

N° 43

Avril  
2010

# VIGItoX

Comité de rédaction

J. Descotes

C. Payen

C. Pulce

F. Testud

T. Vial

ISSN 2102-7196

Centre Antipoison - Centre de Pharmacovigilance  
162, avenue Lacassagne - 69424 Lyon Cedex 03

## EDITORIAL

### Reprovigilance

Non, il ne s'agit pas d'annoncer la naissance d'une nouvelle vigilance, une de plus, après tant d'autres... D'ailleurs, si l'on devait en créer une nouvelle, ne serait-ce pas la vigilo-vigilance pour améliorer la visibilité et la cohérence d'un système qui en manque manifestement.

Plus modestement, ce numéro du VIGItoX regroupe, sans aucune préméditation, plusieurs textes consacrés aux conséquences pour la reproduction, au sens large, d'expositions toxiques ou de traitements médicamenteux. La toxicologie de la reproduction a, en effet, la particularité de prédire les conséquences de ces expositions ou traitements de manière beaucoup moins fiable que d'autres aspects de l'évaluation toxicologique préclinique. De la réduction, largement médiatisée sinon avérée, du nombre des spermatozoïdes, en passant par les effets des perturbateurs endocriniens, tout autant médiatisés et aussi peu avérés, pour finir - j'allais dire plus sérieusement - par l'évaluation des risques chez la femme enceinte ou qui allaite, d'un point de vue médical, le champ est très large. Un suivi attentif dans le cadre de la pharmacovigilance et de la toxicovigilance est déterminant pour améliorer nos connaissances et ainsi préciser le niveau réel de sécurité d'une exposition chimique ou d'un traitement médicamenteux donné dans ce contexte.

J. Descotes

## Question/Réponse : Anomalies du spermogramme chez un agriculteur

### Question

Un ouvrier agricole de 29 ans présente, depuis 2004, une stérilité primaire. Le spermogramme montre une nette diminution du volume de l'éjaculat (0,9 et 1,3 ml après 3 jours d'abstinence), une numération des spermatozoïdes subnormale, mais une diminution de la mobilité et une forte prévalence des formes anormales. Depuis 1999, il est amené à pulvériser divers produits phytosanitaires dans des serres potagères. Les applications se font avec des vêtements couvrants imperméables, des gants, des bottes, des lunettes et le port d'un masque respiratoire à cartouche. Ce patient n'a jamais présenté de signes d'intolérance ni d'intoxication. Jusqu'en 2007, l'exposition se limitait à 4 heures de traitement par mois, trois mois par an. Depuis 2008, les pulvérisations s'étalent sur toute l'année. Les phytosanitaires peuvent-ils être en cause ?

### Réponse

Les substances actives utilisées comprennent des insecticides, des herbicides et des

fongicides appartenant à de nombreuses familles chimiques de phytosanitaires : organophosphorés, carbamates anticholinestérasiques, pyréthrinoïdes de synthèse, nicotiniques, avermectines, aminophosphonates, urées, dicarboximides, carbamates, dithiocarbamates, sels de cuivre, chlorothalonil, strobilurines, méltaldéhyde...

Expérimentalement, la très grande majorité de ces matières actives n'a pas induit d'atteinte testiculaire lors des études de toxicité chronique par administration répétée. A forte dose, quelques organophosphorés (OP) perturbent la spermatogenèse chez les rongeurs : atteinte des tubes séminifères et des cellules de Sertoli, hypertrophie des cellules de Leydig. Certains fongicides carbamates ont aussi une toxicité sur le testicule : de très fortes doses produisent une azoospermie, une dégénérescence des tubes séminifères et une atrophie secondaires à une occlusion des canaux déférents. Ce n'est pas le cas de ceux impliqués ici.

### Dans ce numéro :

Editorial	1
Question/réponse : Anomalies du spermogramme chez un agriculteur	1-2
Antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et anomalies du sperme	2
Cannabis et grossesse	3
Contraception hormonale chez la femme qui allaite	4
Fiche technique : La colchicine	

A l'exception des OP, aucune publication ne fait état d'oligoasthénospermie chez les travailleurs exposés à ces différentes substances, dans l'industrie de production comme en milieu agricole. Les études ayant examiné la fertilité des agriculteurs exposés aux phytosanitaires sont peu nombreuses et leurs résultats contradictoires. Ainsi, la qualité du sperme s'est avérée identique chez des cultivateurs danois « bio » et des agriculteurs conventionnels. *A contrario*, une relation inverse entre le nombre de spermatozoïdes et l'intensité et/ou la durée de l'exposition aux pesticides a été relevée, toujours au Danemark, chez 122 agriculteurs sous serre. Une augmentation significative du délai à concevoir a été mise en évidence en arboriculture aux Pays-Bas et en culture sous serres en Italie. A l'inverse, l'exposition paternelle s'est montrée sans effet sur le délai à concevoir du couple parmi diverses catégories d'agriculteurs danois (grandes cultures, cultures sous serre) et alsaciens (viticul-

ture). Des études portant sur des salariés guadeloupéens du secteur bananier (plantations où un nombre restreint d'insecticides OP constitue les principales matières actives utilisées) n'ont pas montré d'atteinte significative de leur fertilité, malgré des conditions d'application très défavorables.

En ce qui concerne ce patient, les troubles du spermogramme sont sans rapport avec son exposition professionnelle aux produits phytosanitaires : la stérilité a été diagnostiquée en 2004 (le déficit spermatique était, lui, antérieur) et les applications ont été excessivement ponctuelles (4 heures 3 fois dans l'année) jusqu'en 2007. Elles ont de surcroît été réalisées dans des conditions conduisant à une absorption systémique infime, qui ne peut en aucun cas rendre compte d'une toxicité chronique sur le testicule, elle-même responsable de stérilité.

F. Testud

### Antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) et anomalies du sperme

L'infertilité masculine représente 30 à 50% des causes d'infertilité d'un couple. Parmi les causes possibles, le rôle de certains médicaments a été évoqué. Récemment, on a suggéré que les IRS pouvaient être associés à des anomalies du sperme et ainsi représenter un facteur de risque d'infertilité masculine. Cette question est importante en raison de l'utilisation très large de ces médicaments et de leurs effets indésirables sexuels déjà identifiés (troubles de l'érection et de l'éjaculation, modifications de la libido...).

Comme souvent, le signal a émergé de la publication d'observations cliniques isolées. Ainsi, chez deux patients consultant pour une infertilité et n'ayant pas de facteur de risque connu ou d'anomalies morphologiques ou endocriniennes, on a retrouvé une relation temporelle étroite entre une altération de la mobilité et de la concentration des spermatozoïdes et un traitement par IRS, ces altérations du spermogramme étant réversibles à l'arrêt de l'antidépresseur et se reproduisant lors de la reprise d'un médicament apparenté. L'un des patients présentait par ailleurs des altérations importantes de l'ADN spermatique.

Deux équipes ont ensuite indépendamment renforcé ces observations. La première étude, prospective, visait à évaluer les effets de la paroxétine (10 à 30 mg/j pendant 5 semaines) sur différents paramètres du sperme chez 35 volontaires sains âgés de 18 à 65 ans. L'évaluation était réalisée avant le traitement, à la 2<sup>ème</sup> et la 4<sup>ème</sup> semaine du traitement, puis 1 mois après son arrêt. Alors que les paramètres habituels du spermogramme n'étaient pas modifiés, l'indice de fragmentation de l'ADN était significativement plus élevé sous traitement par rapport aux valeurs de base (30,3% contre 13,8%). Ainsi, 50% des patients avaient un indice  $\geq 30\%$  après 4 semaines de traitement, avec un risque de fragmentation anormale de l'ADN 9 fois plus élevé au cours du traitement. Une analyse multivariée prenant en compte l'âge et l'indice de masse corporelle confirmait que le traitement par paroxétine était corrélé de manière significative à l'augmentation de cet indice. Il est habituellement admis qu'un indice  $> 30\%$  traduit une

altération importante de l'ADN spermatique et est associé à un risque d'échec de la reproduction. La seconde étude était transversale et visait à comparer le spermogramme et l'indice de fragmentation de l'ADN spermatique de 74 patients de moins de 50 ans, ayant déjà eu un enfant, et prenant un IRS depuis au moins 6 mois pour dépression, à ceux de 44 témoins sains. Les altérations du spermogramme (diminution du nombre de spermatozoïdes, de leur mobilité et de la proportion de formes normales) étaient significativement plus fréquentes ainsi qu'une augmentation du taux d'ADN fragmenté (43% contre 21%) chez les patients traités, sans corrélation entre anomalies du spermogramme et altérations de l'ADN. Les auteurs soulignaient que ces effets étaient d'autant plus marqués que les patients étaient plus longuement exposés aux IRS. Cette étude suggère enfin qu'il s'agit d'un effet de classe puisque différents IRS étaient concernés, mais elle ne permet pas de différencier ce qui revient à la pathologie traitée et au traitement antidépresseur.

Le mécanisme de ces altérations est incertain. Les données expérimentales montrent qu'un effet direct des IRS sur l'ADN n'est pas en cause. Ces altérations pourraient être la conséquence d'un ralentissement d'un transport du sperme et donc d'une augmentation des phénomènes d'apoptose, secondaires aux troubles sexuels induits par ces antidépresseurs, notamment le retard à l'éjaculation, comme on peut l'observer chez les patients ayant des lésions médullaires.

Il faut souligner qu'aucun des paramètres testés dans ces études n'est totalement prédictif de la fertilité masculine et qu'il n'est pas démontré à ce jour que ces modifications aient un impact clinique négatif sur la fertilité masculine. Cependant, ces anomalies doivent être prises en compte et justifient la recherche d'un traitement par IRS chez les patients consultant pour infertilité, et ce d'autant qu'elles apparaissent réversibles à l'arrêt du traitement.

T. Vial

## Cannabis et grossesse

Le cannabis est le toxique illicite le plus fréquemment consommé par les femmes enceintes : au moins 3% des grossesses seraient concernées. Plusieurs études se sont intéressées aux conséquences de son usage au cours de la grossesse mais leurs résultats sont discutables du fait de la présence de facteurs confondants tels qu'une polyconsommation de substances psychoactives, licites ou illicites, de conditions de vie parfois précaires ou de l'existence de comorbidités psychiatriques altérant les liens maternels précoces. De plus, l'évaluation de risque doit prendre en compte l'exposition aux cannabinoïdes (principalement le tétrahydrocannabinol ou THC) mais aussi aux substances liées au mode de consommation (principalement inhalation des fumées de cigarette élaborée après son mélange au tabac).

La présence de récepteurs cannabinoïdes au niveau placentaire et la liposolubilité du THC lui permettent de traverser le placenta. Après administration par voie inhalée ou IV, les concentrations fœtales en THC atteignent 30% des valeurs maternelles (données animales). Dans l'espèce humaine, les cannabinoïdes sont présents dans le sang du cordon ombilical, avec des ratios plasma maternel/sang du cordon compris entre 2,7-6 pour le THC et 1,7-7,8 pour son métabolite. Par ailleurs, le métabolite du THC peut être retrouvé dans le méconium des nouveaux-nés.

Les résultats contradictoires des études animales et leur absence de reproductibilité ne sont pas en faveur d'un potentiel tératogène des cannabinoïdes.

Chez l'homme, les données de tératogenèse et de carcinogenèse sont également controversées. Des publications isolées décrivent des atteintes variées n'ayant pas été confirmées (défaut du septum ventriculaire ; survenue de leucémies lymphoblastiques aiguës ou de neuroblastomes chez les enfants exposés *in utero*) ou ne résistant pas à la prise en compte d'autres facteurs de risque connus (par exemple gastroschisis et jeune âge maternel). Le cannabis n'est pas associé à un tableau malformatif typique et n'est pas reconnu comme un agent tératogène dans l'espèce humaine.

L'abus ou la dépendance au cannabis pourrait entraîner une diminution de la perfusion utéroplacentaire liée à une tachycardie et des variations tensionnelles chez la mère. Les conséquences pour l'embryon sont dominées par un retard de croissance intra-utérin et d'accouchements prématurés. Ce risque est corrélé à l'intensité de la consommation. Ainsi, une consommation régulière et importante (plus de 6 joints par semaine) serait associée à une réduction de la durée de la grossesse (de 0,8 semaine en moyenne) et un retard de croissance intra-utérin avec diminution du poids (de 80 à 105 g), de la taille et du périmètre crânien par rapport à l'âge gestationnel. Une consommation occasionnelle n'entraînerait qu'un décalage de l'évolution pondérale sans réel retard

de croissance. Ces complications, semblables à celles du tabagisme, ne permettent pas de conclure quant à la responsabilité intrinsèque des cannabinoïdes. Toutefois, la combustion du cannabis majorerait la carboxyhémoglobiniémie induite par la consommation de tabac (environ 5 fois plus élevée).

Des manifestations néonatales peuvent être observées après exposition prolongée *in utero* (tremblements, sursauts exagérés, diminution de la réaction aux stimuli - notamment visuels - et troubles de la succion par exemple). Constatées entre 60 et 80 heures après la naissance, elles régressent généralement dans les semaines qui suivent la naissance.

Le cannabis pourrait, en outre, être un facteur de risque de mort subite du nourrisson. En 2001, une étude cas témoins a montré une augmentation de ce risque (OR= 2,23 avec IC 95% entre 1,39 et 3,57) chez les nourrissons de mère ayant consommé du cannabis au cours de leur grossesse et ceci, indépendamment des caractéristiques ethniques et de la consommation de tabac.

En ce qui concerne les effets à long terme, plusieurs études épidémiologiques ont relevé des anomalies comportementales et cognitives chez les enfants nés de femmes ayant consommé régulièrement du cannabis durant leur grossesse, parmi lesquelles une augmentation de l'impulsivité et de l'hyperactivité, des déficits de l'attention ou des fonctions exécutives (capacité de planification ou de jugement...), des troubles de l'apprentissage (lecture, compréhension et performances scolaires) ou des troubles des conduites (risque d'initiation de consommation de tabac et de cannabis à l'adolescence), sans diminution globale du QI. Le mécanisme en cause est encore incomplètement élucidé et les facteurs socioculturels pourraient avoir un rôle prépondérant. Cependant, on doit évoquer l'implication des endocannabinoïdes dans la maturation cérébrale, bien mise en évidence chez le fœtus animal exposé. L'apport exogène de THC pourrait perturber cette fonction pendant la grossesse.

En conclusion, aucune conséquence délétère majeure n'a pu être formellement établie en ce qui concerne l'exposition aux cannabinoïdes au cours de la grossesse. Cependant, les incertitudes quant aux répercussions neuro-comportementales chez l'enfant et son association (quasi) systématique au tabac (clairement néfaste pour la grossesse), doivent conduire à rechercher son usage au cours de la grossesse afin d'inciter la mère à l'arrêt de cette consommation difficilement avouée de par son caractère illicite.

## Contraception hormonale chez la femme qui allaite

L'initiation d'une contraception en *post-partum* est un enjeu de santé important car le taux d'IVG réalisé dans les 6 mois suivant un accouchement est de 5%. Si les méthodes de contraception non hormonales sont compatibles avec l'allaitement, le recours à une contraception hormonale reste souvent privilégié, ce qui pose la question de leur compatibilité dans cette situation.

### Progestatifs seuls

La montée laiteuse est en partie due à la chute du taux de progestérone qui suit l'accouchement. Il paraît donc logique d'éviter l'instauration d'un progestatif avant sa survenue (en général J+3 *post-partum*). Au-delà, les progestatifs seuls constituent la méthode de contraception hormonale de choix pendant l'allaitement.

#### Voie orale

Deux molécules sont disponibles : le lévonorgestrel (Microval®) et le désogestrel (Cerazette®). Elles passent peu dans le lait puisqu'on estime qu'un enfant allaité est exposé à moins de 2% de la dose maternelle ajustée au poids (DMAP). Le suivi de plusieurs centaines d'enfants allaités n'a pas mis en évidence d'anomalies du développement staturo-pondéral en comparaison à des enfants non exposés. La spécialité à base de désogestrel présente l'avantage d'une utilisation plus souple puisqu'un décalage des prises de moins de 12 heures est toléré.

#### Autres voies

- L'étonogestrel (Implanon®), sous forme de dispositif implantable, délivre de faibles doses de progestatif conduisant à une exposition via le lait inférieure à 2% de la DMAP. Le suivi jusqu'à 3 ans de 70 enfants allaités n'a pas mis en évidence de trouble particulier. Il présente l'avantage de pallier aux problèmes d'observance.
- Le lévonorgestrel existe également sous forme de système intra-utérin (Mirena®). Les données concernant le passage dans le lait sont très comparables à celles obtenues lors de son utilisation par voie orale mais la pose du dispositif n'est possible qu'au moins 4 semaines après l'accouchement.
- La medroxyprogesterone (Depoprovera®), administrée par injection intramusculaire tous les 3 mois, passe faiblement dans le lait. On dispose d'un recul d'utilisation très important (plus de 2000 enfants allaités suivis) sans qu'aucun effet délétère n'ait été rapporté. Généralement considérée comme compatible avec l'allaitement, il faut néanmoins souligner que l'injection est douloureuse et, de plus, pourrait exposer à un excès de risque thromboembolique et ostéoporotique. Considérant les nombreuses alternatives

disponibles, il paraît souhaitable d'éviter son utilisation au cours de l'allaitement et du *post-partum* immédiat.

### Œstroprogestatifs

La grossesse est associée à une modification des facteurs de la coagulation aboutissant à un état d'hypercoagulabilité qui perdure jusqu'à 3 semaines *post-partum*. Ceci contre-indique l'utilisation des œstroprogestatifs pendant cette période, que la femme allaite ou non. Au-delà, la prise d'un œstroprogestatif microdosé contenant moins de 30 µg d'éthinyl-estradiol (EE) paraît possible. En effet, si quelques études avaient montré une diminution de la lactation chez des femmes traitées par de fortes doses d'EE (> 30µg/j), cet effet n'est pas retrouvé aux doses moindres.

#### Voie orale

Le passage dans le lait de l'EE est faible avec des taux au-dessous des limites de détection après des prises orales supérieures à 30 µg/j. Parmi les progestatifs associés, on dispose de données de passage dans le lait pour le norgestrel, le lévonorgestrel et le désogestrel (voir plus haut) ainsi que pour la drospirénone dont les doses estimées ingérées par l'enfant sont de l'ordre de 1% de la DMAP. Ces associations sont donc à privilégier. Il n'existe pas de données publiées concernant le gestodène et le norgestimate.

#### Autres voies

- L'anneau vaginal (Nuvaring®) délivre de faibles doses d'EE associé à l'étonogestrel, le rendant compatible avec l'allaitement, mais il semble difficile à proposer même au-delà de 3 semaines *post-partum* en raison des modifications physiologiques en cours à cette période.
- Le patch transdermique (norelgestromine/EE : Evra®) délivre des doses quotidiennes d'œstradiol de l'ordre de 34 µg/j ce que conduit à préférer une alternative.

**En somme, la plupart des progestatifs seuls sont utilisables dès la sortie de la maternité et tout au long de l'allaitement. La prescription d'un œstroprogestatif chez une femme qui allaite est possible à condition d'utiliser les spécialités les moins dosées en EE et de respecter un délai minimum de 3 semaines après l'accouchement avant le début du traitement.**

### Ecrivez-nous

Centre Antipoison  
Centre de Pharmacovigilance  
162, avenue Lacassagne  
69424 Lyon Cedex 03  
Tél. : 04 72 11 94 11 - Fax : 04 72 11 69 85

### Appelez-nous

Centre Antipoison  
04 72 11 69 11

Toxicovigilance  
04 72 11 94 03

Pharmacovigilance  
04 72 11 69 97

Pharmaco  
Dépendance  
04 72 11 69 92

A. Gouraud

# La Fiche Technique de VIGItox

VIGItox n°43, Avril 2010

## La colchicine

Fiche Technique de  
Pharmaco-Toxicovigilance

Du colchique connu depuis l'antiquité pour ses vertus curatives de la crise de goutte, a été extraite, au 19<sup>ème</sup> siècle, la colchicine, alcaloïde liposoluble à l'origine des propriétés thérapeutiques et de la toxicité de la plante. Issue de la pharmacopée traditionnelle, cette molécule a vu son utilisation dans la goutte légitimée par la pratique. La recherche quant à ses propriétés pharmacologiques et thérapeutiques n'a cessé d'accroître le nombre de ses indications validées (goutte, maladie périodique, maladie de Behçet, chondrocalcinose) ou potentielles (sclérodémie, péricardite récurrente, cirrhose biliaire primitive...) et permet de mieux cerner le risque toxique en relation avec d'éventuelles interactions médicamenteuses susceptibles d'augmenter avec le nombre d'indications. En dehors du traitement de l'accès aigu de goutte pour lequel une dose de charge de 3 mg le premier jour et de 2 mg les 2 jours suivants est préconisée, la posologie quotidienne habituelle est de 1 mg par jour. La toxicité majeure de la colchicine, en relation avec ses propriétés antimittotiques, est la conséquence d'un surdosage aiguë mais aussi d'accidents thérapeutiques non exceptionnels en raison d'un index thérapeutique étroit.

### Données pharmacologiques

La colchicine est absorbée par le tube digestif avec un pic plasmatique obtenu en 30 minutes à 2 heures. Son absorption, comme sa distribution, dépend de l'action d'un récepteur transmembranaire cellulaire, la P-glycoprotéine (P-gp) synthétisée par le gène ABCB1 dont l'expression est soumise à un polymorphisme génétique. Ce transporteur permet l'expulsion de la molécule hors de la cellule, créant ainsi une véritable barrière à sa pénétration intracellulaire. Sa variabilité (constitutionnelle ou acquise) au niveau de l'intestin est, au moins en partie, source d'une biodisponibilité de la colchicine variant de 24 à 88%. Une fois absorbée, la colchicine est largement distribuée dans les tissus où elle s'accumule d'une façon variable : sa concentration est plus élevée dans les globules blancs et plus faible dans certains tissus comme le cerveau, qui est protégé par la barrière hémato-encéphalique riche en P-gp.

Au niveau cellulaire, la colchicine se lie à la tubuline et ainsi en empêche la polymérisation. Cette polymérisation est indispensable à la formation du fuseau mitotique et à la constitution du cytosquelette jouant un rôle important pour l'endocytose et l'exocytose via le transport des vésicules sécrétrices ou d'organites comme les lysosomes ou l'appareil de

Golgi. L'inhibition de la sécrétion de nombreux médiateurs endogènes comme certaines cytokines est particulièrement sensible au niveau des leucocytes dont les propriétés d'adhésivité et de mobilité sont également modifiées ; l'action anti-inflammatoire de la colchicine en dépend. Son activité antimittotique est, quant à elle, à l'origine de sa toxicité. La demi-vie de dissociation de la colchicine de son site de fixation à la tubuline, de 20 à 30 heures, conditionne sa longue demi-vie d'élimination.

Par l'intermédiaire de la P-gp exprimée sur les canalicules biliaires des hépatocytes, le foie excrète dans la bile de 16 à 50% de la fraction absorbée. Cette forte excrétion biliaire est à l'origine d'un cycle entéro-hépatique et représente la voie principale d'élimination de la colchicine. Par ailleurs, la colchicine subit une inactivation métabolique impliquant le CYP3A4 et une élimination rénale (de l'ordre de 5 à 20%) par filtration glomérulaire mais aussi sécrétion tubulaire en relation avec la P-gp.

### Intoxication aiguë

Les effets toxiques de la colchicine sont dose-dépendants.

- *Après ingestion d'une dose < 0,5 mg/kg*, le tableau clinique est dominé par les troubles digestifs (diarrhées, vomissements et douleurs abdominales) survenant 2 à 10 heures après l'ingestion ; ils peuvent être masqués en cas d'association avec un inhibiteur de la motricité digestive (Colchimax<sup>®</sup>). L'intensité des troubles digestifs peut être à l'origine d'une déshydratation extra-cellulaire. L'évolution est favorable en 4 à 5 jours si la réhydratation a été bien conduite.
- *Après ingestion d'une dose > 0,5 mg/kg*, le tableau digestif se complique :
  - d'une pancytopenie survenant au 3<sup>ème</sup> jour et précédée dans les 24 premières heures, d'une leucocytose transitoire dont l'intensité est un facteur pronostique défavorable. Elle s'accompagne d'un risque infectieux et/ou hémorragique à l'origine d'un taux de mortalité de l'ordre de 10%. Dans les cas favorables, elle régresse en 7 à 10 jours.
  - d'une défaillance multi-viscérale (notamment en cas d'ingestion d'une dose > 0,8 mg/kg) avec insuffisance rénale, cytolysé hépatique, CIVD, rhabdomyolyse intense, polyneuropathie, œdème cérébral, SDRA et insuffisance circulatoire réfractaire par choc cardiogénique. Le taux de mortalité est de l'ordre de 80% mais la survenue d'un

SDRA, d'un choc cardiogénique dans les 72 premières heures ou d'un taux de prothrombine < 20% dans les 24 premières heures sont des facteurs particulièrement péjoratifs. La guérison, toujours différée au-delà du 10<sup>ème</sup> jour, peut s'accompagner d'une alopecie complète mais réversible et d'une neuropathie périphérique séquellaire.

Le dosage plasmatique, de pratique non courante et non accessible en urgence, ne permet que de valider la réalité de l'exposition face à une molécule dont la fourchette thérapeutique est mal définie et qui serait de l'ordre de 0,5 à 3 ng/ml pour un prélèvement effectué au moins 8 heures après la dernière prise.

La prise en charge des intoxications par colchicine est essentiellement symptomatique. Le mode d'élimination de la colchicine impose de respecter les diarrhées sous couverture d'une réhydratation adaptée pour corriger les troubles hydro-électrolytiques. En l'absence de vomissements, l'administration répétée de charbon végétal activé est préconisée en raison du cycle entéro-hépatique de la molécule. L'hémodialyse n'a pas d'intérêt. Le traitement de l'aplasie est non spécifique ; l'administration de G-CSF pourrait permettre de réduire la durée et l'intensité de la pancytopenie. La survenue d'une défaillance hémodynamique doit conduire à la réalisation d'explorations complémentaires pour adapter la thérapeutique à la situation physiopathologique. Le choc cardiogénique réfractaire est d'évolution constamment mortelle et le recours à une circulation extracorporelle (jusqu'à jamais explorée dans ce contexte) doit être discuté. L'utilisation d'anticorps spécifiques dont l'efficacité a été clairement démontrée chez l'animal, n'a été tentée, avec succès, qu'une seule fois, au décours d'une intoxication volontaire impliquant une dose létale de 1 mg/kg chez une patiente présentant une défaillance multi-viscérale. Cette immunothérapie n'a cependant jamais été commercialisée en raison de la faible incidence de ces intoxications rendant difficile la constitution d'un dossier d'enregistrement.

### Effets indésirables et sécurité d'emploi

La majorité des effets indésirables rapportés sont en relation avec les propriétés pharmacologiques de la colchicine.

Les troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales), très fréquents, doivent conduire à une réduction de la posologie. En l'absence de surdosage, la survenue d'une atteinte hématologique (pancytopenie, thrombopénie ou leucopénie) est rare et serait principalement le fait des traitements prolongés, qui peuvent également provoquer une neuropathie périphérique, une myopathie ainsi qu'une alopecie.

La survenue d'effets indésirables doit conduire à rechercher d'éventuelles conditions favorisant le surdosage et plus particulièrement, une insuffisance rénale ou hépatique, ou l'existence d'une *interaction médicamenteuse*.

Les molécules possédant un effet inhibiteur sur la P-gp ou le CYP3A4 peuvent favoriser un surdosage par la colchicine. Il fait souligner que de nombreux médicaments (érythromycine, clarithromycine, kétoconazole, itraconazole, ritonavir...) inhibent simultanément la P-gp et le CYP3A4. Des

intoxications sévères par la colchicine ont été rapportés au cours de co-prescriptions avec certains macrolides (notamment la clarithromycine, la josamycine et l'érythromycine) et justifient une association déconseillée avec l'ensemble des macrolides. De même l'association avec la pristinamycine et la spiramycine est déconseillée en raison de cas avérés d'intoxication par la colchicine. Les effets indésirables neuromusculaires rapportés au cours de la co-prescription de cyclosporine ou d'inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase (atorvastatine, fluvastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine) pourraient relever de ce mécanisme (ou d'une simple addition des effets indésirables neuromusculaires ?) ; ils imposent une surveillance clinique et biologique (dosage des CPK). Un cas de tétraparésie a été attribué à la toxicité neurologique de la colchicine chez un patient traité par vérapamil, qui est un inhibiteur puissant de la P-gp.

### Grossesse et allaitement

Bien que la colchicine soit tératogène chez l'animal, les données publiées chez les femmes enceintes atteintes de maladie périodique et exposées à la colchicine (le plus souvent de la conception à l'accouchement), sont très nombreuses et rassurantes. On ne retrouve pas d'augmentation d'incidence des anomalies congénitales ou des troubles du développement chez les enfants exposés *in utero* à la colchicine et suivis pour certains jusqu'à l'âge de 10 ans. Le mécanisme d'action de la colchicine et la publication de cas isolés de trisomie 21 ont fait discuter une possible augmentation du risque d'anomalies chromosomiques chez les enfants de parents traités au moment de la conception. Si ce débat n'est pas formellement clos, les données les plus récentes ne permettent pas de valider cette hypothèse et ne justifient pas la réalisation systématique d'une amniocentèse. Lorsque l'état de santé de la mère le justifie, la colchicine peut être poursuivie au cours de la grossesse.

La colchicine passe dans le lait maternel et la dose ingérée par le nourrisson a été estimée à 10% de la dose maternelle (en mg/kg). Dans les populations à forte prévalence de maladie périodique, aucun effet indésirable chez les nourrissons allaités par une mère traitée n'a été publié. Cet allaitement n'est donc pas contre-indiqué mais sa poursuite devra être réévaluée en cas de survenue d'une diarrhée chez le nourrisson. Le pic de colchicine dans le lait semble se situer une à deux heures après la prise et sa concentration diminuerait très fortement 7 à 11 heures après la prise. Il est donc conseillé de prendre le traitement juste avant la tétée du soir (particulièrement lors de l'allaitement d'un nourrisson n'ayant aucune tétée la nuit).

C. Payen, T. Vial

Classez la Fiche Technique de  
chaque numéro de VIGItox