i>Peptides</i>	
Cœur	Gramicidine D	
Rate		
Moelle osseuse		

Le CYP-3A4 et la P-gp sont donc des sites cibles pouvant expliquer la grande variabilité interindividuelle de la réponse à la colchicine.

L'extraction hépatique de la colchicine est faible (< 30%), ainsi, la clairance métabolique est déterminée par la fraction libre dans le plasma et la clairance intrinsèque, soit l'activité métabolique des enzymes du foie. (59)

Le métabolisme oxydatif cité précédemment est suivi par une forte excrétion biliaire, qui semble être la principale voie d'élimination de la colchicine, à l'origine d'un cycle entéro-hépatique; on retrouve une grande quantité de colchicine et de ses métabolites dans la bile et les sécrétions intestinales.

Une étude menée par Speeg *et al* en 1992 (70) a montré l'importance de la clairance biliaire de la colchicine notamment chez des patients souffrant d'une obstruction biliaire et développant une intoxication. En effet, chez ces individus, la clairance biliaire se trouve nettement altérée. Cette étude met également en évidence l'implication de la P-gp dans l'excrétion biliaire. L'administration de cyclosporine, possédant une activité inhibitrice de la P-gp, diminue la clairance biliaire de la colchicine de 0,122 à 0,024 mL/min/kg et augmente par conséquent ses concentrations plasmatiques. Leighton *et al* a étudié quant à lui l'impact de la cimétidine, inhibiteur du CYP-3A4, chez un groupe de rats. Cette dernière en inhibant le métabolisme de la colchicine entraîne ainsi la diminution de sa clairance biliaire et donc l'augmentation de ses concentrations plasmatiques (67). Ces résultats mettent en avant le risque d'apparition d'effets indésirables graves et d'accidents thérapeutiques lors de co-prescriptions et notamment lors d'association colchicine/cyclosporine ou encore colchicine/cimétidine.

Les reins ont également un rôle dans la clairance de la colchicine. L'élimination rénale représente 5 à 20% de la clairance corporelle totale (suivant l'espèce animale). La clairance rénale de la colchicine chez des sujets sains est de l'ordre de 4 L/h et ne représente que 10% de la clairance totale. L'élimination de la colchicine dans les urines est assurée par un mécanisme transépithélial (filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire) où la vitesse de sécrétion est indépendante du débit urinaire. L'étude citée précédemment (70) fait également référence à l'action de la cyclosporine, par inhibition de la P-gp située au niveau du tubule proximal, sur la clairance rénale de la colchicine qui est diminuée de 50% .

Pour finir, on retrouve également une élimination de la colchicine ou de ses métabolites par voie digestive, dans les fèces (excrétion directe par les cellules intestinales due à la P-gp). (71)

Cette pharmacocinétique complexe de la colchicine peut expliquer plusieurs problèmes survenant chez les patients sous traitement (71) :

- variabilité individuelle de l'efficacité de la métabolisation de la colchicine (72),
- diminution de son élimination chez les sujets insuffisants hépatiques et/ou rénaux,

- interactions médicamenteuses (macrolides, pristinamycine, statines,...) modulant l'activité du CYP-3A4 ou de la P-gp.

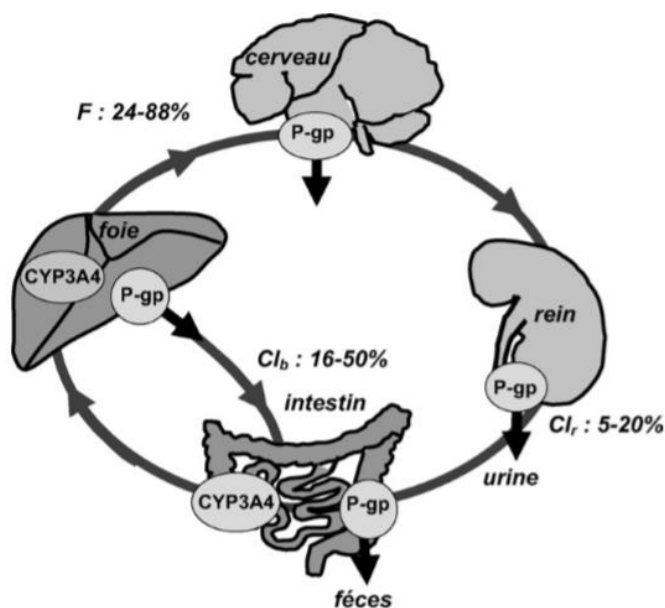


Figure 13 : Rôle des deux principales protéines du métabolisme (CYP-3A4) et du transport (P-gp) dans la pharmacocinétique de la colchicine après administration par voie orale. Cl_b : clairance biliaire; Cl_r : clairance rénale; F : fraction libre. (57)

Une fraction de la colchicine n'est pas absorbée au niveau intestinal en raison de son efflux par la P-gp située sur la membrane luminale des entérocytes. La fraction absorbée peut être ensuite métabolisée par les CYP-3A4 au niveau intestinal et hépatique. Le foie peut aussi excréter dans la bile 16 à 50 % de la fraction absorbée par l'effet de la P-gp exprimée au niveau des hépatocytes. La distribution tissulaire de la fraction biodisponible (F: 24-88%) peut être limitée par la présence de P-gp (au niveau de la barrière hématoencéphalique par exemple). Enfin l'excrétion de la colchicine au niveau urinaire est facilitée par la présence de P-gp au niveau des tubules proximaux du rein.

4. Demi-vie

La demi-vie d'élimination de la colchicine, après ingestion d'une dose orale, varie entre 14 et 30 heures chez des individus sains. Une étude menée par Rochdi *et al* en 1994 (62) a montré des valeurs équivalentes chez les personnes âgées, qu'on retrouve également chez les patients intoxiqués (61). Les valeurs de demi-vie sont ainsi similaires à celles caractérisant la cinétique de dissociation du complexe tubuline-colchicine dont la liaison est caractérisée par une

constante de dissociation élevée avec une demi-vie de dissociation du complexe longue allant de 20 à 30 heures ce qui pourrait expliquer l'élimination lente de la colchicine. (59)

La colchicine peut être détectée dans les leucocytes et dans les urines jusqu'à dix jours après une injection IV unique.

En résumé, la colchicine une fois absorbée est capable de rester présente dans certains tissus durant des périodes prolongées. La disparition des effets biologiques n'est observée qu'à partir de 24 à 48h après l'arrêt du traitement.

5. Variations de la pharmacocinétique

La survenue d'effets indésirables chez des patients présentant une insuffisance rénale et/ou hépatique montre que la modification de la clairance de la colchicine au niveau de ses deux principales voies d'élimination (biliaire et urinaire) représente un facteur de risque.

Dans l'atteinte rénale, le risque d'accumulation semble devenir important à partir d'une clairance de la créatinine inférieure à 50 mL/min. En effet, la demi-vie d'élimination de la colchicine peut être quatre fois plus longue chez des patients présentant une insuffisance rénale majeure (73). Certaines associations médicamenteuses susceptibles d'interagir avec la colchicine peuvent également entraîner une majoration du risque comme nous le montre une étude de Minetti *et al* de 2003 (74) avec l'association colchicine/ciclosporine.

Cependant, la clairance rénale ne représentant que 10% de la clairance corporelle totale, ce sont donc les variations de la clairance hépatique qui auront une incidence significative.

Cette clairance hépatique se dissocie en deux clairances partielles : biliaire et métabolique. L'excrétion biliaire représentant la principale voie d'élimination de la colchicine, la modification de l'activité d'épuration du foie, retrouvée dans certaines pathologies comme la cirrhose biliaire primitive ou encore la cirrhose hépatique, est un risque possible de surdosage. En effet, chez les patients atteints de cirrhose éthylique, les concentrations plasmatiques initiales sont environ deux fois plus élevées que chez des individus sains. (67)

On retrouve d'autres facteurs susceptibles de provoquer des perturbations de la clairance hépatique de la colchicine comme des traitements associés avec interactions médicamenteuses ou encore l'âge du patient. En effet, chez les personnes âgées la clairance corporelle totale et le volume de distribution peuvent être diminués de moitié. (62)

Tableau 5 : Facteurs de variabilité interindividuelle de la colchicine pour des traitements au long cours. (59)

Absorption (voie orale)	Vomissements, diarrhées Origine des comprimés (teneur en colchicine, pureté)
Distribution	Modulateurs de la P-gp
Clairance (risque d'accumulation)	<p><i>Rénale</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Clairance de la créatinine ≤ 50 mL/min • Inhibiteurs de la P-gp (cyclosporine...) <p><i>Hépatique</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Biliaires Inhibiteurs de la P-gp (cyclosporine...) Cirrhose, cholestase • Métabolique Inhibiteurs du CYP-450 3A4 (cyclosporine, érythromycine, cimétidine...) Cirrhose hépatocellulaire
Âge	Absorption ralentie Diminution du volume de distribution Diminution de la clairance corporelle totale

B. Mécanisme d'action et propriétés pharmacologiques (57, 75, 76)

1. Microtubules et effet antimittotique (37)

Le mécanisme d'action de la colchicine repose principalement sur sa capacité à se lier aux tubulines libres (non polymérisées), protéines ubiquitaires entrant dans la composition des microtubules.

Les microtubules, composants clés du cytosquelette, sont de longs polymères constitués d'un accolement de α et β tubulines (voir Fig.14). Ce sont des structures en équilibre dynamique, se formant et se déformant en permanence. Ils jouent un rôle primordial dans la division cellulaire. En effet, au moment de la mitose, les microtubules apparaissent autour des centrioles, formant le fuseau mitotique.



Figure 14 : Assemblage de α et β tubulines, formant un microtubule. (37)

En se liant aux tubulines de façon équimoléculaire, la colchicine empêche leur polymérisation en microtubules ce qui stoppe leur élongation, induisant ainsi l'interruption de la prolifération cellulaire, bloquant la cellule au stade métaphase (voir Fig.15 et 16).

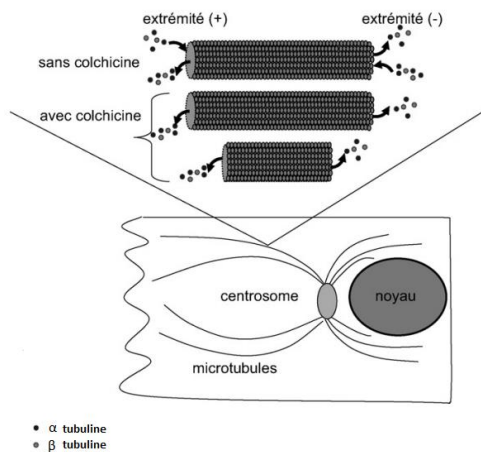


Figure 15 : Effet de la liaison colchicine-tubuline sur le fonctionnement microtubulaire. (57)

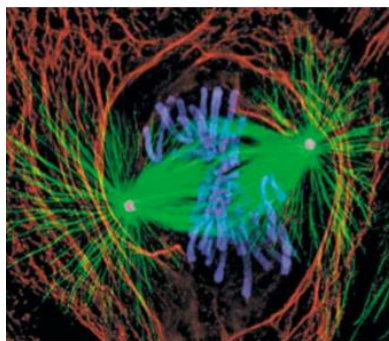


Figure 16 : Fuseau mitotique d'une cellule au stade métaphase lors du processus de mitose. Les microtubules sont marqués en vert et les chromosomes en bleu. (37)

La liaison colchicine-tubuline est caractérisée par une constante de dissociation élevée (de 10^6 à 10^7 M à 37°C) et une demi-vie de dissociation du complexe longue (entre 20 et 30 heures), ce qui explique entre autres son élimination lente.

Dans la recherche agronomique, la colchicine est souvent utilisée pour créer des lignées polyplœides. En effet, dans les cellules végétales, l'inhibition de la séparation des deux lots de chromosomes fils entraîne la formation de tétraploïdes. (10)

Sa potentielle utilisation comme médicament anti-tumoral n'est pas envisageable du fait de sa toxicité cellulaire trop importante. (31)

2. Microtubules et effet anti-inflammatoire

Cette capacité à inhiber la polymérisation par encombrement des sites des tubulines perturbe d'autres fonctions cellulaires impliquant les microtubules comme le transport de certaines cellules (dont les granulocytes et les monocytes), le maintien de la forme des cellules, la phagocytose, les migrations vésiculaires intracellulaires, la libération des granules d'histamine par les mastocytes, la sécrétion de cytokines et de chimiokines... (59)

Ainsi, lors d'une réaction inflammatoire, la colchicine ralentit l'afflux leucocytaire vers la zone inflammatoire et diminue leur adhésion aux cellules endothéliales en modulant l'expression des molécules d'adhésion (E-selectine) et en stimulant l'expression des L-selectines par les leucocytes empêchant ainsi leur recrutement (77). Elle inhibe le chimiotactisme des polynucléaires et des monocytes ainsi que leur adhésivité. Elle inhibe également la dégranulation lysosomiale, altérant ainsi les phénomènes de phagocytose. (57, 59)

La colchicine agit également sur le $\text{TNF}\alpha$ (tumor necrosis factor α), médiateur de l'inflammation et acteur du chimiotactisme, et plus particulièrement sur sa sécrétion par les macrophages. En effet, elle inhibe sa libération lors des épisodes inflammatoires l'empêchant ainsi d'exercer son rôle dans le recrutement de leucocytes. (75, 76)

Cette diminution de l'endocytose et de l'exocytose, ainsi que la diminution de la motilité cellulaire, font de la colchicine un anti-inflammatoire à part entière. Par ailleurs, la colchicine ne présente aucune action sur le métabolisme de l'acide urique, dont l'excès dans l'organisme est responsable de crise de goutte.

3. Cyclo-oxygénases et effet anti-inflammatoire

D'après Scherrmann et Niel (57), d'autres mécanismes d'action indépendants de ceux liés aux microtubules et à la polymérisation des tubulines accentueraient son potentiel anti-inflammatoire. En effet, la colchicine modulerait l'activité des cyclo-oxygénases, COX-1 et COX-2, qui jouent un rôle majeur dans la production des prostaglandines. Cette capacité supposée est fondée sur le fait que la rapidité d'action de la colchicine dans la crise de goutte est très semblable à celle des inhibiteurs sélectifs de COX-2. Toutefois, il s'est avéré qu'en réalité la colchicine n'a pas d'effet inhibiteur sur les cyclo-oxygénases comme le montre l'étude de Ben Chetrit *et al* en 2005 (78) qui compare la colchicine à des anti-inflammatoires non stéroïdiens comme le celecoxib. En fait, elle induit les gènes COX-1 et COX-2 au niveau des phases précoces d'ostéogenèse ou d'apoptose (79). Cette rapidité d'action serait en lien avec les propriétés antioxydantes de la colchicine, comme le montre Leung et al (76).

4. Perturbation des flux ioniques

Les microtubules sont impliqués dans la régulation des canaux ioniques. La colchicine une fois liée à la tubuline altère l'équilibre des flux ioniques. En effet, elle présente un effet sur les mouvements transmembranaires du calcium et de certains acides aminés, impliqués notamment dans la synthèse de l'ADN. (55, 80)

5. Microtubules et absorption des lipides

Le transport des lipides exogènes à travers l'épithélium des cellules intestinales fait également appel aux microtubules. Par le biais de son action sur ces organites, la colchicine a donc une influence très nette sur le transfert transépithélial des lipides, ayant d'importantes conséquences sur l'absorption digestive des lipides exogènes ainsi que sur la réestérification des acides gras endogènes. (55)

6. Autres actions de la colchicine (81)

- Colchicine et plaquette :

La colchicine entraîne une modification des flux calciques provoquant une diminution de l'agrégation et de la sécrétion plaquettaire.

- Colchicine et cellules nerveuses :

La colchicine entraîne une inhibition du transport axonal, une modification de la morphologie des synapses et une inhibition de la neurotransmission. Elle peut donc être à l'origine de neuropathies axonales ou encore d'une nécrose de certaines cellules nerveuses.

- Colchicine et cellules endocrines :

En modifiant le transfert et l'exocytose de vésicules de sécrétion intracytoplasmiques, la colchicine inhibe la sécrétion de plusieurs hormones comme l'insuline, les composés iodés de la thyroïde et la parathormone.

- Colchicine et collagène :

La colchicine possède une action anti-fibrosante entraînant une diminution de la synthèse du fibrinogène et du collagène. Par ailleurs, elle favorise la dégradation du collagène en stimulant la synthèse et l'activité des collagénases.

C. Utilisations thérapeutiques (75, 76, 82)

L'action anti-inflammatoire de la colchicine est utilisée dans la crise de goutte, la chondrocalcinose articulaire et la prévention de certaines pathologies inflammatoires comme la maladie périodique ou Fièvre Méditerranéenne Familiale (FMF), la maladie de Behçet, la sclérodermie, ou encore certaines formes cliniques de sarcoïdose et de maladie sérique. (83)

Aujourd'hui, la colchicine est également indiquée dans le traitement de la cirrhose notamment la cirrhose biliaire primitive (84,85), du purpura thrombopénique immunologique, ainsi qu'un grand nombre de dermatoses riches en polynucléaires comme la pustulose palmoplantaire et le psoriasis. (82)

Deux études cliniques (86, 87) ont récemment montré son intérêt dans le traitement de la mucoviscidose. La colchicine exercerait une action au niveau des poumons par une double voie : celle liée à ses propriétés anti-inflammatoires et antifibrotiques et celle correspondant à son pouvoir inducteur de plusieurs protéines membranaires ayant un rôle dans l'efflux et l'accumulation des ions chlorures caractérisant la mucoviscidose. (57)

1. La goutte (88–94)

a) *Définition*

Il s'agit d'une arthrite aiguë liée à la présence de microcristaux d'urate de sodium (UMS), dans les articulations ou les tissus, se formant lorsque l'uricémie dépasse le seuil de saturation (68mg/L). Ces microcristaux précipitent et entraînent une réaction inflammatoire aiguë non spécifique avec phagocytose par les polynucléaires et libération d'enzymes lysosomiales par les cellules phagocytaires.

b) *Epidémiologie (91,95,96)*

La goutte représente la plus fréquente des arthropathies inflammatoires de l'homme adulte (1 à 2%) dans les pays développés. Dans tous les pays occidentaux, la goutte est en augmentation comme le suggèrent les données épidémiologiques les plus récentes communiquées notamment par la National Health Interview Survey ou encore par la National Health and Nutrition Survey (NHANES). La goutte se manifeste généralement chez les hommes entre 40 et 50 ans (95% des cas de goutte) et est plutôt rare chez les femmes surtout avant la ménopause. Sa prévalence, dans la population générale, augmente avec l'âge. Elle était chiffrée, en 1996, à 1,8 ‰ entre 18 et 44 ans, 22,4 ‰ entre 45 et 64 ans, et à 30,8 ‰ pour les personnes ≥ 65 ans (95, 96).

c) Étiologie (90, 97)

La goutte est dans la plupart des cas la conséquence d'une hyperuricémie idiopathique.

L'acide urique représente le produit final du métabolisme des purines chez l'homme. C'est un acide faible présent sous forme d'urate (la forme ionisée) à pH physiologique.

Sa concentration plasmatique résulte d'un équilibre entre, d'une part, sa synthèse endogène et, d'autre part, son élimination rénale et digestive, toutes deux régulées par des facteurs génétiques et diététiques. Lorsque la concentration d'urates augmente, ces derniers peuvent cristalliser dans les tissus notamment au niveau des articulations, dans la peau ou encore les ligaments, voire l'os.

L'hyperuricémie est, dans plus de 90% des cas, due à une élimination rénale diminuée de l'acide urique et/ou à un apport alimentaire riche en purines trop important. On retrouve dans notre alimentation plusieurs produits riches en purines comme la viande rouge, les fruits de mer, la bière (même sans alcool), les sodas sucrés (dû à la présence de fructose)... (95)

Par ailleurs, ce désordre métabolique peut également provenir d'un déficit enzymatique (maladie de Lesh-Nyhan, chez l'enfant), une insuffisance rénale avancée ou certaines hémopathies.

Les crises de goutte peuvent apparaître après un facteur déclenchant comme un repas copieux, un excès d'alcool, un traumatisme, une prise médicamenteuse (voir Tableau 6), un surmenage, des émotions, un épisode pathologique aigu, une intervention chirurgicale.

Tableau 6 : Médicaments responsables d'hyperuricémie et de goutte (98, 99).

Médicament	Hyperuricémie	Goutte
Diurétique (tous sauf spironolactone)	+	+
B-bloquants (propranolol, aténolol, métoprolol, timolol et alprénolol)	+	-
Acide acétylsalicylique	+	-
Ciclosporine (Néoral®)	+	+
Tacrolimus (Advagraf®, Modigraf®, Prograf®)	+	+
Pyrazinamide (Rifater®)	+	Rare
Ethambutol (Dexambutol®)	+	Rare
Ritonavir (Norvir®, Kaletra®)	+	+

d) Clinique de l'accès goutteux (100)

La crise de goutte est caractérisée par une apparition souvent nocturne, rapide (6-12 heures) de douleurs intenses et violentes, généralement mono-articulaires (85% des cas). On retrouve des signes inflammatoires locaux avec une tuméfaction douloureuse de l'articulation touchée associée à une chaleur locale et un érythème marqué. L'évolution est spontanément favorable après 7 à 15 jours. Des signes inflammatoires généraux peuvent être associés ainsi qu'une fièvre parfois élevée.

L'accès de goutte aiguë se localise fréquemment au niveau de l'articulation métatarso-phalangienne du gros orteil. Avec le temps, la maladie touche d'autres articulations comme celles des chevilles, des genoux, des poignets et des doigts. En effet, l'acide urique a tendance à se déposer là où la circulation périphérique ralentit le plus. (voir Fig.17)



Figure 17 : Accès goutteux. (89,101)

e) *Traitement de la crise de goutte par la colchicine (88, 92, 100)*

En France, la colchicine reste le traitement de référence de la crise de goutte. Il est également recommandé d'utilisée celle-ci lors d'un premier accès goutteux comme test thérapeutique (102). Le traitement par colchicine est encore au second plan en Europe, les Anglo-Saxons préférant les AINS, voire les corticoïdes, comme le montre une étude réalisée par Roddy *et al* en 2009 (103) auprès de médecins généralistes anglais. Près des trois quarts des patients sont traités par AINS (68%) contre 15% par colchicine.

La colchicine a une action anti-inflammatoire mais ne présente aucune action sur l'uricémie ou encore sur le métabolisme de l'acide urique. Elle stoppe indirectement la phagocytose des cristaux UMS par les polynucléaires neutrophiles (PNN) en diminuant la mobilité de ces derniers.

Cette action anti-inflammatoire dans la crise de goutte est liée à son action sur les microtubules entraînant des perturbations des fonctions dynamiques cellulaires comme la mobilité, la phagocytose, le chimiotactisme, la dégranulation lysosomiale....

La colchicine permet donc d'entraver indirectement la libération d'enzymes consécutive à la phagocytose des cristaux UMS et diminue l'acidification locale entretenant la cristallisation.

Ahern *et al* réalisent en 1987 (104) la première étude de la prise de colchicine par voie orale, contre placebo, dans le traitement de la crise de goutte sur 43 patients (22 sous colchicine et 21 sous placebo). Le schéma thérapeutique comportait 1mg de colchicine, puis 0,5mg toutes les deux heures jusqu'à l'apparition d'une réponse complète ou d'une toxicité. Le traitement s'est avéré plus efficace que le placebo puisque l'on a observé une amélioration chez les deux tiers des patients traités par colchicine après 48h contre un tiers pour les patients recevant le placebo. Cependant, tous les patients sous colchicine ont présenté des troubles digestifs (diarrhée et/ou vomissements). (105)

Ce schéma thérapeutique a longtemps prévalu mais tend aujourd'hui vers une réduction des doses. En effet, l'étude AGREE (Acute Gout Flare Receiving Colchicine Evaluation) de Terkeltaub *et al* en 2010 (106) réalisée sur 575 participants a comparé le traitement par de faibles doses en colchicine, soit 0,6mg trois fois en une heure (1,8mg au total), contre de fortes doses, soit 0,6mg huit fois en six heures (4,8mg au total), et un placebo. Le traitement a été instauré dans les 12h suivant le début de la crise. Les résultats obtenus montrent une efficacité comparable des faibles et des fortes doses et supérieure au placebo. On note

également une toxicité digestive importante pour les fortes doses alors qu'il n'y a pas de différence significative de toxicité entre les faibles doses et le placebo. (105)

Pendant longtemps, la posologie usuelle de la colchicine pour l'accès goutteux en France était de :

- 3 comprimés le 1er jour en trois prises, soit 3mg de colchicine par jour.
- 2 comprimés les 2ème et 3ème jours en deux prises, soit 2mg de colchicine par jour.
- 1 comprimé le 4ème jour et les jours suivants, soit 1mg de colchicine par jour.

Cependant, ce schéma 3-2-2-1 a vécu.

La colchicine est d'autant plus efficace quand elle est donnée précocement (dans les 12 premières heures si possible et jusqu'à 36 heures après le début de la crise) et doit être utilisée à des doses faibles.

L'American College of Rheumatology recommande en 2012 (107) une dose de charge de 1,2mg (ou 1mg si les comprimés de 0,5mg sont les seuls disponibles) puis 0,6mg (ou 0,5mg) une heure plus tard, suivi, si besoin, 12 heures après de 0,6mg une à deux fois par jour (ou 0,5mg deux à trois fois par jour) jusqu'à amélioration.

L'EULAR (The European League Against Rheumatism) en 2006 (108) recommande 0,5mg de colchicine trois fois par jour (soit 1,5mg/jour).

En France et selon l'ANSM, la dose maximale par 24 heures ne doit jamais dépasser 3mg/jour (109, 110) et doit être réservée à la prise en charge tardive d'un accès aigu et pour le premier jour de traitement uniquement. La dose maximale de colchicine par prise est de 1mg. (voir tableau 7)

La posologie du traitement par colchicine doit cependant toujours être adaptée en fonction de l'efficacité obtenue et de la tolérance.

Tableau 7 : posologies de la colchicine recommandées en France selon l'ANSM (110).

	Prise en charge précoce (jusqu'à 36h) des accès de crise aigu de goutte	Posologie maximale à ne jamais dépasser
1^{er} jour	1mg à 2mg (soit 1mg une à deux fois par jour)	3mg (soit 1mg trois fois par jour)
2^{ème} jour	1mg à 2mg (soit 1mg une à deux fois par jour)	2mg (soit 1mg deux fois par jour)
3^{ème} jour	1mg à 2mg (soit 1mg une à deux fois par jour)	2mg (soit 1mg deux fois par jour)
4^{ème} jour et jours suivants	1mg	1mg

Les doses devront être adaptées chez le sujet âgé (≥ 60 ans) et en cas d'insuffisance rénale :

- Pour une clairance de la créatinine entre 35 et 50mL/min, la dose maximale par 24 heures est de 0,6mg.
- Pour une clairance de la créatinine entre 10 et 35mL/min, la dose ne doit pas dépasser 0,6mg tous les deux à trois jours.
- Pour une clairance de la créatinine inférieure à 10mL/min, en cas de dialyse ou de dysfonctionnement hépatobiliaire sévère, le traitement par colchicine est contre indiqué.
- La dose est encore diminuée de moitié après 70 ans.

Le traitement par colchicine de l'accès goutteux s'avère efficace dans de nombreux cas. Toutefois, il présente un inconvénient majeur : l'irritation intestinale variable, donnant fréquemment la diarrhée 12 à 48 heures suivant le début du traitement.

Malgré une bonne réponse du traitement, les échecs sont possibles et peuvent provenir :

- Soit d'une intolérance de la part du patient l'empêchant de maintenir une dose efficace, causée notamment par l'importance des effets indésirables et plus particulièrement de la diarrhée. Dans ce cas de figure, le loperamide peut être associé.
- Soit d'erreurs évitables dans la conduite du traitement, qui le plus souvent :

- concerne l'instauration de la prise de colchicine : retarder l'administration du produit (au-delà des premières heures suivant le début de la crise) exige le recours à des posologies plus fortes et donc moins bien tolérées avec une amélioration plus tardive.
- concerne les posologies : utiliser des doses d'attaques inadaptées et insuffisantes dans la crainte de la survenue d'une intolérance. Même si la Pharmacopée recommande de ne pas dépasser 4mg par 24 heures, il est parfois nécessaire d'atteindre cette dose.

f) Prophylaxie des accès aigus de goutte et colchicine (102, 107, 110)

La colchicine a fait ses preuves en tant que traitement curatif de l'inflammation goutteuse aux vues de sa remarquable efficacité. Par ailleurs, elle trouve aussi sa place dans le traitement préventif de ces épisodes aigus comme le montre l'étude de Borstad *et al* en 2004 (111).

Certes, depuis l'apparition des traitements hypo-uricémiants (allopurinol, fébuxostat et uricosuriques) la prévention des crises de goutte par le traitement continu à la colchicine a fortement diminué.

Toutefois, l'instauration de ces traitements hypo-uricémiants et l'augmentation progressive des doses peuvent déclencher des crises de goutte. En effet, l'abaissement de l'uricémie favorise la dissolution des amas cristallins et la mobilisation des microcristaux UMS dans les articulations.

Aussi, afin de prévenir ce risque d'apparition de crises durant les premiers mois de traitement hypo-uricémiant, il est de règle de lui associer une dose quotidienne de colchicine de 1mg/jour (ou 0,5mg/jour en cas d'insuffisance rénale). Cette prescription doit être poursuivie trois à six mois voire plus longtemps dans certains cas.

2. La Fièvre Méditerranéenne Familiale (112–118)

a) Définition

La Fièvre Méditerranéenne Familiale (FMF) ou maladie périodique, est une maladie auto-inflammatoire héréditaire à transmission autosomique récessive. C'est au niveau du chromosome 16, sur le bras court, que se situe le gène responsable de la FMF, appelé MEFV (*Mediterranean fever gene*). Ce gène code pour une protéine nommée pyrine ou marénostrine qui semble jouer un rôle important dans le contrôle de l'inflammation et particulièrement dans le fonctionnement des PNN où elle y est exprimée ainsi que dans les monocytes, à un moindre degré.

Les premiers cas furent décrits par Siegal, médecin d'origine juive, en 1945 sous le nom de "péritonite paroxystique bénigne" (119) et c'est Heller *et al* en 1955 qui lui attribua le nom de Fièvre Méditerranéenne Familiale.

b) Epidémiologie (120)

La FMF est la plus fréquente des fièvres périodiques (environ 100 000 personnes dans le monde) parmi les maladies auto-inflammatoires caractérisées par des accès fébriles récidivants.

Elle touche principalement les populations arabes de l'est et de l'ouest du bassin méditerranéen, les Arméniens, les Turcs et les juifs sépharades, où la proportion de sujets porteurs d'allèles du gène MEFV mutés peut aller de 1/5 à un tiers.

Plusieurs cas de maladie périodique ont par ailleurs été rapportés en Europe, notamment en Italie et en Grèce, dans une étude de 2003 menée par La Regine *et al* (121), conséquence des migrations des populations concernées, ainsi qu'au Japon plus récemment (122, 123).

La FMF touche les deux sexes et se déclare avant l'âge de 20 ans dans 90% des cas (très rarement après 40 ans).

c) Etiologie (112, 113)

La FMF fait partie des syndromes auto-inflammatoires caractérisés par des mutations sur les gènes de l'immunité innée, entraînant l'activation incontrôlée et sans objet des processus de l'inflammation dont les cascades d'activation aboutissent à une production inadaptée d'interleukine (IL)-1, principale cytokine inflammatoire. Son mécanisme physiopathologique reste encore aujourd'hui mal connu et complexe.

Il y a absence d'auto-anticorps et de lymphocytes T spécifiques de l'antigène ce qui la distingue des maladies auto-immunes.

d) Clinique (112, 113)

La FMF présente des accès inflammatoires, caractéristiques de la maladie, comportant des épisodes de fièvre souvent intenses (39 à 40°C) de courte durée et débutant majoritairement en fin de journée. La fièvre ne répond pas aux antibiotiques.

Ces attaques fiévreuses sont généralement accompagnées de douleurs abdominales, souvent impressionnantes, ainsi que de douleurs thoraciques, manifestations d'une sérite (dans l'ordre croissant de fréquence : péricarde, testiculaire/vaginale, plèvre et péritoine). Les atteintes musculaires et articulaires (genou et cheville +++) sont également fréquentes.

Le pseudoérysipèle des membres inférieurs représente une grande caractéristique de la maladie bien qu'il soit plus rare (5% des cas).

Au cours des accès inflammatoires l'apparition de troubles digestifs est possible, se manifestant par une constipation suivie d'une diarrhée à la fin de l'accès.

L'accès aigu peut durer de quelques heures à trois jours et présente une rémission spontanée, laissant toutefois une fatigue transitoire. Les récurrences des crises sont très variables, pouvant aller d'une fois par semaine à une fois tous les trois à quatre mois, voire tous les trois à quatre ans.

Entre les accès, les patients ne présentent aucun symptôme aigu.

La survenue d'une amylose est une des complications à craindre lors de la FMF. Localisée principalement au niveau rénal, elle se manifeste par une protéinurie persistante évoluant en

syndrome néphrotique puis en insuffisance rénale chronique. L'apparition de cette complication est influencée par des facteurs génétiques et environnementaux.

L'amylose AA, complication potentielle de n'importe quelle maladie inflammatoire, retrouvée dans la FMF, est caractérisée par un dépôt extracellulaire formé de protéines qui s'assemblent en fibrilles insolubles, résistantes aux protéases. C'est la protéine AA, dérivé de la protéine SAA (*Serum Amyloid Associated*), qui forme les fibrilles amyloïdes dans l'amylose dite "de l'inflammation". La protéine SAA fait partie, avec la protéine C réactive, des protéines de la réaction inflammatoire. Les dépôts amyloïdes peuvent également toucher d'autres organes comme la rate, le tube digestif, la thyroïde et le cœur.

Les crises sont souvent précédées d'une phase prodromique (frissons, pâleur, modifications de l'humeur, sensation de malaise, céphalées) et peuvent être déclenchées par différents facteurs comme la fatigue, le stress, un traumatisme, un geste chirurgical, survenue des règles...

e) *Traitement et colchicine (124, 125)*

La FMF ne présente pas de réel traitement curatif.

Le traitement repose principalement sur la prise quotidienne de colchicine qui s'avère capable, dans plus de 90% des cas, de prévenir le déclenchement des accès et d'inhiber l'inflammation prévenant ainsi les dépôts amyloïdes.

En se fixant aux tubulines, la colchicine empêche leur polymérisation entraînant ainsi une altération des transferts intracellulaires, de la mitose, du chimiotactisme des PNN et de l'expression des molécules d'adhésion. Par ce même mécanisme, elle pourrait avoir une action sur l'expression de la Pyrine mutée.

Le traitement par colchicine est ainsi capable d'entraver l'inflammation infraclinique prévenant les dépôts des fibrilles amyloïdes. Il s'avère également efficace en cas d'amylose installée, pouvant faire disparaître les signes cliniques de l'atteinte rénale, voire du syndrome néphrotique. En effet, Walker *et al*, en 1982, rapporte une réduction de la protéinurie et une amélioration du taux de filtration glomérulaire suite au traitement par colchicine (126).

L'administration continue de colchicine fut préconisée par Goldfinger dès 1972 et rapidement confirmée par deux études en double aveugle, colchicine contre placebo, en 1974 (127, 128).

Ces études ont ainsi révélé une diminution significative des crises chez les sujets traités par colchicine, ainsi qu'une diminution de leur sévérité.

La posologie de la colchicine dans cette indication est variable selon les patients. Une étude israélienne de 1986 (129) menée sur 1 070 patients atteints de FMF a montré l'efficacité d'une dose de 1 à 2mg chez l'adulte. Ces doses peuvent être administrées en une seule prise ou être divisées en deux en cas d'intolérance gastro-intestinale comme le montre Ben-Chetrit *et al* (130) dans une étude de 1991. Certains patients ont nécessité des doses exceptionnelles de 3mg/jour. Il est toutefois recommandé de ne pas aller au-delà de 2,5mg/jour et d'adapter la posologie selon le poids corporel : 0,03mg/kg/jour.

Dans le cas d'une insuffisance rénale sévère (DFG < 10 mL/min) la dose journalière de colchicine doit être réduite de 50% en raison d'une éventuelle toxicité. (131)

La colchicine présente une efficacité seulement si elle est prise régulièrement et donc nécessite un traitement à vie.

Tableau 8 : Doses de colchicine recommandées en fonction de l'âge dans la FMF (115)

Âge	Dose de colchicine
< 5ans	0,5mg/jour
De 5 à 10 ans	De 0,5 à 1mg/jour
> 10 ans et adultes	De 1 à 2mg/jour

Padeh *et al* (132) a montré que la colchicinothérapie est un traitement sûr même chez l'enfant. En effet, la colchicine permet chez les plus jeunes patients de prévenir les épisodes aigus de FMF et d'obtenir une croissance normale. Ainsi, quelque soit l'âge, il est recommandé d'instaurer la colchicine chez l'enfant atteint de FMF en adaptant la posologie selon le poids et l'âge (voir Tableau 8). (133, 134)

Contrairement à ce que l'on pensait auparavant, la colchicine ne présente aucun danger lors de la grossesse et permet même de réduire le risque d'avortement ou d'accouchement prématuré (135, 136). Il est donc conseillé de poursuivre le traitement pendant la conception et durant toute la grossesse chez les femmes atteintes de FMF, la réalisation d'une amniocentèse ne se

faisant qu'à la demande. Aux doses thérapeutiques, la colchicine ne présente pas non plus de toxicité pour l'enfant allaité. (136)

Toutes les études effectuées à ce jour désignent la colchicine comme le médicament indispensable de la FMF. Cependant, elles montrent également un taux d'échec d'environ 10% dû en partie à l'inobservance du traitement ou encore à la réponse thérapeutique génétiquement différente d'un individu à l'autre. Néanmoins, même si elle ne réduit pas les accès inflammatoires au niveau souhaité, la colchicine ne doit pas être interrompue en raison de son effet protecteur contre l'amylose. (131)

3. La maladie de Behçet (137–140)

a) Définition

La maladie de Behçet (MB) fut décrite en 1937 par un dermatologue turc, Hulusi Behçet, qui mentionna une triade symptomatique associant aphtose buccale, aphtose génitale et uvéite. Ces manifestations représentent la base des critères cliniques utilisés pour le diagnostic de cette maladie établis par l'International Study Group en 1990 (141).

En effet, le diagnostic peut être établi lorsqu'il y a présence d'aphtose buccale récidivante (au moins 3 poussées par an) associée à plus de deux des critères suivants : (142)

- aphtose génitale récidivante
- lésions oculaires : uvéite ou vascularite rétinienne, hypopion
- manifestations cutanées : érythème noueux, pseudo-folliculite, lésions papulopustuleuses, nodule acnéiforme.
- hypersensibilité cutanée aux points de piqûres : test pathergique positif. L'injection peut être intraveineuse, sous-cutanée ou intradermique, avec ou sans chlorure de sodium isotonique. Le test est positif si une papulo-pustule apparaît vers la 24ème heure et culmine à la 48ème heure. (137)

La MB est caractérisée par une inflammation des vaisseaux sanguins. Cette vascularite peut toucher les vaisseaux de tout calibre, comprenant à la fois les veines, les veinules, les artères et le cœur.

Autrefois cantonnée au bassin méditerranéen et à l'Asie mineure, la MB est en réalité ubiquitaire. On remarque néanmoins une fréquence très nettement supérieure de la maladie en Turquie par rapport à celle observée dans les autres pays. (143)

Outre les facteurs géographiques (forte présence de la maladie le long de l'ancienne route du commerce de la soie) un facteur de susceptibilité génétique a été observé de nos jours, l'allèle HLA-B51. En effet, le risque relatif de développer la maladie pour les porteurs de cet allèle est 5 à 6 fois plus élevé par rapport à la population générale. Toutefois, l'HLA-B51 ne peut être utilisé en marqueur diagnostique puisque dans une large étude de 2010, comprenant 1215 patients et 1278 contrôles, l'allèle a été retrouvé dans seulement 59% des individus atteints de MB mais également dans 29% des témoins sains (144).

D'autres études récentes ont confirmé l'existence d'une prédisposition génétique et signalé de nouveaux gènes de susceptibilité de la maladie (139). Nous pouvons citer entre autres l'étude japonaise de Mizuki *et al* en 2010 (145) qui a mis en évidence l'association significative de la maladie avec l'allèle MICA-A6. MICA est le ligand du récepteur NKG2D associé à la protéine DAP10. L'interaction de MICA avec le complexe NKG2D-DAP10 entraîne l'activation des lymphocytes T cytotoxiques et des cellules NK par des mécanismes de cytotoxicité, de sécrétion de cytokines et de prolifération cellulaire. (139)

D'autres facteurs environnementaux peuvent également être incriminés. On retrouve notamment des agents infectieux, en particulier le Streptocoque *sanguis*, ainsi que des infections virales, comme le virus herpès simplex (HSV).

Il est établi que la MB fait intervenir une augmentation du chimiotactisme et de l'activité des PNN. Cette hyperactivité entraîne une production accrue de radicaux libres oxygénés, une majoration de l'adhésion endothéliale ainsi que l'augmentation de l'activité phagocytaire.

La MB débute généralement entre 22 et 31 ans. La répartition hommes-femmes dans la maladie semble plutôt équilibrée. Par ailleurs, des formes plus sévères sont observées dans les MB masculines. (143)

b) Physiopathologie (137, 139, 146)

Comme nous l'avons déjà évoqué, la MB est une maladie inflammatoire chronique, systémique et dysimmunitaire. Elle évolue par poussées récidivantes associant principalement

aphtoses buccale et génitale, lésions cutanées évocatrices (pseudo-folliculite, nodules acnéiformes, lésions papulo-œdémateuses,...) et atteinte oculaire.

Tout d'abord, l'aphtose buccale est retrouvée dans 90 à 100% des cas de MB. Elle se manifeste par des ulcérations douloureuses, isolées ou multiples, de 1 à 10 mm, se localisant au niveau de la face interne des joues, du sillon gingivo-labial, de la langue, du frein et du palais. Il est difficile de la différencier de l'aphtose idiopathique, toutefois le nombre de lésions, leur durée de guérison, leur répétition annuelle ainsi que l'invalidité qu'elles entraînent doivent alarmer.

L'aphtose génitale est très évocatrice de la MB. Elle est présente dans 60 à 88% des cas, avec des poussées moins fréquentes que dans la bouche. Chez l'homme les lésions sont localisées principalement sur le scrotum, plus rarement sur le gland ou l'urètre. Chez la femme, on les retrouve sur la vulve, plus rarement dans le vagin ou sur le col de l'utérus. Ces aphtes génitaux peuvent être douloureux mais sont dans la moitié des cas asymptomatiques.

Les atteintes ophtalmologiques sont également très fréquentes, avec un risque de cécité important dû à l'uvéite présente dans 60% des cas, principalement lorsque celle-ci est antérieure et postérieure associée à une vascularite rétinienne.

La symptomatologie peut également comprendre des manifestations articulaires (arthrites), des lésions neurologiques (méningo-encéphalite), cardiovasculaires (thromboses artérielles/veineuses, anévrisme (147)), pulmonaires, gastro-intestinales (ulcérations avec perforation digestive) et plus rarement une lésion rénale à type de néphropathie amyloïde.

Le pronostic vital est rarement menacé mais tout de même possible. En effet, Kural-Seyahi *et al* (148) montre en 2000 une mortalité de 9,8% avec une étude menée sur 387 patients suivis pendant 20 ans. Les formes compliquées avec méningo-encéphalite, accident thrombo-embolique, rupture d'anévrisme artérielle ou perforation intestinale étaient responsables de la plupart des décès.

c) Traitement et colchicine (137,149,150)

Le traitement de la MB a pour but de limiter les poussées, contrôler les lésions cutanéomuqueuses et articulaires altérant la qualité de vie du malade, ainsi que d'empêcher la survenue de lésions irréversibles (oculaires et neurologiques).

Le choix du traitement de la MB se fera selon sa forme clinique et sa sévérité (voir Fig.18).

Les manifestations cutanéomuqueuses et articulaires répondent aux anti-inflammatoires non stéroïdiens, à la colchicothérapie, au thalidomide (action sur le TNF α) ainsi qu'aux corticoïdes.

L'utilisation d'immunosuppresseur, inhibant la prolifération lymphocytaire, tel que la ciclosporine, le méthotrexate, l'azathioprine et le cyclophosphamide, ou de nouvelles molécules immunomodulatrices (anti-TNF, anti-IL-1, anti-IL-6...), est justifiée pour traiter les formes sévères et/ou réfractaires de la MB. L'interféron α peut également être utilisé afin de prévenir les uvéites.

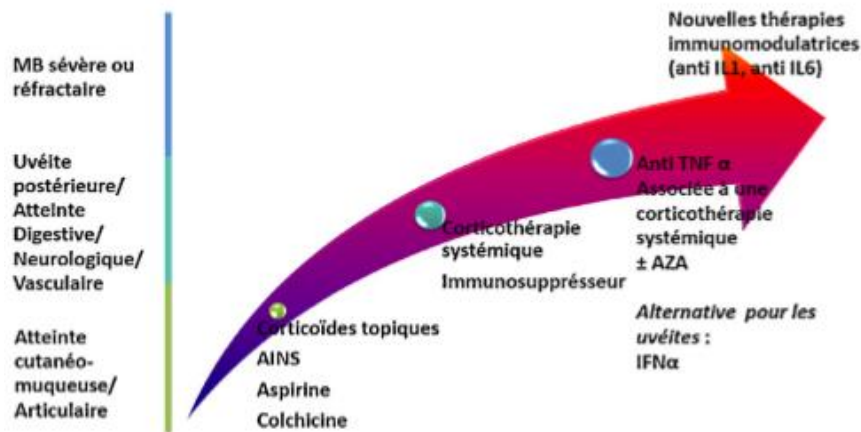


Figure 18 : Stratégie thérapeutique dans la MB. (150) AZA : azathioprine; IFN α : interféron α ; anti-IL-1/6 : inhibiteur de l'interleukine 1/6; AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens; TNF- α : tumor necrosis factor α .

La réponse inflammatoire avec hyperactivité des PNN caractérisant la MB fait de la colchicine l'un des traitements de référence de la maladie. (151)

L'étude randomisée en double insu de Yurdakul *et al* en 2001 (152), incluant 116 patients, montre l'efficacité de la colchicine dans le traitement de la MB. Elle comprend placebo contre colchicine (1 à 2mg/jour), suivi pendant 2 ans, et met en évidence une différence d'efficacité homme/femme. En effet, on observe une amélioration au niveau des aphtoses génitales, de l'érythème noueux et des arthralgies chez les femmes alors qu'elle ne semble agir que sur les arthralgies chez l'homme.

La colchicine ne permet pas toujours une rémission complète. Elle peut néanmoins permettre au patient de mieux supporter les lésions ainsi que d'obtenir une diminution de leur nombre : les épisodes d'aphtoses s'espacent et présentent des lésions moins douloureuses et de plus petites tailles.

La colchicine est donc largement employée pour les formes cutanéomuqueuses et articulaires.

Par ailleurs, elle est également utilisée pour les formes oculaires. En effet, en diminuant l'activité chimiotactique des PNN, elle pourrait éviter l'afflux de ces derniers dans la chambre antérieure de l'œil entraînant l'hypopion (amas de pus) ainsi que l'infiltration inflammatoire de la rétine lors des poussées d'uvéites postérieure. Son efficacité dans les formes oculaires a été confirmée par une étude japonaise menée par Mizushima *et al* (153) portant sur 131 patients présentant des atteintes oculaires fréquentes depuis plus d'un an. L'étude comparait la fréquence et la sévérité des lésions oculaires un an avant versus un an après la mise en place de la colchicothérapie. Sur 131 patients 104 ont remarqué une amélioration certaine.

Une autre étude japonaise réalisée par Matsumura *et al* (154) a observé l'action de la colchicine chez 12 patients atteints de MB présentant cette fois-ci une symptomatologie complète (atteintes articulaires et oculaires, stomatites depuis plus de 2 ans). Le schéma thérapeutique se basait sur la prise d'un comprimé de 0,5mg de colchicine deux fois par jour. Il y a eu disparition des atteintes oculaires pour 7 patients, durant les 8 à 9 mois sous colchicine, ainsi qu'une amélioration des autres symptômes pour la plupart des individus.

Les récurrences étant rapides lors de l'arrêt du traitement, il est nécessaire de prolonger la prise de colchicine.

En pratique, la colchicine est le médicament le plus fréquemment et largement utilisé dans les formes peu évolutives (sans atteinte viscérale) et comme adjuvant notamment en cas de rémission de la maladie. L'observance stricte et prolongée du traitement permet une nette amélioration du pronostic et limite l'apparition des complications.

4. La mucoviscidose

a) Définition (155,156)

La mucoviscidose est une maladie génétique autosomique récessive qui se caractérise par une inflammation chronique importante des poumons avec altération de la fonction pulmonaire. Le gène responsable de la maladie a été découvert en 1989 et code pour la protéine CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) qui fait partie de la famille des transporteurs ABC (ATP Binding Cassette). Cette protéine est exprimée à la surface apicale des épithéliums sécrétoires de différents organes comme le poumon, les sinus, le foie, les glandes salivaires,... La première fonction rapportée est celle d'un canal pour le transport transmembranaire d'ions chlorure parallèlement accompagné d'un transport passif d'eau. CFTR est également un inhibiteur des canaux ENaC (sodium epithelial channel) qui permettent l'absorption dans les cellules épithéliales d'ions sodium et d'eau.

Ainsi, l'altération de la fonction de CFTR, retrouvée dans la mucoviscidose, entraîne la rétention d'ions chlorure dans les cellules épithéliales bronchiques (par diminution de la sécrétion d'ions Cl⁻), accompagnée d'une rétention passive d'eau et de sodium (par augmentation de l'absorption d'ions Na⁺) responsable d'une déshydratation du film hydrique de surface et donc d'une diminution de la clairance mucociliaire. Il en résulte une hyperviscosité des sécrétions muqueuses, notamment bronchiques, favorisant les stases et les obstructions. (157)

La mucoviscidose est également associée à une baisse des défenses antibactériennes innées au niveau bronchique avec augmentation du risque de survenue d'infections pulmonaires notamment par le Staphylocoque doré et *Pseudomonas aeruginosa*.

b) Physiopathologie (155, 156)

L'inflammation bronchique se caractérise par un infiltrat massif de PNN avec augmentation accrue de la production de cytokines pro-inflammatoires (comme l'IL-8, l'IL-6, le TNF- α et le leucotriène B4) et diminution de l'expression de l'IL-10 aux propriétés anti-inflammatoires. Cet amas de PNN favorise l'obstruction bronchique.

Les infections pulmonaires, entraînées par l'altération de la clairance bronchique, entretiennent également cette obstruction ainsi que la dilatation des bronches secondaires. Elles sont responsables d'une importante réaction inflammatoire.

L'inflammation excessive présente dans la mucoviscidose pourrait aussi s'expliquer par l'altération de la CFTR qui joue un rôle dans la sécrétion du glutathion comme le montre Day *et al* dans une étude de 2004. Ce dernier est normalement sécrété en grande quantité lors d'une infection bactérienne du système respiratoire pour exercer son pouvoir antioxydant. Aussi, le défaut de CFTR dans la mucoviscidose faciliterait le stress oxydant. (158)

c) *Traitement et colchicine (57, 155)*

Depuis quelques années, la colchicine présente un réel intérêt dans le traitement de la mucoviscidose.

Tout d'abord Sermet-Gaudelus *et al* (87) ont réalisé une étude préliminaire portant sur 8 enfants (de 5 à 28 ans) traités par colchicine durant 6 mois (de mars 1997 à décembre 1997) à raison de 1mg *per os* par jour et sans aucun autre traitement anti-inflammatoire. Une amélioration du score clinique a été remarquée pour tous les patients, et une amélioration des épreuves fonctionnelles respiratoires a été observée pour 5 d'entre eux.

L'effet bénéfique de la colchicine dans la mucoviscidose peut s'expliquer par :

- ses propriétés anti-inflammatoires (diminution de la synthèse de leucotriènes, inhibition du chimiotactisme, de la phagocytose, limitation de la diapédèse des polynucléaires,...) et antifibrotique,
- son pouvoir inducteur de protéines et complémentation de fonction entre plusieurs protéines ABC jouant un rôle dans l'efflux des ions chlorures. (157)

En effet, plusieurs études, dont celles de Naumann *et al* (159) en 2005 et de Dragomir *et al* (160) en 2003, ont montré que la colchicine stimule l'expression des protéines de la famille des transporteurs ABC dont les glycoprotéines MDR et MRP. Ces protéines présentent une homologie structurale et fonctionnelle avec la protéine CFTR dont on sait que la mutation est responsable de la maladie. CFTR pourrait donc être considérée comme un transporteur ABC jouant un rôle majeur de détoxification de la cellule associée au glutathion et non plus

exclusivement comme un canal chlore. Ainsi, la colchicine pourrait compenser le déficit en CFTR en favorisant sa substitution par les protéines MDR et MRP.

En France, une première étude de phase II randomisée en double aveugle a également été réalisée en 2001 portant sur l'efficacité de la colchicine 1mg (associée à la N-Acétylcystéine) versus placebo pendant 6 mois dans le traitement de la mucoviscidose (161). Ce premier essai prospectif fut mené dans les services du Professeur G Lenoir, pédiatre à l'hôpital Necker de Paris, et du Professeur JF Duhamel, pédiatre au CHU Clémenceau de Caen ; 72 patients ont été inclus. Les résultats montrent un volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) augmenté de 9,6% pour le groupe colchicine contre un VEMS diminué de 8,6% pour le groupe placebo (p=0.02). Les modifications de la capacité vitale (CV) sont équivalentes à celles du VEMS. De plus, on observe une durée d'hospitalisation bien inférieure chez les patients sous colchicine avec une tendance également favorable au sujet de leur qualité de vie. Par ailleurs, le résultat sans doute le plus important pour la suite est la très bonne tolérance de la colchicine chez les patients.

D. Spécialités pharmaceutiques disponibles (100, 162, 163)

Deux spécialités sont actuellement commercialisées en France par les laboratoires MAYOLY SPINDLER : Colchicine opocalcium 1mg® et Colchimax® dans laquelle la colchicine est combinée à un ralentisseur du transit. Cette association en apparence logique au niveau somatique, expose cependant le patient au risque de masquer un surdosage parfois grave.

En raison des cas d'intoxications aiguës engendrées par la colchicine, le conditionnement de ces deux spécialités a été adapté. En conséquence, les boîtes présentes aujourd'hui en officine ne contiennent plus que 20 comprimés, moitié moins que ce qu'elles contenaient il y a quelques années.

La colchicine est inscrite à la liste I des substances vénéneuses.

Tableau 9 : Spécialités pharmaceutiques disponibles en France.

Spécialité	Composition pour 1 comprimé	Forme
COLCHICINE OPOCALCIUM 1mg®	– Colchicine cristallisée 1mg	Comprimé sécable rose
COLCHIMAX®	– Tiémonium méthylsulfate 50mg (atropinique) – Poudre d'opium 12,5mg (morphinique) – Colchicine cristallisée 1mg	Comprimé pelliculé sécable bleu

E. Modes d'administration (82, 88, 164, 165)

En France, la colchicine est prescrite par voie orale. La particularité de cette voie d'administration réside dans le fait qu'elle permet une alerte précoce en cas d'intoxication ou de surdosage du fait de l'apparition de symptômes gastro-intestinaux qui permettent de limiter et de prévenir le risque de toxicité systémique grave. Cet indicateur de toxicité précoce ne peut être utilisé pour la colchicine injectable (166).

La voie intraveineuse était encore utilisée aux Etats-Unis jusqu'en 2008 où elle fut retirée du marché le 6 février par la Food and Drug Administration (FDA) suite à la survenue d'évènements indésirables graves dont 23 décès. Après enquête, la FDA a constaté que dans tous les cas recensés les dosages de colchicine IV étaient inappropriés avec une dose maximale dépassée. Tous les effets indésirables signalés ont été associés à la toxicité de la colchicine dont une pancytopénie, une anémie aplasique, une agranulocytose, une insuffisance rénale aiguë, une coagulation intra-vasculaire disséminée, ... La mort est survenue dans les 1 à 40 jours suivant l'administration de la colchicine IV. (165)

F. Contre-indications et précautions d'emploi (163, 167)

La colchicine présente deux contre-indications absolues, toutes deux liées au métabolisme de la molécule : l'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min) et l'insuffisance hépatique sévère.

Par ailleurs, certaines précautions doivent être prises notamment en diminuant les posologies lors de prescriptions chez les sujets âgés (> 75 ans), en cas d'insuffisance rénale et/ou hépatique dû au risque d'accumulation de la colchicine. Il est également nécessaire d'évaluer la clairance de la créatinine avant la mise en place du traitement et de surveiller la NFS, les plaquettes et la fonction rénale durant les premiers mois suivant l'instauration de la colchicine ainsi que lors d'introductions d'autres médicaments susceptibles d'interaction chez ces sujets à risque.

Une attention particulière devra être apportée chez les patients présentant des troubles gastro-intestinaux (ulcères, colopathies), une myasthénie ou un déficit en gluco-6-phospho-déshydrogénase aux vues des risques d'anémie hémolytique et de cholestase pouvant survenir lors d'un traitement par colchicine.

L'utilisation de la colchicine est possible avant la conception, pendant la grossesse (quelque soit le terme) ainsi qu'au cours de l'allaitement malgré ses propriétés d'inhibition de la division cellulaire (57, 168, 169). En effet, plusieurs études ont montré l'absence d'impact de la colchicine sur la fertilité féminine et masculine voire même l'avantage de celle-ci dans le traitement des patients atteints de FMF. Ben-Chetrit *et al* (168) montre dans une étude de 2003 que la colchicine augmenterait les chances de concevoir et de réussite de la grossesse en empêchant par exemple la survenue d'amylose (pouvant causer l'infertilité masculine et féminine) et en réduisant les processus fibrotiques ainsi que les adhésions péritonéales. Une autre étude de 1987 (170) avait déjà signalé l'absence d'effet de la colchicine sur l'ovulation à la dose de 1,2mg/jour chez la femme. Toutefois, une étude (171) a relevé une azoospermie/oligospermie ainsi qu'une anomalie au niveau des spermatozoïdes chez quelques individus traités par colchicine. Ces effets étant relativement rares et réversibles à l'arrêt du traitement, il est tout de même préférable, par précaution, d'éviter si possible l'utilisation de la colchicine. Enfin, la colchicine est excrétée dans le lait. L'enfant reçoit jusqu'à 10% de la dose maternelle (en mg/kg) sans conséquences jusqu'à ce jour. La concentration dans le lait chute fortement 7 à 11 heures après la prise (avec un pic une à deux heures après), il est conseillé de

prendre le traitement juste avant la tétée du soir afin que l'intervalle avec la prochaine tétée s'allonge au fur et à mesure que l'enfant fait ses nuits (169).

G. Interactions médicamenteuses (163, 172)

Deux associations à un traitement par colchicine sont particulièrement contre-indiquées en raison du risque d'épisodes toxiques voire potentiellement mortels : les macrolides (telithromycine, azithromycine, clarithromycine, dirithromycine, érythromycine+++, josamycine, midécamycine, roxithromycine) ainsi que la pristinamycine.

Les macrolides, exceptée la spiramycine, sont des inhibiteurs du CYP-3A4 et de la P-glycoprotéine ce qui entraîne l'accumulation de la colchicine avec augmentation de sa concentration plasmatique et donc des effets indésirables doses-dépendants. En effet, dans une étude rétrospective de 2005 (173) menée auprès de 116 patients traités par colchicine et clarithromycine, soit de façon concomitante (88 patients), soit de façon séquentielle (28 patients), 9 des 88 patients et un des 28 sont morts. 40% des patients ont souffert de diarrhée et 9 ont eu une pancytopenie. Ainsi, la clarithromycine augmente le risque de toxicité mortelle de la colchicine et plus particulièrement en cas d'insuffisance rénale. Cette dangereuse association a été confirmée par plusieurs études dont celle d'Akdag *et al* en 2006 (174) qui décrit deux cas (une jeune femme de 23 ans et un homme de 61 ans) de pancytopenie développée suite à la prise concomitante de colchicine et de clarithromycine. En 2008, Van der Velden *et al* (175) signale le premier cas d'apparition de neuropathie, en plus des risques déjà connus de pancytopenie et de diarrhées, chez un homme de 73 ans souffrant d'insuffisance rénale chronique traité simultanément par colchicine et clarithromycine. La toxicité de la colchicine avait été aggravée par le macrolide.

La colchicine présente également une interaction avec la pristinamycine au niveau de son métabolisme hépatique. Plusieurs cas de toxicité avec défaillance multiviscérale, parfois fatals, ont été rapportés suite à l'introduction de l'antibiotique chez des patients traités par colchicine (176, 177). La co-prescription de Pyostacine® doit donc être proscrite.

D'autres molécules pouvant être à l'origine d'accidents thérapeutiques par compétition avec la colchicine au niveau du cytochrome P450 sont également à éviter. On retrouve notamment le vérapamil (178), le telaprevir ainsi que tous les inhibiteurs puissants du CYP-3A4 (cimétidine, tolbutamide...).

L'association avec la ciclosporine est également déconseillée dû à l'augmentation des effets indésirables neuromusculaires de la colchicine. Cette interaction repose sur l'inhibition de la P-gp par la ciclosporine à l'origine d'une diminution de la clairance hépatique et rénale de la colchicine ainsi que de son expulsion des cellules nerveuses et musculaires (179–181).

De même, il est nécessaire de renforcer la surveillance en cas de co-prescription colchicine/AVK ou colchicine/statine. La colchicine peut augmenter l'effet de l'AVK et du risque hémorragique (adaptation de la posologie et contrôle de l'INR nécessaires) ou entraîner des myopathies, et notamment des rhabdomyolyses, par addition des effets indésirables neuromusculaires avec ceux des inhibiteurs de l'HMGCoA réductase. Plusieurs cas de rhabdomyolyse ont été rapportés ces dernières années notamment avec la simvastatine, la fluvastatine, la pravastatine, l'atorvastatine et récemment chez un homme de 53 ans avec la rosuvastatine (182).

H. Effets indésirables (110 ,163, 183)

L'utilisation de colchicine expose à certains effets indésirables, comme l'ensemble des substances actives douées d'une activité thérapeutique, d'autant plus qu'elle est à marge thérapeutique étroite (la dose efficace est voisine de la dose toxique). Ces effets secondaires, rares pour la plupart, sont dose-dépendants et présentent une grande variabilité individuelle. Les plus couramment signalés sont d'ordre digestifs, neuromusculaires, hématologiques et cutanés. Dans une analyse effectuée par le Centre régional de pharmacovigilance de Bordeaux sur les effets indésirables imputés à la colchicine qui lui ont été rapportés en 2009, il a été retrouvé 5 cas de troubles digestifs et 4 de neutropénies ou agranulocytoses sur 9 observations, pour une dose de 1mg par jour pour 7 d'entre elles. (184)

Les insuffisants hépatiques ou rénaux, ainsi que les plus de 75 ans, sont particulièrement exposés. On retrouve également un risque augmenté en cas d'interaction(s) médicamenteuse(s) (IM). Le Centre régional de pharmacovigilance de Saint-Etienne a analysé les déclarations d'effets indésirables recensés par l'ensemble des centres de pharmacovigilance français et imputés à la colchicine entre 1997 et 2006. Au total, 247 effets indésirables ont été enregistrés, dont 63% étaient graves. 71% des individus qui avaient souffert d'un effet grave présentaient un facteur de risque (>75ans, IR, IH, IM). (184)

1. Troubles digestifs

Les troubles gastro-intestinaux à type de nausées, vomissements, douleurs abdominales et diarrhées sont les effets les plus fréquemment rapportés. Ces troubles peuvent atteindre jusqu'à 80% des patients traités à dose maximale (183). Ils surviennent environ 8 à 12 heures après l'administration orale de colchicine et sont réversibles. L'apparition de ces troubles joue un rôle d'alarme avant la survenue de signes plus sévères et impose la réduction des doses voire l'arrêt du traitement. Un délai minimum de 3 jours doit être respecté avant la réintroduction de la colchicine. (185)

Ces troubles digestifs peuvent être limités avec l'utilisation de la spécialité Colchimax®, association de colchicine avec un anti-spasmodique et un anti-diarrhéique.

La colchicine peut également être responsable d'un syndrome de malabsorption réversible, à doses thérapeutiques, et plus particulièrement ciblé sur la malabsorption de la vitamine B12 comme le note Webb *et al* en 1968 (186).

Parmi les troubles digestifs associés à la prise de colchicine il est possible de retrouver un hyper-péristaltisme, des modifications enzymatiques et histologiques situées au niveau de la muqueuse intestinale ainsi que des iléus paralytiques. (187, 188)

L'étude d'Ehrenfeld *et al* en 1982 (187) s'est penchée sur les effets gastro-intestinaux causés par la colchicine à doses thérapeutiques (1 à 2mg par jour) chez 12 patients traités. Elle a mis en évidence une stéatorrhée modérée chez 3 patients sans changement histologique à la biopsie. Par ailleurs, elle a également montré une diminution significative de l'activité de la NA^+/K^+ ATPase chez certains patients ce qui contribuerait à l'accumulation de liquide dans l'intestin, par inhibition de l'absorption intestinale d'eau et de sodium, provoquant ainsi la diarrhée.

La prise au cours des repas améliore la tolérance digestive.

2. Troubles hématologiques

La colchicine peut entraîner des troubles hématologiques, conséquence directe de son action anti-mitotique par blocage de la division cellulaire en métaphase.

Ces troubles sont, pour la plupart, annoncés par les effets secondaires digestifs et/ou neuromusculaires de la colchicine.

Cependant, Dixon *et al* rapporte en 2001 (189) un cas de neutropénie chez un patient de 68 ans traité par colchicine *per os* à dose thérapeutique pour une crise aiguë de goutte, avec absence de signes gastro-intestinaux sévères. En effet, il a présenté des selles molles légères mais pas de diarrhée importante ni de nausée durant le traitement. Le patient a développé alors une neutropénie sévère mais sans signe avant-coureur. Sa numération de globules blancs est revenue à la normale après l'arrêt du traitement.

La toxicité hématologique de la colchicine peut se traduire par une leucopénie, une anémie, une thrombocytopénie, une neutropénie, une agranulocytose, une pancytopénie ou une aplasie médullaire.

La dépression de l'hématopoïèse se manifeste le plus souvent à la suite d'un traitement d'attaque (3 à 8 jours après administration de la colchicine). Cependant, elle peut également survenir lors de traitements prophylactiques à plus faibles doses. En effet, des troubles hématologiques ont été observés lors de traitements au long court et à des doses thérapeutiques par Levy *et al* en 1991 (190).

Comme l'illustre le cas cité précédemment, l'évolution est spontanée à l'arrêt du traitement. Néanmoins, le décès est possible en cas d'état septique se compliquant d'une défaillance multiviscérale.

3. Troubles neuromusculaires (191)

La colchicine peut provoquer, chez le patient traité au long court, la survenue d'une toxicité neuromusculaire à type de myopathies ou de neuropathies périphériques. Cette toxicité se caractérise par un déficit musculaire proximale, des troubles sensitifs symétriques et distaux discrets ainsi qu'une aréflexie ostéotendineuse. Elle peut évoluer vers une incapacité majeure impactant sur la vie quotidienne du patient, voire dans certains cas nécessitant une ventilation assistée. Une nette élévation des enzymes musculaires (CPK) a également été signalée. (192)

A posologie adaptée, ces signes neuromusculaires n'apparaissent qu'après plusieurs mois de traitement voire plusieurs années et restent relativement peu fréquents chez les patients ne présentant pas de facteur de risque (âge, IR,IH,IM) (193).

L'électromyogramme (EMG) révèle alors une myopathie proximale et une polyneuropathie axonale. (192)

La récupération est spontanée après 4 à 8 semaines suivant l'arrêt du traitement. En revanche, l'atteinte neuronale est plus lente à récupérer. (192,194)

Peu de cas sont rapportés dans la littérature, le premier ayant été décrit par Kontos en 1962 (195). Ce cas de myopathie induite par la colchicine était cependant quelque peu trompeur puisque le trouble s'est produit à dose très élevée (15mg).

Harel *et al* en 1998 (193) décrit, quant à lui, deux cas de myopathie chez des enfants atteints de FMF sous colchicine à la dose de 1,5mg/jour. Aucun d'entre eux ne présentait de facteur de risque. L'un, un garçon de 5 ans, a développé une paresthésie des mains et des jambes avec existence d'une neuropathie sensorielle révélée à l'EMG avec augmentation des CPK. L'autre, une fille de 16 ans, n'a montré qu'une perte de réflexes au niveau de la cheville gauche. Pour les deux enfants, l'interruption du traitement avec réintroduction à dose plus faible a éliminé les myalgies et a normalisé les CPK.

C'est en 2003 que Kissin *et al* (196) rapporte le premier cas de myopathie confirmée par biopsie chez une femme adulte de 38 ans atteinte de FMF et traitée par colchicine, sans insuffisance rénale associée.

Des cas de rhabdomyolyses ont également été signalés notamment par Chattopadhyay *et al* en 2001 (197) qui décrit un cas de douleurs musculaires diffuses chez un homme de 73 ans traité par colchicine à dose thérapeutique (1,5mg par jour) durant plusieurs semaines pour exacerbation de goutte. Le diagnostic de rhabdomyolyse est confirmé et résolu suite à l'arrêt du traitement par colchicine.

Bien que les effets indésirables neuromusculaires de la colchicine soient bien connus, la rhabdomyolyse reste un évènement rare.

4. Troubles de la reproduction

Déjà évoqué dans la partie "contre-indications", nous avons vu que le traitement par colchicine pouvait provoquer, dans de rares cas, une azoospermie/oligospermie avec possible affectation de la mobilité des spermatozoïdes. Ces effets sont cependant réversibles à l'arrêt du traitement.

La colchicine n'a d'effets que sur la fonction exocrine des testicules, la fonction endocrine n'est pas atteinte (androgènes).

5. Troubles cutanés

Les effets secondaires cutanés induits par la colchicine sont rares. Quelques cas seulement de réaction allergique et/ou d'urticaire ont été rapportés (183).

Cependant, en 1967, Lyell décrit un cas de nécrolyse épidermique toxique chez un patient sous colchicine avec consommation d'alcool (198). De rares cas de porphyries cutanées ont également été rapportés (183).

Par contre, l'alopecie est l'un des effets indésirables de la colchicine fréquemment signalé, d'apparition souvent tardive. La chute de cheveux débute dans les 2 à 3 semaines suivant l'instauration du traitement. Elle affecte principalement le cuir chevelu. Toutefois les poils faciaux, axillaires et pubiens peuvent également être touchés. L'alopecie est généralement réversible après l'arrêt du médicament; la repousse survient après 3 à 12 semaines. (199)

A noter que l'atteinte hématologique peut s'accompagner d'ecchymoses ou de purpura.

6. Autres troubles

Ces effets sont plus anecdotiques :

- perturbation de la régulation thermique
- diabète (hyperglycémie)
- perturbation du bilan lipidique (hyperlipidémie)
- diminution de la libido
- thrombophlébite au site d'injection pour la forme IV, lésions tissulaires sévères en cas d'extravasation du produit

Le traitement par colchicine nécessite donc une surveillance sérieuse des patients, notamment lors d'administration au long court et d'autant plus s'il y a présence de facteurs de risque, en particulier par le contrôle de la NFS. Le patient doit également rester attentif aux signes d'alarme digestifs.

III. Intoxications à la colchicine (83, 200)

Nous distinguerons la toxicité de la colchicine pouvant se manifester suite à la prise plus ou moins prolongée du médicament à dose thérapeutique (*se référer à la partie effets indésirables précédente*) et l'intoxication par la colchicine résultant d'un surdosage, décrit dans cette partie-ci.

Il convient de considérer deux formes d'intoxication par la colchicine. Tout d'abord, le surdosage provoqué par une prescription d'une dose non adaptée chez un patient présentant un facteur de risque et en particulier en cas d'insuffisance rénale. Ensuite, l'intoxication aiguë résultant d'une prise massive d'une dose unique de colchicine, qu'elle soit accidentelle (erreur de posologie, confusion avec un autre médicament ou chez l'enfant par exemple) ou volontaire.

A. Doses toxiques (57, 200–204)

La gravité de l'intoxication par la colchicine ainsi que son dénouement sont directement liés à la dose ingérée. La dose létale débute pour des doses inférieures à 0,5mg/kg et une évolution fatale est quasi systématique pour des doses allant au-delà de 0,8mg/kg.

En mars 2012, à l'issue d'une enquête de pharmacovigilance suite à la notification de plusieurs cas de surdosages volontaires ou accidentels en colchicine, parfois fatals, la commission nationale française de pharmacovigilance vote pour le renforcement des mises en garde sur l'utilisation de la colchicine et pour la suppression dans le RCP de la colchicine des mentions : "dose constamment mortelle au-delà de 40mg" et "dose toxique aux environs de 10mg" (voir Annexe II). (205)

Les doses thérapeutiques de la colchicine sont comprises entre 0,015 et 0,030mg/kg. La zone thérapeutique est voisine de la zone toxique, ce qui explique que la colchicine soit classée parmi les médicaments à marge thérapeutique étroite.

Dans deux études rétrospectives, la première portant sur 84 patients intoxiqués répertoriés de 1966 à 1976 et la deuxième en 1985 intégrant 158 cas d'intoxication, Bismuth *et al* (206, 207) distingue trois niveaux de toxicité en fonction de la dose supposée ingérée (DSI) :

Pour une DSI inférieure à 0,5mg/kg :

L'intoxication se manifeste principalement par des troubles digestifs plus ou moins intenses (vomissements, douleurs abdominales, diarrhée rapidement afécale) avec apparition d'une déshydratation extracellulaire ainsi qu'une diminution des facteurs de coagulation (Taux de prothrombine (TP), facteurs V, VII) avec Coagulation Intra Vasculaire Disséminée (CIVD) asymptomatique.

L'évolution est favorable après 4 à 5 jours. La mortalité est de 0% dans les séries de Bismuth *et al.* Toutefois, quelques cas mortels ont été décrits pour des doses faibles (DSI < 0,5mg/kg). Le Professeur Mégarbane, chef du service de réanimation médicale et toxicologique à l'Hôpital Lariboisière, estime de nos jours une mortalité autour de 5% pour cette DSI (200).

Pour une DSI comprise entre 0,5mg/kg et 0,8mg/kg :

Une aplasie médullaire vient s'ajouter au tableau de toxicité précédent.

Une pancytopenie apparaît vers le quatrième jour et perdure pendant 2 à 6 jours, reflet de la toxicité de la colchicine sur les cellules souches hématopoïétiques. Elle peut être associée à une hyponatrémie, une oligurie, une natriurèse élevée, une polyneuropathie des membres inférieurs et une atteinte pulmonaire.

En fin de phase d'aplasie, une alopecie complète mais réversible apparaît.

Une évolution favorable est possible avec une aplasie réversible accompagnée quelques fois d'une perte remarquable de plus de 10% de poids corporel en quelques jours et d'une hyperleucocytose réactionnelle.

Toutefois, on estime un taux de mortalité autour des 10%, conséquence de la survenue d'hémorragie liée à la thrombocytopenie ou de complication infectieuse due à la leucopénie.

Pour une DSI supérieure à 0,8mg/kg :

En plus des troubles digestifs, des troubles hématologiques et des troubles de la coagulation, un collapsus cardio-vasculaire survient rapidement. Il résulte de la déshydratation extracellulaire avec choc hypovolémique, conséquence d'une hémorragie ou de pertes liquidiennes digestives abondantes, d'un choc vasoplégique d'origine septique ou encore d'un choc cardiogénique par diminution de la contractilité des cellules du myocarde. Ce collapsus

hémodynamique apparaît dans les 72 heures, persiste malgré la correction de l'hypovolémie et est résistant aux médicaments cardiotropes.

Sauder *et al*, en 1983, étudie par cathéter de thermodilution Swan-Ganz (exploration des cavités cardiaques droites permettant de mesurer rapidement le débit cardiaque et les pressions de l'oreillette droite, du ventricule droit, de l'artère pulmonaire et capillaire pulmonaire) les modifications hémodynamiques induites par un empoisonnement à la colchicine chez 8 patients (de 13 à 60 ans) pour des doses ingérées allant de 9 à 160mg. Quatre d'entre eux se sont rétablis, les autres n'ont pas survécu. Cette étude a été effectuée entre la 6ème et la 72ème heure après ingestion et a mis en évidence une différence significative entre les survivants et les patients décédés : la diminution de l'index cardiaque (2,12 vs 4,2L/min/m²), l'augmentation de la pression pulmonaire d'occlusion (9,75 vs 6,5mmHg), et l'augmentation de la résistance vasculaire systémique (34,5 vs 24UI/m²) qui témoignent de la sévérité du dysfonctionnement cardiaque et donc d'une évolution fatale. (208)

Index cardiaque : représente le débit cardiaque (volume de sang pompé par minute) rapporté à la surface corporelle exprimé en litres par minutes et par mètre carré. Normale : 2,8 à 4,2L/min/m²

Pression artérielle pulmonaire d'occlusion (ou pression capillaire pulmonaire) : reflète la pression de l'oreillette gauche et permet l'estimation de la précharge du ventricule gauche. Normale : 6-12mmHg

Résistance vasculaire systémique : représente l'obstacle à l'écoulement du sang dans les vaisseaux de la circulation systémique. Normale : 900-1400dynes.s.cm⁻⁵

L'exploration hémodynamique par cathétérisme droit présente donc un intérêt thérapeutique et pronostic.

Le risque de décès est majeur dans ce cas, avec un taux de mortalité de 80 à 100%, suivant la littérature (83,202), par défaillance cardiovasculaire, choc hypovolémique, hémorragique ou septique, ou encore par syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Les patients avec une insuffisance circulatoire perdurant plus de 6 heures malgré un remplissage succombent moins de 24 heures après l'apparition de leur collapsus et moins de 72 heures après l'ingestion.

En 1981, Stapczynski *et al* (209) rapporte le cas de deux adolescents décédés à la suite d'une ingestion massive et volontaire de 12mg de colchicine en prise unique. Le premier, un jeune homme de 16 ans, succombe à la suite d'un choc cardiogénique soudain 38 heures après l'ingestion du médicament. Le deuxième, une jeune femme de 18 ans, succombe dans les mêmes conditions que le garçon 51 heures après l'ingestion.

En 1991, Putterman *et al* montre, dans un rapport, l'apparition d'une toxicité mortelle pour des doses orales de colchicine de 16 à 20mg. (58)

Un rapport de 2007 réalisé par Jayaprakash *et al* (210) présente une série de 9 cas d'intoxication par la colchicine en Nouvelle-Zélande, répertoriés sur une période de 15 ans, parmi lesquels on constate des décès après ingestion de 7mg ou encore des survivants après ingestion de plus de 60mg de colchicine.

Ainsi, les doses toxiques de colchicine entraînant le décès ou la survie du patient ne peuvent donc être régies par une règle claire et bien définie. En effet, nous venons de voir parmi les différents cas évoqués qu'il n'y a pas de séparation nette entre les doses non toxiques, toxiques ou mortelles de la colchicine.

Des cas d'intoxications ont également été rapportés lors d'administration par voie IV pour des doses totales supérieures à 4mg, seule ou en association avec de la colchicine orale. (165,211)

B. Manifestations cliniques de l'intoxication aiguë par la colchicine (58, 202–204, 212–216)

1. Chronologie de l'intoxication (209, 217–220)

L'intoxication à la colchicine peut se diviser en trois phases successives.

Phase I : avant la 24ème heure

Après ingestion, on observe tout d'abord une phase de latence de 6 à 12 heures précédant les premiers symptômes. Les troubles digestifs arrivent alors dans un second temps, généralement associés à des anomalies hydro-électrolytiques ainsi qu'une hypotension. On observe également sur le plan biologique des troubles de l'hémostase avec CIVD, une hyperleucocytose, une fibrinolyse, ainsi qu'une cytolyse hépatique.

Cette phase peut être la représentation d'une intoxication bénigne.

Phase II : comprise entre le 2ème et le 7ème jour

Cette deuxième phase se caractérise par une défaillance multiviscérale avec atteintes neurologiques (syndrome confusionnel), respiratoire (SDRA), cardiaque (choc cardiogénique d'apparition soudaine entre la 24^e et la 72^e heure), rénale et hépatique (IR/IH), des troubles de la coagulation (CIVD, syndrome hémorragique) ainsi qu'une aplasie médullaire et un risque d'acidose lactique.

Une majeure partie des décès résulte d'une septicémie entre le 3ème et le 7ème jour.

Phase III : à partir du 7ème jour

Cette dernière phase n'est rencontrée que dans les cas d'intoxications à la colchicine d'évolution favorable et se caractérise par une hyperleucocytose réactionnelle, une alopecie réversible ainsi qu'une perte de poids.

Nous allons détailler à présent chaque trouble par lesquels se manifeste l'intoxication par la colchicine.

2. Troubles digestifs

Ce sont les premiers signes à apparaître.

On retrouve systématiquement des nausées et vomissements, tout d'abord alimentaires puis bilieux et dans un dernier temps, aqueux parfois teintés de sang. Ils sont pour la plupart des cas ininterrompus et extrêmement épuisants, entraînant une constriction laryngo-pharyngée avec brûlure au niveau de la bouche et de la gorge conduisant à une dysphagie.

Des douleurs abdominales à point de départ épigastrique apparaissent ; elles sont diffuses et se traduisent par des crampes ou des brûlures. L'abdomen est douloureux à la palpation, météorisé, mais reste souple.

Après les vomissements, l'intoxication se manifeste par une diarrhée profuse, cholériforme et rapidement afécale, signe majeur de cette intoxication. Les selles sont aqueuses, parfois d'emblée hémorragiques, avec desquamation de la muqueuse intestinale en doigts de gant. La diarrhée est souvent associée à une perte du contrôle sphinctérien avec ténésme et épreinte.

L'atteinte des fonctions gastro-intestinales résulte d'un hyperpéristaltisme (57). La diarrhée induite par la colchicine est due à sa capacité d'interférer avec la migration des cellules épithéliales des cryptes vers les villosités. (221)

On observe un iléus paralytique, la diarrhée faisant parfois place à des signes pseudo-occlusifs. Parfois sévère, il conduit à une intervention chirurgicale.

Ces symptômes sont la cause de troubles hydro-électrolytiques qui peuvent être amplifiés en cas de dilatation gastrique aiguë et/ou de colectasie.

Ce syndrome digestif dure entre 2 et 8 jours (en moyenne 3 jours). Puis la diarrhée régresse, malgré la persistance de lésions cellulaires étendues sur l'ensemble du tube digestif : cytolysse, plaques muqueuses, desquamation, réaction inflammatoire, lésions hémorragiques, dénudation des villosités intestinales, division des cellules glandulaires bloquées au stade métaphase. Les douleurs abdominales ainsi que la perte de poids secondaire à ces troubles sont plus longues à corriger.

Il peut exister un phénomène de translocation bactérienne, au cours de cette intoxication, correspondant au passage des bactéries ou de produits bactériens de la lumière intestinale vers la circulation systémique. Ce phénomène est entretenu par des altérations anatomiques et/ou fonctionnelles de la paroi du tube digestif.

3. Troubles généraux

Une hypotension et une tachycardie peuvent être observées précocement notamment dues aux troubles hydro-électrolytiques mentionnés précédemment.

Nous avons également évoqué la présence lors de cette intoxication d'un épuisement extrême ainsi qu'une perte de poids parfois impressionnante.

Une fièvre peut s'observer dans certain cas d'intoxication à la colchicine et perdurer pendant plusieurs semaines (222, 223). Elle peut d'ailleurs être le reflet d'un sepsis.

4. Troubles de la coagulation et de l'hémostase

Parallèlement à la survenue des signes digestifs, on observe une chute de tous les facteurs de l'hémostase (TP, facteurs V, VII) avec dans un premier temps une conservation relative des plaquettes. Apparaît alors une CIVD, évoluant plus ou moins rapidement. Ces troubles majorent ainsi le risque hémorragique, le plus gros risque étant l'hémorragie méningée.

Le syndrome hémorragique rencontré dans cette intoxication résulte de l'apparition d'une thrombopénie, d'une atteinte directe des hépatocytes et de la défaillance du système de la coagulation.

Coagulation Intravasculaire Disséminée (CIVD) : (224, 225)

Ce syndrome se caractérise par l'activation systémique, diffuse et non contrôlée de la coagulation associée à une inhibition de la fibrinolyse et à une déplétion des protéines anticoagulantes. Il conduit à la formation de dépôts de fibrine dans les petits vaisseaux responsables de manifestations thrombotiques contribuant au risque de survenue d'une défaillance multiviscérale.

L'activation de la CIVD va être responsable de la consommation des facteurs de coagulation hépatique, du fibrinogène ainsi que des plaquettes à l'origine de manifestations hémorragiques (épistaxis, hémorragies conjonctivales, gingivales, digestives, urinaires, hématomes favorisés par les ponctions vasculaires). La fibrinolyse entraîne l'apparition de produits de dégradation de la fibrine (PDF).

On définit, sur le plan biologique, la CIVD par l'association d'une thrombopénie ($< 120\ 000$ plaquettes/mm³), d'une augmentation de PDF et des marqueurs de fibrinolyse (D-dimères). Le temps de Quick (TQ) et de céphaline activée (TCA) sont allongés.

Le facteur le plus touché est le facteur V (substrat de la thrombine), avec des taux en dessous de 5 à 10% dans les cas mortels, comparé aux facteurs II, VII et X qui peuvent chuter à 15% (226).

La survenue d'une CIVD à partir de la 48ème heure laisse prévoir un mauvais pronostic.

5. Troubles hépatiques

L'atteinte hépatique se manifeste par une hépatomégalie sensible et ferme, survenant aux alentours du 3ème jour ainsi qu'une élévation des taux sériques des enzymes hépatocellulaires (ASAT, ALAT, GGT, PAL) et de la lactate déshydrogénase (LDH), traduisant une cytolyse et une cholestase hépatique. Cette dernière apparaît aux alentours du 2ème jour et atteint son maximum le 4ème jour. L'élévation des phosphatases alcalines et des ASAT est souvent transitoire et les taux reviennent à leur valeur initiale en cas d'évolution favorable.

Sur le plan histologique, on observe une stéatose microvésiculaire, d'intensité variable, avec des inclusions nucléaires, des mitoses bloquées ainsi qu'une altération des membranes cytoplasmiques.

Cette atteinte peut évoluer vers une insuffisance hépatocellulaire majeure avec défaut de synthèse des facteurs de coagulation (fibrinogène, facteur V), expliquant l'hypocoagulabilité.

6. Troubles cardiovasculaires (227, 228)

Un collapsus cardiovasculaire peut survenir en cas d'intoxication par la colchicine et constitue un des symptômes les plus graves. Il correspond à une chute sévère de la pression artérielle systolique (<80 mmHg). Ce collapsus peut avoir différentes origines suivant son délai de survenue.

→ Dans les 48 premières heures, il s'agit d'un collapsus lié principalement à l'hypovolémie qui s'explique par les pertes digestives importantes non compensées ou hémorragiques (la diarrhée est souvent sanglante).

→ Dans les 72 premières heures, un collapsus cardiogénique peut s'observer pour des intoxications de plus de 0,8mg/kg. Toutefois, il peut également survenir pour des doses moins élevées. La surveillance d'autres facteurs de gravité est donc indispensable comme le taux de prothrombine et l'hyperleucocytose initiale. Ce choc cardiogénique est lié à l'action toxique directe de la colchicine induisant une diminution de la contractilité des cellules myocardiques.

Ce collapsus cardiovasculaire persiste malgré la réhydratation ou le remplissage et ne répond pas aux médicaments cardiotropes.

L'insuffisance circulatoire réfractaire cardiogénique est caractéristique des intoxications les plus graves.

→ Le collapsus peut être de type septique à l'origine d'un choc hypo ou hyperkinétique. En effet, le choc septique évolue en deux phases au niveau de son profil hémodynamique. Tout d'abord le choc est dit hyperkinétique (ou choc chaud) : le débit cardiaque est élevé puis, le débit cardiaque diminue, dû à l'hypovolémie, entraînant une vasoconstriction cutanée, c'est le choc hypokinétique (ou choc froid). La phase d'aplasie médullaire est un facteur favorisant ces états de chocs infectieux septicémiques.

Des prélèvements myocardiques montrent un œdème interstitiel modéré, provoquant l'agrandissement des espaces conjonctifs péri-vasculaires et la séparation des fibres, parfois associé à des infiltrats interstitiels de polynucléaires neutrophiles, reflet d'une myocardite interstitielle.

Sur le plan électrique, Mendis *et al* (228) décrit une élévation du segment ST chez un homme de 29 ans intoxiqué par ingestion de tubercule de *Gloriosa superba*. On retrouve également des dysrythmies avec tachycardie ou bradycardie pour les formes les plus sévères ainsi que des troubles de la repolarisation.

7. Troubles respiratoires (203)

L'atteinte pulmonaire constitue un élément de gravité de l'intoxication par la colchicine.

Elle se manifeste par une détresse respiratoire avec hypoxémie, évoluant vers une insuffisance respiratoire, et apparaît le plus souvent entre la 48ème et la 72ème heures suivant l'ingestion.

Différentes causes peuvent être à l'origine de cette atteinte pulmonaire : le syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) dû à un œdème lésionnel résultat d'une toxicité directe, l'œdème aigu pulmonaire cardiogénique par défaillance cardiaque ou enfin une pneumopathie infectieuse dans les cas de leucopénie.

On retrouve des lésions pulmonaires peu spécifiques à type d'œdèmes alvéolaires isolés et d'intensité modérée, des foyers hémorragiques, nécrotiques ou de broncho-pneumopathie (229).

Le syndrome de détresse respiratoire : (230)

En 1967, Ashbaugh *et al* (231) décrit chez 12 patients intoxiqués par la colchicine la survenue d'une atteinte respiratoire présentant les critères de SDRA . C'est en 1975 que Hill *et al* (232) en fait la description princeps.

Il est important de différencier le SDRA des complications ventilatoires qui apparaissent lors d'une surinfection, d'une défaillance cardiaque (208) ou encore de troubles neurologiques centraux.

Dans le cas d'une intoxication à la colchicine, ce syndrome ne présente pas de critères particuliers (cliniques, radiologiques, biologiques ou hémodynamiques) et survient suite à un intervalle libre de 24 à 72 heures.

L'atteinte respiratoire s'associe toujours à une atteinte multiviscérale. On observe un retentissement biologique où prime la fréquence d'une coagulopathie de consommation (CIVD), excepté pour Hill *et al* (233).

Le SDRA est souvent retrouvé dans les intoxications graves avec des doses ingérées supérieures à 0,5mg/kg (233).

Plusieurs facteurs entrent en jeu dans la physiopathologie de SDRA : présence d'un choc, évènements infectieux ou encore coagulopathie de consommation.

La toxicité directe de la colchicine est encore discutée (233). En effet, elle aurait un rôle toxique par inhibition de la production de surfactant ou altération directe des microtubules des pneumocytes de type II. Son incrimination dans la production d'agrégats leucocytaires est encore hypothétique. (230)

8. Troubles neurologiques (192, 194)

L'intoxication par la colchicine peut entraîner des troubles neurologiques affectant les systèmes nerveux central et périphérique.

Les manifestations centrales les plus couramment retrouvées, tous stades confondus, sont un syndrome confusionnel, un état d'agitation, délire et coma. L'état de conscience est toutefois longtemps conservé excepté dans le cas d'une intoxication associée. Leurs origines sont multiples. Elles peuvent être le résultat d'une déshydratation avec perturbations

électrolytiques, d'une hémorragie cérébrale, d'un état de mal convulsif, d'une complication infectieuse neuro-méningée, d'une insuffisance hépatique majeure, ou encore de l'action toxique directe de la colchicine.

Les atteintes centrales sont principalement représentées par la possibilité d'apparition de crises convulsives (localisées ou généralisées), pouvant évoluer vers un état de mal convulsif. Elles peuvent être causées par une hypoxie, une acidose ou des troubles électrolytiques.

Les manifestations du système nerveux périphérique incluent des polynévrites avec paralysie ascendante (déficit moteur), des troubles de la sensibilité profonde, une diminution ou suppression des réflexes ostéotendineux ainsi qu'une amyotrophie. Des cas de paralysie diaphragmatique et même faciale ont été décrits.

Les résultats histo-pathologiques montrent une dégénérescence des gaines de myéline (raréfaction des grosses fibres myéliniques dans le nerf) expliquant ces troubles neurologiques. (234)

Karlsson *et al*, en 1971, a montré chez l'animal la capacité de la colchicine à perturber le transport axonal rapide, en se fixant à la tubuline, responsable de l'apparition d'une myopathie vacuolaire et d'une neuropathie (235).

9. Troubles musculaires (236)

Les atteintes musculaires rencontrées sont en lien avec les troubles neurologiques cités précédemment.

On retrouve principalement une myopathie se traduisant par des myalgies spontanées, localisées ou généralisées et d'intensité élevée, ainsi qu'une perte de la force musculaire pouvant contribuer à la dépression ventilatoire. En effet, l'atteinte respiratoire du patient peut résulter d'une neuropathie périphérique ascendante avec atteinte diaphragmatique.

Ces troubles musculaires peuvent également se manifester par une rhabdomyolyse, avec augmentation des enzymes musculaires (CPK, ASAT), facteur favorisant l'altération de la fonction rénale.

10. Troubles rénaux (73, 237)

Les complications rénales sont fréquentes lors d'intoxication par la colchicine. Elles se manifestent par une hématurie, une protéinurie ou encore par une insuffisance rénale majoritairement fonctionnelle d'étiologie multifactorielle. Toutefois, elle résulte principalement de l'hypovolémie secondaire aux troubles digestifs et à la défaillance circulatoire.

La myoglobinurie associée à la rhabdomyolyse ainsi que l'hypoxie compromettent encore plus la fonction rénale et contribuent à l'installation d'une insuffisance rénale oligurique.

L'élimination de la colchicine peut fortement diminuer en cas de survenue d'insuffisance rénale, l'excrétion rénale pouvant chuter à 3%.

11. Troubles électrolytiques et métaboliques

On retrouve de multiples troubles électrolytiques lors de cette intoxication : hyponatrémie, hypocalcémie, hypokaliémie, hypophosphatémie et hypomagnésémie.

Beaucoup résultent des pertes massives gastro-intestinales, bien que l'hypocalcémie puisse être aggravée par un effet toxique direct de la colchicine sur la résorption osseuse. En effet, Heath *et al* en 1972 (58, 238) a montré l'effet "calcitonine-like" de la colchicine sur les os ainsi que son action dans l'inhibition de la résorption osseuse.

La plupart de ces troubles électrolytiques sont assez importants pour affecter de façon significative le tableau clinique.

Hyponatrémie de dilution :

Elle est observée dans environ 25% des intoxications par des doses supérieures à 0,5mg/kg de colchicine et est associée à une prise de poids par rétention hydrique ainsi qu'une hypernatrurèse avec hyponatrémie. La cortisolémie ainsi que l'aldostéronémie étant normales, il semblerait y avoir une hypersécrétion fonctionnelle d'ADH, causée par le stress de l'intoxication. En effet, le stress peut être responsable d'un trouble fonctionnel de la neurohypophyse engendrant une hausse de l'hormone anti-diurétique (ADH) circulante.

Le développement de troubles métaboliques, et plus particulièrement d'une acidose métabolique lactique, accompagne fréquemment l'intoxication par la colchicine. Cette acidose est souvent secondaire aux diarrhées importantes, responsables d'une perte intestinale d' HCO_3^- (bicarbonate) associée à une hyperchlorémie. Elle peut également survenir à la suite d'un collapsus (hémorragique, cardiogénique ou septique) ou de convulsions répétées. (239)

L'acidose métabolique se traduit par une augmentation de la concentration d'acide dans le plasma et les liquides interstitiels. C'est un déséquilibre acidobasique de l'organisme.

La mauvaise perfusion périphérique secondaire à l'hypovolémie et à l'hypoxie peut également engendrer une acidose lactique.

La perturbation du métabolisme intra cellulaire peut participer à la production d'autres acides organiques, pouvant aggraver l'acidose sous jacente.

Enfin, quelques cas d'hyperglycémie lors d'intoxication aiguë par la colchicine ont été rapportés par Hillemand *et al* en 1977 (240) et Shah *et al* en 1978 (241). Dans l'étude de Hillemand, les patients étudiés présentaient également une hyperlipidémie et une hyperuricémie. Ce trouble endocrinien régressif résulte de l'action inhibitrice de la colchicine sur le transport intracellulaire et sur la sécrétion d'insuline par action directe sur les cellules β du pancréas.

12. Troubles hématologiques et aplasie médullaire (58, 211, 242)

Des troubles hématologiques apparaissent au cours des trois stades de l'intoxication et sont majeurs pour des doses ingérées de colchicine au-delà de 0,5mg/kg.

La première manifestation est une hyperleucocytose de courte durée qui s'observe dès la première phase (avant la 24ème heure). Elle peut être en lien avec le phénomène de translocation bactérienne.

On retrouve une diminution des éléments hématopoïétiques accompagnée d'anomalies qualitatives (mitose bloquée, troubles de la maturation). Des cellules myéloïdes précoces, souvent anormales, avec noyau condensé, rétracté, et vacuolisation du cytoplasme ainsi que des cellules de Pelger-Huet ont été observées.

Au cours de la deuxième phase (du 2^{ème} au 7^{ème} jour), une aplasie ou hypoplasie de la moelle osseuse avec anomalies de coagulation apparaissent. L'aplasie médullaire retentit au niveau du sang périphérique entre le 3^{ème} et le 4^{ème} jour, toutefois les stigmates médullaires sont visibles dès la 24^{ème} heure. On observe tout d'abord une lymphopénie suivie d'une agranulocytose complète, une réticulocytopénie ainsi qu'une thrombopénie.

L'examen de la moelle osseuse montre la présence de nombreux mégacaryocytes anormaux, avec des noyaux à l'aspect souvent dystrophiques ou de micronécrose.

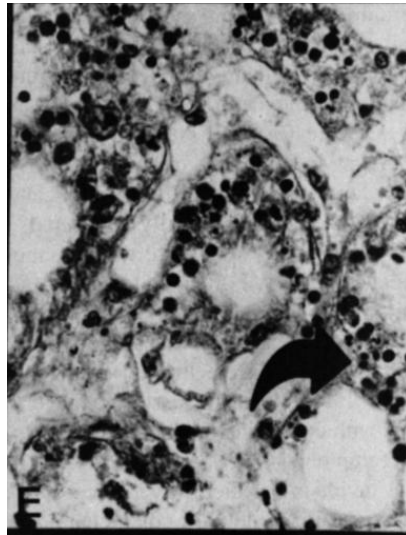


Figure 19 : Photo microscopique, après coloration à l'hématoxyline et éosine, de moelle osseuse (*post mortem*) avec appauvrissement marqué des lignées myéloïdes et mégacaryocytaires. La flèche marque les cellules résiduelles de Pelger-Huet. (242)

La leucopénie est un des événements les plus graves de cette intoxication, prédisposant alors le patient à un risque infectieux important (infections localisées, septicémies, chocs septiques). Lors des épisodes infectieux les germes pathogènes fréquemment retrouvés sont des staphylocoques dans 70% des cas, des entérobactéries ou un pseudomonas. Stahl *et al* en 1979 (243) décrit que la septicémie était la cause directe de décès de six des seize cas observés dans leur étude.

Enfin, au cours de la dernière phase, la moelle osseuse présente des signes de récupération avec sortie d'aplasie caractérisée tout d'abord par une hyperleucocytose réactionnelle puis une normalisation des plaquettes.

13. Troubles dermatologiques

L'alopecie est une complication tardive de l'intoxication par la colchicine (vers le 10^{ème} jour) et peut durer entre 3 semaines et 3 mois. Elle est due à l'action anti-mitotique de la colchicine au niveau des follicules pileux. (244)

L'alopecie touche principalement le cuir chevelu mais peut également affecter d'autres zones comme les aisselles, le tronc, les membres ou les organes génitaux.

Dans la majorité des cas l'alopecie est transitoire et se corrige au bout de quelques mois ; toutefois quelques cas ont été signalés avec échec de la repousse. (245)

14. Tableau récapitulatif des manifestations toxiques au cours d'une intoxication par colchicine

Tableau 10 : Chronologie des manifestations toxiques au cours de l'intoxication par la colchicine. (83, 217)

Phases	Symptômes
Avant la 24 ^{ème} heure	Douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée, anorexie. Hyperleucocytose. Hypovolémie, troubles électrolytiques. Fibrinolyse, CIVD. Cytolyse hépatique.
Du 2 ^{ème} au 7 ^{ème} jour	Hypoplasie médullaire, leucopénie, thrombopénie. Syndrome hémorragique, infections. Troubles du rythme cardiaque, défaillance cardiaque aiguë. Insuffisance hépatique. Syndrome confusionnel, délire, coma, convulsions. Défaillance multiviscérale, insuffisance rénale. Détresse respiratoire, SDRA.
A partir du 7 ^{ème} jour	Alopecie. Sortie d'aplasie.

C. Toxicocinétique de la colchicine (60, 61, 200, 203)

1. Paramètres cinétiques

Le comportement cinétique de la colchicine lors d'une intoxication est encore peu documenté. La plupart des considérations proviennent d'études pharmacologiques. (246)

Rochdi *et al* entreprend en 1992 la première étude portant sur la toxicocinétique de la colchicine chez l'homme (61). Le but étant de montrer l'existence d'une différence de cinétique chez un sujet intoxiqué vs un sujet sain traité à doses thérapeutiques au moyen d'analyses sanguine, urinaire et histologique. Cette étude comprend 10 patients admis en soins intensifs après ingestion de colchicine dans le cadre d'une tentative de suicide excepté un cas d'administration intraveineuse.

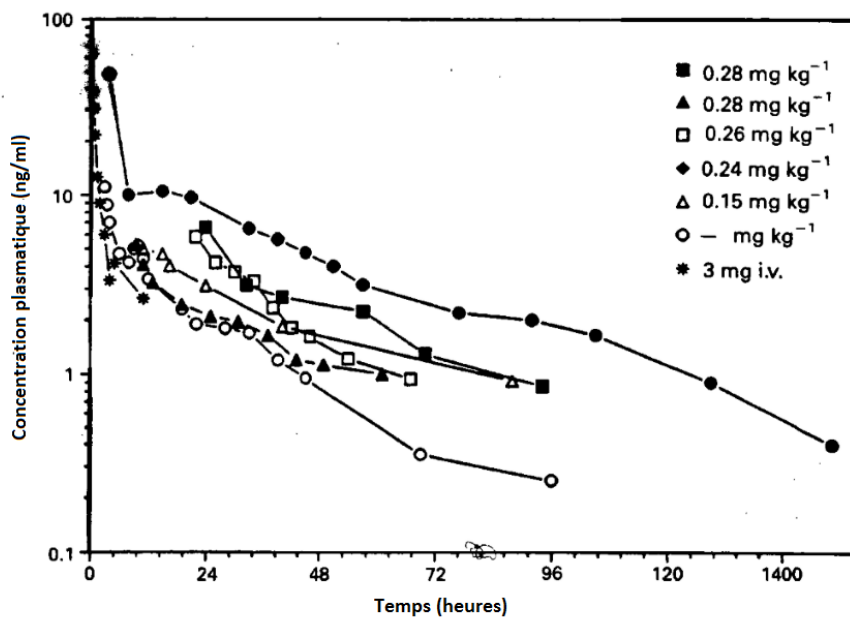


Figure 20 : Concentrations plasmatiques de la colchicine en fonction du temps chez 7 des 10 patients inclus dans l'étude de Rochdi *et al.* (61) Temps 0 correspond au moment de l'ingestion de la colchicine.

Ce graphique (Fig.20) révèle une décroissance exponentielle et biphasique, la première phase étant la phase de distribution de la colchicine.

Les demi-vies de distribution allaient de 45 à 90 minutes per os et était de 30 minutes pour le cas d'administration IV. Les demi-vies d'élimination retrouvées étaient les suivantes : 10,6

heures par voie IV et de 20,4 à 31,7 heures par voie orale. Ces valeurs présentent une similitude avec celles rapportées pour les doses thérapeutiques chez le sujet sain.

Le volume de distribution était quant à lui plus important (21 l/kg) que chez le sujet sain ce qui suggère une forte fixation tissulaire.

La fraction excrétée par le rein sous forme inchangée était semblable à celles des doses thérapeutiques (30%). En revanche, la clairance rénale s'est révélée plus élevée que chez le sujet sain (13 l/h en moyenne contre 4 l/h chez les volontaires sains).

L'analyse histologique post-mortem a montré une répartition ubiquitaire de la colchicine avec des concentrations importantes au niveau de la moelle osseuse, des testicules, de la rate, des reins et des poumons.

Cette étude toxicocinétique montre finalement que pour des doses massives ingérées (allant de 0,15 à 0,28mg/kg) il n'y a pas de différence franche avec les paramètres cinétiques de la colchicine chez les volontaires sains excepté le volume de distribution plus important.

D'après l'étude de Halkin *et al* en 1980 (247), portant sur la cinétique de la colchicine à dose thérapeutique, les concentrations thérapeutiques mesurées 1 heure après une ingestion unique de 1mg de colchicine sont comprises entre 4,0 et 7,6ng/mL. Les concentrations résiduelles sont quant à elles mesurées entre 0,3 et 2,4ng/mL à l'état d'équilibre. En 2016, Bodeau *et al* (248) rapporte trois cas d'intoxication aiguë par la colchicine. Elle observe que les concentrations plasmatiques mesurées chez ces intoxiqués sont bien supérieures aux concentrations thérapeutiques rapportées par Halkin *et al*. Une mesure régulière des concentrations plasmatiques de colchicine a été réalisée pour l'un des 3 cas, le plus grave (ingestion d'une dose de 50 à 60mg de colchicine), afin de suivre la toxicocinétique de l'intoxication (voir Fig.21).

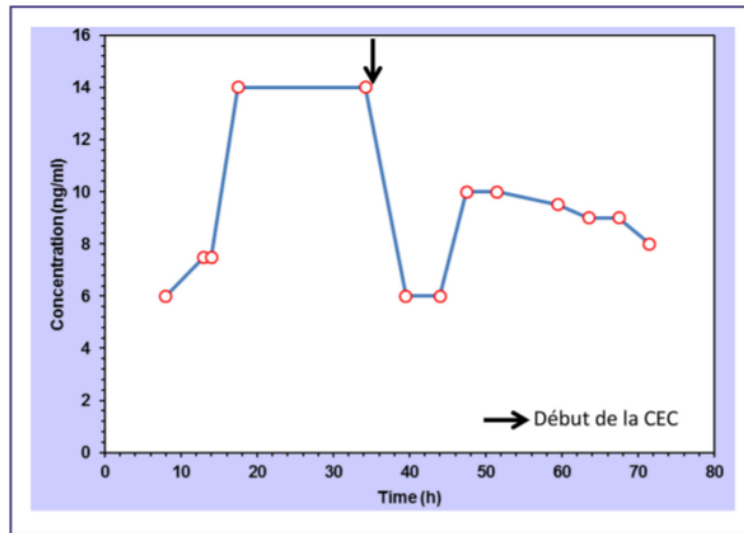


Figure 21 : Evolution des concentrations plasmatiques de colchicine pour l'un des 3 cas observés par Bodeau *et al.* (248) CEC : circulation extra-corporelle.

D'après la Fig. 21, on retrouve une concentration plasmatique initiale (8 heures après l'ingestion de colchicine) de 6ng/mL avec une augmentation des concentrations entre le premier et le deuxième jour. La concentration maximale se situe entre la 17^{ème} et la 34^{ème} heure, période au cours de laquelle un rebond des concentrations plasmatiques, à 14ng/mL, a été observé. Les auteurs expliquent ce rebond par le cycle entéro-hépatique de la colchicine. Par la suite, les concentrations diminuent rapidement jusqu'à la 44^{ème} heure avant de remonter entre H44 et H48 pour atteindre finalement une phase de plateau (à J3) jusqu'au décès. La phase de diminution des concentrations correspond à la mise en place d'une CEC le deuxième jour (autour de H35 suivant l'ingestion). Quant à la stabilisation des concentrations à J3, elle est probablement liée au relargage de la colchicine du compartiment tissulaire vers le compartiment vasculaire parallèlement associée à une altération progressive de la fonction rénale. (248)

En raison de la distribution tissulaire et du cycle entéro-hépatique importants de la colchicine, la mesure de ses concentrations plasmatiques ne peut donc être corrélée au pronostic de l'intoxication. (248)

Toutefois, la mesure de ces concentrations issues de divers groupes de patients corrélée avec les signes cliniques décrits à permis d'établir une fourchette d'efficacité entre 0,5 et 3ng/ml (57). Ainsi, bien qu'il n'existe pas de relations directes entre les concentrations plasmatiques de la colchicine et les effets ou le pronostic final, leur mesure peut tout de même donner plusieurs indications : la mise en évidence d'une faible absorption ou encore la détection d'une mauvaise observance pour une concentration plasmatique inférieure à la valeur minimale

efficace proposée (0,5 ng/ml) et la détection d'un risque de toxicité si celle-ci est supérieure à la valeur maximale d'efficacité proposée (3 ng/ml).

Borron *et al* a montré en 1996 (246) l'influence de certains facteurs sur les paramètres cinétiques de la colchicine qui pourrait expliquer la majoration ou la prolongation des effets toxiques. Ces facteurs sont : l'ingestion simultanée d'autres toxiques, les pathologies préexistantes (en particulier rénales et/ou hépatiques) et la survenue d'une IR au cours de l'intoxication par la colchicine.

2. Toxicocinétique et prise en charge thérapeutique (203)

L'absorption digestive rapide de la colchicine impose l'administration précoce de charbon activé pour espérer une efficacité.

Le volume de distribution très important ainsi que la localisation tissulaire de la colchicine expliquent pourquoi les concentrations plasmatiques de colchicine sont relativement faibles en phase terminale, ce qui limite l'utilisation de méthodes classiques d'élimination extracorporelle (hémodialyse, hémoperfusion) dans la prise en charge thérapeutique des patients intoxiqués.

L'élimination de la colchicine se fait en grande partie par les urines sous formes inchangée, surtout pendant les premiers jours. On retrouve également une quantité non négligeable de toxiques dans les selles. Il est donc important de maintenir le transit ainsi qu'une bonne diurèse.

D. Mortalité et facteurs pronostiques (200, 203, 249)

Un facteur pronostique est associé à l'évolution de l'intoxication.

Plusieurs facteurs pronostics ont été identifiés évoquant une évolution vers le décès du patient:

- Dose supposée ingérée rapportée au poids corporel (voir Tableau 11),

- un taux de leucocytes supérieur à 15 000/mm³ dans les 24 premières heures,
- un TP inférieur à 20% dans les 24 premières heures,
- un état de choc (collapsus cardiogénique...) ou un SDRA survenant dans les 72 heures suivant l'ingestion. La valeur pronostique du collapsus est différente suivant son origine. Les patients ayant survécu avaient majoritairement un profil hypovolémique plutôt que cardiogénique.
- La toxicocinétique avec demi-vie prolongée ou concentrations sanguines stables.

Tableau 11 : Pronostic de l'intoxication à la colchicine (200)

DSI	Mortalité
< 0,5 mg/kg	<5%
0,5 à 0,8 mg/kg	10-50%
> 0,8 mg/kg	80%
Présence d'une hyperleucocytose $\geq 15\ 000$ /mm³ dans les 24 premières heures	
Chute du TP en dessous de 20% dans les 24 premières heures	
Apparition d'un SDRA ou d'une défaillance cardiaque dans les 72 premières heures	

E. Recherches toxicologiques lors des intoxications par la colchicine (57, 204, 248, 250–253)

C'est en 1975 que Bourdon et Galliot réalisent le dosage quantitatif de la colchicine grâce à une technique fluorimétrique fondée sur la fluorescence des complexes galliques dérivés de la colchicine. (254)

De nombreuses autres méthodes ont été décrites par la suite pour le dosage de la colchicine dans les liquides biologiques : colorimétrie, radio-immunologie (254), fluorimétrie, spectrométrie d'absorption atomique indirecte ou encore chromatographie en phase liquide ou gazeuse couplée à un spectromètre de masse (212, 242). Les prélèvements doivent être conservés à l'abri de la lumière en raison de la grande photosensibilité de la colchicine qui se transforme en lumicolchicine inactive pouvant ainsi compromettre la recherche du toxique. (255)

Lors d'intoxications sévères par la colchicine, le décès du patient peut survenir à tout moment après l'ingestion. Toutefois, on observe dans la plupart des cas une période d'agonie assez longue (de quelques jours). Il convient donc d'utiliser une méthode analytique suffisamment sensible pour être capable de détecter des concentrations très faibles (< au ng/mL).

En raison de sa pharmacocinétique (distribution tissulaire importante), la recherche analytique de la colchicine doit être effectuée au moins 8 heures après l'ingestion.

La méthode de choix, et la plus récente, fait intervenir la chromatographie liquide haute pression (HPLC) couplée à un détecteur UV à barrette de diodes ou à un spectromètre de masse, simple quadripôle ou en tandem (213, 256–259).

Nous décrirons ici la méthode utilisée par Chèze *et al* en 2006 (256), soit une HPLC couplée à un spectromètre de masse :

1mL d'échantillon (sang, urine, bile, liquide gastrique, humeur vitrée) est extrait par du chlorure d'ammonium (NH₄Cl) saturé, ajusté à pH 9,6 avec de l'ammoniaque, et un mélange de dichlorométhane/isopropanol 5%. La séparation se produit sur une colonne C18 de 150mm de long par 2mm de diamètre interne avec une phase mobile d'acétonitrile et d'un tampon de formiate d'ammonium 2mM à pH=3. L'ion parent moléculaire est détecté par sa masse $m/z=400$ et les deux ions fils par leurs masses $m/z=282$ et 310 . La zone de linéarité de la méthode s'étend de 0,5 à 50ng/mL. Les limites de détection et de quantification de la colchicine sont respectivement de 0,1ng/mL et de 0,5ng/mL.

Dans son étude, Chèze *et al* décrit deux cas d'intoxications mortelles médicamenteuses par la colchicine : une femme de 33 ans qui a ingéré 80 comprimés dans le cadre d'un suicide (elle décède 61 heures après) et un homme de 57 ans retrouvé mort à son domicile. Dans les deux cas, les concentrations mesurées variaient de 5,2 à 22,8ng/mL dans le sang cardiaque, de 17,4 à 21,9ng/mL dans le sang périphérique (fémoral), de 19,4 à 148,5ng/mL dans l'urine, de 42,8 à 1818,5ng/mL dans la bile, de 219,8 à 348 ng/mL dans le liquide gastrique et de 0,5 à 3ng/mL dans l'humer vitrée.

Toutes les techniques analytiques citées ont été développées pour être principalement utilisées en *post-mortem* en raison du délai de rendu des résultats (quatre mois après le décès par technique radio-immunologique selon Wolf et al (204)). Toutefois, elles peuvent également être utilisées pour les études pharmacocinétiques.

La prise en charge d'une intoxication par la colchicine doit être immédiate. Or, il n'existe toujours pas, aujourd'hui, de méthode de dépistage ou de dosage de la colchicine qui soit assez rapides pour les employer en urgence.

Comme nous l'avons dit précédemment, concernant les concentrations plasmatiques, il n'existe pas de relation directe avec les effets toxiques, mais plutôt avec les concentrations intra-érythrocytaires. En effet, le dosage intra-érythrocytaire par HPLC pourrait être un reflet des concentrations intra-tissulaires. Toutefois, la mesure des concentrations plasmatiques peut tout de même confirmer l'intoxication si elles sont supérieures aux concentrations mesurées à doses thérapeutiques. (57, 248)

F. Méthodes de diagnostic (83, 200, 204)

Dans un cas d'urgence, le diagnostic d'une intoxication par la colchicine repose essentiellement sur l'interrogatoire de la famille, l'anamnèse médicamenteuse et la symptomatologie clinique.

Les techniques de dosage de la colchicine plasmatique et urinaire évoquées précédemment sont employées. Toutefois, il est important de prendre en compte le délai de rendu des résultats.

Certains paramètres biologiques sont évocateurs de cette intoxication comme l'hyperleucocytose suivie de l'aplasie médullaire et la chute des facteurs de coagulation. Le diagnostic peut donc reposer sur la surveillance des paramètres biologiques (NFS, TP, Facteur V, transaminases). Néanmoins, cette méthode diagnostic n'apporte pas de certitude.

Enfin la caractérisation de la défaillance hémodynamique par cathétérisme droit ou échographie cardiaque peut également confirmer l'intoxication.

La présence de signes cliniques peu spécifiques lors des premières heures de l'intoxication par la colchicine explique certaines difficultés diagnostiques rencontrées.

G. Prise en charge de l'intoxication par la colchicine (58, 83, 202, 214, 255, 260)

Le traitement de l'intoxication par la colchicine est essentiellement conservateur et symptomatique. La prise en charge de cette intoxication requiert le plus souvent les services de réanimation médicale en raison de sa gravité potentielle. (261)

L'utilisation d'un antidote spécifique (anticorps anticolchicine) a déjà été réalisée dans un cas grave d'intoxication médicamenteuse avec succès mais n'est plus disponible.

1. Elimination du toxique

La décontamination digestive, essentielle dans les premières heures suivant l'ingestion, vise à réduire le temps de contact avec le toxique afin de prévenir son absorption par le tube digestif dans le but de réduire ses effets systémiques. L'élimination, même de petites quantités de colchicine, peut avoir un retentissement significatif sur la gravité de l'intoxication et sur le pronostic final.

Le traitement toxicocinétique repose sur la pratique d'un lavage gastrique par plusieurs litres d'eau, systématique chez tout intoxiqué avant la 6^{ème} heure, et/ou sur l'administration de charbon activé en l'absence de contre-indications (vomissements profus ou développement d'un iléus paralytique). Dans le cadre de l'intoxication par la colchicine, le pronostic vital étant corrélé à la quantité absorbée, ce traitement peut être réalisé au-delà des 2 heures habituelles suivant l'ingestion du toxique.

Le charbon activé est obtenu par distillation de substances organiques variées (pulpe de bois, écorce de noix de coco, charbon, céréales, ...) et activé par des vapeurs d'acide fort à haute température. Son administration par voie orale se fait sous forme pulvérisée, en suspension dans l'eau (50 à 100g chez l'adulte à délayer dans 4 fois son volume d'eau). Ce mélange présente un aspect peu agréable et granuleux malgré son absence d'odeur et de goût.

Souvent, les surdoses de colchicine dans les cas d'intoxication suicidaire incluent d'autres médicaments, avec potentialisation possible de la toxicité, d'où une raison supplémentaire d'employer le charbon activé.

Dans les cas d'ingestion de colchique, ces mesures peuvent être indiquées même tardivement (24 heures après ingestion de la plante) du fait de la persistance de débris de végétaux dans l'estomac comme le montre Ellwood *et al* (245) lors de l'autopsie d'une adolescente de 16 ans effectuée plus de 30 heures après ingestion de fleurs de colchique.

L'élimination fécale de la colchicine est importante, aussi, il est nécessaire de respecter la diarrhée.

En raison du volume de distribution important de la colchicine ainsi que de sa forte fixation tissulaire l'hémodialyse ne présente aucun intérêt.

2. Traitements symptomatiques

Le traitement est essentiellement symptomatique et repose sur la correction du choc, des troubles hématologiques et de la coagulation ainsi que sur la prévention du sepsis en cas de leucopénie. La prise en charge doit se faire préférentiellement dans le service de réanimation en raison des complications graves qui peuvent survenir.

a) *Défaillance cardiocirculatoire (239, 262)*

La défaillance cardiocirculatoire est un phénomène dynamique transitoire et l'une des principales causes de décès lors d'intoxications aiguës.

La correction du choc cardiogénique se fait en général par remplissage macromoléculaires ou par recours aux drogues inotropes positives (adrénaline, noradrénaline, dopamine, dobutamine et isoprénaline). Dans le cas où la thérapeutique pharmacologique se révèle insuffisante, avec l'apparition d'une insuffisance circulatoire réfractaire, l'assistance circulatoire périphérique (ACP) est utilisée. Elle permet de suppléer le cœur par réduction de son travail au minimum, tout en assurant une perfusion tissulaire adéquate afin d'encourager la récupération fonctionnelle du myocarde.

En 2013, un homme de 51 ans présentant une intoxication grave par Colchimax® avec choc cardiogénique réfractaire a vu son état évoluer favorablement sous ACP. (263)

Toutefois, plusieurs cas d'échec de l'ACP lors d'intoxications graves par la colchicine ont été rapportés notamment par Baud *et al* (264) en 2014. L'inefficacité de l'ACP pourrait s'expliquer dans cette étude par une indication trop restrictive ou trop tardive.

b) SDR (230, 265)

Les modalités thérapeutiques lors de l'apparition de détresse respiratoire aiguë de l'adulte par intoxication à la colchicine ne sont pas spécifiques. Elles sont centrées sur une oxygénothérapie avec ou sans ventilation assistée.

Dans la majorité des cas le recours à la ventilation mécanique (VM) invasive est nécessaire avec pression expiratoire positive (PEP) afin de lutter contre le collapsus alvéolaire ainsi que la formation d'atélectasie. Les réglages du ventilateur devront être adaptés pour éviter toute apparition de lésions pulmonaires supplémentaires (volumes et pressions pulmonaires limités).

Au cours de la VM invasive du SDRA, la sédation/curarisation du patient est systématique afin de lui assurer un confort suffisant et de diminuer les besoins ventilatoires par réduction de la consommation d'O₂ et de la production de CO₂. La curarisation peut s'avérer nécessaire principalement à la phase initiale du SDRA afin d'améliorer l'oxygénation.

c) Troubles hématologiques et de la coagulation (266)

La prise en charge de la CIVD est basée sur des thérapeutiques substitutives, visant à restaurer le potentiel hémostatique de sécurité, et des thérapeutiques spécifiques intervenant sur la coagulation et la fibrinolyse.

Le traitement substitutif comprend les transfusions plaquettaires, de plasma frais congelé (PFC) ou de fibrinogène (Clottafact®).

L'intérêt des traitements spécifiques utilisés dans les CIVD reste encore discuté. On retrouve principalement l'héparinothérapie pour laquelle l'utilisation d'héparine non fractionnée peut être dangereuse en présence d'une hémorragie et se révèle inefficace à dose faible.

L'association ou l'utilisation seule de l'antithrombine III (AT III), inhibiteur principal de la thrombine, améliore également la CIVD.

L'intérêt de la protéine C activée sous forme de recombinant activé (rPCa) a également été confirmé par Levi *et al* en 2004 (267) dans le traitement de la CIVD. Elle permet de limiter la formation de thrombine.

Enfin, l'apport de facteur de coagulation est possible et considéré comme traitement spécifique. Ce dernier comprend notamment le facteur VII recombinant (Novoseven®), identique au facteur VII activé, qui permet d'initier la cascade de coagulation en favorisant la formation du complexe FVIIa-facteur tissulaire.

Critchley *et al* (268) montre en 1997 l'intérêt du Granulocyte-Colony Stimulating Factor ou G-CSF dans le traitement de l'intoxication par la colchicine chez une femme de 43 ans (voir Fig.22) qui pourrait diminuer la durée et l'importance de la pancytopénie. En 2005, Miller *et al* (212) confirme le bénéfice du G-CSF dans la prise en charge d'une pancytopénie chez un homme de 45 ans intoxiqué par la colchicine et présentant une atteinte multiviscérale.

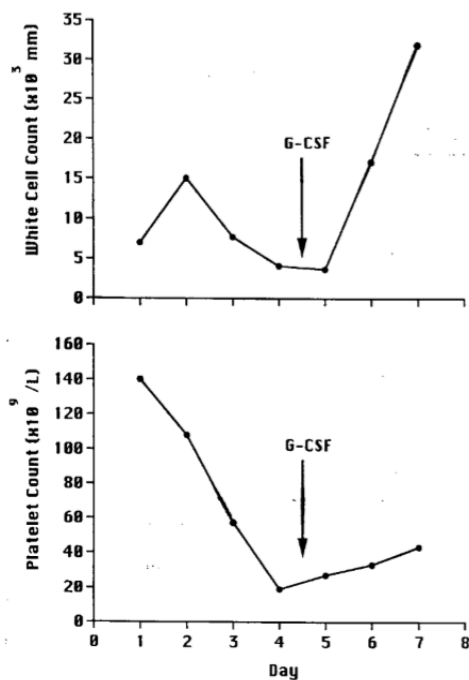


Figure 22 : Taux de leucocytes et de plaquettes au cours d'une intoxication par la colchicine et après injection de 600 µg de G-CSF. (268)

d) Prévention du sepsis (200, 214)

Le risque infectieux est majeur en cas de neutropénie.

L'isolement préventif du malade doit être l'une des premières précautions à prendre. En effet, les autres patients de réanimation sont le plus souvent porteurs de germes pathogènes parfois même résistants aux antibiotiques.

Une antibiothérapie probabiliste doit être débutée en cas de fièvre et doit être active sur les germes de l'oropharynx (streptocoques) et du tube digestif (bacille à gram négatif), du fait du risque de translocation bactérienne durant les phases de troubles hémodynamiques. Elle doit également prendre en compte une possible colonisation par des germes nosocomiaux, les infections survenant majoritairement au-delà des 48 premières heures de prise en charge dans le service de réanimation.

L'association de choix comportera par exemple une bêta-lactamine à large spectre avec un inhibiteur des bêta-lactamases (comme la ticarcilline +/- acide clavulanique ou la pipéracilline +/- tazobactam) et un aminoside.

e) Troubles hydro-électrolytiques

La correction des troubles hydro-électrolytiques et acidobasiques constitue la première étape de la prise en charge symptomatique de l'intoxication par la colchicine. Elle permet de limiter la déshydratation pour maintenir un débit urinaire suffisant. Elle s'effectue par perfusion de sérum glucosé alterné avec du sérum bicarbonaté, du plasma frais et des solutés macromoléculaires en cas de collapsus hypovolémique.

f) *Prise en charge et mesures thérapeutiques : récapitulatif*

Tableau 12 : complications et options thérapeutiques d'une intoxication par la colchicine (83, 220)

Phases	Symptômes	Traitements
I	Syndrome gastroentérique	Lavage gastrique Charbon activé si absence de CI
	Hypovolémie Anomalies électrolytiques	Remplissage vasculaire (massif) Compensation des pertes hydro-electrolytiques Recours aux drogues inotropes positives en cas de choc cardiogénique
	Hyperleucocytose	
II	Détresse respiratoire Hypoxie Œdème pulmonaire	Oxygénothérapie Intubation avec ventilation mécanique
	Choc cardiovasculaire	Monitoring hémodynamique Traitement du choc (catécholamines) Remplissage vasculaire
	Neutropénie	Antibiothérapie à large spectre si fièvre Discuter intérêt des facteurs de croissance G-CSF
	Thrombocytopénie	Transfusion plaquettaire Surveillance CIVD
	Hypocalcémie Hyponatrémie Hypophosphatémie ...	Surveillance ionogramme deux fois par jour Sérum glucosé adjoint d'électrolytes (chlorure de sodium et de potassium, calcium, phosphore, magnésium)
	Acidose métabolique	Surveillance des gaz du sang Sérum bicarbonaté si besoin
	Rhabdomyolyse Insuffisance rénale , oligurie	Remplissage vasculaire (parfois > 10L) et diurétiques pour maintenir la diurèse Bicarbonate si myoglobulinurie (prévient la précipitation urinaire de la myoglobine)
	Convulsions	Benzodiazépines si besoin Correction de l'hypoxie, de l'acidose et des troubles électrolytiques
	Troubles neurologiques (délire, coma...)	Intubation si besoin pour protéger les voies aériennes Ponction lombaire
	Iléus paralytique	Nutrition parentérale si prolongé
III	Alopécie Sortie d'aplasie	

3. Immunotoxicothérapie (83, 200, 214, 220, 268–273, 273)

Encore aujourd'hui, aucun traitement spécifique de l'intoxication par la colchicine n'est disponible.

Pourtant, plusieurs études d'immunotoxicothérapie anticolchicine ont conduit au développement d'un antidote spécifique capable de neutraliser les effets de la colchicine et qui pourrait éviter l'issue fatale dans le cas d'ingestion massive (supérieure à 0,8mg/kg).

Malgré des données expérimentales convaincantes ainsi que des résultats encourageants chez une patiente intoxiquée sévèrement ayant reçu l'antidote, le développement de l'immunothérapie des intoxications par colchicine reste en suspend depuis 1995.

a) *Principe de l'immunotoxicothérapie (274, 275)*

L'immunotoxicothérapie repose sur l'administration intravasculaire d'anticorps, ou de leurs fragments spécifiques Fab, dirigés contre une molécule médicamenteuse avec pour but l'extraction, la séquestration et l'élimination du toxique de ses organes cibles.

Les anticorps spécifiques sont obtenus après création d'une immunité active chez l'animal. La production d'anticorps protecteurs résulte d'injections répétées d'antigènes.

L'utilisation des anticorps sous leur forme de fragments Fab, plus petits, obtenus par clivage enzymatique, présente plusieurs avantages : une distribution plus large (les anticorps ayant un haut poids moléculaire), une réaction d'intolérance à ces protéines étrangères limitée ainsi qu'une élimination rénale du complexe Fab-médicament.

Dans notre cas, après avoir été administrés, les anticorps se lient spécifiquement à la colchicine dans le compartiment vasculaire. La séquestration du toxique dépend de la spécificité et de l'affinité de l'anticorps. Or, la constante d'affinité intrinsèque moyenne des anticorps obtenus est environ mille fois supérieure à celle de la colchicine pour son récepteur biologique. Une fois complexée, la colchicine n'exerce plus son action toxique grâce à la formation du complexe immun qui occulte les sites moléculaires de la substance médicamenteuse et empêche ainsi l'interaction avec son site d'action. On observe alors un gradient de concentration tissu/sang, régi par la loi d'action de masse, qui va permettre le passage de la colchicine du compartiment tissulaire vers le compartiment vasculaire. Cette

extraction participe à la diminution de la concentration tissulaire de la colchicine et donc de la sévérité de ses effets toxiques.

b) Colchicine et immunotoxicothérapie

Ce concept de neutralisation de toxiques médicamenteux par administration d'anticorps lors d'intoxications aiguës n'est pas nouveau. L'immunotoxicothérapie a notamment débuté avec la mise à disposition de fragments Fab spécifiques de la digoxine par Smith *et al* en 1976 (276). En 1986 Sullivan décrit d'autres extensions possibles de cette thérapeutique (277).

Pour les cas d'intoxication par la colchicine, l'immunisation de plusieurs espèces animales a permis d'obtenir des anticorps IgG spécifiques anticolchicine ainsi que leurs fragments Fab.

En 1980, Wolff *et al* met en évidence une réversibilité de la fixation intracellulaire de la colchicine sur les microtubules. Les anticorps spécifiques anticolchicine administrés sont capables de restaurer l'activité *in vitro* de la tubuline préalablement inhibée par la colchicine. (278)

Rouan *et al* décrit quant à lui la réversibilité de l'action anti-mitotique entraînée par la colchicine dans des cellules d'ovaires de hamsters malgré une administration tardive d'anticorps (six heures). (279)

Une immunisation active de la souris ou du lapin par anticorps anticolchicine a été obtenue et leur a permis de survivre à des doses létales. (269, 274, 280)

En 1988, Terrien *et al* réalise une étude pharmacocinétique chez des souris ayant reçu une dose de colchicine ainsi que des IgG provenant d'une chèvre hyperimmunisée. Cette étude montre l'effet protecteur de l'administration d'anticorps par séquestration et extraction du toxique du compartiment extracellulaire ainsi qu'une modification de la toxicocinétique : augmentation de la concentration plasmatique de colchicine, diminution du taux de colchicine libre plasmatique, réduction du volume de distribution et des concentrations tissulaires du toxique ainsi qu'une élimination rénale efficace avec augmentation de la quantité de colchicine urinaire. (281)

c) Cas pratique (214, 273, 274)

En 1995, le premier cas de traitement d'intoxication sévère par la colchicine par anticorps spécifiques est décrit chez une patiente de 25 ans.

Suite à l'ingestion de 60 comprimés de Colchimax® (soit 60mg de colchicine, 900mg de phénobarbital et 750mg d'opium) la patiente est admise à l'hôpital.

Elle est prise en charge 27 heures après l'ingestion d'une dose de colchicine de l'ordre de 1mg/kg. La concentration plasmatique de colchicine à ce moment là était de 24ng/ml.

L'élimination du toxique est réalisée par lavage gastrique et administration de charbon activé. Un traitement symptomatique par remplissage et par dobutamine est débuté. Malgré tout, l'état hémodynamique de la patiente continue à se détériorer.

Son état était critique, elle présentait d'importants troubles digestifs, une hypotension artérielle, une CIVD, une oligurie, un SDRA et un choc cardiogénique réfractaire à la dobutamine.

Quarante heures après l'ingestion, devant la gravité de l'intoxication et la dégradation de son état, un traitement par fragments Fab spécifiques est administré par voie intraveineuse à la dose totale de 480mg, soit un rapport anticorps/colchicine circulante de 0,4.

Ces fragments spécifiques de la colchicine avaient été préparés à partir de sang de chèvre immunisée par une association de colchicine et de sérumalbumine.

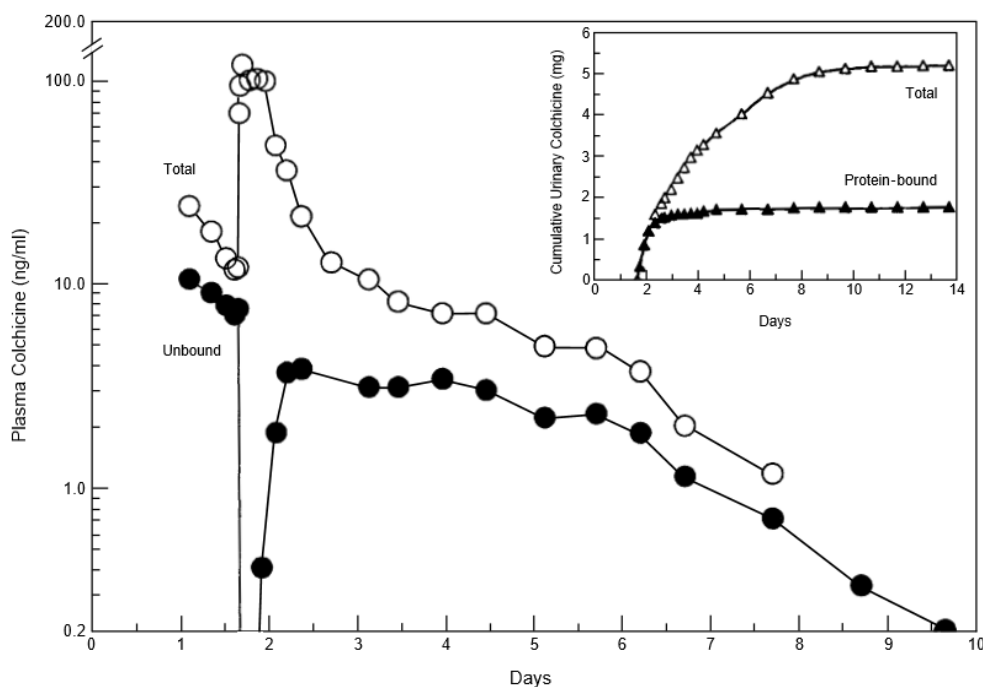


Figure 23 : Concentrations plasmatique et urinaire de colchicine (libre, liée aux protéines et totale) chez la patiente avant et après administration de fragment Fab (à 1,66 jours). (273)

Dix minutes après l'administration des fragments Fab la concentration totale de colchicine plasmatique était six fois supérieure à la concentration initiale passant de 12 à 70 ng/ml. Quant à la colchicine libre, fraction active du toxique, elle était devenue indétectable 7 heures après la perfusion. Parallèlement, le taux d'excrétion urinaire avait augmenté de 6 fois (24 à 134 $\mu\text{g/h}$, respectivement avant et après administration de fragments Fab). (Voir Fig.23)

La quantité de colchicine neutralisée grâce au traitement par fragments Fab a été estimée à 3,7mg parmi les 9mg présents dans l'organisme.

Malgré l'amélioration progressive de l'état général de la patiente suite à l'immunotoxicothérapie, une aplasie médullaire s'est développée avec neutropénie profonde suivie d'une alopécie. Le traitement par anticorps n'a pas non plus empêché l'apparition d'une bactériémie ni d'une polynévrite transitoire. Cette inefficacité peut s'expliquer par un délai d'administration du traitement trop long entre l'ingestion et le début de la toxicité clinique (40 heures).

Toutefois, la patiente a survécu et n'a présenté aucune séquelle un an après.

La tolérance au traitement fut correcte, aucun effet indésirable n'a pu être attribué à l'utilisation des fragments Fab.

d) Facteurs limitant (200, 272)

L'utilisation des anticorps lors d'intoxications par la colchicine rencontre plusieurs facteurs limitant. On retrouve principalement la disponibilité de ces traitements ainsi que le délai écoulé entre l'ingestion et la prise en charge du patient à l'hôpital.

De plus, les avis sont encore partagés quant à la dose de fragments Fab à administrer par rapport à la DSI, le succès d'un traitement lors d'une intoxication expérimentale potentiellement létale par des doses non stoechiométriques inframolaires ayant été démontré.

Malgré l'efficacité du traitement observée cliniquement, pharmacologiquement et pharmacocinétiquement par plusieurs études, le développement de l'immunotoxicothérapie anticolchicine chez l'homme reste bloqué.

La raison est principalement financière. En effet, les coûts élevés à prévoir pour de telles études cliniques chez l'homme ainsi que les coûts de production par rapport au faible nombre de patients susceptibles de prétendre à ce traitement font des fragments Fab anticolchicine un médicament orphelin.

Toutefois, l'élévation de la fréquence de certaines pathologies traitées par colchicine, comme la maladie périodique dans les pays du pourtour méditerranéen, pourrait de nouveau susciter l'intérêt des traitements par immunotoxicothérapie et trouver de nouveaux investisseurs.

Le recueil des cas d'intoxication ou d'exposition à la colchicine par les centres de pharmacovigilance tient également une place très importante dans le développement éventuel d'une production d'anticorps anticolchicine. En effet, ces recensements permettent de dénombrer et d'évaluer la gravité de ces intoxications et ainsi de quantifier les cas d'intoxication par la colchicine susceptibles de bénéficier d'un tel traitement.

De ce fait, la recherche d'informations à travers la littérature m'a permis d'élaborer un questionnaire dont les données pourraient être utilisées afin de réaliser une analyse des cas d'intoxication à la colchicine recensés par différentes structures (centres de pharmacovigilances, services de réanimation où son pris en charge les patients...) dans un but épidémiologique. (voir Annexe III)

Conclusion

La colchicine, alcaloïde issu principalement de *Colchicum autumnale*, est utilisée depuis longtemps dans le traitement des affections rhumatologiques pour son action anti-inflammatoire.

Bien qu'aujourd'hui d'autres médicaments soient préférés pour cette indication, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens, la colchicine tient encore une place importante et stratégique dans l'arsenal thérapeutique. En effet, son action bénéfique dans la Fièvre Méditerranéenne Familiale ou encore dans la Maladie de Behçet est indiscutable.

La toxicité du colchique d'automne et de la colchicine était déjà bien connue et crainte durant l'Antiquité. De nos jours, même si elle reste relativement peu fréquente, surtout depuis le retrait du marché de la forme injectable, l'intoxication à la colchicine reste d'une particulière gravité.

L'effet anti-mitotique de la colchicine est responsable de l'apparition d'effets toxiques aboutissant à un dysfonctionnement multiviscéral souvent mortel.

La dose supposée ingérée est directement liée au pronostic de cette intoxication qui peut être apprécié par une surveillance biologique répétée, en particulier par celle du taux de prothrombine ainsi que de la leucocytose durant les trois premiers jours qui suivent l'ingestion.

Malgré une nette amélioration de la prise en charge grâce aux progrès accomplis dans le traitement symptomatique, encore aujourd'hui les formes graves de surdosage à la colchicine restent réfractaires aux mesures disponibles.

Pourtant, un traitement spécifique de l'intoxication par la colchicine, par fragments Fab, a déjà été utilisé avec réussite. Malgré tout, son développement reste freiné en raison d'un coût trop élevé par rapport au nombre supposé de patients susceptibles de prétendre à ce traitement.

Il est donc nécessaire d'encourager le recueil de données épidémiologiques afin d'estimer le nombre d'intoxications en France ainsi que leur sévérité dans le but de relancer l'intérêt de l'immunothérapie spécifique anti-colchicine qui paraît être, sans nul doute, une voie thérapeutique d'avenir.

A notre échelle, au comptoir, il est possible de limiter la survenue d'intoxication en restant vigilant sur les éventuelles interactions médicamenteuses ou contre-indications qui peuvent retentir sur le traitement. Il est également important de rappeler systématiquement aux patients, lors de la délivrance de colchicine, les premiers signes de surdosage (diarrhées, nausées, vomissements) ainsi que la nécessité de consulter un médecin rapidement en cas d'apparition de ces signes. Il faut insister sur l'importance de la bonne compréhension du schéma posologique, les dangers de la prise de colchicine sans avis médical (proscrire l'automédication) et enfin, la nécessité de signaler aux professionnels de santé la prise de ce traitement avant toute nouvelle prescription ou délivrance d'un autre médicament.

Annexes

Annexe I : Quelques spécialités contenant de la colchicine commercialisées dans le monde en 2017



Laboratoire DAVIPHARM (Vietnam)



Laboratoire Johannes Bürger Ysatisfabrik GmbH (Allemagne, Pologne, Hongrie)



Laboratoire Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc. (Etats-Unis)



Laboratoire Aspen Pharmacare Australia (Australie)



Inga Laboratories P. LTD (Inde)



Laboratoires Mayoly (France)



Annexe II : 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
4.9 Surdosage	<p>Dose toxique aux environs de 10 milligrammes. Dose constamment mortelle au-delà de 40 milligrammes. Intoxication rare mais gravissime (30 % de mortalité) surtout volontaire.</p>	<p>Intoxication rare mais gravissime dans des contextes volontaires et involontaires (marge thérapeutique étroite et interactions médicamenteuses).</p>
	<p>Clinique</p> <ul style="list-style-type: none"> • Latence: 1 à 8 heures, en moyenne 3 heures. • Troubles digestifs: douleurs abdominales diffuses, vomissements, diarrhées profuses parfois sanglantes entraînant une déshydratation (acidose métabolique) et des troubles circulatoires (hypotension). • Troubles hématologiques: hyperleucocytose, puis leucopénie et hypoplaquetose par atteinte médullaire, coagulopathie de consommation. • Polypnée fréquente. • Alopecie le 10^{ème} jour. • Toxicité rénale aiguë avec oligurie et hématurie. • Évolution imprévisible. Mort, en général le 2^{ème} ou 3^{ème} jour par déséquilibre hydro-électrolytique, choc septique ou arrêt respiratoire (paralyse ascendante) ou collapsus cardio-vasculaire. <p>Traitement</p> <p>Pas d'antidote spécifique de la colchicine. Inefficacité de l'hémodialyse (volume apparent de distribution élevé). Surveillance clinique et biologique constante en milieu hospitalier. Élimination du toxique par lavage d'estomac, puis par aspiration duodénale. Traitement uniquement symptomatique: rééquilibration hydro-électrolytique, antibiothérapie générale et digestive massive, assistance respiratoire</p>	<p>Clinique</p> <p>Latence: 2 à 10 heures (retardé en cas d'association avec un inhibiteur de la motricité intestinale)</p> <p>Troubles digestifs: douleurs abdominales diffuses, vomissements, diarrhées profuses parfois sanglantes entraînant une déshydratation</p> <p>Troubles circulatoires hypotension voire choc cardiogénique</p> <p>Défaillance multiviscérale, qui survient en général le 2ème ou 3ème jour.</p> <p>Troubles hématologiques : pancytopenie par aplasie médullaire (risques infectieux et/ou hémorragique).</p> <p>Polypnée fréquente.</p> <p>Alopecie le 10^{ème} jour, neuropathie périphérique, et rare SIADH</p> <p>Facteurs pronostics péjoratifs : survenue pendant les 48 premières heures d'une hyperleucocytose transitoire marquée et d'un TP < 20%.</p> <p>Toxicité rénale aiguë avec oligurie et hématurie.</p> <p>Évolution imprévisible. Mort, en général le 2^{ème} ou 3^{ème} jour par déséquilibre hydro-électrolytique, choc septique ou arrêt respiratoire (paralyse ascendante) ou collapsus cardio-vasculaire.</p> <p>Traitement</p> <p>Lors d'une intoxication aiguë récente, élimination du toxique par charbon activé ou lavage gastrique selon le contexte.</p> <p>Dans tous les cas, surveillance clinique et biologique constante en milieu hospitalier et traitement symptomatique adapté.</p> <p>Pas d'antidote spécifique de la colchicine. Inefficacité de l'hémodialyse (volume apparent de distribution élevé).</p>

Annexe III :
Etude de cas d'intoxication par la colchicine recensés en France
Questionnaire

1. Année / N° de dossier

2. Département

3. Sexe / Age / Poids

4. Produit(s) en cause (cocher la ou les réponse(s) voulue(s))

Colchimax[®]		
Colchicine opc[®]		
Plante	Colchicum Autumnale	
	Gloriosa Superba	
Inconnu		

Remarque :

5. Circonstances de l'intoxication :

- accidentelle
- volontaire (suicide)
- surdosage médicamenteux
- interaction(s) médicamenteuse(s) : si oui, préciser les spécialités
- polyintoxications

6. Dose supposée ingérée (*en mg/kg ou autre, préciser*)

7. Effets cliniques observés (*si personne asymptomatique préciser*)

8. Délais de prise en charge hospitalière (*en heure ou autre, préciser*)

9. Orientation (*service de médecine, réanimation, UHCD,...*)

10. Durée d'hospitalisation (*en heures ou en jours, préciser*)

11. Résultats biologiques et éventuels dosages réalisés (si colchicinémie préciser le délai après ingestion de la colchicine)

- Hémogramme (leucocyte +++), Taux de prothrombine (+++), ionogramme (éventuellement),...

--

12. Traitement : Décontamination digestive (cocher une ou plusieurs cases)

Lavage gastrique	<input type="checkbox"/>
Charbon activé	<input type="checkbox"/>
Absence de décontamination digestive	<input type="checkbox"/>

Délais avant décontamination digestive :

--

13. Autres traitements éventuels

--

14. Evolution (*si décès préciser le délai de survenue après l'ingestion de colchicine en heures ou en jours*)

15. Facteurs aggravants (*Insuffisance rénale et/ou hépatique*)

16. Intoxication(s) associée(s) (*autres médicaments, alcool, ...*)

17. Commentaires

Bibliographie :

1. Sapra S, Bhalla Y, Nandani, Sharma S, Singh G, Nepali K, et al. Colchicine and its various physicochemical and biological aspects. *Med Chem Res.* 13 mai 2012;22 (2):531-47.
2. Pagin M, Chabanel D, Phan O. Toxicité aiguë de la colchicine. *Forum Med Suisse.* 2011;865-7.
3. Boustié J, Caubet A, Paris M. Atlas des intoxications d'origine végétale. *Encycl Méd Chir.* 2002;1–29.
4. Fournier P (1877-1964), Pelt J-M (1933-2015). Le livre des plantes médicinales et vénéneuses de France :1500 espèces par le texte et par l'image d'après l'ensemble de nos connaissances actuelles. Vol. I. Connaissance et Mémoires Européennes Société Nationale d'Horticulture de France; 1999. p. 437-447.
5. Hammiche V, Merad R, Azzouz M. Colchicacées. In: *Plantes toxiques à usage médicinal du pourtour méditerranéen* [Internet]. Springer Paris; 2013 [cité 1 juin 2016]. p. 81-95. (Collection Phytothérapie pratique). Disponible sur: http://link.springer.com.merlin.u-picardie.fr/chapter/10.1007/978-2-8178-0375-3_14.
6. Fabre AJ. Le colchique: Deux millénaires d'actualité. *Hist Sci Médicales.* 2005;39(2):143–154.
7. Ghozland F, Dabernat H, Dousset J-C, Dillemann G. *Pub & pilules : Histoires et communication du médicament.* Milan; 1988.
8. Betremieux-Blondelle O, Lefebvre-Bonange M-N. *Colchicum autumnale L.* Bull Société Pharm Lille [Internet]. 1990 [cité 20 juin 2016];46(2). Disponible sur: <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=19510888>.
9. Sneader WE. *Drug Discovery (The History)*. In: *Van Nostrand's Scientific Encyclopedia* [Internet]. John Wiley & Sons, Inc.; 2005 [cité 21 juin 2016]. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com.merlin.u-picardie.fr/doi/10.1002/9780471743989.vse9887/abstract>.
10. Bruneton J. *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales.* 4e édition revue et augmentée,. Éd. Tec & doc Éd. médicales internationales; 2009. p. 1101-1106.
11. Debuigne G. *Larousse des plantes qui guérissent.* Larousse; 1974. p. 107.
12. Calcinosis D, Cholangitis PS, Polychondritis R. The pharmacology and therapeutic aspects of colchicine. *Chem Biol.* 1999;53:287.
13. Jones EG. Relation des effets remarquables de l'eau médicinale d'Husson, dans la goutte. 1813. p. 128.
14. Dorvault F. *L'Officine ou Répertoire général de pharmacie pratique.* Labé; 1858. p. 1192.
15. Rossignol P. Les travaux scientifiques de Joseph Pelletier. *Rev Hist Pharm.* 1989;77(281):135-52.

16. Viel C. Évolution des méthodes extractives et analytiques en phytochimie, du XVI^e siècle à la seconde moitié du XIX^e. *Rev Hist Pharm.* 2001;89(331):287-302.
17. Laborde J-B-V, Houdé A-E. Le Colchique et la colchicine : histoire naturelle, chimie et pharmacologie, physiologie, toxicologie, thérapeutique [Internet]. G. Steinheil; 1887 [cité 5 mars 2017]. Disponible sur: <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k6139043t>.
18. Ibn Makhoulf Lahlou M. De la Plante au Médicament : Une Passerelle entre Tradition et Science [Internet]. 2008 [cité 5 mars 2017]. Disponible sur: <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/14553>.
19. Guy D. De l'officine à l'industrie : A. Houdé; J-C Gagnault. Un bel exemple de fondateur d'une industrie pharmaceutique française au XIX^e siècle. *Rev Hist Pharm.* 1981;69(248):64-5.
20. Lefebvre T, Raynal C. Un siècle de service médical rendu : De quelques spécialités pharmaceutiques françaises centenaires. *Rev Hist Pharm.* 2000;88(325):11-44.
21. Meneerke B. Colchique. In 2017 [cité 23 févr 2017]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Colchique&oldid=134651158>.
22. Perrot E, Paris R. Les plantes médicinales.1 /par Émile Perrot et René Paris. 1971. 74 p.
23. INCHEM. *Colchicum autumnale* L. (PIM 142) [Internet]. [cité 13 juin 2016]. Disponible sur: <http://www.inchem.org/documents/pims/plant/pim142.htm>.
24. Kerguélen M, Bock B. Référentiel des trachéophytes de France métropolitaine, version 3.02. Ministère Chargé L'écologie MNHN FCBN Tela Bot [Internet]. 26 janv 2016 [cité 22 juin 2016];26. Disponible sur: <http://www.tela-botanica.org/bdtfx-nn-18541-nomenclature>.
25. Créte P. Précis de botanique.T.2. Systématique des angiospermes. Masson; 1959. p. 47-48.
26. Jung LS, Winter S, Eckstein RL, Kriechbaum M, Karrer G, Welk E, et al. *Colchicum autumnale* L. *Perspect Plant Ecol Evol Syst.* 20 sept 2011;13(3):227-44.
27. Azzouz M. Fiches de synthèse des principales plantes toxiques. In: Plantes toxiques à usage médicinal du pourtour méditerranéen [Internet]. Springer Paris; 2013 [cité 10 juin 2016]. p. 303-67. (Collection Phytothérapie pratique). Disponible sur: http://link.springer.com/merlin.u-picardie.fr/chapter/10.1007/978-2-8178-0375-3_36.
28. Delecluse P. Le colchique : ses particularités biologiques et ses usages pharmacologiques. [France]; 1988.
29. Jaehn F, Roux J. Architecture et cycle annuel du colchique adulte (*Colchicum autumnale* L.). *Bull Société Bot Fr Lett Bot.* 1986;133(3):225–233.
30. Poutaraud, P. Girardin A. Seed yield and components of alkaloid of meadow saffron (*Colchicum autumnale*) in natural grassland and under cultivation. *Can J Plant Sci.* 2003;83(1):23–29.
31. Roux D, Catier O. Botanique, pharmacognosie, phytothérapie. 3^e édition,. 2007.
32. Poutaraud A, Girardin P. Influence of chemical characteristics of soil on mineral and alkaloid seed contents of *Colchicum autumnale*. *Environ Exp Bot.* sept 2005;54(2):101-8.

33. Commission nationale de pharmacopée. Pharmacopée française. 10e éd. Agence du médicament; 2000.
34. Gazengel J-M, Orecchioni A-M, Porquet D. Le préparateur en pharmacie : guide théorique et pratique. 2e édition,. Tec & doc-Lavoisier; 2013.
35. Paul P, Halder M, Jha DS. Alkaloids Derived from Tyrosine: Penethylisoquinoline (Autumnaline, Colchicine). In: Ramawat KG, Mérillon J-M, éditeurs. Natural Products [Internet]. Springer Berlin Heidelberg; 2013 [cité 30 juin 2016]. p. 461-78. Disponible sur: http://link.springer.com/merlin.u-picardie.fr/reference/workentry/10.1007/978-3-642-22144-6_16.
36. Direction de la qualité du Conseil de l'Europe. Pharmacopée européenne. Conseil de l'Europe; 1969.
37. Graening T, Schmalz H-G. Total Syntheses of Colchicine in Comparison: A Journey through 50 Years of Synthetic Organic Chemistry. *Angew Chem Int Ed*. 21 juin 2004;43(25):3230-56.
38. INCHEM. Colchicine (PIM 141) [Internet]. [cité 13 juin 2016]. Disponible sur: <http://www.inchem.org/documents/pims/pharm/colchic.htm>.
39. Bonhomme M-A. Effets toxiques de la colchicine [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Reims Champagne-Ardenne; 2002.
40. Steinegger E, Levan A. Constitution and C-Mitotic Activity of Iso-Colchicine. *Hereditas*. 1 mars 1947;33(3):385-96.
41. Malawista SE, Chang Y-H, Wilson L. Lumicolchicine: Lack of antiinflammatory effect. *Arthritis Rheum*. 1 nov 1972;15(6):641-3.
42. Bussotti L, Cacelli I, D'Auria M, Foggi P, Lesma G, Silvani A, et al. Photochemical Isomerization of Colchicine and Thiocolchicine. *J Phys Chem A*. 1 oct 2003;107(43):9079-85.
43. Forni G, Massarani G. High-performance liquid chromatographic determination of colchicine and colchicoside in colchicum (*Colchicum autumnale* L.) seeds on a home-made stationary phase. *J Chromatogr A*. 21 janv 1977;131:444-7.
44. Poutaraud A, Desbiez C, Lemaire O, Lecoq H, Herrbach E. Characterisation of a new potyvirus species infecting meadow saffron *Colchicum autumnale*. *Arch Virol*. 5 avr 2004;149(7):1267-77.
45. Samier D. La colchicine, remède d'hier ou molécule d'avenir ? [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Picardie; 2003.
46. Poutaraud, P. Girardin A. Agronomical and chemical variability of *Colchicum autumnale* accessions. *Can J Plant Sci*. 2006;86(2):547-555.
47. Sivakumar G, Krishnamurthy KV, Hao J, Paek KY. Colchicine production in *Gloriosa superba* calluses by feeding precursors. *Chem Nat Compd*. 2004;40(5):499-502.
48. Kiselev VV, Yavich PA. Methods of isolating alkaloids of the colchicine series. *Chem Nat Compd*. 26(5):502-9.

49. Berthaux J-Y. Le clonage en production végétale: exemples du colchique et du soja. *Biofutur*. 1 janv 1997;1997(163):6-7.
50. Finnie JF, Van Staden J. Isolation of Colchicine from *Sandersonia aurantiaca* and *Gloriosa superba*. Variation in the Alkaloid Levels of Plants Grown in vivo. *J Plant Physiol*. 1 oct 1991;138(6):691-5.
51. Jana S, Shekhawat GS. Critical review on medicinally potent plant species: *Gloriosa superba*. *Fitoterapia*. avr 2011;82(3):293-301.
52. Ade R, Rai MK. Review: Current advances in *Gloriosa superba* L. *Biodiversitas*. 2009;10(4):210–214.
53. INRA Agronomie Colmar. Domestication et amélioration de la qualité de plantes médicinales [Internet]. Les plantes médicinales. [cité 10 juill 2016]. Disponible sur: <http://plantes.medicinales.free.fr/fra/colchique.html>.
54. Paris R, Pourrat H, Chancel P. Essais de culture du *Colchicum autumnale*. *Bull Société Bot Fr*. 1954;101(5-6):228–231.
55. Romero de Avila Ortiz G. L'intoxication aiguë à la colchicine: revue de la littérature et étude des cas d'intoxications recensés par les centres antipoisons français au cours de la période 1999-2003 [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Poitiers. UFR de médecine et de pharmacie; 2004.
56. Ellington E, Bastida J, Viladomat F, Codina C. Supercritical carbon dioxide extraction of colchicine and related alkaloids from seeds of *Colchicum autumnale* L. *Phytochem Anal*. 1 mai 2003;14(3):164-9.
57. Niel E, Scherrmann J-M. Actualité de la colchicine. *Rev Rhum*. déc 2006;73(12):1338-45.
58. Putterman C, Ben-Chetrit E, Caraco Y, Levy M. Colchicine intoxication: Clinical pharmacology, risk factors, features, and management. *Semin Arthritis Rheum*. 1 déc 1991;21(3):143-55.
59. Chappey O, Scherrmann J. La colchicine: données récentes sur sa pharmacocinétique et sa pharmacologie clinique. *Rev Médecine Interne*. oct 1995;16(10):782-9.
60. Finkelstein Y, Aks SE, Hutson JR, Juurlink DN, Nguyen P, Dubnov-Raz G, et al. Colchicine poisoning: the dark side of an ancient drug. *Clin Toxicol*. juin 2010;48(5):407-14.
61. Rochdi M, Sabouraud A, Baud FJ, Bismuth C, Scherrmann JM. Toxicokinetics of Colchicine in Humans: Analysis of Tissue, Plasma and Urine Data in Ten Cases. *Hum Exp Toxicol*. 1 nov 1992;11(6):510-6.
62. Rochdi M, Sabouraud A, Girre C, Venet R, Scherrmann JM. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of colchicine after i. v. and oral administration in healthy human volunteers and elderly subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 1993;46(4):351-4.
63. Achtert G, Scherrmann JM, Christen MO. Pharmacokinetics / bioavailability of colchicine in healthy male volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 1 oct 1989;14(4):317-22.
64. Sabouraud A, Chappey O, Dupin T, Scherrmann J. Binding of colchicine and thicolchicoside to human serum proteins and blood cells. *Int J Clin Pharmacol Ther*. août 1994;32(8):429-32.

65. Chappey ON, Niel E, Wautier J-L, Hung PP, Dervichian M, Cattan D, et al. Colchicine disposition in human leukocytes after single and multiple oral administration. *Clin Pharmacol Ther.* 1 oct 1993;54(4):360-7.
66. Amoura Z, Schermann JM, Zerah X, Wechsler B, Godeau P. XXVIIIème Congrès National De La SNFMI (Société Nationale Française de Médecine Interne) Première mise en évidence du passage transplacentaire de la colchicine au cours de la maladie périodique. *Rev Médecine Interne.* 1 juin 1993;14(6):593.
67. Leighton JA, Bay MK, Maldonado AL, Johnson RF, Schenker S, Speeg KV. The effect of liver dysfunction on colchicine pharmacokinetics in the rat. *Hepatology.* 1 févr 1990;11(2):210-5.
68. Díaz-Borjón A, Richaud-Patin Y, Alvarado-de la Barrera C, Jakez-Ocampo J, Ruiz-Argüelles A, Llorente L. Phénotype MDR-I de multirésistance aux traitements de fond dans les maladies rhumatismales auto-immunes. *Rev Rhum.* 1 janv 2000;67(1):48-57.
69. Levêque D, Wisniewski S, Corre PL, Jehl F. Polymorphisme génétique de la P-glycoprotéine : impact pharmacocinétique. *J Pharm Clin.* 1 oct 2003;22(4):205-13.
70. Speeg KV, Maldonado AL, Liaci J, Muirhead D. Effect of cyclosporine on colchicine secretion by a liver canalicular transporter studied in vivo. *Hepatology.* 1 mai 1992;15(5):899-903.
71. Hentgen V. Traitement par la colchicine chez l'enfant : à faire et à ne pas faire. *Rev Rhum Monogr.* févr 2012;79(1):42-5.
72. Tufan A, Babaoglu MO, Akdogan A, Yasar U, Calguneri M, Kalyoncu U, et al. Association of drug transporter gene ABCB1 (MDR1) 3435C to T polymorphism with colchicine response in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol.* 2007;34(7):1540–1544.
73. Wallace SL, Singer JZ, Duncan GJ, Wigley FM, Kuncel RW. Renal function predicts colchicine toxicity: guidelines for the prophylactic use of colchicine in gout. *J Rheumatol.* févr 1991;18(2):264-9.
74. Minetti EE, Minetti L. Multiple organ failure in a kidney transplant patient receiving both colchicine and cyclosporine. *J Nephrol.* 2003;16(3):421–426.
75. Slobodnick A, Shah B, Pillinger MH, Krasnokutsky S. Colchicine: Old and New. *Am J Med.* mai 2015;128(5):461-70.
76. Leung YY, Yao Hui LL, Kraus VB. Colchicine - Update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum.* déc 2015;45(3):341-50.
77. Cronstein BN, Molad Y, Reibman J, Balakhane E, Levin RI, Weissmann G. Colchicine alters the quantitative and qualitative display of selectins on endothelial cells and neutrophils. *J Clin Invest.* 1995;96(2):994.
78. Ben-Chetrit E, Fischel R, Hinz B, Levy M. The effects of colchicine and hydroxychloroquine on the cyclo-oxygenases COX-1 and COX-2. *Rheumatol Int.* 1 juill 2005;25(5):332-5.
79. Sato Y, Arai N, Negishi A, Ohya K. Expression of cyclooxygenase genes and involvement of endogenous prostaglandin during osteogenesis in the rat tibial bone marrow cavity. *J Med Dent Sci.* 1997;44:81–92.

80. Kerfant BG, Vassort G, Gómez AM. Microtubule Disruption by Colchicine Reversibly Enhances Calcium Signaling in Intact Rat Cardiac Myocytes. *Circ Res.* 13 avr 2001;88(7):e59-65.
81. Hello CL. Chapter 5 - The Pharmacology and Therapeutic Aspects of Colchicine. In: Cordell GA, éditeur. *The Alkaloids: Chemistry and Biology* [Internet]. Academic Press; 1999 [cité 22 sept 2016]. p. 287-352. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1099483108600632>.
82. Bhat A, Naguwa SM, Cheema GS, Gershwin ME. Colchicine Revisited. *Ann N Y Acad Sci.* 1 sept 2009;1173(1):766-73.
83. Danel V, Mégarbané B. *Urgences toxicologiques de l'adulte: guide pratique à l'usage des services d'urgence et de réanimation.* Arnette; 2008.
84. Kershenobich D, Vargas F, Garcia-Tsao G, Tamayo RP, Gent M, Rojkind M. Colchicine in the treatment of cirrhosis of the liver. *N Engl J Med.* 1988;318(26):1709–1713.
85. Erlinger S. La colchicine: un traitement efficace de la cirrhose? 1988 [cité 13 avr 2017]; Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/3885>.
86. Witko-Sarsat V, Sermet-Gaudelus I, Lenoir G, Descamps-Latscha B. Inflammation and CFTR: Might Neutrophils be the Key in Cystic Fibrosis? *Mediators Inflamm.* 1999;8(1):7-11.
87. Sermet-Gaudelus I, Stoven V, Annereau JP, Witko-Sarsat V, Reinert P, Guyot M, et al. Interest of Colchicine for the Treatment of Cystic Fibrosis Patients. Preliminary Report. *Mediators Inflamm.* 1999;8(1):13-5.
88. Dubost J-J, Mathieu S, Soubrier M. Traitement de la goutte. *Rev Médecine Interne.* déc 2011;32(12):751-7.
89. Pascart T, Flipo R-M. La goutte: présentations cliniques et diagnostic. *Rev Rhum.* oct 2011;78, Supplement 3:S116-21.
90. Sabbah L. Chapitre 532 - Goutte. In: *Méga Guide STAGES IFSI (2e édition)* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2015 [cité 22 sept 2016]. p. 1652-4. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294745294005322>.
91. Valeix N. Les hyperuricémies et la goutte, une prévalence en augmentation. *Actual Pharm.* mars 2013;52(524):15.
92. Lioté F. Nouvelle approche du traitement de l'hyperuricémie et de la goutte à la lumière des recommandations. *Rev Rhum.* nov 2015;82, Supplement 1:A23-6.
93. Korng Ea H. De l'hyperuricémie à la goutte : physiopathologie. *Rev Rhum.* oct 2011;78, Supplement 3:S103-8.
94. Damiano J, Lioté F. Le pied métabolique et endocrinien (hors pied diabétique). *Rev Rhum Monogr.* juin 2014;81(3):183-91.
95. Bardin T. Épidémiologie de la goutte. *Rev Rhum.* févr 2007;74(2):147-9.
96. Bardin T, Richette P. Épidémiologie et génétique de la goutte. *Presse Médicale.* sept 2011;40(9, Part 1):830-5.

97. Lioté F, Ea H-K. Physiopathogénie de l'inflammation microcristalline. *Rev Rhum.* févr 2007;74(2):131-7.
98. Rozenberg S. La goutte médicamenteuse. *Rev Rhum.* févr 2007;74(2):150-2.
99. Legré V, Pham T, Lafforgue P. Gouttes iatrogènes. *Rev Rhum.* avr 2002;69(4):397-401.
100. Lioté F. Physiopathologie et traitement de l'inflammation goutteuse. *Rev Rhum.* oct 2011;78, Supplement 3:S122-8.
101. Barla M, Gavanier B, Gross J-B, Belleville R, Mainard D. Localisation à l'orteil d'un tophus goutteux : à propos de deux cas d'expression inhabituelle. *Médecine Chir Pied.* 25 août 2016;32(3):84-9.
102. Lioté F, Bardin T. Traitement de la goutte. *Rev Rhum.* févr 2007;74(2):160-7.
103. Roddy E, Mallen CD, Hider SL, Jordan KP. Prescription and comorbidity screening following consultation for acute gout in primary care. *Rheumatology.* 1 janv 2010;49(1):105-11.
104. Ahern MJ, Reid C, Gordon TP, McCredie M, Brooks PM, Jones M. Does Colchicine Work? The Results of the First Controlled Study in Acute Gout. *Aust N Z J Med.* 1 juin 1987;17(3):301-4.
105. Van Echteld I, Wechalekar MD, Schlesinger N, Buchbinder R, Aletaha D. Colchicine for acute gout. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2014 [cité 25 sept 2016]. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/merlin.u-picardie.fr/doi/10.1002/14651858.CD006190.pub2/abstract>.
106. Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, Kook KA, Crockett RS, Davis MW. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: Twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. *Arthritis Rheum.* 1 avr 2010;62(4):1060-8.
107. Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, Singh MK, Bae S, Neogi T, et al. American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: Therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res.* 1 oct 2012;64(10):1447-61.
108. Zhang W, Doherty M, Bardin T, Pascual E, Barskova V, Conaghan P, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee For International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis.* 1 oct 2006;65(10):1312-24.
109. Mautrait C, Raoult R. Doses maximales et usuelles à l'officine : posologies officielles ou non officielles adultes et infantiles, doses usuelles et maximales, liste des doses maximales de l'examen du BP, exemples avec des préparations magistrales et des ordonnances fictives. 7e édition,. Éd. Porphyre; 2011.
110. Ministère des affaires sociales et de la santé. Résumé des caractéristiques du produit - COLCHICINE OPOCALCIUM 1 mg, comprimé sécable [Internet]. Base de données publique des médicaments. 2016 [cité 28 sept 2016]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68066715&typedoc=R#RcpIndicTherap>.

111. Borstad GC, Bryant LR, Abel MP, Scroggie DA, Harris MD, Alloway JA. Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis. *J Rheumatol*. 1 déc 2004;31(12):2429-32.
112. Fonnesu C, Cerquaglia C, Giovinale M, Curigliano V, Verrecchia E, de Socio G, et al. La maladie périodique. *Rev Rhum*. mai 2009;76(5):382-9.
113. Dereure O. Fièvres périodiques. In: Manifestations dermatologiques des connectivites, vasculites et affections systémiques apparentées [Internet]. Springer Paris; 2007 [cité 2 oct 2016]. p. 152-9. Disponible sur: http://link.springer.com.merlin.u-picardie.fr/chapter/10.1007/978-2-287-33886-1_11.
114. Medlej-Hashim M, Loiselet J, Lefranc G, Megarbane B. La fièvre méditerranéenne familiale (FMF) : du diagnostic au traitement. *Cah Détudes Rech Francoph Santé*. 1 oct 2004;14(4):261-6.
115. Koné-Paut I, Hentgen V, Touitou I. Actualités sur la fièvre méditerranéenne familiale. *Rev Rhum*. mars 2011;78(2):103-6.
116. Grateau G, Granel B, Hentgen V, Dodé C, Cuisset L, Delpech M. Fièvres intermittentes héréditaires. *Presse Médicale*. oct 2004;33(17):1195-206.
117. Stankovic K, Grateau G. Quoi de neuf dans les maladies auto-inflammatoires ? *Rev Médecine Interne*. déc 2008;29(12):994-9.
118. Terreri MTRA, Bernardo WM, Len CA, da Silva CAA, de Magalhães CMR, Sacchetti SB, et al. Guidelines for the management and treatment of periodic fever syndromes familial Mediterranean fever. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. janv 2016;56(1):37-43.
119. Siegal S. Benign paroxysmal péritonitis. *Ann Intern Med*. 1 juill 1945;23(1):1-21.
120. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. *Am J Med*. 1 août 1967;43(2):227-53.
121. La Regina M, Nucera G, Diaco M, Procopio A, Gasbarrini G, Notarnicola C, et al. Familial Mediterranean fever is no longer a rare disease in Italy. *Eur J Hum Genet*. janv 2003;11(1):50-6.
122. Nakamura A, Yazaki M, Tokuda T, Hattori T, Ikeda S. A Japanese Patient with Familial Mediterranean Fever Associated with Compound Heterozygosity for Pypin Variant E148Q/M694I. *Intern Med*. 2005;44(3):261-5.
123. Tomiyama N, Higashiuesato Y, Oda T, Baba E, Harada M, Azuma M, et al. MEFV mutation analysis of familial Mediterranean fever MEFV in Japan. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26:13–17.
124. Cattan D, Delpech M. Fièvre méditerranéenne familiale (maladie périodique). *Hépatogastro Oncol Dig*. 1996;3(5):369–76.
125. Berkun Y, Eisenstein EM. Update on Auto-Inflammatory Diseases and Familial Mediterranean Fever. *Isr Med Assoc J IMAJ*. avr 2016;18(3-4):221-4.
126. Walker F, Bear RA. Long-term colchicine therapy for renal amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Can Med Assoc J*. 15 déc 1982;127(12):1163-4.

127. Zemer D, Revach M, Pras M, Modan B, Schor S, Sohar E, et al. A Controlled Trial of Colchicine in Preventing Attacks of Familial Mediterranean Fever. *N Engl J Med.* 31 oct 1974;291(18):932-4.
128. Dinarello CA, Wolfe SM, Goldfinger SE, Dale DC, Alling DW. Colchicine Therapy for Familial Mediterranean Fever: A Double-Blind Trial. *N Engl J Med.* 31 oct 1974;291(18):934-7.
129. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the Prevention and Treatment of the Amyloidosis of Familial Mediterranean Fever. *N Engl J Med.* 17 avr 1986;314(16):1001-5.
130. Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine prophylaxis in familial Mediterranean fever: Reappraisal after 15 years. *Semin Arthritis Rheum.* 1 févr 1991;20(4):241-6.
131. Sari I, Birlik M, Kasifoglu T. Familial Mediterranean fever: An updated review. *Eur J Rheumatol.* 7 mars 2014;1(1):21-33.
132. Padeh S, Gerstein M, Berkun Y. Colchicine is a Safe Drug in Children with Familial Mediterranean Fever. *J Pediatr.* déc 2012;161(6):1142-6.
133. Zemer D, Livneh A, Danon YL, Pras M, Sohar E. Long-term colchicine treatment in children with familial mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1 août 1991;34(8):973-7.
134. Ostring GT, Singh-Grewal D. Periodic fevers and autoinflammatory syndromes in childhood. *J Paediatr Child Health.* 1 sept 2016;52(9):865-71.
135. Rabinovitch O, Zemer D, Kukia E, Sohar E, Mashiach S. Colchicine Treatment in Conception and Pregnancy: Two Hundred Thirty-one Pregnancies in Patients With Familial Mediterranean Fever. *Am J Reprod Immunol.* 12 oct 1992;28(3-4):245-6.
136. Yanmaz MN, Özcan AJ, Savan K. The impact of familial Mediterranean fever on reproductive system. *Clin Rheumatol.* 14 juin 2014;33(10):1385-8.
137. Boulinguez S. Maladie de Behçet. In: Manifestations dermatologiques des connectivites, vasculites et affections systémiques apparentées [Internet]. Springer Paris; 2007 [cité 13 oct 2016]. p. 116-26. Disponible sur: http://link.springer.com/merlin.u-picardie.fr/chapter/10.1007/978-2-287-33886-1_7.
138. Wechsler B, Cacoub P, Saadoun D. La maladie de Behçet : actualités en 2014. *Rev Médecine Interne.* févr 2014;35(2):79-80.
139. Houman MH, Bel Feki N. Physiopathologie de la maladie de Behçet. *Rev Médecine Interne.* févr 2014;35(2):90-6.
140. Hamza M. La maladie de Behçet. *Rev Médecine Interne.* 1989;10(4):299–301.
141. Wechsler B, Davatchi F, Mizushima Y. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet Lond Engl.* 5 mai 1990;335(8697):1078-80.
142. Kaklamani VG, Vaiopoulos G, Kaklamanis PG. Behçet's Disease. *Semin Arthritis Rheum.* 1 févr 1998;27(4):197-217.
143. Mahr A, Maldini C. Épidémiologie de la maladie de Behçet. *Rev Médecine Interne.* févr 2014;35(2):81-9.

144. Remmers EF, Cosan F, Kirino Y, Ombrello MJ, Abaci N, Satorius C, et al. Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R-IL12RB2 regions associated with Behçet's disease. *Nat Genet.* 2010;42(8):698–702.
145. Mizuki N, Meguro A, Ota M, Ohno S, Shiota T, Kawagoe T, et al. Genome-wide association studies identify IL23R-IL12RB2 and IL10 as Behçet's disease susceptibility loci. *Nat Genet.* 2010;42(8):703–706.
146. Barnes CG, Yazici H. Behçet's syndrome. *Rheumatology.* 1 déc 1999;38(12):1171-4.
147. Abissegue Y, Ouldsalek E, Lyazidi Y, El Ochi MR, El Fatemi B, Chtata HT, et al. Pseudo-anévrisme artériel périphérique dans la maladie de Behçet : à propos de deux cas. *J Mal Vasc.* mai 2016;41(3):215-9.
148. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Ozyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V, et al. The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine (Baltimore).* 2003;82(1):60–76.
149. Barnes CG. Treatment of Behçet's syndrome. *Rheumatology.* 1 mars 2006;45(3):245-7.
150. Comarmond C, Wechsler B, Cacoub P, Saadoun D. Traitement de la maladie de Behçet. *Rev Médecine Interne.* févr 2014;35(2):126-38.
151. Miyachi Y, Taniguchi S, Ozaki M, Horio T. Colchicine in the treatment of the cutaneous manifestations of Behçet's disease. *Br J Dermatol.* 1 janv 1981;104(1):67-70.
152. Yurdakul S, Mat C, Tüzün Y, Özyazgan Y, Hamuryudan V, Uysal Ö, et al. A double-blind trial of colchicine in Behçet's syndrome. *Arthritis Rheum.* 1 nov 2001;44(11):2686-92.
153. Mizushima Y, Matsumura N, Mori M, Shimizu T, Fukushima B, Mimura Y, et al. Colchicine in Behçet's disease. *The Lancet.* 12 nov 1977;310(8046):1037.
154. Matsumura N, Mizushima Y. Leucocyte movement and colchicine treatment in Behçet's disease. *The Lancet.* 25 oct 1975;306(7939):813.
155. Abély M. Traitement de l'inflammation bronchique dans la mucoviscidose. *Arch Pédiatrie.* nov 2007;14(11):1350-5.
156. Ravilly S, Le Roux E, Bellis G, Dufour F. Épidémiologie et physiopathologie de la mucoviscidose. *Rev Francoph Lab.* 1 déc 2007;2007(397):25-36.
157. Lenoir G, Sermet I, Duhamel JF. La mucoviscidose en 2001 : le dépistage et la pharmacologie du CFTR. *J Pédiatrie Puériculture.* 1 nov 2001;14(7):437-43.
158. Day BJ, van Heeckeren AM, Min E, Velsor LW. Role for cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein in a glutathione response to bronchopulmonary pseudomonas infection. *Infect Immun.* 2004;72(4):2045–2051.
159. Naumann N, Siratska O, Gahr M, Rösen-Wolff A. P-glycoprotein expression increases ATP release in respiratory cystic fibrosis cells. *J Cyst Fibros.* sept 2005;4(3):157-68.
160. Dragomir A, Roomans GM. Increased chloride efflux in colchicine-resistant airway epithelial cell lines. *Biochem Pharmacol.* 15 juill 2004;68(2):253-61.

161. Lenoir G, Sermet I, Duhamel JF, Laurans M. P89 Pneumologie - Cardiologie Première étude randomisée de la Colchicine dans la mucoviscidose. Arch Pédiatrie. 1 mai 2003;10:s300.
162. Laboratoires Mayoly. Laboratoires Mayoly - Rhumatologie, Colchicine et Colchimax [Internet]. MAYOLY SPINDLER. [cité 3 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.mayoly-pharma.fr/category/produits/rhumatologie>.
163. Thériaque. Monographie colchicine [Internet]. [cité 3 nov 2016]. Disponible sur: http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_simple.php#.
164. Terkeltaub RA. Colchicine Update: 2008. Semin Arthritis Rheum. juin 2009;38(6):411-9.
165. Bonnel RA, Villalba ML, Karwoski CB, Beitz J. Deaths associated with inappropriate intravenous colchicine administration. J Emerg Med. mai 2002;22(4):385-7.
166. Luciani I. Fatal i.v. colchicine injection in a 60-year-old woman. J Emerg Nurs JEN Off Publ Emerg Dep Nurses Assoc. 1989;15(2(Pt 1)):80-2.
167. ANSM. Mise en garde pour les spécialités à base de colchicine - Point d'information [Internet]. [cité 4 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Mise-en-garde-pour-les-specialites-a-base-de-colchicine-Point-d-information>.
168. Ben-Chetrit E, Levy M. Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. Ann Rheum Dis. 1 oct 2003;62(10):916-9.
169. Centre de référence sur les agents tératogènes chez la femme enceinte. CRAT - Fiche Colchicine [Internet]. [cité 4 nov 2016]. Disponible sur: <http://lecrat.fr/>.
170. Ehrenfeld M, Levy M, Eliakim M, Brzezinski A. Fertility and obstetric history in patients with familial Mediterranean fever on long-term colchicine therapy. BJOG Int J Obstet Gynaecol. 1 déc 1987;94(12):1186-91.
171. Ehrenfeld M, Levy M, Margalioth E j., Eliakim M. The Effects of Long-term Colchicine Therapy on Male Fertility in Patients with Familial Mediterranean Fever. Andrologia. 8 juill 1986;18(4):420-6.
172. Cocco G, Chu DCC, Pandolfi S. Colchicine in clinical medicine. A guide for internists. Eur J Intern Med. déc 2010;21(6):503-8.
173. Hung IFN, Wu AKL, Cheng VCC, Tang BSF, To KW, Yeung CK, et al. Fatal Interaction between Clarithromycin and Colchicine in Patients with Renal Insufficiency: A Retrospective Study. Clin Infect Dis. 1 août 2005;41(3):291-300.
174. Akdag I, Ersoy A, Kahvecioglu S, Gullulu M, Dilek K. Acute colchicine intoxication during clarithromycin administration in patients with chronic renal failure. J Nephrol. 2006;19(4):515.
175. Van der Velden W, Huussen J, Ter Laak H, de Sevaux R. Colchicine-induced neuromyopathy in a patient with chronic renal failure: the role of clarithromycin. Neth J Med. 2008;66(5):204-6.
176. Nisse P, Arab T, Garat A, Descamps IM, Canevet C, Gressier B. Décès après co-prescription de pristinamycine et de colchicine. Presse Médicale. avr 2012;41(4):441-2.

177. Cremades S, Leroux G, Dumas G, Dutasta F, Drugeault B, Malterre G. La co-prescription colchicine-pristinamycine est dangereuse. *Rev Médecine Interne*. juin 2010;31, Supplement 1:S141.
178. Tröger U, Lins H, Scherrmann J-M, Wallesch C-W, Bode-Böger SM. Tetraparesis associated with colchicine is probably due to inhibition by verapamil of the P-glycoprotein efflux pump in the blood-brain barrier. *BMJ*. 15 sept 2005;331(7517):613.
179. Francis L, Bonilla E, Soforo E, Neupane H, Nakhla H, Fuller C, et al. Fatal toxic myopathy attributed to propofol, methylprednisolone, and cyclosporine after prior exposure to colchicine and simvastatin. *Clin Rheumatol*. 13 juill 2007;27(1):129-31.
180. Ducloux D, Schuller V, Bresson-Vautrin C, Chalopin JM. Colchicine myopathy in renal transplant recipients on cyclosporin. *Nephrol Dial Transplant*. 1 nov 1997;12(11):2389-92.
181. Rana SS, Giuliani MJ, Oddis CV, Lacomis D. Acute onset of colchicine myoneuropathy in cardiac transplant recipients: case studies of three patients. *Clin Neurol Neurosurg*. déc 1997;99(4):266-70.
182. Carral J, Milne VL, Underberg JA. Rhabdomyolysis in a Patient Taking Colchicine and Rosuvastatin*. *J Clin Lipidol*. mai 2014;8(3):352-3.
183. Sullivan TP, King Jr LE, Boyd AS. Colchicine in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. déc 1998;39(6):993-9.
184. Mounier G, Guy C, Beyens M. 409 - Colchicine toxicity during therapeutic dose administration: French pharmacovigilance database survey and literature review. *Fundam Clin Pharmacol*. 1 avr 2010;24:1-106.
185. Agut R, Artigues M. Colchicine - La diarrhée est un signe de surdosage. *Prescrire*. Décembre 2000.
186. Webb DI, Chodos RB, Mahar CQ, Faloon WW. Mechanism of Vitamin B12 Malabsorption in Patients Receiving Colchicine. *N Engl J Med*. 17 oct 1968;279(16):845-50.
187. Ehrenfeld M, Levy M, Sharon P, Rachmilewitz D, Eliakim M. Gastrointestinal effects of long-term colchicine therapy in patients with recurrent polyserositis (familial Mediterranean fever). *Dig Dis Sci*. 1 août 1982;27(8):723-7.
188. Hart J, Lewin KJ, Peters RS, Schwabe AD. Effect of long-term colchicine therapy on jejunal mucosa. *Dig Dis Sci*. 1 nov 1993;38(11):2017-21.
189. Dixon AJ, Wall GC. Probable colchicine-induced neutropenia not related to intentional overdose. *Ann Pharmacother*. 1 févr 2001;35(2):192-5.
190. Levy M, Spino M, Read SE. Colchicine: A State-of-the-Art Review. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. 6 mai 1991;11(3):196-211.
191. Choi SSL, Chart KF, Ng HK, Mak WP. Colchicine-induced myopathy and neuropathy. *Hong Kong Med J*. 1999;5:204-207.
192. Kuncl RW, Duncan G, Watson D, Alderson K, Rogawski MA, Peper M. Colchicine myopathy and neuropathy. *N Engl J Med*. 1987;316(25):1562-1568.

193. Harel L, Mukamel M, Amir J, Straussberg R, Cohen AH, Varsano I. Colchicine-induced myoneuropathy in childhood. *Eur J Pediatr.* 1 sept 1998;157(10):853-5.
194. Kuncel RW, Duncan G. Chronic Human Colchicine Myopathy and Neuropathy. *Arch Neurol.* 1 mars 1988;45(3):245-6.
195. Kontos HA. Myopathy associated with chronic colchicine toxicity. *N Engl J Med.* 1962;266(1):38-39.
196. Kissin EY, Corbo JC, Farraye FA, Merkel PA. Colchicine myopathy in a patient with familial Mediterranean fever and normal renal function. *Arthritis Care Res.* 15 août 2003;49(4):614-6.
197. Chattopadhyay I, Shetty HGM, Routledge PA, Jeffery J. Colchicine induced rhabdomyolysis. *Postgrad Med J.* 1 mars 2001;77(905):191-2.
198. Lyell A. A Review of Toxic Epidermal Necrolysis in Britain. *Br J Dermatol.* 1 déc 1967;79(12):662-71.
199. Malkinson FD, Lynfield YL. Colchicine Alopecia 11 From the Section of Dermatology, University of Chicago. *J Invest Dermatol.* 1 oct 1959;33(6):371-84.
200. Mégarbane B. Orphanet: Intoxication par la colchicine [Internet]. [cité 23 nov 2016]. Disponible sur: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=31824.
201. Labib S, Boujraf S, Berdai A, Harandou M. Fatal colchicine intoxication. *Saudi J Anaesth.* juill 2014;8(3):394-5.
202. Erden A, Karagoz H, Gümüşcü HH, Karahan S, Basak M, Aykas F, et al. Colchicine intoxication: a report of two suicide cases. *Ther Clin Risk Manag.* 2013;9:505-9.
203. Idrissi M, Rhalem N, Soulaymani R. Intoxication par la colchicine. [cité 23 nov 2016]; Disponible sur: http://www.capm.ma/Doc/Protocoles/CAPM_IT_CAT_Colchicine.pdf.
204. Wolf A, Oliver M, Nau A, Boulliat C, Puidupin A, Peytel E, et al. A propos d'une intoxication létale à la colchicine. *Ann Biol Clin (Paris).* 1 sept 2009;67(5):581-5.
205. ANSM. Commission Nationale de Pharmacovigilance - Compte rendu de la réunion du mardi 27 mars 2012 [Internet]. 2012 [cité 23 nov 2016]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/searchengine/general_search?SearchText=COMMISSION+NATIONALE+D+E+PHARMACOVIGILANCE+Compte+rendu+de+la+r%C3%A9union+du+mardi+27+mars+2012+&ok=Valider.
206. Bismuth C, Baud F, Dally S. Standardized prognosis evaluation in acute toxicology its benefit in colchicine, paraquat and digitalis poisonings. *J Toxicol Clin Exp.* 1986 1985;6(1):33-8.
207. Bismuth C, Gaultier, Conso. Medullary aplasia after acute colchicine poisoning. 20 cases. *Nouv Presse Med.* 1977 1977;6(19):1625-9.
208. Sauder P, Kopferschmitt J, Jaeger A, Mantz JM. Haemodynamic Studies in Eight Cases of Acute Colchicine Poisoning. *Hum Exp Toxicol.* 1 avr 1983;2(2):169-73.
209. Stapczynski JS, Rothstein RJ, Gaye WA, Niemann JT. Colchicine overdose: Report of two cases and review of the literature. *Ann Emerg Med.* 1 juill 1981;10(7):364-9.

210. Jayaprakash V, Ansell G, Galler D. Colchicine overdose: the devil is in the detail. *N Z Med J* [Internet]. 2007 [cité 23 nov 2016];120(1248). Disponible sur: <http://search.proquest.com/openview/e8b5ad87e69cbf7643b2072a86cbb7e2/1?pq-origsite=gscholar>.
211. Stemmermann GN, Hayashi T. Colchicine intoxication. *Hum Pathol*. 1 juin 1971;2(2):321-32.
212. Miller MA, Hung Y-M, Haller C, Galbo M, Levsky ME. Colchicine-related death presenting as an unknown case of multiple organ failure. *J Emerg Med*. mai 2005;28(4):445-8.
213. Deveaux M, Hubert N, Demarly C. Colchicine poisoning: case report of two suicides. *Forensic Sci Int*. 16 juill 2004;143(2-3):219-22.
214. Mégarbane B, Dabor Resière, 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.
215. Harris RD, Gillett MJ. Colchicine poisoning—overview and new directions. *Emerg Med*. 1 juin 1998;10(2):161-7.
216. Sussman JS, Brozena SC, Skop N, Korecka M, Shaw LM. Accidental intravenous colchicine poisoning. *Ther Drug Monit*. 2004;26(6):688-692.
217. Maxwell MJ, Muthu P, Pritty PE. Accidental colchicine overdose. A case report and literature review. *Emerg Med J*. 1 mai 2002;19(3):265-6.
218. Picard W, Julliac B, Morel N, Sztark F, Dabadie P. Défaillance multiviscérale mortelle vraisemblablement induite par un surdosage chronique de colchicine. *J Eur Urgences*. mars 2007;20(1):7-10.
219. Girszyn N, Hellouin L, Sauvêtre G, Ngo S, Lévesque H, Masseau A. Un homme, deux femmes : un trio à en perdre les cheveux ! *Rev Médecine Interne* [Internet]. [cité 25 nov 2016]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866316309754>.
220. Milne ST, Meek PD. Fatal colchicine overdose: Report of a case and review of the literature. *Am J Emerg Med*. 1 oct 1998;16(6):603-8.
221. La revue du praticien. Diarrhées d'origine médicamenteuse. Vol. 58. *Global Média Santé*; 2008.
222. Mestrallet S, Lebrun D, Zucchini L, Tales P, Benmerabet Y, Morel L, et al. Abdominal pain, vomiting, diarrhea in a 36 years old man. *Rev Médecine Interne*. déc 2016;37(12):854-6.
223. Albert A, Bethesda. Colchicine Toxicity. *Arch Intern Med*. 1 janv 1965;115(1):29-33.
224. Lerolle N, Borgel D, Diehl J-L. Approche critique des critères diagnostiques de coagulation intravasculaire disséminée. *Réanimation*. juin 2008;17(4):348-54.
225. Dhainaut JF, Charpentier J. CIVD et défaillance d'organes : arguments expérimentaux et cliniques. *Réanimation*. déc 2002;11(8):599-607.
226. Denninger M-H. L'exploration biologique des coagulations intravasculaires disséminées (CIVD). *Sang Thromb Vaiss*. 1 mars 2010;22(3):20-32.

227. Lampidis TJ, Trevorrow KW, Rubin RW. Effects of colchicine on cardiac cell function indicate possible role for membrane surface tubulin. *Exp Cell Res.* 1 juin 1986;164(2):463-70.
228. Mendis S. Colchicine cardiotoxicity following ingestion of *Gloriosa superba* tubers. *Postgrad Med J.* 1 oct 1989;65(768):752-5.
229. Hoang C, Lavergne A, Bismuth C, Fournier PE, Leclerc JP, Le Charpentier Y. Visceral histologic lesions of lethal acute colchicine poisoning. Apropos of 12 cases. *Ann Pathol.* 1982;2(3):229-37.
230. Maurizi M, Delorme N, Lapr evote-Heully MC, Lambert H, Larcan A. Syndrome de d etresse respiratoire aiguë de l'adulte au cours des intoxications par la colchicine. *Ann Fr Anesth Réanimation.* 1 janv 1986;5(5):530-2.
231. Ashbaugh D, Boyd Bigelow D, Petty T, Levine B. Acute respiratory distress in adults. *The Lancet.* 12 août 1967;290(7511):319-23.
232. Hill RN. Adult Respiratory Distress Syndrome Associated with Colchicine Intoxication. *Ann Intern Med.* 1 oct 1975;83(4):523.
233. Heaney D, Derghazarian CB, Pineo GF, Ali MA. Massive colchicine overdose: a report on the toxicity. *Am J Med Sci.* avr 1976;271(2):233-8.
234. Pico F, Sa d G. Neuropathies médicamenteuses. *Rev Rhum.* avr 2002;69(4):417-23.
235. Karlsson J-O, Hansson H-A, Sjöstrand J. Effect of colchicine on axonal transport and morphology of retinal ganglion cells. *Z Für Zellforsch Mikrosk Anat.* 1 juin 1971;115(2):265-83.
236. Ferri  B, Dupouy J, Lassoued S, Oustric S, Durrieu G, Rouge-Bugat M-E, et al. Myopathie sévère par intoxication   la colchicine :   propos d'un cas. *Thérapie.* 1 sept 2012;67(5):482-3.
237. Huang W-H, Hsu C-W, Yu C-C. Colchicine Overdose-Induced Acute Renal Failure and Electrolyte Imbalance. *Ren Fail.* 1 janv 2007;29(3):367-70.
238. Heath DA, Palmer JS, Aurbach GD. The hypocalcemic action of colchicine. *Endocrinology.* juin 1972;90(6):1589-93.
239. Mégarbane B, Deye N, Baud FJ. Assistance circulatoire périphérique au cours des intoxications aigu s par cardiotropes. *Réanimation.* juill 2009;18(5):428-38.
240. Hillemand B, Joly JP, Membrey-Maheo E, Ouvry D. Transitory diabetes with regressive hyperlipemia and hyperuricemia during acute colchicine poisoning. Report of a case. *Ann Med Interne (Paris).* avr 1977;128(4):379-85.
241. Shah JH, Wongsurawat N. Impairment of Glucose-induced Insulin Secretion and Glucose Tolerance During Colchicine Treatment. *Diabetes.* 1 sept 1978;27(9):925-30.
242. Clevenger CV, August TF, Shaw LM. Colchicine Poisoning: Report of a Fatal Case with Body Fluid Analysis by GC/MS and Histopathologic Examination of Postmortem Tissues. *J Anal Toxicol.* 1 mai 1991;15(3):151-4.
243. Stahl N, Weinberger A, Benjamin D, Pinkhas J. Fatal colchicine poisoning in a boy with familial Mediterranean fever. *Am J Med Sci.* ao t 1979;278(1):77-81.

244. Gooneratne BWM. Massive generalized alopecia after poisoning by *Gloriosa superba*. *Br Med J*. 1966;1(5494):1023.
245. Ellwood MG, Robb GH. Self-poisoning with colchicine. *Postgrad Med J*. févr 1971;47(544):129-31.
246. Borron SW, Scherrmann JM, Baud FJ. Markedly altered colchicine kinetics in a fatal intoxication: Examination of contributing factors. *Hum Exp Toxicol*. 1 nov 1996;15(11):885-90.
247. Halkin H, Dany S, Greenwald M, Shnaps Y, Tirosh M. Colchicine kinetics in patients with familial Mediterranean fever. *Clin Pharmacol Ther*. 1 juill 1980;28(1):82-7.
248. Bodeau S, Bennis Y, Abe E, Quinton M-C, Andréjak M, Bricca G, et al. Colchicine : une intoxication rare mais souvent mortelle – À propos de 3 cas d’intoxication aiguë. *Toxicol Anal Clin*. mars 2016;28(1):32-7.
249. Mégarbane B, Alazia M, Baud F. Intoxication grave de l’adulte : épidémiologie, définition, critères d’admission en réanimation. *Réanimation*. oct 2006;15(5):354-63.
250. Kintz P, Jamey C, Martrille L, Raul J-S. Colchicine et intoxication pédiatrique : à propos d’un décès accidentel et revue de la littérature. *Toxicol Anal Clin*. mars 2016;28(1):79-84.
251. Barguil Y, Anger J-P. Chapitre 22 - Intoxications par les plantes. In: *Traité De Toxicologie Médico-judiciaire* (2e édition) [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2012 [cité 1 juin 2016]. p. 661-88. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294715617000224>.
252. Wallace SL, Ertel NH. Plasma levels of colchicine after oral administration of a single dose. *Metabolism*. 1 mai 1973;22(5):749-53.
253. Samanidou VF, Sarantis GA, Papadoyannis IN. Development and Validation of a Rapid HPLC Method for the Direct Determination of Colchicine in Pharmaceuticals and Biological Fluids. *J Liq Chromatogr Relat Technol*. janv 2006;29(1):1-13.
254. Scherrmann JM, Boudet L, Pontikis R, Hoang-Nam N, Fournier E. A sensitive radioimmunoassay for colchicine. *J Pharm Pharmacol*. 1 sept 1980;32(1):800-2.
255. Zetlaoui P, Lenoble M. *Intoxications aux urgences*. Elsevier; 2004.
256. Cheze M, Deveaux M, Pepin G. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the determination of colchicine in postmortem body fluids. Case report of two fatalities and review of the literature. *J Anal Toxicol*. 2006;30(8):593–598.
257. Dehon B, Chagnon J-L, Vinner E, Pommery J, Mathieu D, Lhermitte M. Colchicine poisoning: report of a fatal case with body fluid and post-mortem tissue analysis by high-performance liquid chromatography. *Biomed Chromatogr*. 1 mai 1999;13(3):235-8.
258. Abe E, Lemaire-Hurtel A-S, Duverneuil C, Etting I, Guillot E, Mazancourt P de, et al. A Novel LC-ESI-MS-MS Method for Sensitive Quantification of Colchicine in Human Plasma: Application to Two Case Reports. *J Anal Toxicol*. 1 avr 2006;30(3):210-5.
259. Kintz P, Jamey C, Tracqui A, Mangin P. Colchicine poisoning: report of a fatal case and presentation of an HPLC procedure for body fluid and tissue analyses. *J Anal Toxicol*. 1997;21(1):70–72.

260. Mégarbane B, Donetti L, Blanc T, Chéron G, Jacobs F. Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation. *Réanimation*. oct 2006;15(5):332-42.
261. Vincent J-L. Intoxications. In: *Le manuel de réanimation, soins intensifs et médecine d'urgence* [Internet]. Springer Paris; 2009 [cité 2 juin 2016]. p. 499-552. Disponible sur: http://link.springer.com.merlin.u-picardie.fr/chapter/10.1007/978-2-287-99033-5_18.
262. Baud FJ, Lamhaut L, Jouffroy R, Carli P. Assistance circulatoire périphérique au cours des intoxications aiguës. Dix ans d'expérience. *J Eur Urgences Réanimation*. mars 2016;28(1):4-17.
263. Jouffroy R, Lamhaut L, Petre Soldan M, Vivien B, Philippe P, An K, et al. A new approach for early onset cardiogenic shock in acute colchicine overdose: place of early extracorporeal life support (ECLS). *Intensive Care Med*. 2013;39(6):1163.
264. Baud FJ, Mégarbane B, Deye N, Malissin I, Bonmarchard G, Modestin L, et al. Inefficacité de l'assistance circulatoire périphérique artériovoineuse lors des intoxications graves par la colchicine. *Toxicol Anal Clin*. déc 2014;26(4):211.
265. Richard JCM, Girault C, Leteurtre S, Leclerc F. Prise en charge ventilatoire du syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte et de l'enfant (nouveau-né exclu) - Recommandations d'experts de la Société de réanimation de langue française. *Réanimation*. nov 2005;14(7):IN2-IN12.
266. Blanloeil Y. Prise en charge thérapeutique de la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). *Actualités. Ann Fr Anesth Réanimation*. avr 2005;24(4):444-8.
267. Levi M, Jonge E de, Poll T van der. New treatment strategies for disseminated intravascular coagulation based on current understanding of the pathophysiology. *Ann Med*. 1 jan 2004;36(1):41-9.
268. Critchley JA, Critchley LA, Yeung EA, Young RP, Young RJ, Chan TY, et al. Granulocyte-colony stimulating factor in the treatment of colchicine poisoning. *Hum Exp Toxicol*. 1 avr 1997;16(4):229-32.
269. Sabouraud AE, Urtizberea M, Cano NJ, Grandgeorge M, Rouzioux JM, Scherrmann JM. Colchicine-specific Fab fragments alter colchicine disposition in rabbits. *J Pharmacol Exp Ther*. 1 mars 1992;260(3):1214-9.
270. Flanagan RJ, Jones AL. Fab antibody fragments: some applications in clinical toxicology. *Drug Saf*. 2004;27(14):1115-33.
271. Descotes J. Immunothérapie spécifique des intoxications : passé, présent, avenir. *Toxicol Anal Clin*. juin 2015;27(2):123.
272. Scherrmann J. Intoxication grave par la colchicine: l'immunothérapie toujours au stade de l'espoir. *Pourquoi ? Rev Médecine Interne*. avr 1997;18(4):285.
273. Baud FJ, Sabouraud A, Vicaut E, Taboulet P, Lang J, Bismuth C, et al. Treatment of Severe Colchicine Overdose with Colchicine-Specific Fab Fragments. *N Engl J Med*. 9 mars 1995;332(10):642-5.
274. Bismuth C, Borron SW, Baud FJ, Taboulet P, Scherrmann J-M. Immunotoxicotherapy: Successes, disappointments and hopes. *Hum Exp Toxicol*. 1 oct 1997;16(10):602-8.

275. Urtizbera M, Sabouraud A, Terrien N, Scherrmann JM. Immunotoxicothérapie : stratégie dans la préparation et l'administration des anticorps spécifiques. *Immuno-Anal Biol Spéc.* 1 nov 1989;4(5):17-25.
276. Smith TW, Haber E, Yeatman L, Butler VPJ. Reversal of Advanced Digoxin Intoxication with Fab Fragments of Digoxin-Specific Antibodies. *N Engl J Med.* 8 avr 1976;294(15):797-800.
277. Sullivan JB. Immunotherapy in the Poisoned Patient. *Med Toxicol.* 1 févr 1986;1(1):47-60.
278. Wolff J, Capraro HG, Brossi A, Cook GH. Colchicine binding to antibodies. *J Biol Chem.* 10 août 1980;255(15):7144-8.
279. Rouan SK, Otterness IG, Cunningham AC, Holden HE, Rhodes CT. Reversal of colchicine-induced mitotic arrest in Chinese hamster cells with a colchicine-specific monoclonal antibody. *Am J Pathol.* 1990;137(4):779.
280. Urtizbera M, Sabouraud A, Cano N, Grandgeorge M, Rouzioux JM, Scherrmann JM. Reversal of murine colchicine toxicity by colchicine-specific Fab fragments. *Toxicol Lett.* oct 1991;58(2):193-8.
281. Terrien N, Urtizbera M, Scherrmann JM. Influence of goat colchicine specific antibodies on murine colchicine disposition. *Toxicology.* nov 1989;59(1):11-22.

LAHAYE Laury

Colchicine

Intoxications aiguës et prise en charge

Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en pharmacie
Université de Picardie Jules Verne

2017

Mots clés : Colchicine, colchique d'automne, *Colchicum autumnale*, intoxication aiguë, goutte, fièvre méditerranéenne familiale, maladie de Behçet.

Résumé : Remède issu des plantes, essentiellement du colchique d'automne et déjà connu des médecins byzantins, la colchicine est toujours utilisée pour ses propriétés anti-inflammatoires notamment dans le traitement de la crise de goutte et dans d'autres pathologies à composante inflammatoire comme la fièvre méditerranéenne familiale ou encore la maladie de Behçet. La colchicine reste cependant prescrite avec prudence en raison de sa toxicité pouvant être responsable d'une intoxication potentiellement grave voire mortelle. Le surdosage en colchicine se caractérise par une atteinte multi-viscérale avec, dans les cas les plus graves, décès par défaillance cardiaque et/ou respiratoire. Bien que cette intoxication reste plutôt rare elle peut survenir suite à un défaut d'élimination, à l'ingestion d'une quantité massive de toxique ou encore à une interaction médicamenteuse. La prise en charge repose sur un traitement symptomatique puisqu'aucun antidote spécifique n'est disponible actuellement.

Key words : Colchicine, Meadow Saffron, *Colchicum autumnale*, acute intoxication, gout, familial mediterranean fever, Behçet's disease.

Abstract : A plant remedy, mostly composed of Meadow Saffron that was well known to Byzantine doctors, colchicine is still used for its anti-inflammatory properties, especially for the treatment of gouty attacks and in many other inflammatory conditions like Familial Mediterranean Fever or Behçet's disease. However, colchicine is still prescribed with caution due to its toxicity, which can sometimes be serious or fatal. A colchicine overdose is characterized by mass organ failure, and in the worst case, death by cardiac or respiratory failure. Even if this poisoning is relatively rare, it can still happen when the body does not adequately process the toxins, after a massive ingestion of toxic or if there is an interaction with other medication. To address an overdose, symptomatic treatment is required, as there is currently no direct antidote.

JURY

Président et Directeur de thèse : Pr Théodora POPOVICI
Membres : Dr André DOHEIN et Dr Simon PILLARD