

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 27 juin 2023  
Par Mademoiselle DUCROCQ Louise**

---

**Le colchique : de la plante toxique  
à son usage en thérapeutique**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Docteur Garat Anne, Maître de Conférences des Universités, Faculté de Pharmacie, Lille, Praticien Hospitalier, CHU, Lille

**Directeur, conseiller de thèse :** Monsieur Bordage Simon, Maître de Conférences des Universités en Pharmacognosie à Lille

**Assesseur(s) :** Madame Everarts Marie, Docteur en Pharmacie, Pharmacien titulaire à Dainville

Madame Marchal Laure, Docteur en Pharmacie, Pharmacien titulaire à Arras



**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 27 juin 2023  
Par Mademoiselle DUCROCQ Louise**

---

**Le colchique : de la plante toxique  
à son usage en thérapeutique**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Docteur Garat Anne, Maitre de Conférences des Universités, Faculté de Pharmacie, Lille, Praticien Hospitalier, CHU, Lille

**Directeur, conseiller de thèse :** Monsieur Bordage Simon, Maitre de Conférences des Universités en Pharmacognosie à Lille

**Assesseur(s) :** Madame Everarts Marie, Docteur en Pharmacie, Pharmacien titulaire à Dainville

Madame Marchal Laure, Docteur en Pharmacie, Pharmacien titulaire à Arras



**Faculté de Pharmacie de Lille**  
**3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille**  
**03 20 96 40 40**  
**<https://pharmacie.univ-lille.fr>**

### Université de Lille

Président  
Premier Vice-président  
Vice-présidente Formation  
Vice-président Recherche  
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens  
Vice-président Ressources humaines  
Directrice Générale des Services

Régis BORDET  
Etienne PEYRAT  
Christel BEAUCOURT  
Olivier COLOT  
Kathleen O'CONNOR  
Jérôme FONCEL  
Marie-Dominique SAVINA

### UFR3S

Doyen  
Premier Vice-Doyen  
Vice-Doyen Recherche  
Vice-Doyen Finances et Patrimoine  
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires  
Vice-Doyen RH, SI et Qualité  
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie  
Vice-Doyen Territoires-Partenariats  
Vice-Doyenne Vie de Campus  
Vice-Doyen International et Communication  
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX  
Guillaume PENEL  
Éric BOULANGER  
Damien CUNY  
Sébastien D'HARANCY  
Hervé HUBERT  
Caroline LANIER  
Thomas MORGENROTH  
Claire PINÇON  
Vincent SOBANSKI  
Dorian QUINZAIN

### Faculté de Pharmacie

Doyen  
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études  
Assesseur aux Ressources et Personnels  
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement  
Assesseur à la Vie de la Faculté  
Responsable des Services  
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE  
Benjamin BERTIN  
Stéphanie DELBAERE  
Anne GARAT  
Emmanuelle LIPKA  
Cyrille PORTA  
Honoré GUISE

**Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)**

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

**Professeurs des Universités (PU)**

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87

M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

### Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

### Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86

M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85

Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

### Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

### Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86

M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

### Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

## Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille  
03 20 96 40 40  
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## **Remerciements**

### ***A Monsieur le Docteur Bordage Simon,***

Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse ainsi que pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail. Votre accompagnement, votre disponibilité et votre bienveillance ont été très précieux.

### ***A Madame le Docteur Garat Anne,***

Merci de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse.

### ***A Madame le Docteur Everarts Marie, Pharmacien titulaire,***

Merci à vous d'avoir accepté de juger mon travail et de m'avoir accueilli pendant ces six années. J'ai beaucoup appris à vos côtés. Merci pour la confiance que vous m'avez accordé et de m'avoir accompagné dans mes premiers pas de pharmacien.

### ***A Madame le Docteur Marchal Laure, Pharmacien titulaire,***

Merci d'avoir été une oreille attentive ainsi que pour ton soutien constant qui se confirme une fois de plus par ta présence dans ce jury. Mille mercis pour tous tes bons conseils, ta gentillesse et pour m'avoir fait évoluer au sein de ton officine. Un plaisir de travailler à tes côtés durant cette année.

### ***A ma famille, à mes amis,***

Merci pour votre soutien de tous les jours et votre présence continue.

### ***A toute l'équipe de la Pharmacie Everarts,***

Merci pour votre bonne humeur et votre joie de vivre inconditionnelles, je ne garde que de bons souvenirs à vos côtés.

### ***A toute l'équipe de la Pharmacie Verlaine,***

Merci de m'avoir si bien accueilli au sein de votre équipe, pour tous ces bons moments et cette belle année passée avec vous.

### ***A toute l'équipe de la Pharmacie des Blancs Monts,***

Merci de m'avoir épaulé dans cette dernière ligne droite, vos conseils et votre soutien m'ont beaucoup aidé.



# Le colchique : de la plante toxique à son usage en thérapeutique

## Table des matières

<i>Liste des figures</i> .....	<b>15</b>
<i>Liste des tableaux</i> .....	<b>17</b>
<b>I Introduction</b> .....	<b>18</b>
<b>II De l'usage traditionnel du Colchique à la découverte du principe actif</b> .....	<b>19</b>
<b>II.1 Le Colchique, une plante utilisée depuis longtemps en thérapeutique</b> .....	<b>19</b>
<b>II.2 Découverte et phytochimie d'un principe actif : la colchicine (9)</b> .....	<b>21</b>
II.2.1 Découverte de la colchicine.....	21
II.2.2 Structure chimique .....	22
II.2.3 Extraction et isolement du principe actif (11) .....	23
<b>II.3 La Colchicine : pharmacologie et toxicologie</b> .....	<b>25</b>
II.3.1 Mécanisme d'action .....	25
II.3.1.1 Action anti-inflammatoire.....	25
II.3.1.2 Action antiméiotique (20) (13) .....	26
II.3.2 Pharmacocinétique (21) (22).....	26
II.3.2.1 Absorption .....	26
II.3.2.2 Distribution .....	26
II.3.2.3 Métabolisation .....	26
II.3.2.4 Élimination .....	26
II.3.3 Données cliniques de la colchicine (21) (23) .....	27
II.3.3.1 Posologies .....	27
II.3.3.2 Contre-indications.....	28
II.3.3.3 Grossesse et allaitement (24) .....	28
II.3.4 Intoxication par la colchicine.....	28
II.3.4.1 Dose toxique (27) (26).....	29
II.3.4.2 Symptômes de l'intoxication (24) .....	29
II.3.4.3 Études cliniques (29) .....	29
II.3.4.4 Traitement de l'intoxication .....	31
II.3.4.5 Rappel des règles de bon usage de la colchicine (33) (34) .....	32
<b>III Étude botanique du Colchique et risques de confusions avec d'autres plantes</b> .....	<b>33</b>
<b>III.1 Présentation</b> .....	<b>33</b>
III.1.1 Classification (36) (37) .....	34
III.1.2 Culture (39) (26) .....	35
III.1.3 Cycle biologique (11) (41).....	36
III.1.4 Composition chimique (38) .....	37
<b>III.2 Les différentes parties de la plante (27) (12) (26) (44)</b> .....	<b>37</b>
III.2.1 Bulbe.....	38
III.2.1.1 Description .....	38
III.2.1.2 Confusion avec l'oignon .....	39
III.2.2 Fleur.....	39
III.2.2.1 Description .....	39
III.2.2.2 Confusion avec le safran .....	40
III.2.3 Feuilles .....	41
III.2.3.1 Description .....	41
III.2.3.2 Confusion avec l'ail des ours (25) .....	41
III.2.3.3 Confusion avec le poireau sauvage (48) (49) .....	42

III.2.4	Fruit (12) .....	43
III.2.4.1	Description .....	43
III.2.5	Graine (12) .....	44
III.2.5.1	Description .....	44
<b>III.3</b>	<b>Quelques règles pour éviter les confusions .....</b>	<b>45</b>
<b>IV</b>	<b>Utilisations thérapeutiques .....</b>	<b>46</b>
<b>IV.1</b>	<b>La maladie de Behçet .....</b>	<b>46</b>
IV.1.1	Épidémiologie (54) (55) .....	46
IV.1.2	Causes (57).....	47
IV.1.3	Symptômes (60) (61) (62) .....	49
IV.1.4	Physiopathologie (57) .....	51
IV.1.5	Diagnostic .....	51
IV.1.6	Traitements .....	52
IV.1.6.1	Immunosuppresseurs (66) .....	53
IV.1.6.2	Immunomodulateurs (66).....	54
IV.1.7	Conseils au comptoir dans la prise en charge des aphtes buccaux .....	54
IV.1.7.1	Définition (67) .....	54
IV.1.7.2	Limites du conseil officinal (68) .....	54
IV.1.7.3	Traitements (55).....	55
<b>IV.2</b>	<b>Autres indications thérapeutiques .....</b>	<b>56</b>
IV.2.1	La crise de goutte (69) (70) (71) .....	56
IV.2.1.1	Définition (70) .....	56
IV.2.1.2	Physiopathologie.....	56
IV.2.1.3	Règles hygiéno-diététiques (74). .....	57
IV.2.1.4	Traitements médicamenteux (77) .....	58
IV.2.2	La péricardite aigue (77) (78) (79) .....	59
IV.2.3	La maladie périodique (81,82).....	60
IV.2.3.1	Définition .....	60
IV.2.3.2	Physiopathologie (83) .....	60
IV.2.3.3	Symptômes .....	60
IV.2.3.4	Diagnostic (84) .....	60
IV.2.3.5	Traitement (83) .....	61
<b>V</b>	<b>Conclusion.....</b>	<b>62</b>
	<b>Bibliographie .....</b>	<b>63</b>

## Liste des figures :

<i>Figure 1: extrait de la traduction des Alexipharmques de Nicandre par Jacques Jean-Marie (3).....</i>	<i>19</i>
<i>Figure 2: carte de la Colchide (1729) (5).....</i>	<i>20</i>
<i>Figure 3: Eau médicinale d'Husson (8).....</i>	<i>21</i>
<i>Figure 4: Formule de l'Eau médicinale d'Husson selon Want (8).....</i>	<i>21</i>
<i>Figure 5: Frise chronologique de la découverte de la colchicine.....</i>	<i>22</i>
<i>Figure 6: biosynthèse de la colchicine.....</i>	<i>22</i>
<i>Figure 7 : structure de la colchicine (9).....</i>	<i>23</i>
<i>Figure 8 : noyau tropolone (10).....</i>	<i>23</i>
<i>Figure 9: Gloriosa superba (12).....</i>	<i>24</i>
<i>Figure 10: Méthode d'extraction de Houdé.....</i>	<i>24</i>
<i>Figure 11: Structure du thiocolchicoside.....</i>	<i>25</i>
<i>Figure 12: Rôle de la P-gp et du CYP 3A4 dans la pharmacocinétique de la colchicine (22).....</i>	<i>27</i>
<i>Figure 13: Colchicum automnale (35).....</i>	<i>33</i>
<i>Figure 14: Optimum écologique du Colchique (40).....</i>	<i>35</i>
<i>Figure 15: Cycle biologique du colchique d'automne.....</i>	<i>36</i>
<i>Figure 16: colchicoside (42).....</i>	<i>37</i>
<i>Figure 17: cornigérine (1).....</i>	<i>37</i>
<i>Figure 18: démécolcine (43).....</i>	<i>37</i>
<i>Figure 19 : Le colchique d'automne selon le model Brendel (44).....</i>	<i>38</i>
<i>Figure 20 : Bulbe de colchique d'automne (A), en coupe longitudinale (B) (45).....</i>	<i>38</i>
<i>Figure 21 : Dessin des pièces florales du colchique d'automne (12).....</i>	<i>39</i>
<i>Figure 22: Crocus sativus (31).....</i>	<i>40</i>
<i>Figure 23: Crocus nudiflorus (31).....</i>	<i>40</i>
<i>Figure 24 : Ail des ours (22).....</i>	<i>41</i>
<i>Figure 25 : Feuille d'ail des ours (gauche) et de colchique d'automne (droite) (47)...</i>	<i>42</i>
<i>Figure 26 : Poireau sauvage (35).....</i>	<i>42</i>

<i>Figure 27 : Colchique d'automne (11)</i> .....	44
<i>Figure 28: Taux de prévalence de la maladie de Behçet dans le monde pour 100 000 habitants (58)</i> .....	47
<i>Figure 29 : Fréquence des allèles du HLA-B51 chez des patients grecques atteints de la maladie de Behçet (58)</i> .....	48
<i>Figure 30 : Pathogénèse de la maladie de Behçet (59)</i> .....	49
<i>Figure 31 : Les différents signes cliniques de la maladie de Behçet (63)</i> .....	50
<i>Figure 32 : Stratégie thérapeutique graduée de la maladie de Behçet (66)</i> .....	52
<i>Figure 33 : Aphte gingival (67)</i> .....	54
<i>Figure 34 : Métabolisme de l'acide urique (73)</i> .....	57
<i>Figure 35 : Probabilité de survie sans événement des patients traités par colchicine et par placebo en fonction du temps (80)</i> .....	59
<i>Figure 36 : Critères de Tel-Hashomer (84)</i> .....	61

## Liste des tableaux :

<i>Tableau 1 : Schéma posologique de la colchicine dans le traitement de la crise de goutte .....</i>	<i>27</i>
<i>Tableau 2 : Critères de différenciation du safran et du colchique.....</i>	<i>40</i>
<i>Tableau 3 : Critères cliniques de diagnostic de la maladie de Behçet selon le Study Group for Behçet's disease (67).....</i>	<i>51</i>
<i>Tableau 4 : Stratégie thérapeutique de la maladie de Behçet selon l'organe atteint (69) (57).....</i>	<i>53</i>
<i>Tableau 5 : Les immunosuppresseurs utilisés dans le traitement de la maladie de Behçet.....</i>	<i>53</i>
<i>Tableau 6 : Les immunomodulateurs utilisés dans le traitement de la maladie de Behçet.....</i>	<i>54</i>
<i>Tableau 7 : Gels gingivaux utilisés dans le traitement des aphtes (57).....</i>	<i>55</i>

## I Introduction

La Dame-nue, le Tue-chien ou encore le Safran des prés, autant d'appellations faisant toutes référence à cette fleur couleur lilas en forme d'entonnoir, pour laquelle Guillaume Apollinaire a écrit un poème : « Les Colchiques ». Le Colchique d'Automne intrigue depuis des millénaires notamment par son cycle floral si particulier en fleurissant les prés à l'automne pour signer la fin de l'été.

Le colchique a souvent été source de confusion avec d'autres plantes notamment alimentaires, ce qui lui a valu d'être très vite connu pour sa toxicité mais aussi reconnu pour ses effets thérapeutiques antigoutteux et antiinflammatoires. Quant à son principe actif, la colchicine, il n'a été découvert que bien plus tard.

Aujourd'hui, la colchicine est un médicament faisant parti du quotidien du pharmacien d'officine. Très souvent prescrite dans le traitement de la crise de goutte mais aussi dans d'autres pathologies moins courantes telles que : la maladie de Behçet, la péricardite et la maladie périodique.

Nous aborderons dans un premier temps, l'histoire du colchique jusqu'à la découverte de la colchicine, puis nous discuterons de ses propriétés pharmacologiques et toxicologiques.

Dans un deuxième temps, nous nous intéresserons aux particularités botaniques du colchique ainsi qu'aux confusions possibles avec certaines plantes alimentaires.

Enfin, nous verrons les différentes utilisations thérapeutiques de la colchicine en développant particulièrement son utilisation dans le traitement de la Maladie de Behçet puis dans trois autres indications.

## II De l'usage traditionnel du Colchique à la découverte du principe actif

### II.1 Le Colchique, une plante utilisée depuis longtemps en thérapeutique

C'est à partir du XV<sup>ème</sup> siècle avant notre ère, dans l'un des plus anciens traités de médecine égyptienne - le *Papyrus d'Ebers* - qu'apparaît pour la première fois le terme de « crocus » qui correspondrait vraisemblablement au colchique. Le crocus était utilisé comme remède au traitement de la goutte et des affections rhumatismales (1).

Le philosophe et naturaliste grec **Théophraste d'Eresos** (371-288 av JC) va dans son ouvrage *Historia Plantarum* nommer le colchique « *hermodacte amer* » signifiant *doigt d'Hermès*. Cette appellation met en parallèle le rôle d'accompagnateur des âmes en enfer qu'avait Hermès dans la mythologie avec la toxicité du colchique. Le terme « doigt » fait quant à lui référence, soit à la forme longiligne de la plante, soit à ses propriétés thérapeutiques concernant le traitement des affections articulaires des doigts (2).

L'histoire du colchique continue au travers des traités de médecine antique. En effet, **Nicandre de Colophon** (250-170 av JC) un médecin grec décrit dans *Alexipharmaque*, le colchique comme « le feu de Médée » (Figure 1).

250 **La colchique.** Un homme accepte-t-il l'odieux poison de feu de Médée la Colchidienne, le célèbre éphémère, dès qu'il y trempe ses lèvres, elles sont assaillies d'une irritation diffuse et rebelle ; on dirait celle que cause le suc neigeux

Figure 1: extrait de la traduction des *Alexipharmques* de Nicandre par Jacques Jean-Marie (3)

Le colchique est souvent associé à Médée, personnage de la mythologie grecque, fille d'Eétés, roi de Colchide. La Colchide est une province située sur la côte orientale de la mer Noire (Figure 2). Elle correspondrait aujourd'hui à la Géorgie.

Médée était reconnue comme une experte en fabrication de poisons. Elle se serait notamment servie d'une plante : *le colchique*, pour la réalisation d'un baume d'invincibilité pour que Jason, son bien aimé, obtienne la Toison d'or. Qui n'est autre qu'un précieux trésors aux yeux d'Eétés, gardé par un dragon.(4)



Figure 2: carte de la Colchide (1729) (5)

**Pline l'Ancien** (23-78 ap JC) dans son encyclopédie *De Naturalis historiae*, décrit la pathologie goutteuse en mentionnant le colchique pour ses effets toxiques et non pour ses effets thérapeutiques (6).

**Dioscoride**, va durant le 1<sup>er</sup> siècle après Jésus-Christ décrire dans *De Materia Medica* le colchique. Notamment, dans le but de pouvoir le différencier de l'éphéméron qui lui est comestible. Dioscoride signale également qu'en cas d'ingestion du colchique par confusion avec l'éphéméron, la prise en charge de l'intoxication se fait avec le lait. (6)

Dans les ouvrages de médecine byzantine, les propriétés antigoutteuses du colchique sont souvent mentionnées. Elles seront mises à profit par **Jacques Psychriste** (457- 474), médecin devenu célèbre pour avoir soigné Léon le Grand, un empereur reconnu pour être un goutteux. Après avoir utilisé à plusieurs reprises l'hermodacte pour le traitement de la podagre, Jacques Psychriste fait mention d'un effet indésirable très fréquent du colchique : la diarrhée. En effet, l'apparition de diarrhées sous colchicine reste aujourd'hui l'un des principaux effets indésirables mais aussi l'un des signes évocateurs les plus précoces d'intoxication. (7)

L'histoire du colchique est marquée au XVIII<sup>ème</sup> siècle par les travaux de **Storck**, un médecin autrichien qui teste sur lui les effets diurétiques du colchique pour le traitement de l'hydropisie (terme utilisé pour désigner la présence d'œdèmes).

Puis en 1783, **Husson** met au point la formule de « l'Eau médicinale » (Figure 3) qu'il préconise pour le traitement de la crise de goutte.

VIN DE COLCHIQUE D'HUSSON.  
*Eau médicinale d'Husson.*  
Colchiques secs, 60 Vin de Xerès, 125  
20 gouttes dans un verre d'eau sucrée,  
dans la goutte et le rhumatisme. (*Rem.  
pat. angl.*)  
Comme on le voit, cette préparation dif-  
fère de la teinture ou antigoutteux de Want,  
que l'on donne comme étant l'eau médi-  
cinale.

Figure 3: Eau médicinale d'Husson (8)

Husson garde sa formule secrète jusqu'en 1814, lorsque **Want** découvre que la colchicine est le principe actif de cette formule (Figure 4).

TEINTURE DE COLCHIQUE DE WANT.  
*Antigoutteux de Want,*  
Bulbes frais de colchique, 125 Alcool à 90°, 250  
Laissez macérer pendant 15 jours; fil-  
trez.  
Want donne cette formule comme étant  
celle de l'eau médicinale de Husson;  
(V. *Vin de colchique d'Husson.*) 6 à 10 gout-  
tes dans une tisane appropriée. On porte  
la dose jusqu'à 8 gram.;

Figure 4: Formule de l'Eau médicinale d'Husson selon Want (8)

## II.2 Découverte et phytochimie d'un principe actif : la colchicine (9)

### II.2.1 Découverte de la colchicine

Le colchique est utilisé depuis l'Antiquité, sans réellement connaître la substance à l'origine de ses propriétés antigoutteuses.

Il faudra attendre 1820 pour que Pelletier et Caventou, deux pharmaciens français, isolent un alcaloïde du colchique. Cet alcaloïde qu'ils pensaient dans un premier temps être la vératrine, s'est finalement révélé quelques années plus tard, à la suite des recherches de Geiger et Hesse être la colchicine.

La structure chimique de la colchicine telle qu'on la connaît aujourd'hui fut établit près de 125 ans après la première découverte de l'alcaloïde.

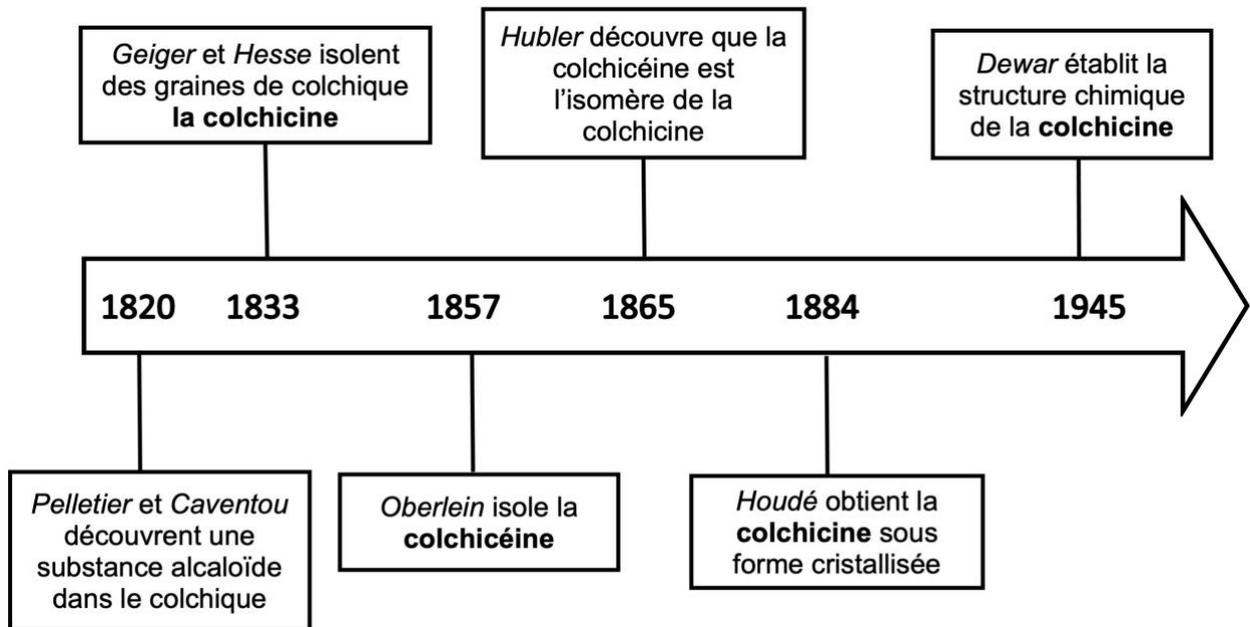


Figure 5: Frise chronologique de la découverte de la colchicine

## II.2.2 Structure chimique

La colchicine est décrite au XIX<sup>ème</sup> siècle comme appartenant aux *alcaloïdes*.

Les alcaloïdes sont définis comme des substances basiques, hétérocycliques contenant un azote intégré dans un cycle, d'origine naturelle et en partie issues du métabolisme des acides aminés.

En réalité, il serait plus exact de définir la colchicine comme un *protoalcaloïde* c'est-à-dire que l'azote n'est pas inclus dans un hétérocycle.

La colchicine est donc un protoalcaloïde à noyau tropolone issue de la biosynthèse de la phénylalanine et de la tyrosine (Figure 6).

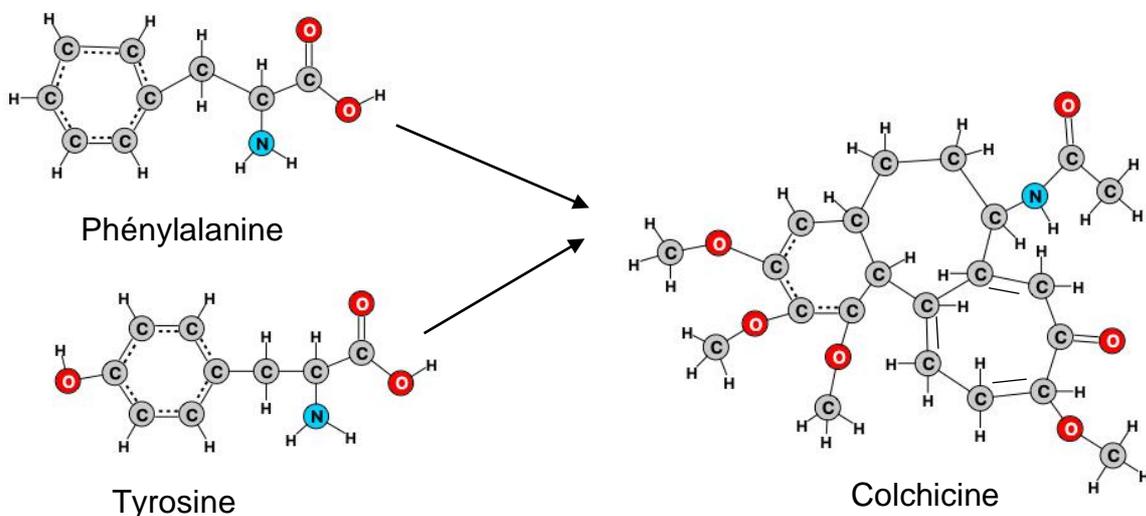


Figure 6: biosynthèse de la colchicine

La structure chimique de la colchicine est composée d'un enchainement tricyclique :

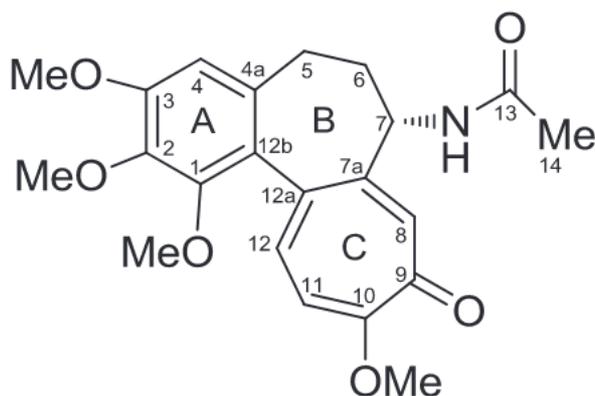


Figure 7 : structure de la colchicine (9)

Le cycle A (Figure 7) comporte 6 carbones dont les carbones 1, 2 et 3 portent un groupement méthoxylé (CH<sub>3</sub>-O-R).

Le cycle B (Figure 7) possède 7 carbones, dont l'un porte une amide extracyclique. L'amide confère à la colchicine des propriétés particulières, notamment une faible basicité et favorise sa solubilité dans l'eau, l'éthanol et le chloroforme. (10)

Enfin, le cycle C (Figure 7) composé de 7 carbones est un dérivé du noyau tropolone (Figure 8) qui porte une fonction methoxy essentielle au mécanisme d'action de la colchicine, en particulier pour sa liaison à la tubuline.

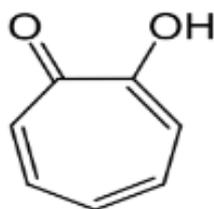


Figure 8 : noyau tropolone (10)

### II.2.3 Extraction et isolement du principe actif (11)

La plupart des Colchicacées contiennent de la colchicine. Mais ce sont surtout les graines du *Colchicum autumnale* et de *Gloriosa superba* (Figure 9) qui ont été utilisées pour extraire la colchicine notamment pour leurs meilleurs rendements.

La synthèse chimique de la colchicine n'est pour le moment pas pratiquée. En effet, la complexité structurale du principe actif engendre une rentabilité moindre.



Figure 9: *Gloriosa superba* (12)

La méthode de Houdé (12) (13) (Figure 10) est l'une des premières méthodes d'extraction permettant d'obtenir de la colchicine sous forme cristallisée. Elle consiste en une extraction par un solvant polaire suivie d'une extraction liquide-liquide.

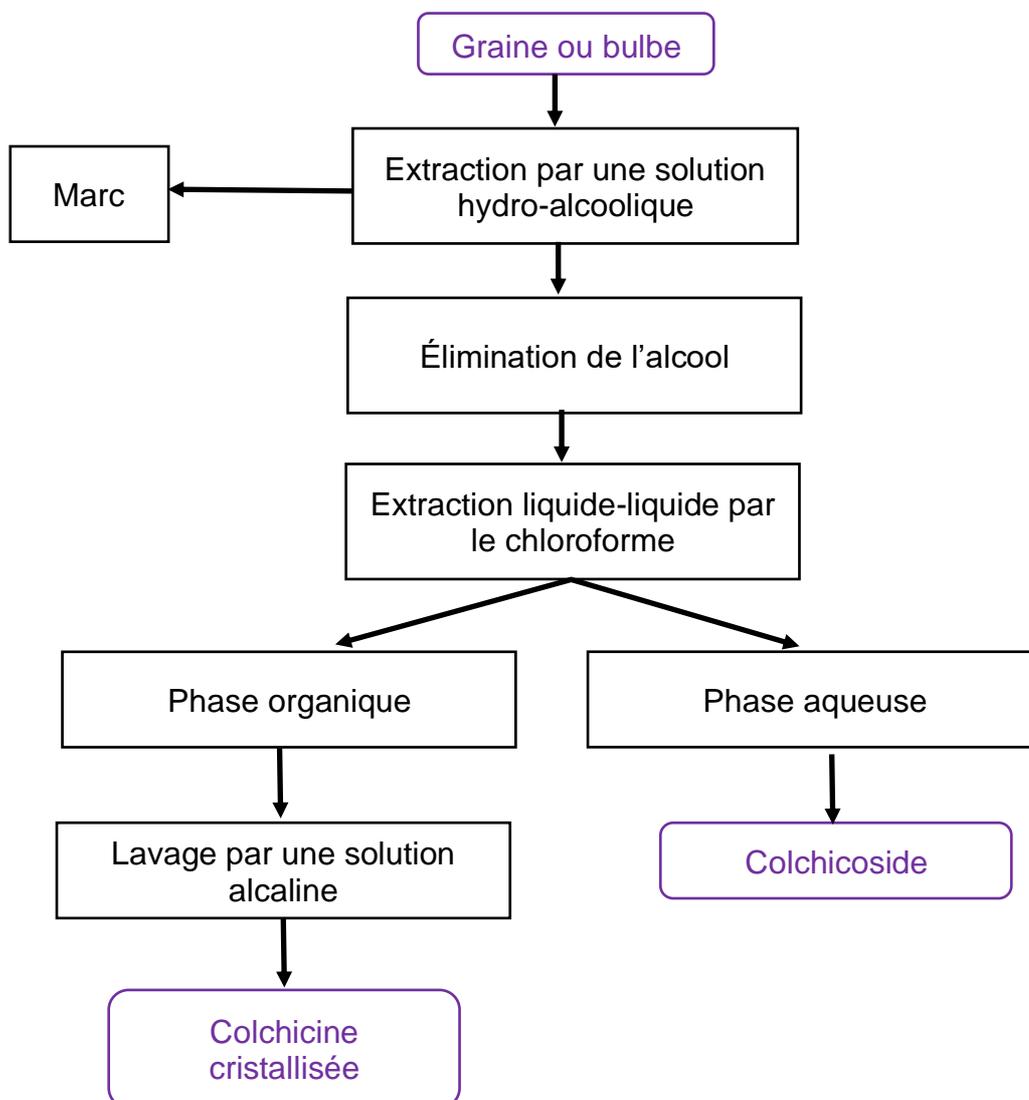


Figure 10: Méthode d'extraction de Houdé

Remarque : (12)

Le dérivé hémi synthétique de la colchicoside, le thiocolchicoside (Figure 11) est un composé soufré utilisé dans la spécialité Miorel ® comme myorelaxant d'action centrale.

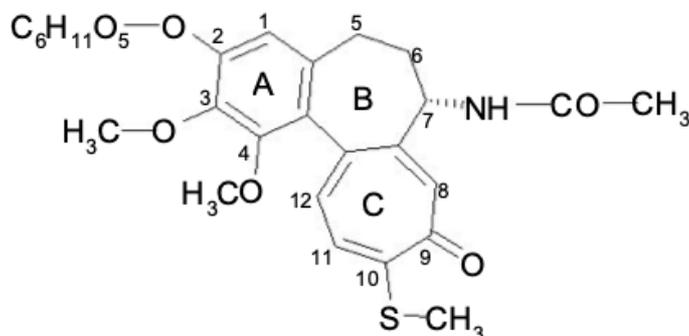


Figure 11: Structure du thiocolchicoside

Après avoir pris connaissance de la structure de la colchicine, intéressons-nous désormais à ses propriétés pharmacologiques et toxicologiques.

### II.3 La Colchicine : pharmacologie et toxicologie

#### II.3.1 Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de la colchicine n'est pas totalement élucidé aujourd'hui encore. Il fait l'objet de diverses études dans le traitement de certaines pathologies inflammatoires mais aussi pour mieux comprendre son mécanisme toxique.

La colchicine possède notamment deux actions bien décrites dans la littérature : une action antiinflammatoire et une action antiméiotique. (13)

##### II.3.1.1 Action anti-inflammatoire

La colchicine, après administration, va être présente en quantité importante dans les leucocytes. Elle va notamment empêcher leur afflux au niveau du site inflammatoire.

Concernant les **polynucléaires neutrophiles**, la colchicine empêche leur adhésion au niveau du site inflammatoire par inhibition de la E-selectine.

De plus, le recrutement de nouveaux neutrophiles au niveau du tissu inflammatoire est diminué par inhibition de la L-selectine.

Enfin, la colchicine empêche l'activation des neutrophiles et ainsi la libération de composés pro inflammatoires comme l'interleukines 1 et 8 mais aussi la phagocytose (notamment des cristaux d'urates dans les accès gouteux) (14).

Concernant les **macrophages**, la colchicine inhibe la formation de l'inflammasome NLP3 et ainsi l'activation de la caspase 1 responsable de la synthèse des cytokines inflammatoires et d'espèces réactives de l'oxygène.(15)

#### *II.3.1.2 Action antimitotique (16) (17)*

La colchicine agit comme un poison du fuseau. En effet, elle se fixe sur la tubuline ce qui inhibe la polymérisation des microtubules et bloque ainsi la mitose en métaphase.

Le complexe colchicine-tubuline empêche l'élongation des microtubules, ce qui aurait pu être intéressant en thérapeutique anticancéreuse, mais n'a jamais été utilisé du fait de sa trop grande toxicité.

#### *II.3.2 Pharmacocinétique (18) (19)*

##### *II.3.2.1 Absorption*

L'absorption de la colchicine a lieu majoritairement au niveau de l'intestin notamment dans le jéjunum et l'iléon puis elle subit un cycle entérohépatique.

L'absorption par voie orale de la colchicine est très variable d'un individu à l'autre. Elle peut varier de 24 à 88% de la dose administrée.

La glycoprotéine P (Pgp) est un transporteur membranaire jouant un rôle important dans l'absorption de la colchicine en transportant une partie de celle-ci des entérocytes intestinaux vers la lumière du tube digestif ce qui en diminue l'absorption.

##### *II.3.2.2 Distribution*

La distribution de la colchicine se fait majoritairement dans les tissus. Elle se fixe notamment à la muqueuse intestinale, au foie, au rein et la rate.

Environ 40% de la colchicine se lie à l'albumine.

##### *II.3.2.3 Métabolisation*

La colchicine est métabolisée par les cytochromes P450 notamment le 3A4 au niveau intestinal et hépatique en 2,3,10-déméthylcolchicine par déméthylation oxydative des fonctions méthoxy.

##### *II.3.2.4 Élimination*

La voie d'élimination principale de la colchicine est la voie biliaire (20-50%). Une proportion plus faible est éliminée par voie rénale (5 à 20%).

De plus, la Pgp favorise l'élimination biliaire par transport de la colchicine du foie vers la bile ainsi que l'élimination rénale en facilitant l'excrétion urinaire.

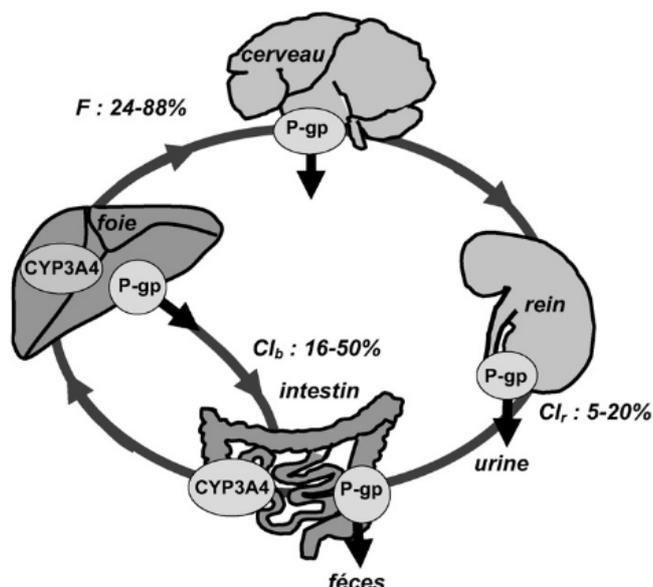


Figure 12: Rôle de la P-gp et du CYP 3A4 dans la pharmacocinétique de la colchicine (22)

### II.3.3 Données cliniques de la colchicine (18) (20)

#### II.3.3.1 Posologies

La posologie de la colchicine varie selon l'indication thérapeutique. Dans tous les cas, la posologie maximale est de 3 mg de colchicine par jour répartis en 3 prises avec une dose maximale par prise de 1 mg. Pour les personnes de plus de 75 ans, la posologie maximale recommandée est de 2 mg par jour.

#### Goutte :

	<i>Prise en charge dans les 36h suivant la crise de goutte</i>	<i>Prise en charge tardive</i>
1 <sup>er</sup> jour	1 à 2 mg	3 mg
2 <sup>ème</sup> jour	1 à 2 mg	2 mg
3 <sup>ème</sup> jour	1 à 2 mg	2 mg
4 <sup>ème</sup> jour et jours suivants + prophylaxie	1 mg	1 mg

Tableau 1 : Schéma posologique de la colchicine dans le traitement de la crise de goutte

#### Maladie de Behçet :

1 mg de colchicine par jour parfois diminué à 0,5 mg lorsque la maladie est bien contrôlée ou lors d'effets indésirables.

**Maladie périodique :** 1 à 2 mg de colchicine par jour.

## **Péricardite :**

Pour les patients de moins de 70 kg, la dose recommandée est de 0,5 mg par jour de colchicine.

La posologie est augmentée à 0,5 mg 2 fois par jour pour les patients de plus de 70 kg.

### *II.3.3.2 Contre-indications*

La prise de colchicine est contre indiquée en cas d'*insuffisance rénale sévère* (clairance de la créatinine < 30ml/min) et d'*insuffisance hépatique sévère*.

En raison de sa faible marge thérapeutique et de son élimination par voie biliaire et urinaire, il est essentiel que ces 2 voies soient opérationnelles pour éviter l'accumulation du principe actif.

L'association de la colchicine avec un macrolide ou avec la pristinamycine est contre indiquée. Seule la spiramycine peut être utilisée.

Ces associations médicamenteuses entraînent une augmentation des effets indésirables de la colchicine par inhibition du CYP 3A4 et ainsi de la clairance métabolique de la colchicine.

### *II.3.3.3 Grossesse et allaitement (21)*

La poursuite d'un traitement par colchicine est possible pendant toute la durée de la grossesse.

Concernant l'allaitement, il est également possible de le poursuivre sous colchicine seule, c'est-à-dire ni associée au tiémonium ni à la poudre d'opium.

Les données cliniques de la colchicine nous montre bien qu'elle est à utiliser avec précautions. En effet, la colchicine est connue tant pour son utilisation en thérapeutique que pour sa toxicité.

### *II.3.4 Intoxication par la colchicine*

Le *Colchicum autumnale* est une plante toxique faisant régulièrement l'objet de confusions avec des plantes comestibles. D'après l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire Alimentation Environnement Travail, en 2019, 31 cas d'expositions au colchique dont 4 cas graves ont été recensés. (22)

La toxicité du colchique est due à la présence de colchicine dans l'ensemble des différents organes de la plante. (23)

Néanmoins, une intoxication par le colchique est le plus souvent accidentelle alors que l'intoxication médicamenteuse par la colchicine est elle plus fréquente et s'observe le plus souvent dans un contexte de tentative d'autolyse, de surdosage thérapeutique ou d'accident domestique.

#### II.3.4.1 Dose toxique (24) (23)

La dose toxique de colchicine est fixée à 0,5 mg/kg chez l'adulte et à 0,1mg/kg chez l'enfant. En général, il est estimé que l'ingestion de 0,8 mg/kg de colchicine met en jeu le pronostic vital. Néanmoins, cette dose peut varier de 7 à 60 mg selon l'état de la fonction rénale et hépatique du patient.

La dose létale de colchicine correspond à l'ingestion de 5 g de graines chez l'adulte et de 1,2 à 1,5 g chez l'enfant.

#### II.3.4.2 Symptômes de l'intoxication (24)

La symptomatologie clinique, à la suite d'une exposition à la colchicine varie selon l'état de la fonction rénale et hépatique du patient mais est également dose dépendante.

En effet, pour une dose ingérée **inférieure à 0,5 mg/kg**, les symptômes cliniques sont majoritairement d'ordre digestif avec des douleurs abdominales, des diarrhées profuses et des vomissements.

→ La mortalité en réanimation est inférieure à 5% (25)

Lorsque la dose ingérée se situe **entre 0,5 et 0,8 mg/kg**, en complément des symptômes digestifs, une aplasie médullaire de courte durée peut se mettre en place avec notamment un risque infectieux et hémorragique important. S'ajoute à ce tableau, une possible hyponatrémie avec une natriurèse élevée et une oligurie. Des suites de cette aplasie médullaire en résultent le plus souvent une alopecie complète et réversible.

→ La mortalité en réanimation est de 10 à 50% (25)

Enfin, lorsque la dose ingérée est **supérieure à 0,8 mg/kg**, s'ajoute aux tableaux précédant une défaillance multi-viscérale. Notamment une défaillance cardiaque précoce intervenant dans les 72h après l'ingestion suivi d'un décès par choc cardiogénique.

→ La mortalité en réanimation est de 80 à 100% (25)

#### II.3.4.3 Études cliniques (26)

En 2007, une étude normande menée chez des personnes âgées de 72 à 83 ans, traitées par colchicine à visée antigoutteuse, a montré au travers de cas rapportés les risques d'intoxications médicamenteuses chez cette catégorie de patient.

- **Surdosage médicamenteux**

#### **Cas n° 1 :**

Une femme de 83 ans avec des antécédents d'hypertension artérielle, de cardiopathie et de maladie thromboembolique est traitée avec du Colchimax ® (colchicine, tiémonium, poudre d'opium) pour une crise de goutte.

L'instauration du traitement se fait par 3 mg de colchicine qui seront administrés en une seule prise le 1<sup>er</sup> jour puis une prise de 2 mg le 2<sup>ème</sup> jour et enfin 1mg le 3<sup>ème</sup> jour. Dès la première prise de colchicine, la patiente est prise de diarrhées et de vomissements. Quelques jours plus tard, on note une aggravation de son insuffisance rénale, une agranulocytose et une leucopénie. Le traitement par Colchimax ® est arrêté, s'en suit une amélioration de l'état de la patiente 8 jours après.

Ce premier cas clinique permet de mettre en évidence les conséquences graves que peut avoir un surdosage en colchicine, du ici à une erreur d'administration. Quel que soit l'âge du patient la dose maximale de colchicine par prise est de 1mg. En revanche, cette même étude recommande pour les personnes âgées de ne pas dépasser 3 à 6 mg de colchicine cumulées sur les quatre premiers jours de traitement de crise.

### **Cas n° 2 :**

Une femme de 81 ans atteinte de démence, d'insuffisance cardiaque et d'insuffisance rénale chronique est traitée au long court par 1 mg de Colchimax ® par jour pour un antécédent de crise de goutte. Elle est hospitalisée une première fois pour douleurs abdominales durant laquelle le Colchimax est suspendu puis repris lors de sa sortie d'hospitalisation. Un mois plus tard, elle est à nouveau admise à l'hôpital pour diarrhées, vomissements, douleurs abdominales et anorexie. Une intoxication à la colchicine due à une insuffisance rénale sévère passée inaperçue est évoquée.

Ce deuxième cas clinique montre l'importance de réévaluer régulièrement le traitement et plus encore chez la personne âgée ainsi que de réaliser un suivi biologique régulier. En effet, une prise de colchicine au long court peut entraîner une accumulation toxique. C'est pourquoi son utilisation chez la personne âgée est à privilégier pour le traitement de crise uniquement. Il est également conseillé de préférer l'utilisation de la colchicine seule plutôt qu'en association avec le tiémonium et la poudre d'opium qui peuvent masquer les premiers signes digestifs d'intoxication.

- **Interaction médicamenteuse :**

### **Cas n° 3 :**

Un patient de 72 ans traité pour une crise de goutte et une bronchite respectivement par Colchimax à 1mg par jour et par de la clarithromycine, a présenté des symptômes digestifs de type nausées et vomissements après 7 jours de traitements par ces 2 molécules.

Le patient est hospitalisé au 9<sup>ème</sup> jours de traitement, durant laquelle la colchicine est arrêtée. A partir du 11<sup>ème</sup> jour le patient a eu un collapsus cardiovasculaire associé à un arrêt respiratoire, une leucopénie et une neutropénie. Après une prise en charge en réanimation, l'issue fut favorable pour le patient.

Ce dernier cas clinique met en évidence une interaction médicamenteuse contre indiquée. En effet, l'association de la colchicine avec un macrolide présente un risque de surdosage important. Notamment par potentialisation des effets de la colchicine dû à l'inhibition de la Pgp et du CYP 3A4 par le macrolide.

#### *II.3.4.4 Traitement de l'intoxication*

La prise en charge d'une intoxication à la colchicine se fait essentiellement de façon symptomatique. A l'heure actuelle, il n'existe pas d'antidote disponible sur le marché même si des anticorps anti colchicine ont fait l'objet d'étude dans des cas d'intoxication grave.

Le traitement symptomatique d'une intoxication à la colchicine peut dans un premier temps être basé sur une décontamination digestive par lavage gastrique et l'utilisation de charbon activé. L'efficacité de cette technique repose sur une mise en place la plus précoce possible.

Le traitement symptomatique passe également par une surveillance biologique et clinique, notamment de la fonction rénale, de la lignée rouge et blanche, de l'équilibre hydro-électrolytique, de la présence de fièvre ainsi que de difficultés respiratoires.

En fonction des paramètres modifiés, le traitement consistera en un rééquilibrage hydro-électrolytique, l'administration de G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) pour lutter contre une éventuelle pancytopenie, la mise en place d'une antibiothérapie ainsi que de placer le patient à l'isolement. Une prise en charge en réanimation avec une assistance respiratoire peut s'avérer nécessaire si l'atteinte gagne la sphère respiratoire et cardiaque.

Il reste néanmoins essentiel de ne pas stopper la diarrhée puisque celle-ci permet de faciliter l'élimination de la colchicine. Il faudra donc s'assurer de la bonne hydratation du patient pour limiter la perte hydrique due aux selles liquides mais aussi pour assurer une bonne diurèse qui participe également à l'élimination du toxique.

La prise en charge d'une intoxication par la colchicine est d'autant plus complexe du fait qu'elle n'est pas hémodialysable. (25)

L'utilisation d'un antidote composé de fragment Fab d'anticorps anticolchicine a été expérimenté. Une étude réalisée dans les années 90 sur une patiente de 25 ans, dans le cadre d'une intoxication à la colchicine par tentative d'autolyse, en ingérant 60 mg de colchicine. La patiente ayant reçu ce traitement expérimental par fragment Fab anticolchicine, n'a eu aucune séquelle. (27)

Les données expérimentales sont plutôt encourageantes surtout concernant les intoxications graves. Néanmoins, son utilisation reste limitée en raison d'un délai d'approvisionnement trop long et d'un dosage de fragment Fab anticolchicine à injecter encore mal défini (28). Actuellement le développement de cet antidote est à l'arrêt, le coût des recherches est jugé trop élevé comparé au nombre trop restreint de patients qui pourraient en bénéficier.(29)

#### II.3.4.5 Rappel des règles de bon usage de la colchicine (30) (31)

En juillet 2016 puis en juin 2022, l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments (ANSM) a publié une lettre destinée aux professionnels de santé, dans le but de rappeler les règles de bon usage de la colchicine pour limiter les risques de surdosages graves.

Ainsi l'ANSM recommande aux prescripteurs et aux pharmaciens :

- De **respecter le nouveau schéma posologique** recommandé dans le RCP (résumé caractéristique produit) visant à diminuer la dose de charge lors d'une initiation d'un traitement par colchicine. La posologie doit être clairement expliquée au patient.
- **Respecter strictement les indications du RCP**, seules indications pour lesquelles le rapport bénéfice/risque de la colchicine a été évalué.
- **D'adapter la posologie** chez le **sujet âgé**, l'**insuffisant rénal** ou **hépatique** et **d'assurer un suivi** particulier chez ces patients.
- De **respecter les contre-indications** chez le sujet insuffisant rénal sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ou l'insuffisant hépatique sévère.
- De **respecter** et **vérifier le risque d'interaction médicamenteuse** notamment avec la pristinamycine et les macrolides (sauf la spiramycine) qui sont formellement contre-indiqués.
- **D'informer les patients des premiers signes d'un surdosage** : douleurs abdominales, diarrhées profuses, nausées, vomissements et à consulter en cas de survenue de ces symptômes. Une diminution de la posologie ou un arrêt du traitement devra être envisagé.

Ainsi, nous pouvons dire que le colchique d'automne a trouvé sa place dans les manuels de médecine il y a bien longtemps déjà, tant pour ces vertus médicinales que pour sa toxicité. D'autre part, la tendance grandissante du retour à la nature impose une connaissance botanique de cette plante pour en limiter les risques de confusions qui ne cessent de se multiplier.

### III Étude botanique du Colchique et risques de confusions avec d'autres plantes

#### III.1 Présentation

Le colchique d'automne (Figure 13) a pour nom latin *Colchicum autumnale* L. Le premier terme de cette nomenclature binomiale correspond au nom de genre, le second à celui de l'espèce. La lettre L, fait référence à Carl von Linné, un botaniste suédois, qui fut le premier à nommer le Colchique avec cette nomenclature.

Le Colchique est également connu sous le nom vernaculaire de « Tue-chien », en raison de sa toxicité ou encore de « Safran des près » pour sa ressemblance avec ce dernier.



Figure 13: *Colchicum autumnale* (32)

### III.1.1 Classification (33) (34)

La classification phylogénétique ou cladistique est aujourd'hui la plus utilisée pour classer les êtres vivants. Celle-ci se base notamment sur les liens de parentés entre les différentes espèces, en s'intéressant à l'apparition et à la perte des caractères.

Le colchique d'automne est défini selon la classification phylogénétique suivante :

#### **Groupe** : *Spermatophytes*

Les spermatophytes sont également appelés plantes à graines. Ils sont caractérisés par une endoprothallie c'est-à-dire que le gamétophyte reste à l'intérieur de la spore.

L'endoprothallie est à l'origine du grain de pollen mais aussi de l'ovule qui après fécondation donnera la graine.

Chez les spermatophytes la fécondation se fait par pollinisation.

#### **Division** : *Angiospermes*

Les angiospermes ou magnoliophytes sont communément appelés plantes à fleurs. En effet, les organes reproducteurs sont regroupés en une fleur alors que les graines sont enfermées dans le fruit.

#### **Classe** : *Monocotylédones*

Les Monocotylédones sont caractérisés par la présence d'un seul cotylédon. Le cotylédon est une feuille primordiale qui se développe avec la graine et assure ses besoins nutritifs. (35)

Ce sont généralement des plantes herbacées vivaces produisant des fleurs.

#### **Ordre** : *Liliales*

Les Liliales regroupent majoritairement des plantes à bulbe c'est-à-dire possédant un organe souterrain persistant. Le syndrome floral des Liliales est rendu attractif par les fleurs colorées et odorantes favorisant la pollinisation.

#### **Famille** : *Colchicaceae*

Les Colchicacées comptent près de 245 espèces. Ce sont des géophytes à fleurs solitaires et à ovaires supères.

#### **Genre et espèce** : *Colchicum autumnale*

Le colchique d'automne pousse spontanément dans les prairies humides et tempérées d'Europe et d'Afrique. En France, on le retrouve surtout au Sud de la Loire.

La culture du colchique d'automne est la plus favorable dans les zones au climat tempéré, sur des sols imprégnés d'eau mais non constamment humides et lumineux (Figure 14).

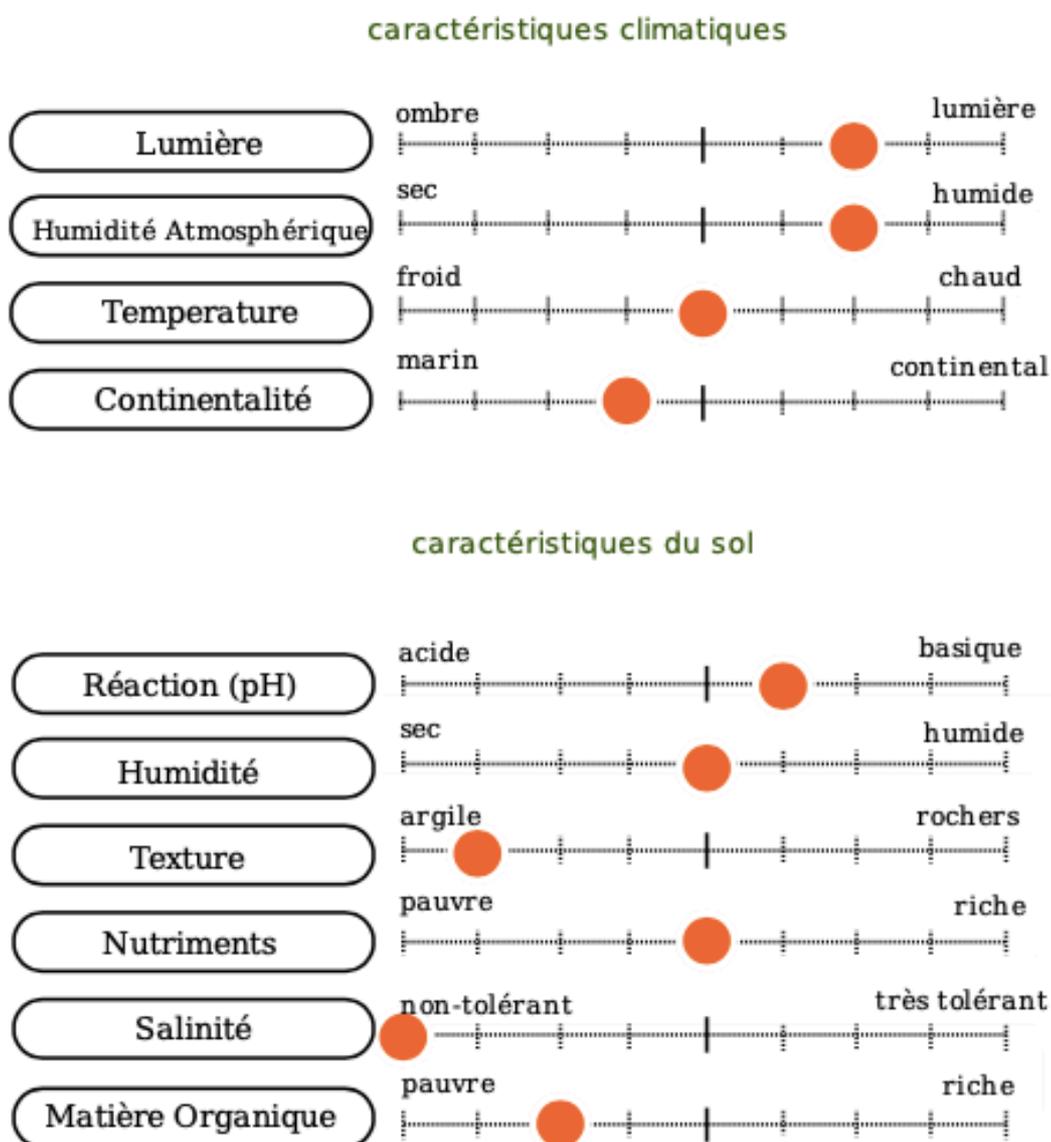


Figure 14: Optimum écologique du Colchique (37)

La mise en culture industrielle du colchique s'avère plutôt compliquée. C'est pourquoi les graines utilisées pour l'extraction de la colchicine sont le plus souvent importées des pays de l'Est. En effet, il faut environ 5 ans pour obtenir, à partir d'une graine de colchique, une plante fructifère.

### III.1.3 Cycle biologique (11) (38)

Au Moyen-Âge, le colchique était surnommé « *fillis antes patrem* », c'est-à-dire le fils avant le père. Cette appellation lui a été donnée en référence aux herboristes qui pensaient que les fruits et les graines étaient produites avant les fleurs.

Le cycle biologique du colchique (Figure 15) est dit inversé. En effet, les fleurs sont visibles en automne puis disparaissent en hiver. En hiver, seul le bulbe (ou corne) enfoui dans le sol persiste, ce qui fait du colchique une espèce géophyte.

Enfin, le fruit également appelé capsule, apparaît au printemps suivant en même temps que les feuilles. Les feuilles flétrissent peu à peu avec la maturation du fruit qui est issu de la fécondation des fleurs de l'année précédente.

Fin mai les feuilles meurent et la capsule s'ouvre pour libérer les graines.

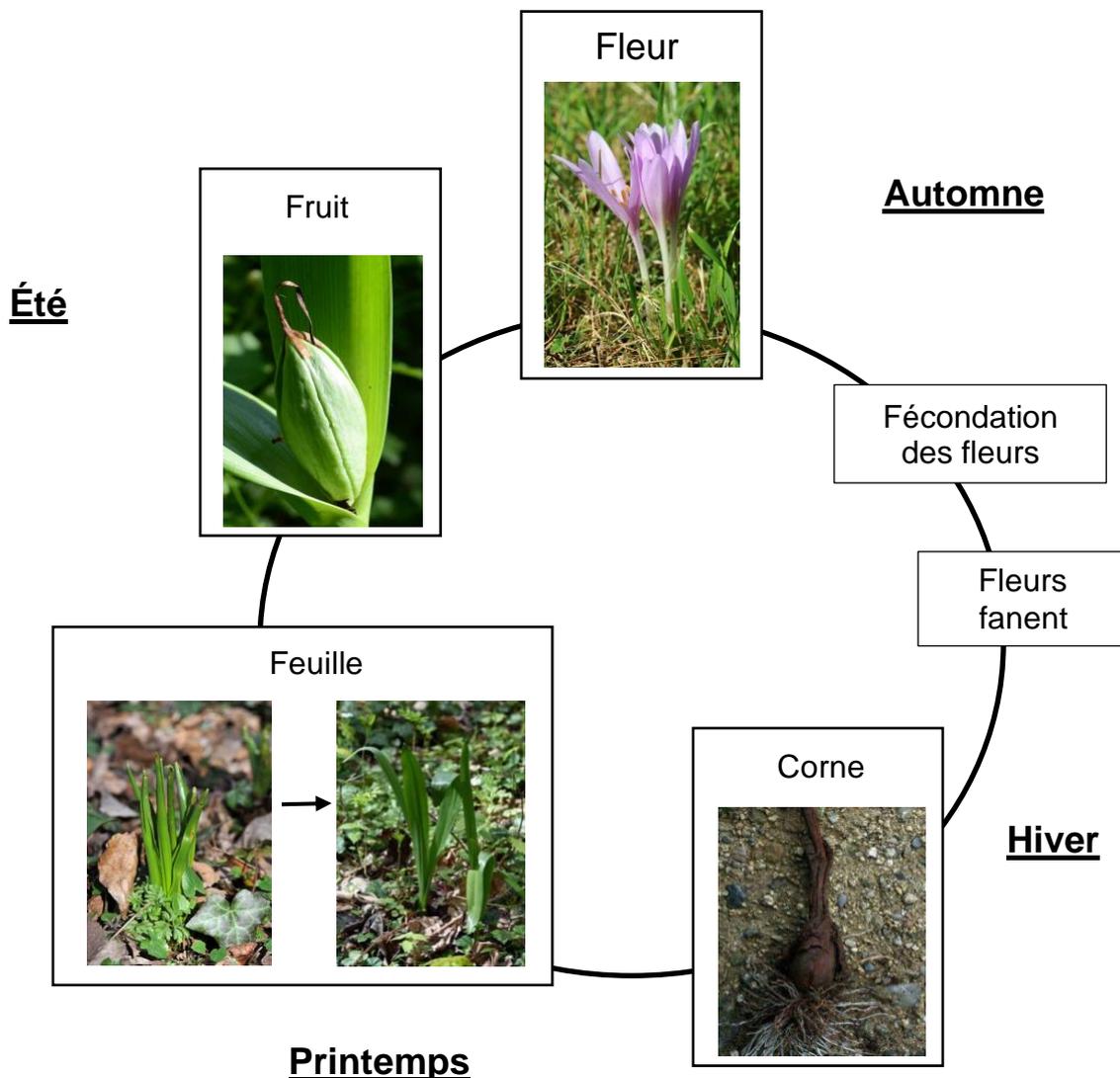


Figure 15: Cycle biologique du colchique d'automne

### III.1.4 Composition chimique (38)

Le Colchique d'automne contient de nombreux alcaloïdes, dont majoritairement de la colchicine, quelle que soit la partie de la plante considérée. On retrouve notamment le *colchicoside* (Figure 16) qui, avec la *colchicine*, sont les molécules les plus étudiées.

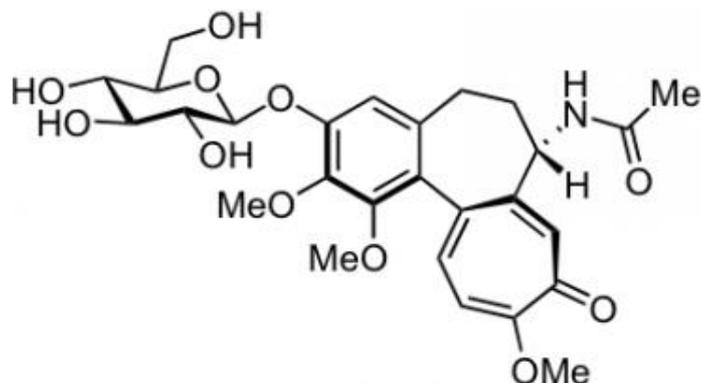


Figure 16: colchicoside (42)

Il a tout de même été montré que la *cornigérine* (Figure 17) et la *démecolcine* (Figure 18) possèdent des propriétés antimitotiques par liaison à la tubuline sur les mêmes sites que la colchicine.

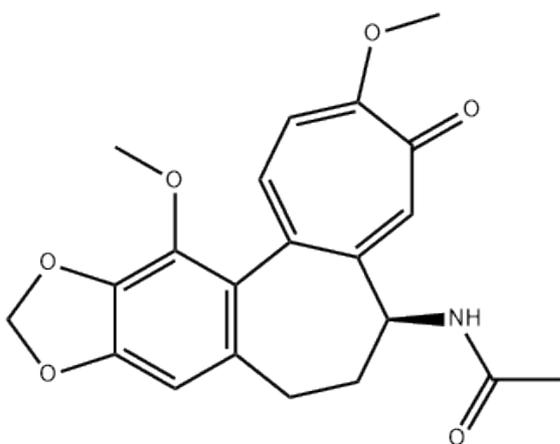


Figure 17: cornigérine (1)

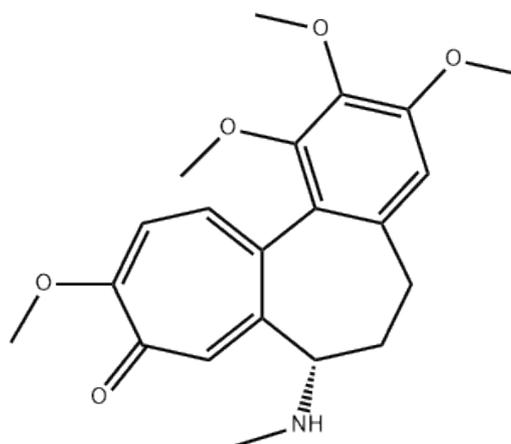


Figure 18: démecolcine (43)

### III.2 Les différentes parties de la plante (24) (39) (23) (40)

Le colchique d'automne est souvent associé à cette fleur violette qui lui est propre. Mais il possède aussi, un bulbe caractéristique comme le montre le model Brendel (Figure 19).

Les modèles dit « Brendel », sont des modèles ou des maquettes réalisés en bois ou en papier maché représentant des végétaux ou des champignons de manière très agrandie (41).



Figure 19 : Le colchique d'automne selon le model Brendel (42)

### III.2.1 Bulbe

#### III.2.1.1 Description

Le bulbe ou corne est la seule partie du Colchique qui persiste toute l'année. Il est de forme ovoïde, plutôt dur et de la taille d'une noix.

La corne est couverte à l'extérieur, d'écaillés brunes (Figure 20 A) qui recouvrent les tuniques blanchâtres et charnues à l'intérieur.

Le bulbe possède une première face arrondie puis une seconde plane qui est creusée d'un sillon qui accueille la tige de la fleur (Figure 20 B).

Il dégage une odeur désagréable.

→ Le bulbe peut contenir entre 0,12 % et 1,9% de colchicine.

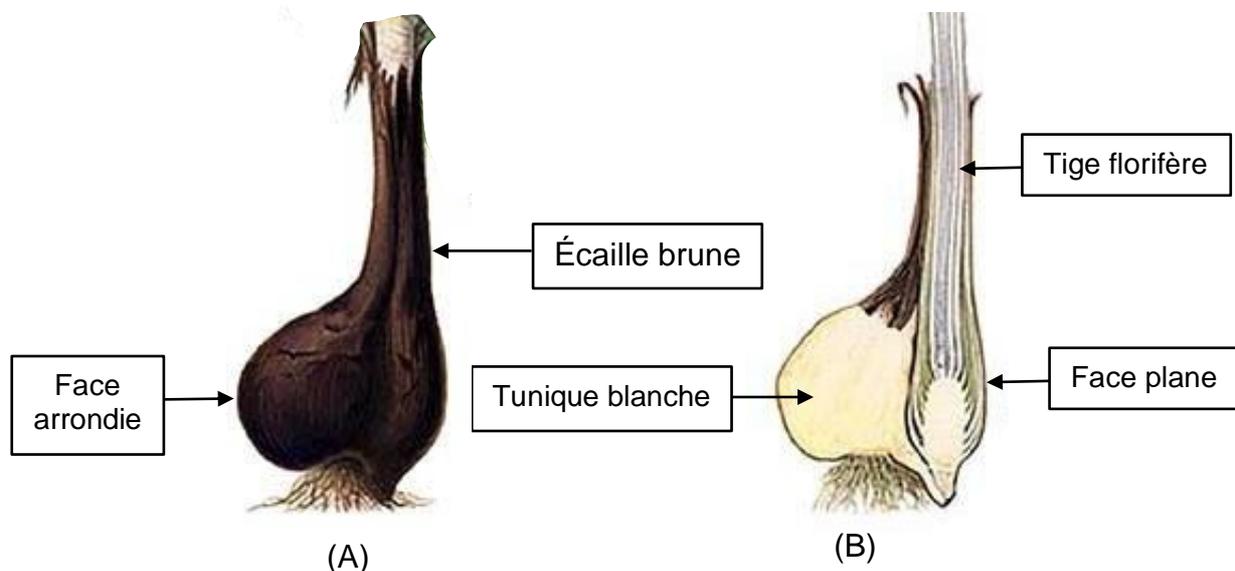


Figure 20 : Bulbe de colchique d'automne (A), en coupe longitudinale (B) (43)

### III.2.1.2 Confusion avec l'oignon

Le bulbe du Colchique d'automne peut faire l'objet de confusion avec celui de l'oignon qui lui est comestible. Il est également appelé *Allium cepa* et appartient à la famille des Amaryllidacée.

Pour différencier le bulbe d'oignon de celui du colchique d'automne, il faut notamment prêter attention à l'odeur caractéristique de l'oignon comparée à une odeur plutôt désagréable de celui du colchique. On notera également que le bulbe d'oignon est plus gros que celui du colchique.

### III.2.2 Fleur

#### III.2.2.1 Description

La fleur de Colchique que l'on voit apparaître à l'automne est de couleur rose lilas. Elle peut mesurer de 5 à 15 cm de hauteur.

Cette fleur est composée de 6 tépales à base soudée. On parle ici de tépales puisque les sépales et les pétales ne sont pas clairement différenciés. Les 6 tépales forment un périanthe en forme d'entonnoir (Figure 21).

On compte également 6 étamines et 3 stigmates courbés en forme de crochet.

→ La fleur contient 0,15 à 0,85 % de colchicine.

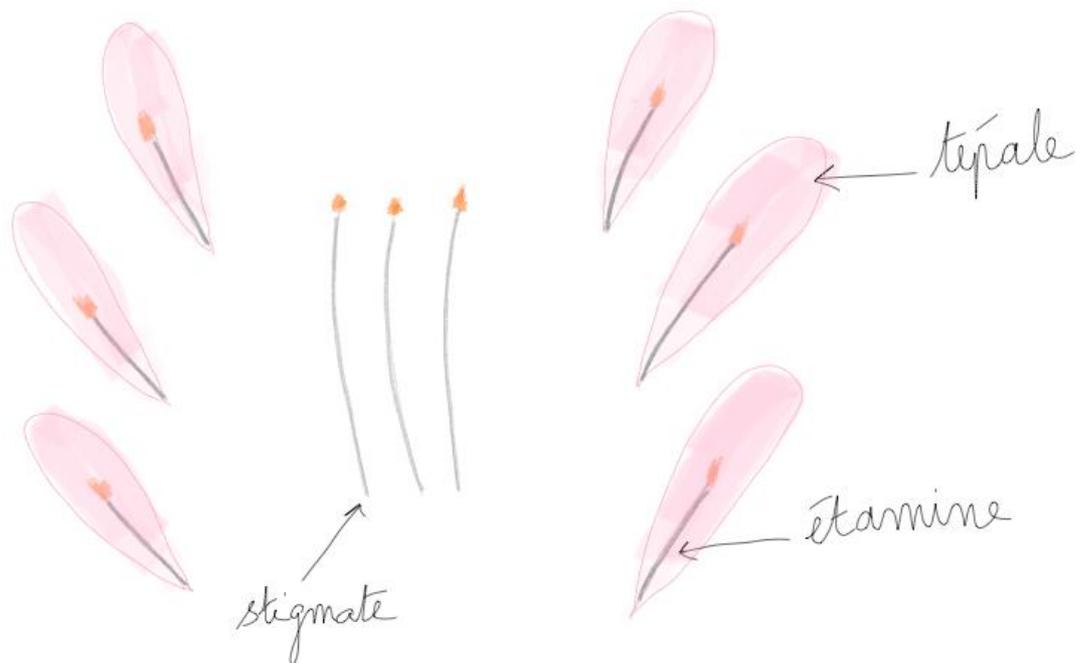


Figure 21 : Dessin des pièces florales du colchique d'automne (39)

### III.2.2.2 Confusion avec le safran

Le colchique d'automne est parfois nommé « safran des près » en référence à leur similitude morphologique.

En effet, le colchique peut être source de confusion avec notamment le *Crocus sativus* (Figure 22) et le *Crocus nudiflorus* (Figure 23), tous deux appartenant à la famille des Iridaceae. (44)



Figure 22: *Crocus sativus* (31)



Figure 23: *Crocus nudiflorus* (31)

Similitudes	Critères de reconnaissance	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- 6 tépales de couleur violette</li> <li>- Fleurs apparaissent en automne</li> </ul>	<i>Safran</i> : <ul style="list-style-type: none"> <li>- 3 stigmates rouge</li> <li>- 3 étamines</li> </ul>	<i>Colchique</i> : <ul style="list-style-type: none"> <li>- 3 stigmates blancs</li> <li>- 6 étamines</li> </ul>

Tableau 2 : Critères de différenciation du safran et du colchique

### III.2.3 Feuilles

#### III.2.3.1 Description

Les feuilles de colchique apparaissent au printemps et peuvent atteindre 20 à 40 cm de hauteur. Elles sont de forme oblongue, c'est-à-dire qu'elles sont plus hautes que large, et se terminent en pointe.

Les feuilles de colchique sont dépourvues de pétiole mais contiennent une gaine foliaire blanche.

→ Les feuilles du colchique d'automne peuvent contenir de 0,02 à 1,42% de colchicine.

#### III.2.3.2 Confusion avec l'ail des ours (22)

Les feuilles de colchique peuvent être à l'origine d'intoxication alimentaire par confusion avec les feuilles de l'ail des ours que l'on retrouve également dans les prés au printemps.

L'ail des ours (Figure 24) de son nom latin *Allium ursinum* L, appartient à la famille des Amaryllidaceae. Il est notamment utilisé en cuisine comme condiment.



Figure 24 : Ail des ours (22)

Contrairement au colchique, l'ail des ours possède une odeur caractéristique d'ail qui est encore plus prononcée lorsque l'on frotte les feuilles. Les feuilles de l'ail des ours apparaissent en même temps que les fleurs qui sont de couleur blanche et comporte 6 pétales en forme d'étoile. De plus, chaque feuille est portée par une tige (Figure 25).



Figure 25 : Feuille d'ail des ours (gauche) et de colchique d'automne (droite) (45)

### III.2.3.3 Confusion avec le poireau sauvage (46) (47)

Le poireau sauvage ou *Allium polyanthum* (Figure 26) appartient comme l'ail des ours, à la famille des Amaryllidaceae.



Figure 26 : Poireau sauvage (32)

Il est utilisé en tarte, en soupe ou en vinaigrette au même titre que les poireaux cultivés. La récolte du poireau sauvage a lieu au printemps, en même temps que l'apparition des feuilles de colchique ce qui accroît le risque de confusion.

Le poireau sauvage ressemble fortement au poireau cultivé en étant un peu plus fin. Ses feuilles de couleur verte légèrement bleuté possèdent une rainure centrale. Elles sont alternes, très allongées et planes. De plus elles poussent de façon engainée sur la tige.

- **Exemple d'intoxication collective au colchique (48)**

Un couple originaire du Sud de la France, dans les Alpes de Haute Provence a été hospitalisé après avoir consommé une omelette au colchique confondu avec le poireau sauvage lors de la cueillette. L'homme de 60 ans a des antécédents d'infarctus du myocarde traité par simvastatine et Kardégic®. Son épouse a subi une thyroïdectomie et est aujourd'hui traitée par Lévothyrox®.

Dans les trois heures suivant le repas qui leur avait semblé plus acide que d'habitude, le couple se plaint de fortes diarrhées et de vomissements associées à des douleurs abdominales. Ils décident de se rendre aux urgences le lendemain où une intoxication au colchique est évoquée aux vues du contexte et du bilan biologique qui montre une souffrance hépatique, une thrombopénie et une leucopénie. Face aux risques hémorragique et infectieux importants, le couple est admis en réanimation au 4<sup>ème</sup> jour. Le bilan biologique des patients s'est amélioré à partir du 7<sup>ème</sup> jour leurs permettant un retour à domicile à J11.

Le couple a également montré une alopecie près de 3 semaines après le repas ainsi qu'une asthénie persistante pendant 5 semaines.

Cet exemple de confusion alimentaire montre qu'il est essentiel de bien connaître les caractéristiques botaniques de la plante pour s'assurer de son identification avant de la consommer.

### *III.2.4 Fruit (39)*

#### *III.2.4.1 Description*

Les fruits (Figure 27) apparaissent en même temps que les feuilles pour terminer leur maturité au début de l'été.

Ils forment une capsule ovoïde qui est entourée par les feuilles, de la taille d'une noix comportant 3 loges, chacune remplies de 60 à 80 graines.

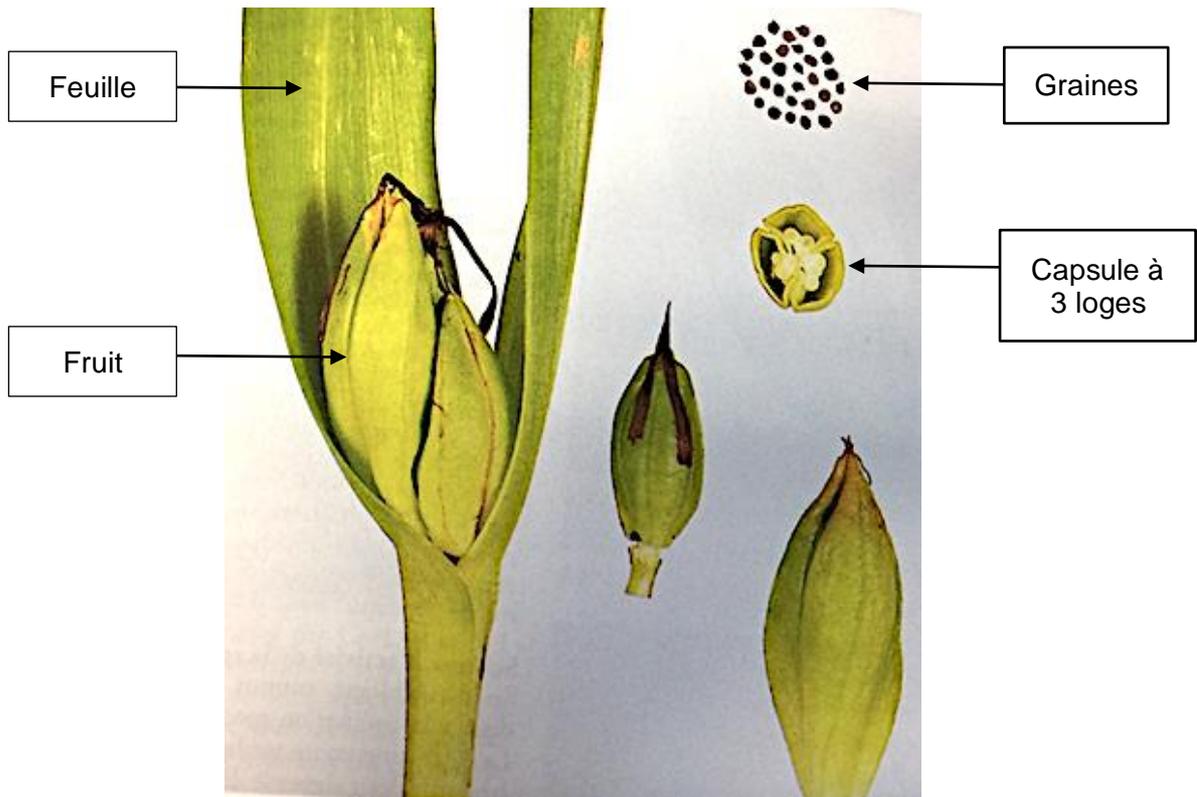


Figure 27 : Colchique d'automne (11)

### III.2.5 Graine (39)

#### III.2.5.1 Description

Les graines (Figure 27) de colchique, que l'on retrouve à l'intérieur des loges de la capsule du fruit, sont de forme globuleuse. Elles sont de couleur brune à rougeâtre entourées d'un arille charnu et mesurent entre 2 et 3 millimètres.

→ Les graines de colchique contiennent de 0,3 à 1,2% d'alcaloïdes. La colchicine est l'alcaloïde majoritaire. En effet elles peuvent contenir de 0,14 à 1,2 % de colchicine.

### III.3 Quelques règles pour éviter les confusions

L'intoxication au colchique par suite d'une confusion botanique reste plutôt rare mais peut-être potentiellement grave. La sensibilisation du grand public à la flore locale est essentielle pour limiter les risques de confusion.

L'ANSES et les centres antipoison ont publié en 2020 un aide-mémoire (49) préconisant :

- De ne pas consommer la plante ramassée en cas de doute sur son identification.
- De cesser immédiatement de manger si la plante a un goût inhabituel ou désagréable.
- De ne pas cueillir par brassées, pour éviter cueillir plusieurs espèces et de mélanger des espèces toxiques avec des espèces comestibles.
- De photographier sa cueillette pour en faciliter l'identification en cas d'intoxication.

Cette petite fleur violette, désormais bien connue des botanistes, continue de tromper les amateurs qui l'utilisent à tort en cuisine. Mais c'est en revanche en thérapeutique qu'elle trouve toute son utilité.

## IV Utilisations thérapeutiques

En France, la colchicine est commercialisée sous forme de comprimés dans deux spécialités pharmaceutiques. Elle est disponible seule dans la spécialité *Colchicine opocalcium®* et en association avec la poudre d'opium et le tiémonium sulfate dans la spécialité *Colchimax®* (50).

La colchicine possède une autorisation de mise sur le marché pour le traitement (51) :

- De la chondrocalcinose et rhumatisme à hydroxyapatite
- Des formes aiguës et récidivantes de la goutte
- De la maladie périodique
- De la péricardite aiguë
- De la maladie de Behçet

Nous nous intéresserons plus particulièrement à ces quatre dernières pathologies.

La chondrocalcinose et le rhumatisme à hydroxyapatite sont des arthropathies microcristallines dues au dépôt de cristaux calciques au niveaux des tissus articulaires pour l'un et des structures périarticulaires pour l'autre(52). Elles ne seront pas abordées ici, car elles sont moins fréquemment rencontrées à l'officine.

### IV.1 La maladie de Behçet

#### IV.1.1 Épidémiologie (53) (54)

La maladie de Behçet a été décrite pour la première fois au début des années 30 par Hulûsi Behçet, un dermatologue turc. Il a qualifié cette pathologie comme étant une vascularite systémique, c'est-à-dire touchant aussi bien les veines que les artères et qui évolue par poussées.

La maladie de Behçet a longtemps été limitée au bassin méditerranéen, en passant par le Moyen Orient, le Japon et la Turquie. Ce qui lui vaudra le nom de « maladie de la route de la soie ».

Aujourd'hui, la maladie de Behçet, ne se limite plus uniquement à ces régions du monde, même s'il existe toujours un gradient Nord-Sud avec une prévalence supérieure dans les pays du Sud (Figure 28).

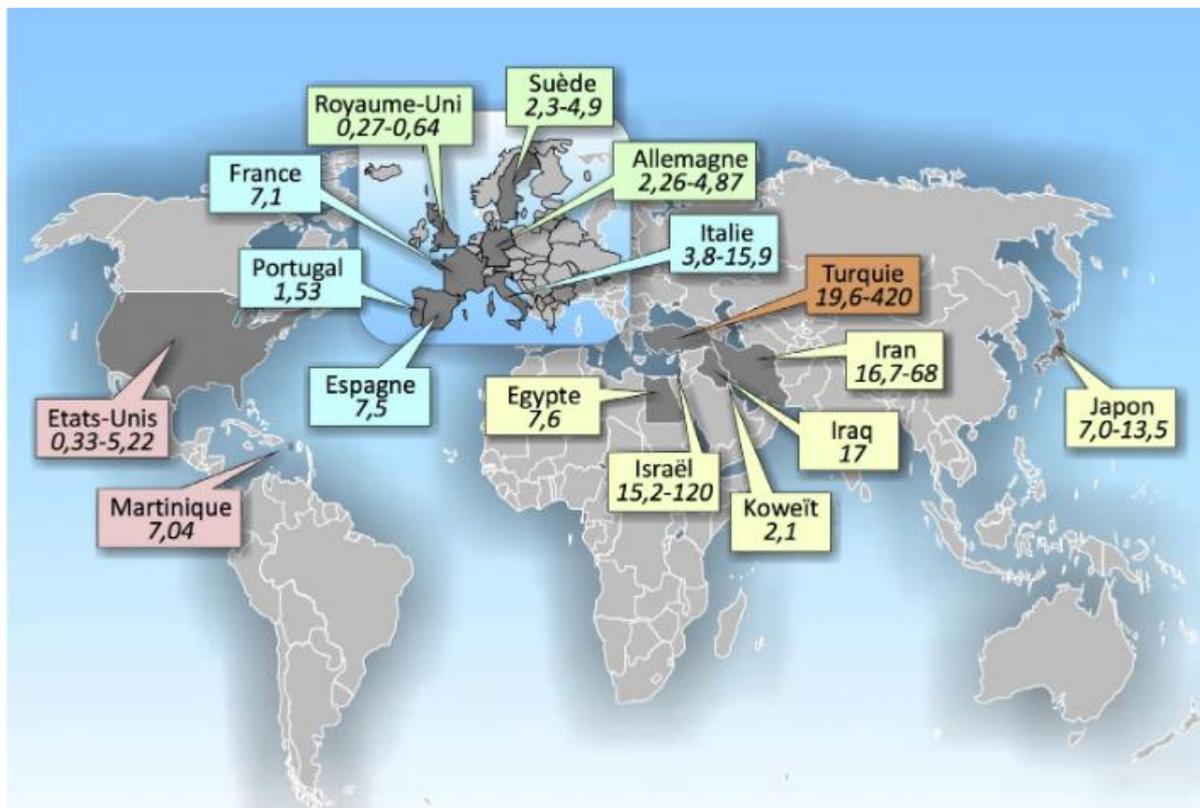


Figure 28: Taux de prévalence de la maladie de Behçet dans le monde pour 100 000 habitants (58)

En effet, une étude menée en 2003, dans la population du département de Seine-Saint-Denis, a montré que la prévalence de la maladie de Behçet était 34,6 fois plus élevée chez les personnes Nord-Africaines et 17,5 fois chez les Asiatiques comparativement à la population d'origine française. (55)

La maladie se déclare le plus souvent entre 15 et 45 ans. Elle touche aussi bien les hommes que les femmes avec un sexe ration proche de 1. Néanmoins, les hommes présentent généralement des formes plus graves que les femmes.

#### IV.1.2 Causes (56)

Aujourd'hui encore, les causes exactes de la maladie de Behçet ne sont pas précisément connues.

Le caractère inflammatoire de cette pathologie laisse certains chercheurs penser qu'elle pourrait être déclenchée des suites d'une infection. Notamment, en donnant lieu à une réponse immunitaire anormale favorisant ainsi la production d'anticorps dirigés contre les différents organes et tissus de l'hôte.

La bactérie *Streptococcus sanguinis* ainsi que l'Herpes Simplex Virus (HSV) semblent particulièrement mis en cause.

Outre ces facteurs environnementaux, des facteurs de susceptibilité génétique ont été mis en évidence. En effet, chez les sujets possédant un HLA-B51, le risque de développer la maladie de Behçet est 5 à 6 fois supérieur à celui de la population

générale. L'allèle le plus incriminé chez les porteurs du HLA-B51 développant la maladie de Behçet est l'HLA-B5101 comme le montre les résultats (Figure 29) d'une étude réalisée en 2002 en population grecque (57). En effet, cet allèle est retrouvé chez 58,6% des patients.

HLA-B*51 allele frequencies in Greek patients with Behçet's disease				
HLA	Controls (N=41)	Patients (N=58)	Pc-value	R.R.
HLA-B51	9 (22.0%)	44 (75.9%)	0.0000029	11.2
HLA-B*5101	9 (22.0%)	34 (58.6%)	0.0075	5.0
HLA-B*5102	0 (0%)	0 (0%)		
HLA-B*5103	0 (0%)	0 (0%)		
HLA-B*5104	0 (0%)	0 (0%)		
HLA-B*5105	0 (0%)	0 (0%)		
HLA-B*5106	0 (0%)	0 (0%)		
HLA-B*5107	0 (0%)	0 (0%)		
HLA-B*5108	0 (0%)	13 (22.4%)	0.030	24.6
HLA-B*5109	0 (0%)	0 (0%)		
HLA-B*5110	0 (0%)	0 (0%)		
B*5121				

Figure 29 : Fréquence des allèles du HLA-B51 chez des patients grecques atteints de la maladie de Behçet (57)

Le HLA-B51 n'est pour le moment ni considéré comme un facteur diagnostique ni comme un facteur pronostic.

D'autres études s'intéressent également aux gènes IL-23R et IL-12RB2 qui pourraient aussi être des gènes de susceptibilité.

Ainsi, l'hypothèse aujourd'hui retenue quant à l'étiologie de la maladie de Behçet (Figure 30), repose sur l'association d'une prédisposition génétique liée au HLA-B51 et à la présence d'antigènes viraux et bactériens. Ces 2 facteurs vont favoriser le déclenchement d'une réponse lymphocytaire de type Th1 activant les polynucléaires neutrophiles à l'origine de lésions tissulaires. Mais aussi les cellules endothéliales, surexprimant la molécule d'adhésion intercellulaire (ICAM) permettant le recrutement de nouveaux neutrophiles et de l'oxyde nitrique favorisant leur activation.

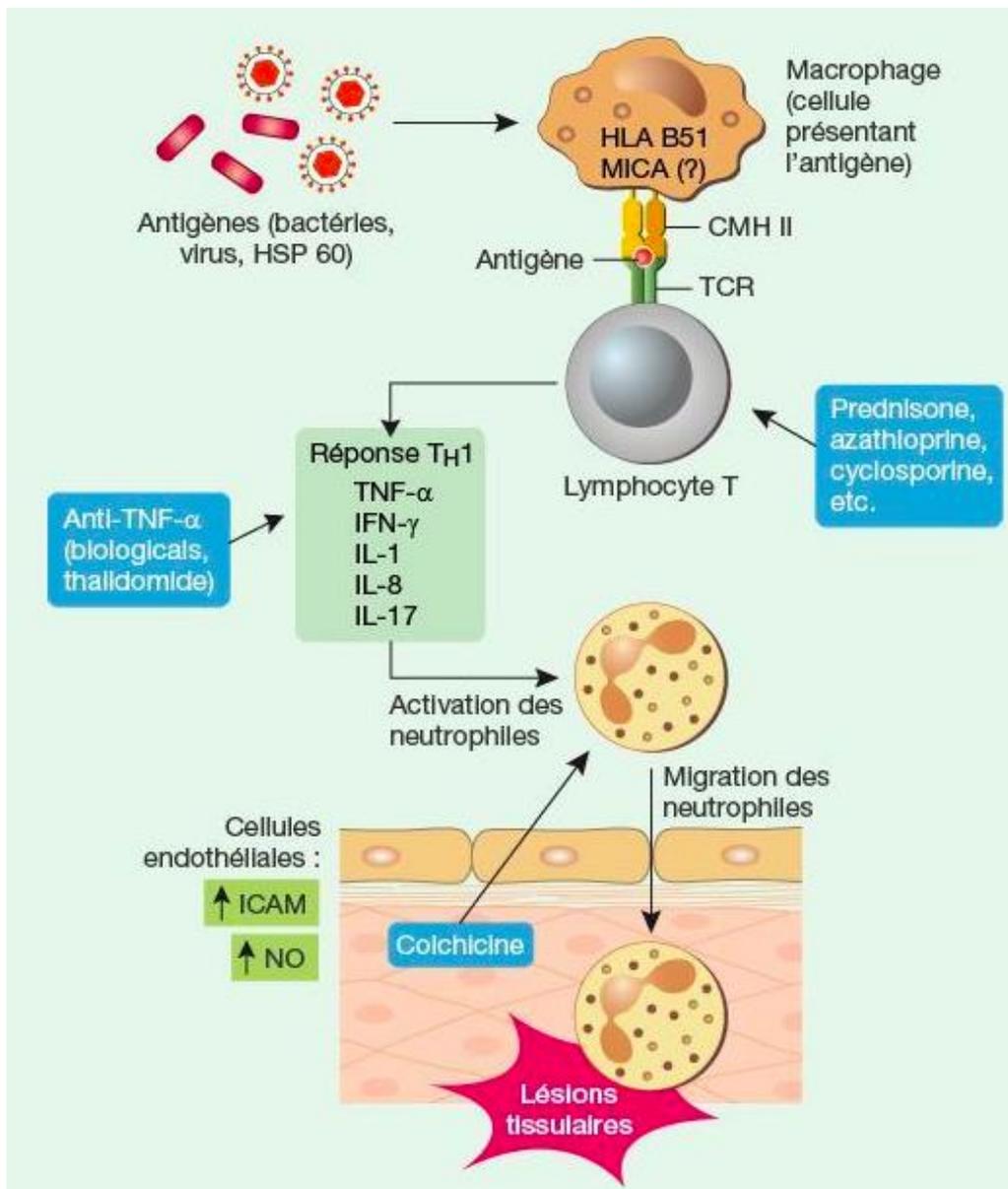


Figure 30 : Pathogénèse de la maladie de Behçet (58)

#### IV.1.3 Symptômes (59) (60) (61)

La maladie de Behçet est caractérisée par un polymorphisme clinique important (Figure 31).

Le signe clinique majeur reste tout de même l'**atteinte des muqueuses** avec la présence d'aphtes au niveau de la muqueuse buccale et parfois génitale. Les aphtes buccaux, sont pour 2/3 des patients le premier symptôme de la maladie.

La maladie de Behçet se manifeste également par :

- Une **atteinte oculaire** telle qu'une uvéite antérieure ou postérieure ou encore une vascularite rétinienne. L'atteinte oculaire survient dans près de 50% des cas. Elle peut conduire à la cécité si elle n'est pas prise en charge.

- Une **atteinte cutanée** qui se manifeste par des lésions de type pseudo-folliculite ou érythème noueux mais aussi par une hyperréactivité cutanée.
- Une **atteinte articulaire** avec des arthralgies et des arthrites touchant principalement les grosses articulations sans déformation.
- Une **atteinte vasculaire** avec un risque de thromboses veineuses et artérielles.
- Une **atteinte neurologique**, qualifiée de neuro-Behçet lorsqu'elle se manifeste par une méningite aseptique, une atteinte du parenchyme cérébral ou une thrombose veineuse cérébrale.
- Une **atteinte digestive**, plus rare, caractérisée par la présence d'ulcères.

## Symptoms of Behçet's

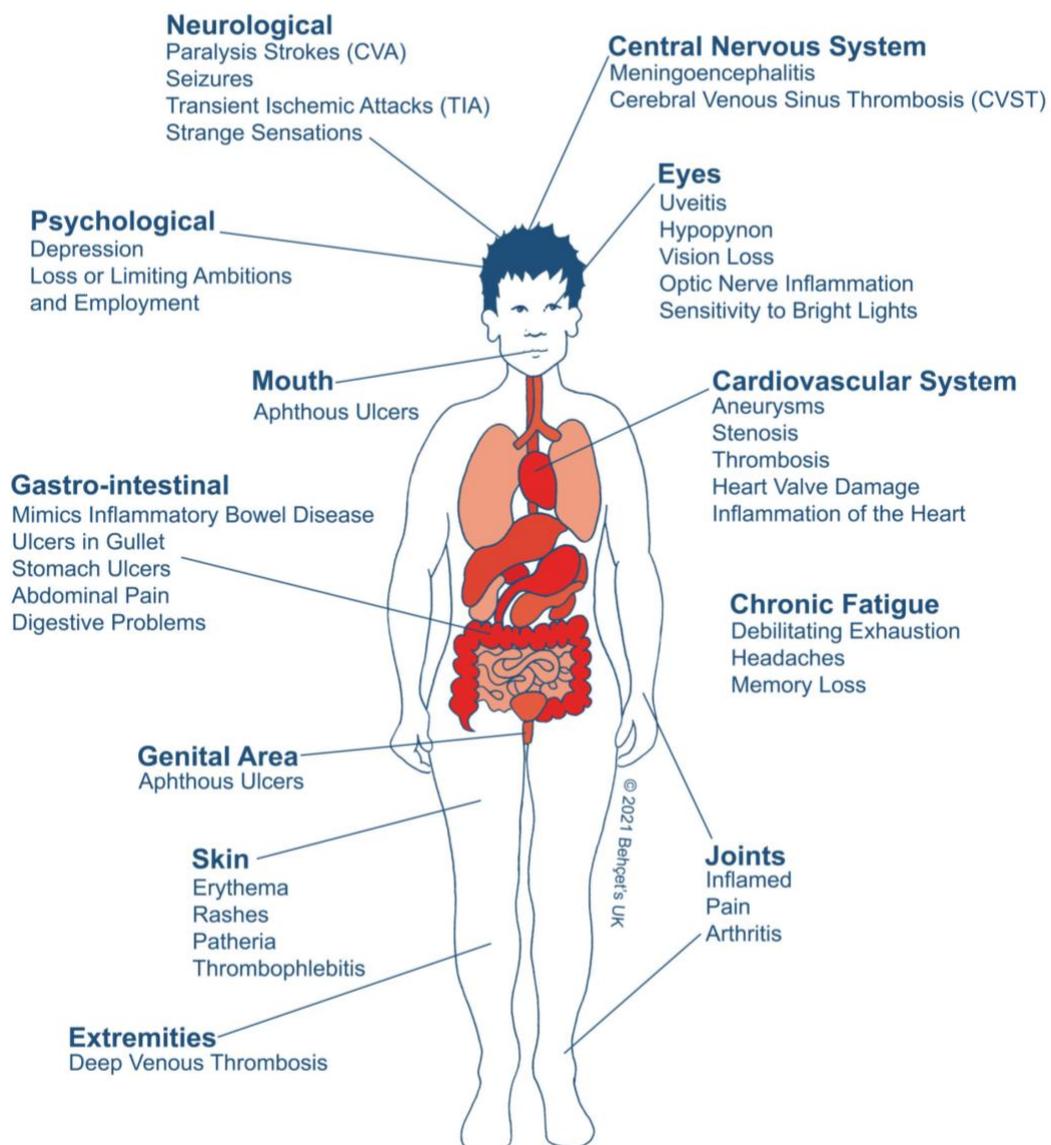


Figure 31 : Les différents signes cliniques de la maladie de Behçet (62)

#### IV.1.4 Physiopathologie (56)

La maladie de Behçet est une maladie chronique systémique inflammatoire qui reste encore aujourd'hui mal connue. Elle est souvent située à la limite entre un syndrome auto-immunitaire et auto-inflammatoire.

- **Syndrome auto-immunitaire ?**

Chez les patients atteints de la maladie de Behçet on retrouve un déséquilibre de l'homéostasie lymphocytaire. En effet, il y a une augmentation des lymphocytes T Th1 et Th17 avec une diminution des lymphocytes T régulateurs.

Une étude publiée en 2011, a montré que les interleukines 21 et 17 jouaient un rôle important dans la maladie de Behçet. L'interleukine 21 favorise une réponse à lymphocytes Th 17 et supprime la production des lymphocytes T régulateurs (56).

- **Syndrome auto-inflammatoire ?**

La maladie de Behçet pourrait être déclenchée par un agent infectieux bactérien ou viral.

Face à cette infection, l'organisme met en place une réponse inflammatoire médiée par des LcT dirigés contre les protéines de choc thermique (HSP) de l'agent infectieux.

Ceci pourrait conduire à une réaction anormale du système immunitaire, responsable d'une prolifération de lymphocytes T dirigés cette fois contre les HSP humaines. Les LcT anti HSP humaines génèrent ainsi une vascularite systémique retrouvée dans la maladie de Behçet.

#### IV.1.5 Diagnostic

Le diagnostic de la maladie se fait généralement entre 15 et 45 ans. L'âge moyen de diagnostic est de 30 ans.

Le diagnostic de la maladie de Behçet est essentiellement clinique. L'International Study Group for Behçet's disease (ICBD) a défini des critères cliniques associés à un score (Tableau 3). Ainsi, dès lors que le patient obtient un score supérieur ou égal 4 points le diagnostic de maladie de Behçet peut être posé.

<b>Signe clinique :</b>	<b>Points :</b>
Aphtes buccaux	2
Aphtes génitaux	2
Atteinte oculaire	1
Atteinte cutanée	1
Atteinte vasculaire	1
Atteinte neurologique	1
Test de pathergie positif	1

Tableau 3 : Critères cliniques de diagnostic de la maladie de Behçet selon le Study Group for Behçet's disease (63)

**Remarque :**

Le test de pathergie est facultatif selon l'ICBD. Néanmoins lorsqu'il est réalisé et qu'il s'avère positif, un point supplémentaire est attribué au score (63). Le test est considéré positif lorsqu'une papule apparaît 24 à 48h après la piqure de la face interne de l'avant-bras avec une aiguille de 21G (64).

Il faut néanmoins, dans certains cas rester prudent et ne pas exclure trop vite le diagnostic d'une maladie de Behçet chez un patient ne présentant pas un score suffisant mais présentant des signes évocateurs.

IV.1.6 Traitements

Il n'existe aujourd'hui aucun traitement curatif de la maladie. Le but de la prise en charge thérapeutique est de limiter les poussées, diminuer le risque de survenue de lésions oculaires et neurologiques irréversibles ainsi que de contrôler les lésions cutanéomuqueuses et articulaires.

La stratégie thérapeutique va notamment dépendre de la sévérité de la maladie et du type d'organes atteints (Figure 32).

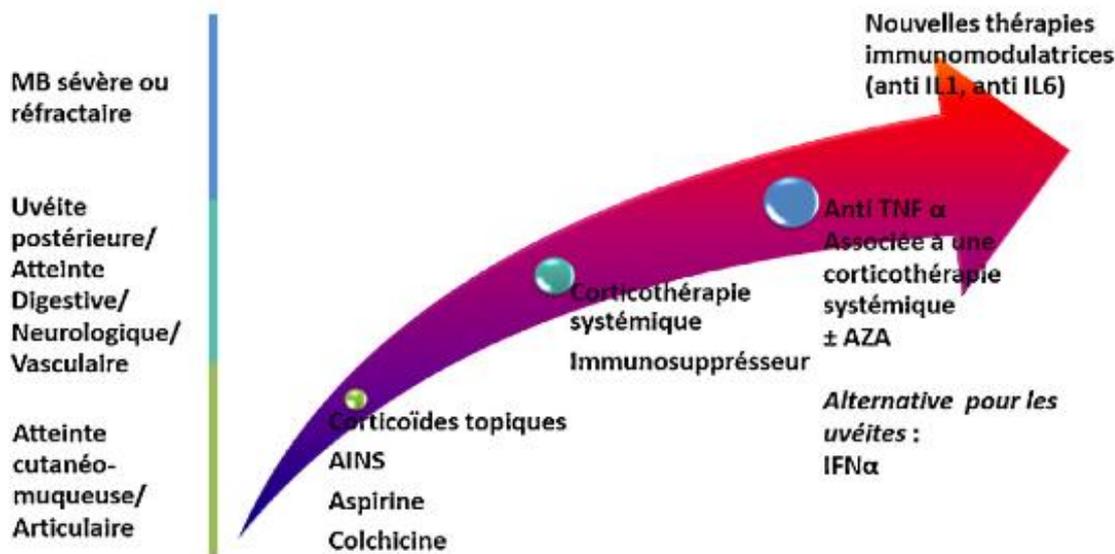


Figure 32 : Stratégie thérapeutique graduée de la maladie de Behçet (65)

Lors d'une atteinte cutanéomuqueuse ou encore articulaire, le traitement de première intention repose sur l'utilisation de la colchicine associée à des corticoïdes locaux.

Dans l'ensemble des autres atteintes, le recours à la corticothérapie systémique s'impose. Elle peut être complétée par l'utilisation d'immunosuppresseurs ou d'immunomodulateurs (Tableau 4).

<i>Atteintes :</i>	<i>1<sup>ère</sup> intention :</i>	<i>Autres alternatives :</i>
<b>Cutanéomuqueuses</b>	-Colchicine -Traitement symptomatiques des aphtes : <i>dermocorticoïdes, xylocaïne</i>	-Aprémilast -Anti TNF $\alpha$ -Azathioprine -Thalidomide -Ustékinumab
<b>Articulaires</b>	-Colchicine -Infiltrations de corticoïdes -AINS -Corticoïdes oraux de courte durée : <i>prednisone</i>	-Anti TNF $\alpha$ -Azathioprine -Méthotrexate
<b>Oculaires :</b>		
Uvéite postérieure :	-Corticothérapie systémique + -Azathioprine ou Cyclosporine <b>-sévère :</b> Anti TNF $\alpha$ ou INF $\alpha$	
Uvéite antérieure :	-Corticothérapie collyre : <i>dexaméthasone</i>	
<b>Neurologiques</b>	- Corticothérapie systémique <b>-sévère :</b> + cyclophosphamide ou anti TNF $\alpha$	- Azathioprine -Méthotrexate
<b>Digestives</b>	- Corticothérapie systémique + -5-ASA ou Azathioprine	-Anti TNF $\alpha$
<b>Vasculaires</b>	- Corticothérapie systémique + - Cyclophosphamide ou Infliximab + / - -Anticoagulation	-Si récurrence : Azathioprine ou autre anti TNF $\alpha$

Tableau 4 : Stratégie thérapeutique de la maladie de Behçet selon l'organe atteint (65) (54)

#### IV.1.6.1 Immunosuppresseurs (65)

Les immunosuppresseurs utilisés dans le traitement de la maladie de Behçet permettent de limiter les poussées mais aussi de faciliter le sevrage cortisonique. Généralement, ils sont utilisés dans un premier temps, en association avec les corticoïdes du fait de leur délai d'action.

	<b>Molécules</b>	<b>Mécanisme d'action</b>
<b><u>Immunosuppresseurs</u></b>	Cyclosporine A	Inhibiteur de la calcineurine
	Azathioprine	Analogue des bases de l'ADN
	Cyclophosphamide	Agent alkylant
	Méthotrexate	Inhibiteur dihydrofolate réductase
	Aprémilast	Inhibiteur de PDE - 4

Tableau 5 : Les immunosuppresseurs utilisés dans le traitement de la maladie de Behçet

#### IV.1.6.2 Immunomodulateurs (65)

Les immunomodulateurs ont également tout leur intérêt dans le traitement de la maladie de Behçet notamment en diminuant les cytokines pro-inflammatoires et en limitant la production de lymphocytes T.

<b>Immunomodulateurs</b>	<b>Molécules</b>	<b>Mécanisme d'action</b>
	INF $\alpha$	Activation des cellules NK
	Infliximab +++ Adalimumab Thalidomide	Anti-TNF $\alpha$
	Tocilizumab	Anti-IL6
	Gevokizumab	Anti-IL1
	Ustékinumab	Anti IL-12 et 23

Tableau 6 : Les immunomodulateurs utilisés dans le traitement de la maladie de Behçet

#### IV.1.7 Conseils au comptoir dans la prise en charge des aphtes buccaux

##### IV.1.7.1 Définition (66)

Les aphtes buccaux sont des ulcérations de la muqueuse buccale causées par une vascularite des petits vaisseaux de celle-ci conduisant à une nécrose.

Les aphtes peuvent être plus ou moins grands mais sont toujours caractérisés par des bords nets jaunâtres entourés d'un filament inflammatoire rouge (Figure 33). Ces ulcérations très douloureuses sont ubiquitaires. En effet, il est possible d'en retrouver aussi bien sur les gencives, que sur la langue ou encore sur le palais.

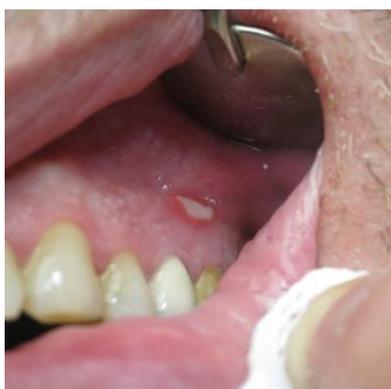


Figure 33 : Aphte gingival (66)

##### IV.1.7.2 Limites du conseil officinal (67)

Le pharmacien d'officine doit s'assurer que le patient présente bien un aphte mineur pouvant relever du conseil officinal.

Dans les situations suivantes, le pharmacien devra diriger son patient vers une consultation médicale :

- présence de 3 lésions ou plus (on parlera ici d'aphtes multiples ou milliaires)
- présence d'aphte géant
- en cas d'aphte buccal associé à des lésions génitales et/ou oculaires
- en cas de récurrence, c'est-à-dire plus d'un aphte tous les 3 mois
- si la cause est d'origine iatrogène. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, le nicorandil, le captopril, le méthotrexate et le tacrolimus peuvent engendrer des ulcérations buccales.

#### IV.1.7.3 Traitements (54)

Dans les formes bénignes, les aphtes vont guérir spontanément sans laisser de cicatrices. Néanmoins, à l'officine, il est possible de proposer au patient un traitement symptomatique dans le but de diminuer la douleur et de favoriser la cicatrisation.

Le pharmacien peut conseiller un **bain de bouche** antiseptique à base de chlorhexidine que l'on retrouve dans les spécialités : Paroex<sup>®</sup>, Prexidine<sup>®</sup> et Eludril<sup>®</sup>. Il peut également proposer de réaliser un bain de bouche avec un sachet d'Aspegic<sup>®</sup> dilué dans de l'eau pour son effet anti-inflammatoire.

L'utilisation d'un **gel gingival** peut également être proposé par le pharmacien (Tableau 7). Il existe des spécialités réservées à l'enfant qui ne contiennent pas d'alcool, permettant d'éviter que l'application soit douloureuse.

<i>Noms commerciaux</i>	<i>Principes actifs</i>	<i>Propriétés</i>	<i>Commentaires</i>
<b>Pansoral<sup>®</sup></b>	Salicylate de choline/ chlorure de cétalkonium	Antalgique / antiseptique	A partir de 6 ans
<b>Aftagel<sup>®</sup></b>	Sulfate de zinc / lidocaïne	Antalgique / antiseptique	Réservé à l'adulte
<b>Pyralvex<sup>®</sup></b>	Racine de rhubarbe / acide salicylique	Anti-inflammatoire / antiseptique	A partir de 6 ans
<b>Bloxaphte<sup>®</sup></b>	Acide hyaluronique	Anti-inflammatoire / cicatrisant	Bloxaphte junior <sup>®</sup> réservé à l'enfant de plus de 30 mois
<b>Borostyrol<sup>®</sup></b>	Acide hyaluronique	Anti-inflammatoire / cicatrisant	A partir de 7 ans
<b>Hyalugel<sup>®</sup></b>	Acide hyaluronique	Anti-inflammatoire / cicatrisant	Hyalugel Ado <sup>®</sup> à partir de 30 mois
<b>Urgo aphte filmogène<sup>®</sup></b>	Dérivé cellulosique, Acides carboxyliques, Acide minérale	Cicatrisant / isolant / antalgique	A partir de 6 ans
<b>Apht Avéa<sup>®</sup></b>	Acide hyaluronique, aloé vera	Cicatrisant / antalgique	Adultes et enfants

Tableau 7 : Gels gingivaux utilisés dans le traitement des aphtes (54)

Enfin, l'utilisation de **pastilles** à sucer antibactériennes et cicatrisantes telles que Lysopaine®, Lyso-6® et Hexalyse® ou anesthésiantes comme Strepsil lidocaïne® reste également possible.

Le recours à l'homéopathie est une alternative intéressante notamment chez le jeune enfant. La souche Borax en dilution 5CH peut être utilisée à raison de 3 granules toutes les 2 heures.

On retrouve aussi, le Borax 5CH sous forme de comprimé à sucer associé au Kalium bichromicum 5 CH et au Sulfuricum acidum 5 CH dans la spécialité Homéoaflyl® réservé à l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.

L'huile essentielle d'arbre à thé grâce à ses propriétés antibactériennes et anti-inflammatoires peut être utilisée en application locale directement sur l'aphte à l'aide d'un coton-tige 3 fois par jour.

#### *IV.2 Autres indications thérapeutiques*

Mise à part la maladie de Behçet, les spécialités à base de colchicine sont également indiquées dans le traitement d'autres pathologies. Telles que la maladie périodique, la péricardite mais surtout la crise de goutte qui reste la principale indication de la colchicine.

##### *IV.2.1 La crise de goutte (68) (69) (70)*

###### *IV.2.1.1 Définition (69)*

La crise de goutte est le rhumatisme inflammatoire le plus fréquent des pays occidentaux. Il touche d'avantage les hommes, même si la prévalence augmente avec l'âge quel que soit le sexe. Certaines pathologies comme l'insuffisance rénale chronique, l'hypertension artérielle ou l'obésité représentent des facteurs de risque.

La crise de goutte se manifeste par de fortes douleurs pulsatiles qui débutent le plus souvent au niveau de l'articulation du gros orteil. Elle peut également toucher la cheville ou le genou.

Il est important de toujours traiter une crise pour éviter le passage à la chronicité, associée à la formation de dépôts sous-cutané d'urate également appelé tophus et d'arthropathies.

###### *IV.2.1.2 Physiopathologie*

Une crise de goutte est déclenchée par un dépôt d'urates qui cristallisent au niveau des articulations. L'accumulation d'acide urique engendre une réaction inflammatoire locale médiée par les cellules de l'immunité innée telles que les monocytes, les macrophages et les polynucléaires neutrophiles. Ces cellules vont phagocyter les cristaux.

La réaction inflammatoire est également due à l'activation de l'inflammasome à l'origine de la production d'interleukine 1 $\beta$  pro-inflammatoire.

L'acide urique est le produit issu de la dégradation par le foie des bases puriques qui est naturellement éliminé par voie digestive et rénale (Figure 34).

Les bases puriques proviennent à hauteur de 70% de la synthèse endogène, 20% sont issue de l'alimentation et les 10% restant correspondent au catabolisme des acides nucléiques cellulaires. (71)

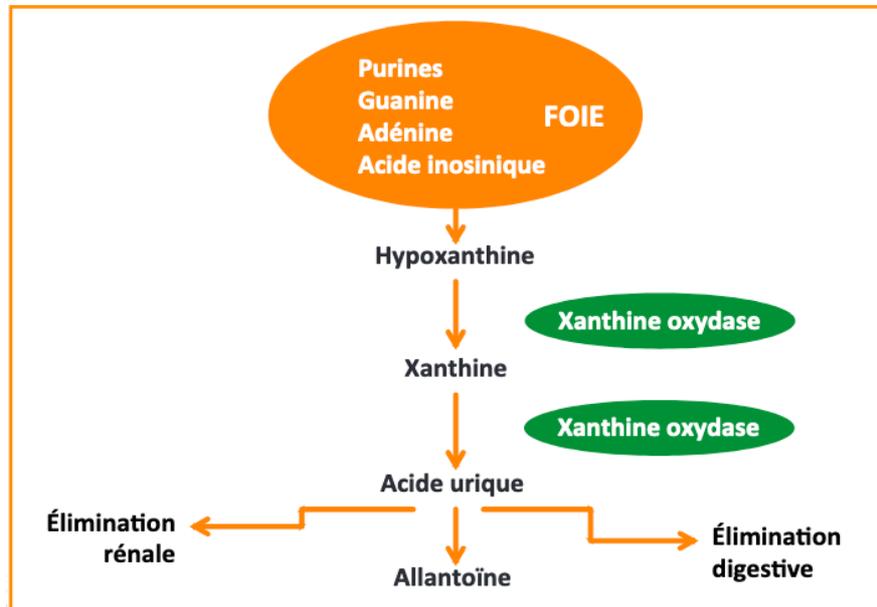


Figure 34 : Métabolisme de l'acide urique (72)

La prise en charge de la goutte, va donc reposer dans un premier temps sur la limitation des apports en purines grâce à la mise en place de règles hygiéno-diététiques.

#### IV.2.1.3 Règles hygiéno-diététiques (73).

Avant même l'utilisation de traitements médicamenteux, le premier traitement de la goutte passe par la mise en place de **règles hygiéno-diététiques**.

Telles que :

- Une bonne hydratation, boire 2 litres d'eau par jour favorise l'élimination urinaire de l'acide urique. L'alcalinisation des urines est facilitée par la consommation d'eau de Vichy®.

- Favoriser la pratique d'une activité physique régulière (sauf en période de crise)

- Diminution pondérale conseillée

- Limiter la consommation d'aliments riche en purine :

- Éviter certains légumes comme le chou-fleur, les épinards, les lentilles, les champignons ou les asperges

- Diminuer les poissons gras, les coquillages, les abats, la charcuterie, le gibier

- Diminuer l'alcool, de sodas et de bière sans alcool.

#### *IV.2.1.4 Traitements médicamenteux (77)*

Le traitement de crise, vise notamment à diminuer la douleur et à limiter l'inflammation au niveau de l'articulation. Ils doivent être mis en place le plus rapidement possible après le début de la crise.

La **colchicine** fait partie des traitements de crise de première intention, suivant un schéma posologique particulier (Tableau 1). Elle va notamment inhiber la phagocytose des cristaux d'urates ainsi que diminuer la formation de ces derniers en abaissant le pH et la production d'acide lactique.

Les **anti-inflammatoires non stéroïdiens** peuvent également être utilisés en première intention, seuls ou en association avec la colchicine. L'ibuprofène, le kétoprofène et le naproxène sont les AINS les plus couramment prescrits dans le traitement de la goutte, qui par inhibition des cyclo-oxygénases vont diminuer l'action des prostaglandines pro-inflammatoires.

Les **corticoïdes** tels que la prednisone ou la prednisolone sont généralement utilisés dans les formes graves fortement inflammatoires ou lorsque la colchicine et les AINS sont contre-indiqués. Pour exercer leur effet anti-inflammatoire, les corticoïdes se fixent sur les récepteurs aux glucocorticoïdes.

Le **Canakinumab** que l'on retrouve dans la spécialité Ilaris<sup>®</sup>, est un anticorps monoclonal humain utilisé dans le traitement de la crise de goutte. Notamment chez des patients présentant au moins 3 épisodes par an et pour lesquels l'utilisation des traitements de première intention ne se sont pas révélés efficaces. Le canakinumab va se lier avec une forte affinité à l'IL-1 $\beta$  humaine l'empêchant d'interagir avec son récepteur et donc d'exercer ses propriétés inflammatoires.

#### Remarque : (75)

À la suite d'une crise de goutte, un traitement prophylactique peut être mis en place. Il associe généralement pendant les 6 premiers mois, la colchicine à un inhibiteur de xanthine oxydase représenté par l'allopurinol et le fébuxostat. Il est en effet préconisé d'utiliser cette association pour palier à la majoration du risque d'accès gouteux en début de traitement.

#### IV.2.2 La péricardite aigue (76) (77) (78)

La péricardite aigue est décrite comme une inflammation des feuillets du péricarde. Elle se manifeste par des douleurs thoraciques irradiants vers les épaules, associées à un syndrome grippal avec la présence de fièvre, de fatigue et de courbatures.

Une péricardite peut être d'origine infectieuse, tant bactérienne que virale, ou encore fongique. Elle peut également être liée à une maladie auto-immunitaire ou à un cancer. Néanmoins, dans près de 80% des cas, la cause exacte reste inconnue, on parle alors de péricardite aigue idiopathique.

Le diagnostic, quant à lui, repose sur la combinaison de signes cliniques évocateurs associés à la présence d'anomalies sur l'électrocardiogramme et sur l'échocardiographie. Ce dernier examen met notamment en évidence un épanchement péricardique.

Le traitement de la maladie consiste en première intention à l'utilisation d'anti inflammatoires. Il est également possible d'utiliser la colchicine seule ou associée aux AINS pour lutter contre l'inflammation.

Une étude menée en Italie sur 240 patients (79) a montré que la prise en charge d'une péricardite aigue idiopathique par la colchicine permet d'améliorer le pronostic à court et long terme. En effet, comparativement aux patients ayant reçu un placebo, la population traitée par la colchicine présente un moindre taux de récurrence (Figure 35).

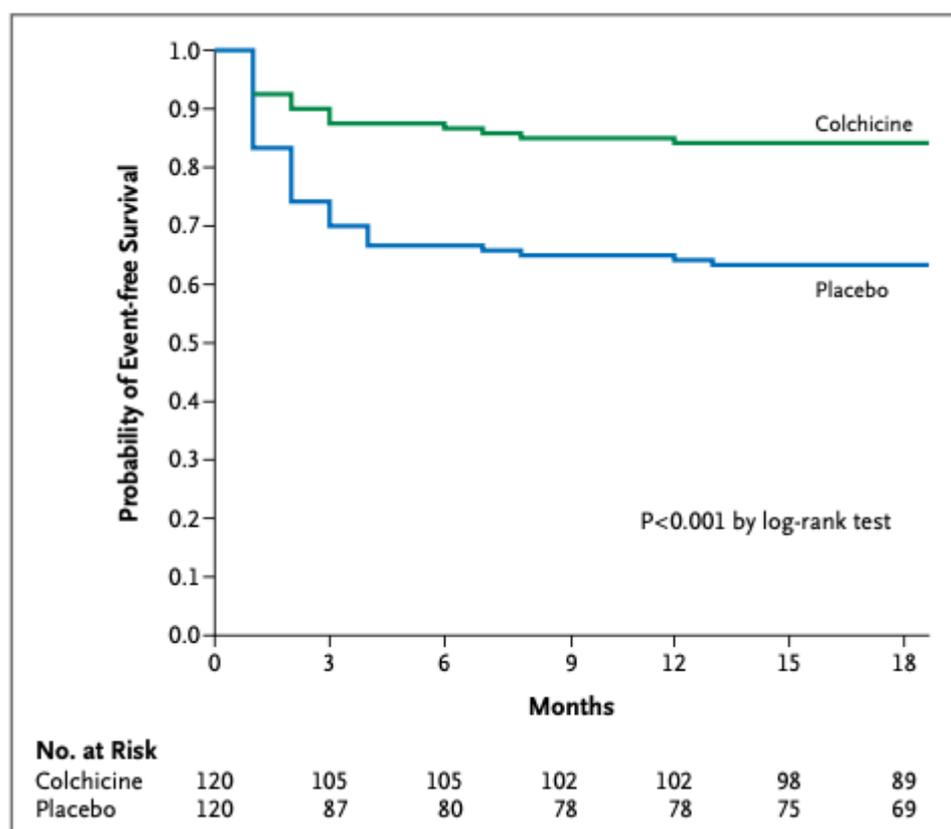


Figure 35 : Probabilité de survie sans événement des patients traités par colchicine et par placebo en fonction du temps (79)

### IV.2.3 La maladie périodique (80,81)

#### IV.2.3.1 Définition

La maladie périodique est également appelée fièvre méditerranéenne familiale. En effet, initialement la maladie se limitait au sud du bassin méditerranéen. Le terme « familiale » fait quant à lui référence au caractère héréditaire de cette pathologie.

La maladie périodique est une maladie auto-inflammatoire à transmission autosomique récessive. La mutation du gène MEFV (Mediterranean fever gene) porté par le chromosome 16 et codant pour une protéine de l'inflammation : la pyrine/marénostriane, est à l'origine de la maladie.

#### IV.2.3.2 Physiopathologie (82)

La mutation du gène MEFV est la cause principale de la maladie. Elle est à l'origine de la production excessive de cytokines pro-inflammatoires. Touchant notamment les monocytes et les polynucléaires neutrophiles qui vont sécréter de l'IL-1 $\beta$ , de l'IL-6, de l'IL-18 et du TNF $\alpha$  en excès responsables des manifestations inflammatoires.

#### IV.2.3.3 Symptômes

Les premiers signes de la maladie apparaissent généralement avant l'âge de 20 ans.

La fièvre méditerranéenne familiale se manifeste principalement par des épisodes fébriles plus ou moins fréquents de résolution spontanée qui durent de 1 à 4 jours. Les crises peuvent être déclenchées par différents facteurs tels que : le stress, une infection, une activité physique, le froid ou un repas riche en graisse.

La fièvre peut également être associée à :

- des douleurs à l'abdomen due à une inflammation péritonéale
- des douleurs articulaires de type arthralgie ou arthrite touchant principalement les grosses articulations
- des douleurs thoraciques (pleurésie, péricardite)
- une atteinte musculaire se traduisant par des myalgies
- une atteinte cutanée avec des érythèmes et érysipèles

La complication la plus redoutée à long terme est l'amylose notamment rénale.

#### IV.2.3.4 Diagnostic (83)

Le diagnostic de la maladie périodique repose essentiellement sur la clinique. Depuis 1997, ce sont les critères de Tel-Hashomer qui sont utilisés (Figure 36). Ainsi la présence de deux critères majeurs ou d'un majeur et de deux mineurs permet de poser le diagnostic de maladie périodique avec certitude.

## Critères de la maladie périodique de Tel-Hashomer.

---

Critères majeurs :	Critères mineurs :
fièvre avec sérite	épisodes fébriles récidivants
amylose AA (sans facteur de risque ou autre maladie inflammatoire chronique)	érythème érysipélateoïde
efficacité de la colchicine	antécédent familial de maladie périodique

---

Figure 36 : Critères de Tel-Hashomer (83)

Le test génétique possède une valeur prédictive positive de 70 à 80 %, c'est pourquoi il n'est pour le moment pas utilisé comme critère diagnostique.

### IV.2.3.5 Traitement (82)

Le **traitement de crise** de la maladie périodique est essentiellement symptomatique. Il repose sur l'utilisation d'antipyrétiques et d'antalgiques.

En première intention, le paracétamol en alternance avec un anti-inflammatoire non stéroïdien sera proposé. Le paracétamol-codéiné ou le paracétamol associé au tramadol ainsi que les morphiniques pourront être mis en place en cas de réponse insuffisante aux traitements précédents.

Le **traitement de fond** de première intention, repose sur la prise quotidienne de colchicine. La colchicine a longtemps été le seul traitement efficace, permettant de réduire voir de supprimer totalement les crises. Aujourd'hui en cas d'intolérance ou de contre-indication à la colchicine, 2 inhibiteurs d'interleukine : le canakinumab (Ilaris®) et l'anakinra (Kineret®) peuvent être utilisés.

Au travers de la maladie de Behçet, de la crise de goutte, de la péricardite aiguë et la fièvre méditerranéenne nous avons pu montrer que la colchicine reste souvent l'un des seuls traitements de première intention de ces maladies inflammatoires.

## V Conclusion

Le colchique, d'abord nommé « crocus », est utilisé depuis bien longtemps dans le traitement des pathologies rhumatismales. Alors que le principe actif du *Colchicum Autumnale* n'est pas encore connu, la mythologie grecque le présente déjà comme un poison.

Pelletier et Caventou découvriront en 1820 un alcaloïde dans les graines de colchique, nommé quelques années plus tard « colchicine ». La structure chimique de ce dernier ne prendra forme que dans la première partie du 20<sup>ème</sup> siècle.

La colchicine est aujourd'hui reconnue pour ses propriétés anti-inflammatoires, mais aussi pour sa toxicité. En effet, qu'il s'agisse d'un mésusage médicamenteux ou de confusion avec d'autres plantes alimentaires, la colchicine continue de faire partie des préoccupations des centres anti-poison.

Par ailleurs, le cycle floral du colchique a longtemps intrigué les botanistes. Aujourd'hui encore, cette fleur d'automne, est certainement la plus étudiée du genre *Colchicum*.

Elle doit notamment sa notoriété à son utilisation dans le traitement de la goutte avec la spécialité Colchimax®.

La colchicine est désormais plus largement utilisée dans le traitement de certaines pathologies inflammatoires, telle que la maladie de Behçet, caractérisée par des poussées d'aphtes très douloureuses, contrôlées en première intention par l'utilisation de colchicine.

Ainsi, ce principe actif vieux de plus d'une centaine d'années continu de faire parler de lui, notamment au travers de la pandémie de Covid 19. Puisqu'il a fait l'objet de recherches en tant que traitement curatif du coronavirus au travers des études RECOVERY, Grecco 19, Horby, COLCOVID (84) . A l'heure actuelle, les résultats émanant de ces études permettent à la Société française de pharmacologie et de thérapeutique de considérer la colchicine comme inefficace dans le traitement de la Covid 19 (85).

## Bibliographie

1. Schlienger JL. L'histoire des tourments de la podagre (goutte). Médecine Mal Métaboliques. 2014;8:5.
2. Gagnault J.C. Histoire de l'utilisation des plantes à colchicine. sept 1981;(84):13-23.
3. Jacques JM. Les « Alexipharmques » de Nicandre. Rev Études Anciennes [Internet]. 1955; 57(1):5-35.
4. Soussan AC. Une figure du passeur : le bélier à la toison d'or entre Grèce et Colchide, 2013 p. 21-37.
5. Géorgie, Azerbaïdjan, Crimée; Henri Liebaux - Carte de la Colchide(..) - 1729.
6. Fabre AJ. Le colchique, Deux millénaires d'actualité.Histoire des sciences médicales, 2005; tome 39 :143-153
7. Le Quotidien du Pharmacien.fr. Colchique dans les prés.puiblié le 14/02/2013
8. Dorvault François . L'Officine, ou Répertoire général de pharmacie pratique... par Dorvault,... 1844; 205-206
9. Goeffroy A.Cordell. The alkaloids, Chemistry and Biology. Academic Press; 1999. 385 p.
10. Pr DERRADJI-L.-cours -Alcaloïdes-à-noyau-tropolon.pdf
11. A. POUTARAUD ; N. CHAMPAY. Le colchique (Colchicum autumnale L.) : une plante médicinale à domestiquer (1995). Revue suisse d'agriculture Vol. 27, n° 2 01/04/1995:93-9.
12. Dr Ben Moussa MT. Cours de pharmacognosie 3ème année Département de pharmacie de Batna (Allergérie). Les tropolones « colchique ».
13. 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.
14. Dasgeb, B., Kornreich, D., McGuinn, K., Okon, L., Brownell, I. and Sackett, D.L. (2018), Colchicine: an ancient drug with novel applications. Br J Dermatol, 178: 350-356
15. Gros Lambert M, F Py B. NLRP3, un inflammasome sous contrôle. médecine/sciences .2018;34(1):47-53.
16. Verones V. Conception, synthèse et évaluations pharmacologiques de nouveaux perturbateurs du fuseau mitotique. Université du Droit et de la Santé - Lille II; 2011.
17. Boutefnouchet, Sabrina; Girard, Corine; Hennebelle, Thierry; Poupon, Erwan; Seguin, Elisabeth. Pharmacognosie. 2020. (Elsevier Masson SAS).

18. ANSM, Résumé des Caractéristiques du Produit Colchicone Opocalcium 1mg.2016
19. Niel E, Scherrmann JM. Actualité de la colchicine. Rev Rhum . 2006;73(12):1338-45.
20. Thériaque, Colchicine 1 mg comprimé. 2010
21. Le CRAT, Colchicine - Grossesse et Allaitement.
22. Confusion entre colchique et ail des ours : un cas d'intoxication mortelle signalé par les Centres antipoison | Anses.2023
23. Victoria Hammiche, Rachida Merad, Mohamed Azzouz. Plantes toxiques à usage médicinal du pourtour méditerranéen. Springer. 2013. (phytothérapie pratique).
24. Jean Bruneton. Plantes toxiques : végétaux dangereux pour l'Homme et les animaux. Lavoisier. Éditions médicales internationales; 2005. 632 p. (TEC & DOC; vol. 3ème édition).
25. Mégarbane B, Resière D, Goldgram-Tolédano D, Galliot R, Gueye P, Guérin JM, et al. Intoxication aiguë grave à la colchicine. Médecine Thérapeutique . 6 déc 1999;5(8):669-74.
26. Le Bellec ML, de La Gastine B, Mosquet B, Godde F, Bekolo RZ, Gloro R, et al. Risque d'intoxication à la colchicine chez les personnes âgées et moyens de prévention: à propos de quatre observations. Rev Médecine Interne. 2009;30(9):783-8.
27. 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.
28. Wolf A, Oliver M, Nau A, Boulliat C, Puidupin A, Peytel E, et al. À propos d'une intoxication létale à la colchicine. Ann Biol Clin (Paris). 1 sept 2009;67(5):581-5.
29. Descotes J. Immunothérapie spécifique des intoxications : passé, présent, avenir. Toxicol Anal Clin. 1 juin 2015;27(2):123.
30. ANSM. Colchicine opocalcium® 1 mg et Colchimax® : rappel des règles de bon usage pour limiter les risques de surdosages graves.2022
31. Information de sécurité - Intoxications graves à la colchicine - ANSM.
32. Gaston Bonnier. La grande flore en couleur. Belin. Vol. 2. 1990.
33. Frédéric Dupont; Jean-Louis Guignard. Botanique.2015.
34. Elizabeth Chosson / Nathalie Séguy / Annick Simon. Les Liliales. projet 2013-14 UNF3S / UNSPF. 2015
35. LAROUSSE, dictionnaire français, définition : cotylédon

36. AquaPortail, plantes à fleurs. Colchicum autumnale (Colchique d'automne).2013
37. Tela Botanica eFlore, Colchicum Automnale
38. Filis ante patrem : une vie à l'envers | Zoom Nature. 2017
39. Dietrich Frohne, Hans Jurgen Pfander, Robert Anton. Plantes à risques. Lavoisier. Éditions médicinales internationales; 2009. 512 p. (TEC & DOC; vol. 1ère édition).
40. Jung LS, Winter S, Eckstein RL, Kriechbaum M, Karrer G, Welk E, et al. Colchicum autumnale L. *Perspect Plant Ecol Evol Syst.* sept 2011;13(3):227-44.
41. Sciences du Vivant et Environnement / Biologie / Biologie végétale / Modèles Brendel | Université de Lille - Photo3D.
42. Colchique, Colchicum autumnale, Colchicacées | Projet 360. Université de Lille
43. Baillon, Henri-Ernest. Dictionnaire de botanique, Planche 11
44. Thomas R, Maillart M, Busti D. Le safran, un crocus qui vaut de l'or — Département de Biologie ENS Lyon. 2010
45. Gentizon B. Club Alpin Suisse CAS. Méfiez-vous de l'herbe à Médée! 2019
46. Wikipédia, *Allium polyanthum*. 2022
47. Lakko, Poireaux sauvages, ou poireaux de vigne, ou barraganes
48. Schmitt C, Simonoviez PY, Boulamery A, Torrents R, Simon N, de Haro L. Intoxication aux colchiques : à propos d'un cas collectif dans le Sud de la France. *Toxicol Anal Clin.* sept 2017;29(3):348-9.
49. ANSES. 2020-02\_aide\_memoire-plantes\_toxiques.pdf. 2020.
50. Substances Colchicine - VIDAL eVIDAL
51. HAS, Avis commission de transparence - 14530\_COLCHICINE\_OPOCALCIUM COLCHIMAX .2016
52. Rhumatologie:Arthropathie microcristalline — UNESS.
53. Wechsler B, Cacoub P, Saadoun D. La maladie de Behçet : actualités en 2014. *Rev Médecine Interne.* févr 2014;35(2):79-80.
54. Kone-Paut I, Barete S, Bodaghi B, Deiva K, Galeotti C, Gaudric J, et al. Protocole National de Diagnostic et de Soins sur la Maladie de Behçet. 2019;69.
55. Mahr A, Belarbi L, Wechsler B, Jeanneret D, Dhote R, Fain O, et al. Population-based prevalence study of Behçet's disease: Differences by ethnic origin

and low variation by age at immigration. *Arthritis Rheum.* 2008;58(12):3951-9.

56. Geri G, Terrier B, Rosenzweig M, Wechsler B, Touzot M, Seilhean D, et al. Critical role of IL-21 in modulating TH17 and regulatory T cells in Behçet disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 ;128(3):655-64.
57. Mizuki N, Ota M, Katsuyama Y, Yabuki K, Ando H, Shiina T, et al. Sequencing-based typing of HLA-B\*51 alleles and the significant association of HLA-B\*5101 and -B\*5108 with Behçet's disease in Greek patients. *Tissue Antigens.* 2002;59(2):118-21.
58. CHUV service angiologie. Maladie de Behçet.
59. PRINTO, Rhumatologie pédiatrique, Maladie-de-Behcet.pdf.2016
60. Amri R, Fraj A, Garbouj W, Tounsi H, Benammou B, Ben Ahmed I, et al. L'atteinte oculaire au cours de la maladie de Behçet. *Rev Médecine Interne.*2018;39:A125-6.
61. Al-Araji A, Kidd DP. Neuro-Behçet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. *Lancet Neurol,* 2009;8(2):192-204.
62. What is Behçets? . Behçet's UK. behcetsuk.org
63. Disease (ITR-ICBD) IT for the R of the IC for B, Davatchi F, Assaad-Khalil S, Calamia K t., Crook J e., Sadeghi-Abdollahi B, et al. The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(3):338-47.
64. CHUV. Service d'immunologie et allergie. Auto-immunité, Maladie de Behçet.
65. Comarmond C, Wechsler B, Cacoub P, Saadoun D. Traitement de la maladie de Behçet. *Revue Médecine Interne.*2014;35(2):126-38.
66. Vaillant L, Samimi M. Aphtes et ulcérations buccales. *Presse Médicale.*2016 ;45(2):215-26.
67. Nicolas Kambia. Cours de 6ème année filière officine : les pathologies ORL. 2020.
68. Dubost JJ, Mathieu S, Soubrier M. Traitement de la goutte. *Rev Médecine Interne.* déc 2011;32(12):751-7.
69. Fougere É. Une crise de goutte. *Actual Pharm.* 2020 ;59(594):13-5.
70. Reflexions Rhumatologie. oct 2010;tome 14(132):40.
71. Valeix N, Guillot X. Les différents types d'hyperuricémies. *Actual Pharm.* 2013 ;52(524):16-7.
72. Berthélémy S. Un patient se plaignant d'une crise de goutte. *Actual Pharm [Internet].* janv 2014;53(532):44-7.

73. Létard JC, Ludot T, Costil V, Tarrerias AL. Acide urique en excès et crise de « goutte ».
74. . B. Revol, J.-L. Cracowski. Médicaments de la goutte. Elsevier Masson SAS. 2020.
75. VIDAL Recos, Goutte - Prise en charge - eVIDAL. 2023.
76. Geri G, Cacoub P. Péricardites aiguës récidivantes : mise au point et actualités. Rev Médecine Interne. 2011 ;32(12):736-41.
77. Delforge J, Mourot-Cottet R, Andrès E, Bourgarit-Durand A. Comment je traite une péricardite aiguë ? Médecine Thérapeutique . nov 2015;21(6):418-24.
78. Snyder MJ, Bepko J, White M. Acute pericarditis: diagnosis and management. Am Fam Physician. avr 2014;89(7):553-60.
79. Imazio M, Brucato A, Cemin R, Ferrua S, Maggiolini S, Beqaraj F, et al. A Randomized Trial of Colchicine for Acute Pericarditis. N Engl J Med. oct 2013 ;369(16):1522-8.
80. Vinceneux P, Pouchot J. De la maladie périodique à l'amylose. Presse Médicale. juill 2005 ;34(13):958-66.
81. 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.
82. Protocole National De Diagnostique et de Soins - Fièvre Méditerranéenne Familiale. 2013.
83. 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.
84. COVID19 metaEvidence. Colchicine for COVID-19: a living meta-analysis of clinical studies.
85. Société française de pharmacologie et de thérapeutique, Questions/Réponses d'actualité, Pharmacovid .



Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2023/2024

**Nom : DUCROCQ**  
**Prénom : Louise**

**Titre de la thèse :** Le colchique : de la plante toxique à son usage en thérapeutique

**Mots-clés :** colchique, colchicine, toxicité, intoxication, confusions, maladie de Behçet, crise de goutte, péricardite, maladie périodique, conseils à l'officine

---

**Résumé :**

Le colchique est une petite fleur violette dont l'histoire a traversé les siècles. De la médecine égyptienne à notre médecine moderne en passant par la mythologie grecque, elle a intéressé tant pour ses vertus thérapeutiques que toxiques. La découverte de son principe actif, la colchicine, a permis de mieux comprendre ses propriétés anti-inflammatoires mais aussi de mieux appréhender sa toxicité.

Les intoxications mettant en cause la colchicine, qu'elles soient d'ordre médicamenteuses ou dues à des confusions lors de cueillettes sauvages, restent aujourd'hui encore fréquentes. Ceci rappelle l'importance du rôle de conseil qu'ont les pharmaciens d'officine lors de la délivrance d'ordonnance.

Les spécialités à base de colchicine sont bien connues pour leur utilisation dans le traitement de la crise de goutte. Elles trouvent aussi leur place dans la prise en charge de pathologies inflammatoires telles que la maladie périodique et la péricardite. La colchicine a également marqué un tournant dans l'accompagnement des patients atteints de la maladie de Behçet.

---

**Membres du jury :**

**Président :** Docteur Garat Anne, Maître de Conférences des Universités, Faculté de Pharmacie, Lille, Praticien Hospitalier, CHU, Lille

**Assesseur(s) :** Monsieur Bordage Simon, Maître des Conférences des Universités en Pharmacognosie à Lille

**Membre(s) extérieur(s) :** Madame Everarts Marie, Docteur en Pharmacie, Pharmacien titulaire à Dainville

Madame Marchal Laure, Docteur en Pharmacie, Pharmacien titulaire à Arras