

COMMUNICATIONS

Essais de traitement de l'eczéma des Carnivores domestiques par le Colchicoside

par J. GUILHON et J. OBRY

Malgré de nombreuses recherches, la thérapeutique de l'eczéma n'a pas encore accompli de progrès décisifs et notre dessein n'est certes point d'y parvenir dans cette note. Si la liste des substances proposées pour soulager les malades humains et animaux est déjà longue il ne nous paraît cependant ni superflu, ni utile d'avoir tenté de l'enrichir d'une unité qui portait en soi l'espérance d'une réussite.

Les recherches de A. MUGLER et de A. DELAUNAY sur les effets anti-allergiques de la Colchicine, très voisins de ceux dont est responsable l'hormone anté-hypophysaire corticotrope, nous ont incité à étudier, chez le chien, non plus les possibilités pharmacodynamiques de la Colchicine, alcaloïde beaucoup trop toxique, mais celles de l'un de ses dérivés, le Colchicoside, extrait en 1952, par P. BELLET et ses collaborateurs des graines de *Colchicum autumnale*, puis obtenu synthétiquement par les mêmes auteurs.

Il s'agit d'un glucoside d'une desméthylcolchicine répondant à la formule brute suivante : $C^{27}H^{33}O^{11}N$. Son étude toxicologique sur rats et souris a révélé des effets physiologiques identiques à ceux qui caractérisent la Colchicine, mais à des doses 100 fois plus élevées par la voie veineuse et 10 fois par la voie digestive, de telle sorte que le Colchicoside aux doses thérapeutiques ne devrait provoquer aucun accident grave. Des essais phylactiques furent alors entrepris contre diverses affections humaines (eczéma, urticaire, goutte aiguë, choc anaphylactique) aux doses quotidiennes de 5 à 10 mg par voie orale et de 10 à 20 mg par voie veineuse (solution de 10 mg dans 2 cc de solvant).

De ces essais A. MUGLIER et coll., HURIEZ et DESMONS, WEISMANN-NETTER et KREWER conclurent à la parfaite innocuité du Colchicoside aux doses employées et à sa remarquable efficacité thérapeutique, rapide et durable, sur l'évolution des manifestations rhumatismales, des eczémas aigus ou chroniques, de divers prurits et de l'urticaire.

Dans cette note nous relatons les résultats des recherches que nous avons entreprises, depuis 1954, sur la toxicité du Colchicoside à l'égard des Carnivores domestiques et sur son action thérapeutique contre les diverses formes d'eczéma des mêmes espèces.

Les essais d'intoxication portèrent sur 3 animaux : 1 chat, 2 chiens. Le chat reçut une injection intramusculaire unique de 5 cc. de la solution, soit 25 mg de principe actif. L'animal, qui pesait 4 kg, reçut donc une dose élémentaire de 6,25 mg par kg de poids corporel (1). Le chat ne présenta aucun trouble physiologique immédiat ou retardé.

Le premier chien adulte et apparemment normal, pesait 13 kg ; il reçut à 11 jours d'intervalle, 2 injections intraveineuses de 10 cc d'une solution à 5 p.1000 de Colchicoside (soit 2 fois 3,84 mg par kg). Trois jours après la première injection des troubles digestifs apparaissent : vomissements glaireux, parfois mêlés d'aliments non digérés. Ils font place, après la deuxième injection, à une diarrhée brunâtre et malodorante, accompagnée d'une hypothermie d'environ 1°. Quatre jours après la deuxième injection, les signes digestifs s'estompent spontanément. L'animal a maigri de 1 kg en 15 jours. Il reçoit alors, par la voie digestive, 50 mg de Colchicoside (soit 4,16 mg par kg). La diarrhée réapparaît le lendemain. Le chien est sacrifié au bout de 3 jours. L'examen nécropsique ne révèle qu'une forte inflammation du tractus digestif.

Le deuxième chien, adulte, d'un poids de 10 kg, est atteint d'un eczéma dorso-lombaire discret. Il reçoit successivement : 1 injection intraveineuse de 70 mg de Colchicoside et, une semaine après, 3 injections intramusculaires quotidiennes de 50 mg, puis 22 injections intraveineuses quotidiennes de 50 mg. Les troubles digestifs apparaissent d'abord discrets; puis à partir de la quatrième injection on constate des vomissements muqueux parfois rosés, et une diarrhée sanguinolente. Le sujet présente des nausées, des épreintes, des tremblements musculaires surtout dans les instants qui suivent les injections. Les signes diminuent d'intensité vers la quinzième intervention, et deviennent progressivement presque nuls. Il est

(1) La dose thérapeutique préconisée chez l'homme, par la voie veineuse s'échelonne entre 0,12 et 0,25 mg/kg.

important de noter l'action apparemment paradoxale de ces très fortes doses sur l'eczéma dont souffrait cet animal : on constate, en effet, dans un premier temps, une diminution de l'infiltration cutanée et une augmentation du prurit, et par la suite, la persistance des symptômes et des lésions, entrecoupée de courtes périodes de rémission. Un « choc » important (vomissements, épreintes, violent accès prurigineux) fait immédiatement suite à la cinquième injection (2^e intraveineuse). A la fin de l'expérience, le tégument du chien redevint normal.

Ces trois tentatives d'intoxication permettent de confirmer les résultats antérieurement acquis concernant l'innocuité du Colchicoside et de tenter sans inconvénients majeurs le traitement des sujets eczémateux.

Dans une première série d'essais thérapeutiques, 12 chiens (7 mâles et 5 femelles, d'âges très différents), atteints d'eczéma grave, furent soumis à l'administration du Colchicoside par la voie digestive. Dix malades furent suivis jusqu'au terme du traitement prescrit. Un échec absolu fut constaté sur un chien de 5 ans (poids : 7,5 kg) souffrant d'un eczéma chronique dorso-lombaire, rebelle aux médications classiques. Le régime alimentaire imposé avait procuré une très légère amélioration lorsque fut entrepris un traitement de 10 jours, à raison d'un comprimé quotidien de 2,5 mg. Les lésions s'aggravèrent considérablement, et le prurit devint plus violent. Cet animal devait être soumis, ultérieurement, avec un succès provisoire, à l'administration du médicament par la voie parentérale.

Dans la majorité des cas (9 sur 10) on assiste à une amélioration notable de l'état des malades, qui reçoivent quotidiennement pendant 7 à 10 jours, en fonction de leur poids, 5 ou 7,5 mg de Colchicoside. Elle se manifeste, habituellement, vers le 4^e ou 5^e jour du traitement, par un assèchement de la peau, avec diminution de l'érythème. Le prurit diminue progressivement, mais nous avons constaté, à deux reprises, sa persistance jusqu'à la fin du traitement. Trois sujets, seulement, montrèrent une guérison apparente totale, et ne semblent pas avoir été victimes de rechute rapprochée. Au contraire, chez les six autres malades, plus ou moins rapidement, l'eczéma est réapparu au bout de 1 à 6 semaines, et, une fois, après 3 mois. Une deuxième cure, entreprise alors, donne, en général, un résultat comparable au premier traitement.

L'administration du Colchicoside par la voie veineuse a été appliquée à 28 chiens, dont 2 avaient subi préalablement le traitement par la voie digestive. La cure comporta une série de 6 à

10 injections de 10 à 20 mg de principe actif, suivant la taille du sujet traité. Les effets du traitement furent correctement contrôlés, seulement, sur 17 animaux, soit 60 % environ de l'effectif entrepris. Trois interventions, effectuées respectivement sur une chienne Groenendael de 1 an, une chienne de 2 ans et demi, et un chien de 8 ans ne produirent aucun résultat favorable, mais le traitement par la voie veineuse détermina une amélioration durable chez un chien, âgé de 6 ans, qui avait présenté une rechute un mois après l'administration de comprimés du même corps.

De même un chien Teckel, de 9 ans, a bénéficié de façon prolongée de l'intervention par la voie parentérale. Il est intéressant de signaler que, chez cet animal, le prurit persista pendant tout le traitement, pour ne cesser, brutalement, qu'après la fin de celui-ci. Dans tous les autres cas, quelle que soit la nature des lésions constatées, l'âge du malade, l'amélioration incontestable ne fut pas durable. C'est l'infiltration, la vésiculation cutanée qui semblent céder le plus facilement à la médication. Au contraire, le prurit ne régresse pas totalement, et les lésions d'eczéma réapparaissent au bout de 1 à 3 mois ; le délai est généralement plus long qu'après le traitement par la voie orale.

Le traitement de l'eczéma du chat a été entrepris, soit par l'administration quotidienne de un demi comprimé (2,5 mg), soit par une série de 7 à 10 injections intramusculaires de 10 mg de Colchicoside. Les résultats sont comparables à ceux obtenus dans l'espèce canine. Vers le 4^e ou 5^e jour du traitement, on constate une très nette amélioration des lésions cutanées. Mais le prurit, quoique atténué, ne disparaît pas totalement, ou bien réapparaît assez rapidement après la fin de l'intervention thérapeutique.

Des recherches que nous avons effectuées pour apprécier les possibilités thérapeutiques du Colchicoside à l'égard de l'eczéma des Carnivores, il ressort que ce dérivé de la Colchicine, incontestablement moins toxique qu'elle, n'a qu'une faible action anti-prurigineuse et que ses effets sont surtout caractérisés par l'assèchement plus ou moins rapide des lésions. De plus des échecs et des rechutes nombreuses soulignent l'action très irrégulière du Colchicoside qui paraît beaucoup moins actif contre l'eczéma des Carnivores domestiques que contre les diverses formes de celui de l'homme.

En conclusion, le Colchicoside qui semble avoir donné d'excellents résultats contre diverses affections cutanées allergisantes de l'homme, s'est révélé peu actif ou parfois sans action contre l'eczéma

des Carnivores domestiques. Il ne peut donc être considéré que comme un médicament de relai, dans certaines formes bénignes d'eczéma, mais certainement point comme un élément de progrès décisif dans la thérapeutique de l'eczéma des Carnivores domestiques.

BIBLIOGRAPHIE

- BELLET (P.), PETIT (A.), AMIARD (G.), PESEZ (M.) et RÉGNIER (P.). — Colchicoside et Colchicine. Extrait des *Annales pharmaceutiques françaises*. Février, avril, mai 1952, tome X.
- DELAUNAY (A.). — *Semaine des Hôpitaux de Paris*, 10 juin 1951.
- HURIEZ et DESMONS. — Place du Colchicoside dans le traitement de l'eczéma. Communication à la Société de Dermatologie, séance du 11 mars 1954.
- KREWER. — Expérience clinique du Colchicoside (nouveau dérivé du Colchique) dans la goutte. *Semaine des Hôpitaux de Paris*, n° 15, 6 mars 1955, p. 874.
- MUGLER (A.). — Extraits du Colchique et maladies allergiques. *Revue de Pathologie générale et comparée*, n° 681, octobre 1953, p. 1077.