

Actualisation chimique d'une médication plus que millénaire : histoire de l'utilisation des plantes à colchicine

par J.-C. Gignault

(Centre de recherches Roussel-Uclaf, Romainville, France)

Introduction



Il semble maintenant acquis que le principe actif en grande partie responsable de l'activité antigoutteuse, attribuée au cours des âges à de nombreux médicaments plus ou moins élaborés et secrets, était la colchicine. Dans la composition de tels remèdes, entraient notamment des drogues * elles-mêmes réputées depuis des temps immémoriaux, soit pour leur efficacité dans les douleurs rhumatismales et goutteuses, soit pour leur toxicité violente. Elles avaient pour nom surin-

gan, safran, hermodacte, éphémère, colchique, etc. Les différences dans l'appréciation de leur activité ou de leur toxicité résultaient, vraisemblablement, de leur teneur en colchicine, elle-même fonction de la nature des espèces récoltées et de l'état de conservation de la partie de plante utilisée. En étudiant l'histoire de ces drogues, on observe qu'une grande confusion s'est établie tout au long des siècles. L'abondance de dénominations ambiguës, sinon fallacieuses, l'atteste : usage d'un même nom pour désigner des espèces et même des genres botaniques très différents ou, au contraire, de deux noms de genre appliqués, soit à une même drogue, soit à deux drogues voisines. Bien que de mauvaises interprétations de textes anciens puissent être à l'origine de certaines des erreurs, il est très probable qu'il faille surtout les attribuer aux habitudes d'approvisionnement en Europe. Celles-ci étaient héritées de traditions millénaires, selon lesquelles on utilisait des bulbes ou leurs fragments plus ou moins reconnaissables, provenant de contrées lointaines et transitant par les bazars du Moyen-Orient.

Devant l'ancienneté et la complexité de cette histoire des plantes à colchicine, il nous a semblé utile de réexaminer les informations diverses dont on peut disposer et d'essayer de les exposer en suivant un ordre chronologique. Comme fils conducteurs, nous utiliserons aussi les données commerciales et géopolitiques. Nous tiendrons également compte des critères d'activité spécifique et de toxicité de ces drogues réputées antiarthritiques et antigoutteuses. Ce sont, en effet, ces deux propriétés qui paraissent les caractériser le plus sûrement avant l'époque moderne où, comme nous le verrons, la chimie permet enfin de connaître leur composition et de les remplacer très avantageusement par leur principe actif pur, la colchicine.

* Le substantif drogue s'utilise dans la pharmacopée comme nom générique des matières premières destinées à la préparation des médicaments.

I. Les drogues antiarthritiques-antigoutteuses : généralités

Pour suivre, dans le temps, l'histoire de l'utilisation du *Colchicum*, qui couvre probablement 4 000 ans, il est nécessaire de tenir le plus grand compte de la longue incertitude qui a plané sur la nature et la qualité des drogues actives entrant dans la composition des médications antiarthritiques-antigoutteuses. Cette recherche compliquée et passionnante est grandement facilitée par le travail de différents auteurs. Par exemple, Dioscoride (33) fournit une très bonne description du Colchicon et permet, comme nous le verrons, d'en rattacher l'histoire aux plus antiques légendes mythologiques (112). On connaît aussi, entre autres, par Garrod (48, 49), Watt (122), Le Maout (66), Golse (52), la grande faveur dans laquelle les médecins grecs et arabes ont tenu l'hermodacte entre 450 et 1 200.

A l'époque contemporaine, dans la partie historique de son mémoire intitulé « il Colchico », Niccolini (81) réserve une place importante à la traduction et à l'interprétation des livres de Dioscoride réalisées par Matthioli et examine ce qui a été dit aux XVIII^e et XIX^e siècles. A partir de la publication de Bertoldi (13), il commente les problèmes de linguistique attachés à cette plante. Eigsti et Dustin (38) regroupent, quant à eux, des renseignements puisés à plusieurs sources constituant un vaste ensemble historique fort intéressant, mais un peu compliqué dans sa présentation.

I.1. Nature et aires géographiques

Les plantes à colchicine sont représentées, non seulement par le *Colchicum* comprenant lui-même 65 espèces (110), mais aussi par différents autres genres botaniques. Dans l'état actuel des connaissances, ce sont principalement *Androcymbium gramineum* (14), *les Gloriosa superba, simplex, virescens* (14), *les Merendera bulbocodium, attica, caucasia, sobolifera, trigyna* (14), *l'Iphigenia stellata* et les genres *Littorica, Camporrhiza, Kreysigia* et *Dipidax* * (107). On a rassemblé la plupart des colchiques fleurissant en automne sous l'espèce *Colchicum autumnale*. Celle-ci se rencontre en abondance en Angleterre, en Irlande, en France (Auvergne, Vosges, Normandie, Berry, Corse...), en Italie (Apennins, Sardaigne...), en Europe centrale (12, 32, 38, 66), ainsi qu'en Asie mineure,

(38). Ses terrains de prédilection sont des prairies humides situées à des altitudes variées allant jusqu'à 1 600 m (35, 60). En revanche, le *C. luteum* fleurit au printemps et croît en Inde (Hermodactyle du Cachemire) entre 1 300 et 2 000 m (38), *l'Androcymbium* (Iofout) pousse dans les oasis sahariennes (38) tandis que les *Gloriosa* (*Methonica*) et *Merendera* trouvent leur origine naturelle en Asie et en Afrique.

I.2. Propagation de la reconnaissance de leur vertu thérapeutique

Malgré la très large distribution géographique spontanée des plantes à colchicine, la reconnaissance de leurs propriétés thérapeutiques est probablement le résultat d'une victoire des drogues vendues sous le nom d'hermodacte, remportée sur les colchiques. En effet, jusqu'au XIX^e siècle, les hermodactes importés, étaient fournis par des genres dont on sait maintenant, qu'ils étaient moins riches en colchicine naturellement ou accidentellement (v. plus loin), alors que les colchiques, récoltés sur place, étaient des *C. autumnale* très toxiques, car frais et riches en « alcaloïdes » *. On peut parler d'une véritable conquête territoriale dont les théâtres principaux étaient le Moyen-Orient et le bassin méditerranéen et qui s'est effectuée en quatre millénaires, d'est en ouest, de l'Inde vers l'Amérique, suivant en cela la dérive des principales civilisations.

I.3. Exemples de confusion

En général, on attribuait des propriétés très différentes à ces plantes à colchicine. Le Colchicon (*C. autumnale*) avait la réputation d'être un poison violent, l'Ephéméron (*C. linguatum*) passait pour efficace dans les tumeurs (déjà !) et l'hermodacte (*Suringan*) était considéré comme utile dans les fluxions articulaires. Dans d'autres cas, on peut relever des erreurs grossières : par exemple, *l'Hermodactylus verus* a été assimilé à *l'Iris tuberosa*.

II. Les drogues antiarthritiques et antigoutteuses de la haute Antiquité à Dioscoride

L'histoire de l'utilisation des plantes à colchicine à des fins thérapeutiques s'enracine probablement dans les profondeurs des civilisations indienne, égyptienne et grecque, parfois jusqu'à leurs légendes mythologiques.

II.1. Les Vedas et le Suringan, le Papyrus Ebers et le « Safran »

Il est vraisemblable que les bulbes de *Colchicum luteum* (Suringan-i-talk) et de *Merendera persica* (Suringan-i-chirrin), encore utilisés dans l'Inde d'aujourd'hui contre les rhumatismes, la goutte, les douleurs articulaires etc., étaient également à l'époque védique comprise entre 2 000 et 800 ans avant J.-C. En faveur de cette hypothèse, reprise par Eigsti et Dustin (38), on peut avancer la conjonction d'un certain nombre de facteurs :

- la présence naturelle du *Colchicum luteum* au Cachemire,
- l'habitude très ancienne d'importer aux Indes le *Merendera* en provenance de la Perse (122),

* Pendant de nombreuses années, on a considéré que parmi les 28 tribus de la famille des Liliacées, seule celle des Colchicées renfermait des genres à colchicine et à « alcaloïdes voisins ». Puis on a signalé la présence de telles substances dans de nombreux genres, par exemple dans le *Lilium japonicum* (87). De nos jours on admet que la colchicine et ses dérivés naturels ne se trouvent que dans des genres appartenant aux seules trois tribus suivantes : les Colchicées, les Uvulariées, les Anquillariées (107).

- l'existence d'une culture médicale hindoue très développée, indépendante de celles des Babyloniens et des Égyptiens (72),
- la pratique d'un commerce intense, particulièrement au niveau des plantes médicinales, entre Inde et Arabie, qui influença profondément les connaissances thérapeutiques des Arabes, perpétuées plus tard par les grands médecins alchimistes des X^e et XI^e siècles de notre ère,
- l'utilisation, selon le Papyrus Ebers (environ 1 500 avant J.-C.), de semences de « Safran » pour traiter la goutte et les rhumatismes, alors que les échanges entre Arabie et Égypte étaient déjà très développés (27, 38).

II.2. Voies d'introduction du Suringan et du « Safran » dans les mondes grec et romain (?)

L'évocation précédente montre le rôle important ** du commerce dans le cheminement probable du suringan antigoutteux, depuis les Indes jusqu'aux bords de la Méditerranée orientale et son passage de la civilisation védique à celle de l'ancienne Égypte, par l'intermédiaire de l'Arabie. Maintenant, nous examinerons les voies d'introduction possibles de cette drogue salvatrice de la

* Les principes actifs du colchique, sauf la démécolcine, ne sont pas à proprement parler des alcaloïdes, puisqu'ils n'ont pas de caractère basique.

** Voir déterminant pour toutes les drogues, épices et autres produits d'origine lointaine : route des épices, route de la soie...

goutte en Grèce, puis dans l'empire romain, probablement plus dépendantes de problèmes politiques que commerciaux.

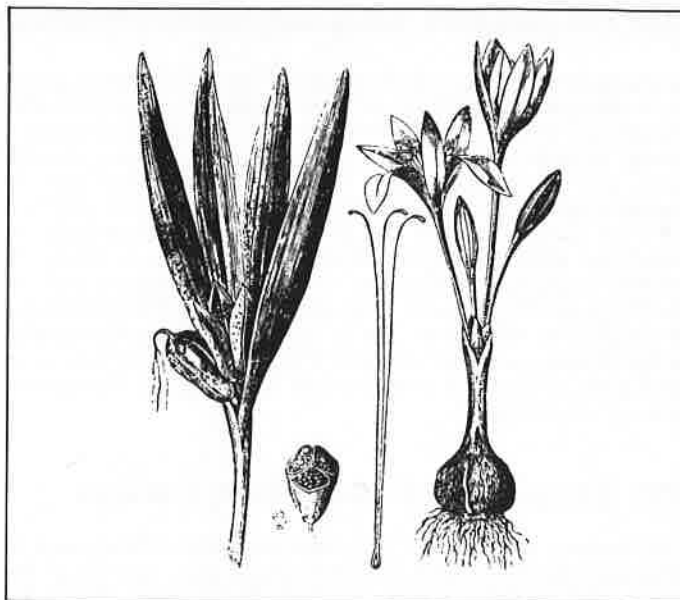
La pénétration du monde grec en terre orientale est le résultat d'événements qui se sont déroulés entre le XII^e siècle avant J.-C. et la mort, en 323 avant J.-C., d'Alexandre le Grand et qui ont entraîné des brassages de populations et provoqué des échanges d'idées. Pour mémoire, on peut rappeler que, vers 1300, devant l'invasion barbare les Grecs s'enfuient vers les îles et l'Asie mineure dont les civilisations parviennent six ou sept siècles plus tard à leur apogée et vers l'Égypte. Ensuite Xerxès, roi de Perse, envahit la Grèce au V^e siècle après avoir soumis l'Égypte et avant d'être vaincu par Thémistocle à Salamine en 480. Or, peu de temps après, en 450, Pythagore introduit en Grèce l'usage de la scille, du chou, de la moutarde, de l'arroche qu'il avait appris des Égyptiens (54). Cet exemple de transmission du savoir médical égyptien à la Grèce a pu s'étendre (par Pythagore ou par d'autres), au « safran » antigoutteux ou au suringan, origine probable de l'hermodacte utilisé, beaucoup plus tard, par Alexandre de Tralles, Paul d'Égine. Puis, Philippe de Macédoine conquiert Athènes en 338 et se fait proclamer chef des Grecs. Son fils, Alexandre le Grand, réalise, vers 330, le rêve de son père de s'approprier l'immense empire perse. Il marche vers le Gange et atteint l'Indus. Cette fantastique percée a pu également constituer pour les Grecs une voie d'accès directe à la connaissance des vertus du suringan. A sa mort, en 323, ses généraux se partagent l'empire en trois parties, la Grèce, l'Asie antérieure et l'Égypte. Environ à cette époque, la Rome antique engage sa conquête de l'Italie, puis ultérieurement les guerres puniques, avant de jeter son dévolu sur l'Orient. Profitant de la division des Grecs, elle réduit leur pays en province, en 146. Comme les Romains n'avaient que des rudiments de médecine assez occulte légués par les Étrusques, ils laissèrent venir à Rome un grand nombre de praticiens grecs et orientaux : ceux-ci introduisirent leurs thérapeutiques et leurs habitudes d'approvisionnement qui ont ainsi pu concerner le suringan des marchés orientaux et le « safran ». A la faveur de la conquête des Gaules (France, Belgique, Suisse, Pays Bas et Allemagne) par César entre 58 et 50, ces pratiques ont pu se répandre jusqu'aux rivages de l'Atlantique, puis passer en Angleterre lors des invasions successives initiées par César en 55 avant J.-C. et poursuivies par ses successeurs jusqu'en 122 après J.-C.

II.3. Le Colchicon, l'Hermodacte et la Grèce

L'histoire du colchique, plante vénéneuse, recouvre probablement très largement ces deux millénaires de propagation de la connaissance des qualités thérapeutiques du suringan, mais pendant cette période, elle semble être restée très localisée au monde grec.

Selon certains historiens, il aurait existé en Grèce, durant la période préhippocratique qui s'est terminée en 400 avant J.-C., des rhizotomi ou ramasseurs de racines (55). L'art de ces pharmacobotanistes s'apparentait à celui des magiciens. Au cours de la récolte, de la préparation et de la distribution des racines, ils tenaient compte de la direction du vent, des saisons, des astres... Ils exerçaient leur commerce florissant dans une région où poussent plus de 50 variétés (110) de colchique appartenant principalement au *C. autumnale*. Aussi, paraît-il peu probable que des personnes si attentives aux signes naturels n'aient pas été frappées par la toxicité et le cycle végétal inhabituel de cette plante qui produit seulement des fleurs en automne, tandis que les feuilles et les fruits n'apparaissent qu'au printemps suivant (55).

Bien qu'Hippocrate (- 460, - 377) fût en contact direct avec la médecine hindoue et qu'il connût, selon Garrod (11), différents aspects de la goutte au pied (podagre), de la main (chiragre), du genou (gonagre), il n'indique pas explicitement comme traitement l'usage du suringan ou du safran. Cependant à la même époque, son disciple Théophraste (- 372, - 287) attire l'attention sur la grande toxicité d'une plante qu'il nomme *hermodacte amer* (38, 60). On peut penser que ce nom est le résultat d'une association suggestive s'appliquant très bien au colchique, malgré l'opinion émise, en 1955, dans « La Nouvelle Officine de Dorvault », selon



Colchique d'automne :

- A gauche, aspect de la plante au printemps
- A droite, aspect de la plante à l'automne
- Au milieu, coupe d'un fruit, avec ses trois loges et les trois styles très longs qui surmontent les ovaires.

laquelle ce nom d'hermodacte n'avait qu'un sens mystique sans égard à son caractère extérieur (34). Le préfixe hermo, forgé à partir de celui du dieu Hermès (Mercure des Latins et Thot des Égyptiens), pourrait, nous semble-t-il, évoquer la notion de poison. En effet, les attributs de cette divinité, ailes et caducée, marquent sa promptitude à exécuter les ordres des dieux et surtout celui de conduire aux enfers ou aux Champs Élysées les âmes des morts (69). Le suffixe dacte rappellerait que les fleurs de cette plante sont en forme de doigts. Ce dernier point a suscité une autre explication, en relation directe avec la théorie des signatures, introduite par Plinius l'Ancien (23-79 après J.-C.), et particulièrement développée au XV^e siècle par Paracelse, auteur d'une « Histoire naturelle » d'après laquelle l'apparence extérieure des plantes indiquerait leurs propriétés thérapeutiques. Dans le cas présent, la forme digitée de la fleur suggérerait un effet bénéfique sur les articulations des doigts qui sont effectivement très fréquemment atteintes chez les goutteux (38), à moins que ce ne soit l'aspect du bulbe qui évoque un doigt déformé par la goutte (65)...

A la faveur des mouvements de civilisation invoqués précédemment et de l'essor prodigieux de la pensée grecque, le terme d'hermodacte qui désignait sans doute, à l'origine, le colchique trouvé en Hellénie a dû supplanter peu à peu sur les marchés ceux de suringan, « safran », drogues de même nature mais moins toxiques (cf. Introduction).

Nous en arrivons maintenant, aux alentours de 77 de notre ère, où Dioscoride, médecin grec, père de la matière médicale, mentionne probablement pour la première fois le « *Colchicon* », plus tard latinisé en *Colchicum*, plante dont il souligne la toxicité et les caractères selon une description qui le rend tout à fait comparable à notre *Colchicum autumnale* (43, 81). Il lui attribue pour pays d'origine le très ancien royaume de Colchide qui existait déjà plusieurs siècles avant le Christ. Cette contrée, très riche en gisements minéraux, correspond à une région que l'on peut situer à l'est de la Mer Noire et au sud du Caucase (38, 64).

Le colchique pousse effectivement en abondance dans cette zone et il était certainement l'une des plantes vénéneuses que les rois de Colchide cultivaient dans le but de confectionner des poisons fort utiles pour éliminer leurs rivaux. Les sources de cette science des poisons, qui était particulièrement vivace dans cette partie de l'Asie antérieure, se perdent dans les légendes mythologiques qui font précisément vivre en ce pays l'inférieure déesse Hécate et les célèbres magiciennes Médée et Circé, expertes dans l'art de préparer des breuvages funestes (112).

III. Les drogues antiarthritiques-antigoutteuses de Dioscoride au XIX^e siècle

L'origine mythique du colchicon, alliée à une réelle toxicité, paraît avoir marqué profondément cette plante puisque, lorsqu'elle était utilisée sous ce nom de colchique, elle était réservée uniquement à l'usage externe et encore avec la plus grande méfiance, de telle sorte que le colchique ne fut introduit définitivement en thérapeutique (notamment antigoutteuse) qu'à partir de 1763 à la suite des travaux de Stork (19, 38, 43, 48, 52, 65, 90). Pendant ce temps, son bulbe et ceux d'espèces voisines récoltés en Orient ou au Moyen-Orient et vendus sous le nom d'hermodacte ont fait une carrière médicale fluctuante mais très honorable. Il fallut attendre la fin du XIX^e siècle pour que le terme de colchique reprenne intégralement ses droits sur celui d'hermodacte, nom fameux et prestigieux certes, mais générateur de tant d'erreurs d'interprétation ou d'incertitudes.

III.1. L'Hermodacte l'emporte sur le Colchique

L'hermodacte amer (38) est mentionné en 200 par Galien, mais sa première utilisation contre la goutte, sous ce nom, daterait de 460 environ et serait due, d'après Garrod (49), à Jacques Psychriste. Ce médecin, attaché à la cour byzantine de Léon le Grand, paraît avoir été injustement ignoré par des auteurs comme Leclerc (65), Goris (54), etc. qui attribuent à Alexandre de Tralles le mérite d'avoir signalé en 560, pour la première fois d'après eux, ce remède contre les affections arthritiques (38). Paul d'Égine, l'auteur des « *Qui pro quo* »* (54), également grec, rapporte en 650, dans ses œuvres traduites par Pereira (86) :

« Il est des médecins qui, dans les attaques de toute maladie articulaire, ont recours à l'hermodacte à titre d'agent purgatif; mais il y a lieu de remarquer que l'hermodacte agit sur l'estomac d'une manière fâcheuse, produisant des nausées et de l'anorexie; c'est pourquoi il convient de l'employer seulement chez les gens très pressés de guérir. Cette substance possède en effet la propriété de faire disparaître très rapidement, dans l'espace de deux ou trois jours au plus, la fluxion articulaire; si bien que les malades se trouvent bientôt à même de reprendre leurs occupations ».

Puis, deux des plus fameux médecins alchimistes arabes, Rhazès au X^e siècle et Avicenne au XI^e siècle recommandent également l'hermodacte dans la goutte (108). Le second fait en outre état de son expérience personnelle du suringon ou hermodacte amer (*C. luteum*) provenant des régions de la rivière Indus.

III.2. Le Colchique face à l'Hermodacte

Sérapion le Jeune a désigné, en 1050, le Colchicon et l'Éphéméron de Dioscoride, ainsi que l'Hermodacte de Paul d'Égine, par les termes d'hermodacte ou de suringon (48, 56, 115). Ceci paraît constituer la première reconnaissance officielle d'une identité probable entre suringon, colchique et hermodacte. Démétrius Pepagomène dédicace, en 1200, à l'empereur Michel Paleologus un traité sur la goutte dans lequel il préconise des pilules d'hermodacte, d'aloès et de cinnamomum contre la podagre (38, 48). Le célèbre Ibn-el-Baytar, qui enseignait au Caire, vers 1250, serait le premier à avoir recommandé l'utilisation du colchique sous ce nom dans la goutte, à moins que des tentatives abandonnées pour cause de toxicité aient été faites dès le I^{er} siècle après J.-C. (81).

Entre 1250 et 1500, on trouve peu de chose sur ce sujet. Le caractère toxique du colchique (43) et les confusions dont il était l'objet depuis Théophraste et Dioscoride (38) auraient découragé les médecins. Puis, après ces deux siècles et demi, l'intérêt pour cette drogue, désignée tantôt sous le nom d'hermodacte tantôt sous celui de colchique, fut ravivé et conduisit à des appréciations diverses sur son origine, sa toxicité ou son activité. Wirtzung (1500-1571) traitant de la goutte attire l'attention sur l'intérêt de

l'hermodacte amer dans une telle affection et préconise le retour à l'appellation de *Colchicum* (108). Tragus (1562), qui fit une description très détaillée du colchique (60), mettait en garde ses lecteurs contre son usage qui s'était développé sur la recommandation des médecins arabes. Grévin (1568) le désignait comme un poison ennemi de la nature humaine. Dodoens (1580) le qualifiait de *C. perniciosum*. Lyte, selon une traduction de 1588, le considérait comme un safran sauvage corrompu et vénéneux (43). Le célèbre médecin espagnol Pereira signalait, en 1567, que les bulbes importés d'Orient sous le nom d'hermodactes provenaient des marchés indiens et qu'ils correspondaient au « *Soringan sheeran* » ou hermodacte sans saveur et au « *Soringan tulikh* », ou hermodacte amer (81, 86) qui seraient, selon lui, deux variétés du *Colchicum* (48). En voulant clarifier les travaux de Dioscoride et de Sérapion le Jeune, Matthioli (1568) (75) introduisit une certaine confusion entre colchicon, éphémère et hermodacte. On lui doit, en revanche, de bonnes représentations comparatives et sans ambiguïté du colchicon dessiné à l'automne et au printemps et de l'éphémère (*Iris sauvage*), réalisées à partir d'échantillons qu'il s'était fait rapporter de Constantinople par le flamand Augerio de Busbeke, ambassadeur de Ferdinand I^{er}, frère puîné de Charles Quint (1503-1564).

Les appréciations précédentes, parfois sévères, n'empêchèrent pourtant pas les « *Radix colchici* » et l'*Hermodactylus* de figurer parmi les drogues simples énumérées dans le « *British formulary* » de 1618 et dans les éditions de 1627, 1632, 1639 de la « *London Pharmacopoea* », puis d'en disparaître pendant 149 ans (43, 108) ! Lobel (71) décrit et représente, en 1650, un hermodacte reçu de Syrie, qu'il identifie au *Colchicum illyricum*.

Le précurseur du célèbre Linné, Pitton de Tournefort (1698), trouva en Asie un hermodacte ayant les feuilles et les fruits d'un colchique (51). Wedel, dans un essai intitulé « *Experimentum curiosum de colchico veneno et alexipharmacii simplicii et composito* » (123), stigmatise l'habitude « indigne et damnée » qui a fait ranger cette plante dans les herbes médicinales. Il ajoute que ses bulbes étaient employés en Allemagne comme charme sous forme d'amulette contre la peste (11, 12, 39). Cette recette magique confirmée, en 1721, par Wilhem (124) sera reprise plus tard dans l'Encyclopédie de Diderot et d'Alembert (39).

En 1736, dans son « *Herbario novo* » (36), Durante redonne la description du colchique faite par Dioscoride et signale une préparation à base de cette plante à utiliser en applications locales dans les dislocations des membres ! Nicolas Lemery spécifie, un an plus tard, dans son « *Traité universel des drogues simples* » (67), que le colchique originaire de Colchide est actif en application externe sur les fluxions et la goutte. Il rappelle, en outre, les dires de Matthioli qui insiste, comme Dioscoride, sur la toxicité du *Colchicum* par voie interne : cette drogue provoquerait la mort par étouffement en gonflant dans la gorge et l'estomac alors que, pour le médecin grec, cet étouffement résulterait d'une action comparable à celle des champignons. Enfin, Lemery signale la liste des principaux synonymes connus à son époque pour ce colchique (67) : « *Hermodactylus niger, et rufus, secundo Mesneo, Serapione e Psicrista, (V^e sec.); Ephemerum venenosum, secundo Amato Lusitano (1554); Colchicum, sive Strangulatorium et Ephemerum crocifolium et bulbifolium, secundo J. Costeo (1578) e De Lobel (1576); Colchicum nigrum e C. subrubens, secundo Cordo Val. (1561); C. Ephemerum nella, « *Historia generalis plantarum* » tratta dalle memorie di Dalechamp (1586); Colchicum, secundo Dodoneo (1616) e J. Bauine (1650); C. commune, secundo C. Bauino (1623) e Tournefort (1698) ».*

III.3. La réhabilitation thérapeutique du Colchique et sa « conquête » de l'Amérique

On peut lire, en 1749, dans la « *Nouvelle Maison Rustique ou Économie générale de tous les biens de campagne* » (83) que le colchique était apprécié comme plante ornementale : « *cette fleur*

* *Drogues faciles à trouver pouvant être substituées à d'autres drogues manquant dans le commerce.*

ne demande pas une grande industrie, quoique belle; elle fleurit en quelque exposition que ce soit pourvu qu'elle soit plantée en terre grasse et humide. Le colchique se multiplie de ses cayeux; on le lève de terre vers la fin de mai et on le replante quinze jours après». En 1753, Linné conserva pour le colchique dans son célèbre système de nomenclature le nom donné par Dioscoride, latinisé en *Colchicum*, (66). Les recherches de Stork (1763), de Kratochwill (1764), de Berge (1765), d'Ehrmann (1772) et d'autres démontrèrent la possibilité d'employer le colchique avec succès en pratique médicale (43). Néanmoins dans l'Encyclopédie de Diderot et d'Alembert (édition de 1778) le colchique est décrit comme un poison violent tout juste bon à l'extérieur contre la peste (V. Wedel), tandis que l'hermodacte y est considéré comme une panacée pour les gouteux (39). Malgré ces assertions, principalement sous l'impulsion des travaux de Stork réalisés à Vienne, en partie sur lui-même, le colchique s'implante à cette époque en thérapeutique. Il semblerait, par exemple, que Benjamin Franklin, ayant bénéficié de ses vertus antigoutteuses au cours de ses séjours

en France, en aurait introduit l'utilisation en Amérique (12, 53). En faveur de cette anecdote relatant l'ultime progression vers l'ouest de l'usage du colchique (cf. Introduction), on peut citer une lettre de 1781, écrite par Franklin au président du Congrès des États-Unis d'Amérique, reproduite en 1846 dans l'ouvrage de Farine (41), où il se plaint de cette affection goutteuse : « je trouve que la longue et sévère attaque de goutte que j'ai éprouvée l'hiver dernier m'a considérablement affaibli... ». A cette époque, en 1788, le colchique réapparaît dans la Pharmacopée de Londres (43) et on le trouve en Angleterre, en France et en Allemagne à la base de plusieurs remèdes antigoutteux de formules secrètes ou non, comme les teintures de Wilson, spécifique de Reynolds, eau médicinale de Husson, antigoutteux de Want, pilules de Lartigue, teinture de Cocheux, liqueur de Laville, sirop de Boubée, etc. (3, 38). A titre d'exemple, on peut signaler que la très célèbre teinture antiarthritique, dite « eau médicinale de Husson » aurait été préparée selon le pharmacien anglais Want, à partir de bulbes frais de colchique (121).

IV. Le Colchique et ses dérivés à l'époque moderne (XIX^e et XX^e siècles)

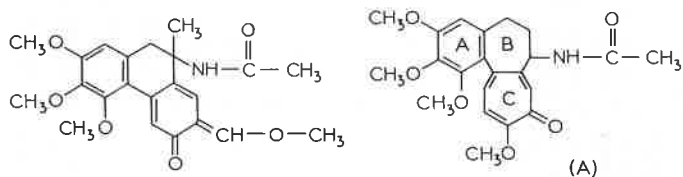
Le colchique indigène entre dans l'époque moderne en gagnant de plus en plus de terrain sur le champ thérapeutique précédemment occupé par l'hermodacte d'Orient. Après avoir conquis définitivement la Pharmacopée anglaise et séduit de nombreux médecins comme Garrod (49), Watson (121), etc. il se trouve inscrit à la première édition du « *Codex medicamentarius sive Pharmacopoea Gallica* », écrite en latin et parue en 1818 (54). Avant d'être définitivement rangé de nos jours, le plus souvent, dans la famille des Liliacées (47, 88, 89, 110), où selon Chassevent (19), Tournefort le classait déjà en 1700, le genre *Colchicum* a fait partie au XIX^e siècle pour Mirbel (77) des *Merenderées*, pour Candolle (18) des *Colchicacées*, suivi en cela par le Codex de 1884 (21), pour Brown des *Melanthacées* (31).

Comme nous le verrons, les connaissances sur le colchique vont bénéficier, au XIX^e siècle, de l'essor prodigieux de la chimie végétale, notamment sous l'impulsion de remarquables pharmaciens et (ou) chimistes, en particulier Pelletier et Caventou, Geiger et Hesse, Oberlin, Ludwig et Hübler, Zeisel et Houdé. Puis, au XX^e siècle, cette connaissance s'enrichira principalement des travaux de Windaus, Cook, Dewar, Lettré, Tarbell, Santavy, Bellet, concernant la découverte de nouveaux constituants, des structures chimiques ou la formation de dérivés.

IV.1. Isolement et étude de la colchicine

En 1820, Pelletier et Caventou (85), ayant déjà procédé à l'examen chimique de plusieurs plantes de la famille des Colchicacées ont signalé, les premiers, dans le colchique une substance de nature « alcaloïdique ». Ils l'assimilèrent à celle qu'ils avaient déjà trouvée dans le *Veratrum album* et la cévadille et, pour ces raisons, ils l'ont considérée comme étant la vératrine (60). Plus tard, en 1833, deux chimistes allemands Geiger et Hesse (50) ont extrait des graines de colchique une substance cristallisée, moins âcre que la vératrine à laquelle ils ont donné le nom de Colchicine (32, 56). Pourtant en appliquant leur procédé, Oberlin, Ludwig et Hübler puis Houdé (60) n'ont obtenu que de la colchicine produit de la déméthylation de la colchicine sous l'influence des alcalis ou des acides. En revanche, Oberlin, en 1857 (84), et Hübler, en 1865 (61), ont isolé sous forme assez pure de la colchicine ayant l'apparence d'un vernis sec et ne se combinant pas aux acides pour former des sels (en vérité la colchicine, bien qu'azotée, est un pseudoalcaloïde). Enfin, Houdé (59) obtient, en 1884, de la colchicine cristallisée, pourtant réputée incristallisable d'après Oberlin cité par Deschamps (28). Pour Zeisel (127-130) la colchicine de Houdé renfermerait deux molécules de chloroforme de cristallisation. En dehors de formules brutes approchées, d'analyses centésimales et de réactions chimiques, rien n'est fait à cette époque sur la détermination de la structure de la molécule. Il faut attendre Windaus, en 1924 (125), puis Cook *et al.* (4, 17, 22-25), Dewar (29), Lettré (68), Arnstein *et al.* (1, 2), Santavy *et al.* (20) et Fernholz (42) pour aboutir à la structure

actuelle benzo-cycloheptano-tropolonique (A) :



(Windaus)

(Dewar, Cook, Tarbell, Lettré)

IV.2. L'exacte nature de l'Hermodacte

Au XIX^e siècle, plusieurs auteurs ont estimé que l'hermodacte officinal était un bulbe de *Colchicum*, bien que l'unanimité n'ait pas été faite sur l'espèce, puisque pour Planchon (90) ce serait le *C. variegatum*, alors que pour Flückiger et Hanbury (43) cela paraît moins évident. Du reste, en 1835, le dictionnaire de Guérin (31) signale la présence de vératrine dans le colchique mais ne traite pas de l'hermodacte, tandis que celui de Noël *et al.* (82) consacre la même année deux rubriques séparées à ces drogues, l'une à l'hermodacte, plante dont la fleur ressemble à celle de l'iris, et l'autre au colchique, plante bulbeuse appelée communément « Tue-chien ». Cooke (26), en 1871, en accord avec l'hypothèse émise 300 ans auparavant par Pereira (cf. supra), estime que l'hermodacte amer est le *Colchicum variegatum*. Le Maout et Decaisne (66) penchent aussi, en 1876, pour l'identité entre *C. variegatum* et hermodacte en se référant à Planchon. En 1877, « le Dictionnaire de Médecine, de Chirurgie, de Pharmacie, de l'Art Vétérinaire et des sciences qui s'y rapportent » traite des colchiques et de l'hermodacte et, on peut y lire que la colchicine n'a pas l'âcreté de la vératrine et que l'hermodacte renferme de la vératrine. Enfin, Littré (70) indique, à l'édition de 1878 de son dictionnaire, que l'hermodacte ou hermodatte est le nom donné dans le commerce de la droguerie à des tubercules qui sont apportés du Levant à Marseille et que beaucoup pensent provenir d'une espèce de colchique... Pour que cette opinion d'équivalence entre colchique et hermodacte devienne certitude, il faut attendre l'expérience chimique décisive réalisée par Houdé (60). Dans un ouvrage qui a fait longtemps autorité, publié avec Laborde et intitulé « Le Colchique et la Colchicine » (60), ce pharmacien chimiste à qui l'on doit l'obtention de la colchicine cristallisée et un excellent mode d'extraction de ce principe actif, démontra formellement l'identité entre *C. variegatum* et hermodacte sur la base de l'observation botanique, de l'analyse chimique et de la toxicologie. Ainsi, après avoir rappelé les caractéristiques botaniques du *C. autumnale*, de l'hermodacte officinal et du *Colchicum variegatum*, il montre que les analogies entre *C. variegatum* et hermodacte officinal, révélées par l'étude

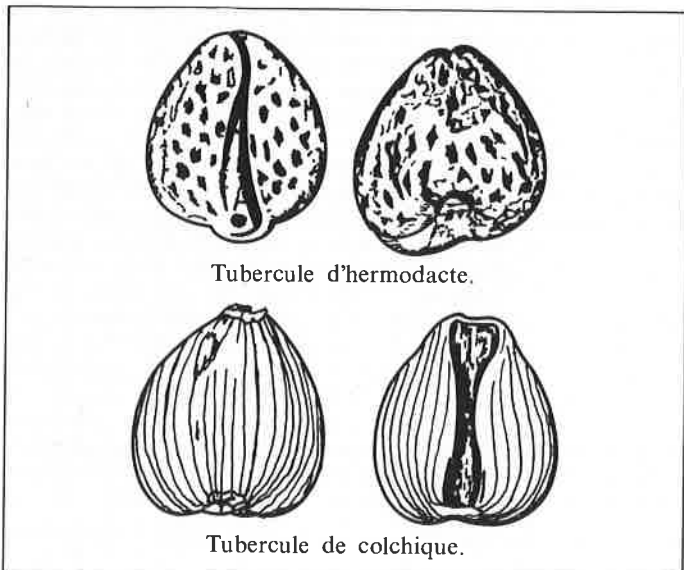
Dénominations	Formule brute	Teneur %			F (°C)	α_D	Auteur(s)	Année	Réf.
		Semences	Bulbe	Fleurs					
Substance A (colchicine)	$C_{22}H_{25}O_6N^*$	0,5-0,8 *	0,15 *	0,2-0,3 *	154-7 *	- 120 *	J. Pelletier et J.-B. Caventou	1820	(85)
Substance C (2-déméthyl colchicine)	Première obtention du produit cristallisé $C_{21}H_{23}O_6N$	0,02-0,05	+	0	190-280	- 130	F. Santavy	1948	(96)
Substance J (lumicolchicine II)	$C_{22}H_{25}O_6N$	0	+	+	274-8	- 450	F. Santavy	1948	(96)
Substance F (démécolchicine, N-méthyl désacétyl colchicine)	$C_{21}H_{25}O_5N$	0,01	0,06	0,0027	184-6	- 127	A. A. Beer et al.	1949	(5)
Substance I (lumicolchicine I)	$C_{22}H_{25}O_6N$	0,007	+	0,001	184-6	+ 309	F. Santavy	1950	(97)
Substance D (déméthyl substance I)	$C_{21}H_{23}O_6N$	0	+	0,002	235-7	+ 294	F. Santavy	1950	(97)
Substance E (3-déméthyl colchicine)	$C_{21}H_{23}O_6N$	0	+	0,2-0,5	140-80	- 133	F. Santavy	1950	(97)
Substance B (N-formyl désacétyl colchicine)	$C_{21}H_{23}O_6N$	0,0075	+	0,0005	264-7	- 171	F. Santavy	1951	(99)
Substance S (3-déméthyl N-désacétyl N-méthyl colchicine)	$C_{22}H_{25}O_6N$	0,008	+	0,007	136-8	- 120	F. Santavy et al.	1952	(102)
Colchicoside	$C_{27}H_{33}O_{11}N$	0,002	0	0	192-5	- 360	P. Bellet	1952	(6)
Substance U (2-déméthyl N-désacétyl colchicine)	$C_{19}H_{21}O_5N$	0,32	0	+	-	-	F. Santavy et al.	1953	(101)
Substance O	$C_{22}H_{25}O_6N$	0	0	0,0003	254-6	- 114	F. Santavy	1953	(101)
Substance N (isolée sous forme d'acétate)		0	0	0,01			F. Santavy et al.	1953	(101)
Substance M		0	0	+	310-4	- 244	F. Santavy et al.	1953	(101)
Substance Ka	$C_{27}H_{33}O_{11}N$	+	0	0	212-4	- 140	F. Santavy et al.	1953	(103)
Substance P			+				F. Santavy et al.	1954	(100)
Substance R			+				F. Santavy et al.	1954	(100)
Substance To	$C_{26-27}H_{31-33}O_9N$						F. Santavy et al.	1954	(100)
Substance soufrée de Bellet et Muller	$C_{22}H_{25}O_4NS_2$	0,003					F. Santavy et al.	1954	(100)
Substance Ta (N-désacétyl N-méthyl colchicine)	$C_{20}H_{23}O_5N$						P. Bellet et al.	1955	(8)
Colchifoline	$C_{21}H_{23}O_7N$		+				F. Santavy	1958	(98)
							V. Malichova et al.	1979	**

* Caractéristiques actuelles du produit.

** V. Malichova, H. Potesilova, V. Preisinger, F. Santavy, « Alkaloids from leaves and flowers of Colchicum autumnale L » in *Planta medica*, 1979, 36, 119-127.

botanique, se trouvaient confirmées par la présence de colchicine en proportions égales dans les bulbes secs de ces deux drogues. Ce résultat permettait enfin d'affirmer la nature de l'hermodacte officinal utilisé à la fin du siècle dernier et prouvait qu'il était différent de *Iris tuberosa*, du *Narcissus pseudonarcissus*, du *Cyclamen europeae* et des divers *Colchicum* qui représentent quelques-unes des espèces auxquelles il avait été plus ou moins assimilé ou qui lui avaient servi de falsifications au cours des âges. En outre, ceci constituait, probablement, une des premières expériences de chimiotaxonomie, science qui utilise dans la

classification systématique des plantes des arguments chimiques en plus des critères classiques. Il n'est pas surprenant que de telles erreurs aient été commises par les Anciens, pourtant capables de belles observations botaniques comme le montrent les descriptions de Dioscoride, Matthioli, Lobel, Tournefort, etc. En effet, la seule plante entière dont ils disposaient était le *Colchicum* indigène, puisque l'hermodacte arrivait d'Orient, en règle générale, sous forme de bulbes plus ou moins bien séchés et conservés, se prêtant particulièrement à des falsifications et présentant ainsi des activités variables selon les arrivages et les fournisseurs.



IV.3. Dérivés naturels du Colchique autres que la colchicine, dérivés d'hemi-synthèse et synthèse totale du produit majeur

A côté de la colchicine, constituant principal, on rencontre d'autres substances qui se distinguent par le fait qu'elles sont ou non des dérivées du noyau tropolonique. Seules seront prises en considération les structures tropoloniques, que nous classerons dans le tableau ci-contre inspiré de Benini *et al.* (12) et de Bellet (7) comprenant les dénominations, formules brutes, contenu en pourcentage selon la partie de plante, que nous compléterons par les points de fusion, les propriétés optiques (α_D), le nom d(es) auteur(s) et la date de découverte.

En dehors des dérivés obtenus par dégradation de la molécule au cours de la détermination de la structure (exemple : Santavy), de nombreux dérivés ont été préparés (78) dans un but pharmacologique. On peut signaler, en particulier, ceux décrits dans les travaux correspondants aux références (9, 10, 40, 45, 57, 58, 76, 93, 94, 109, 114-120).

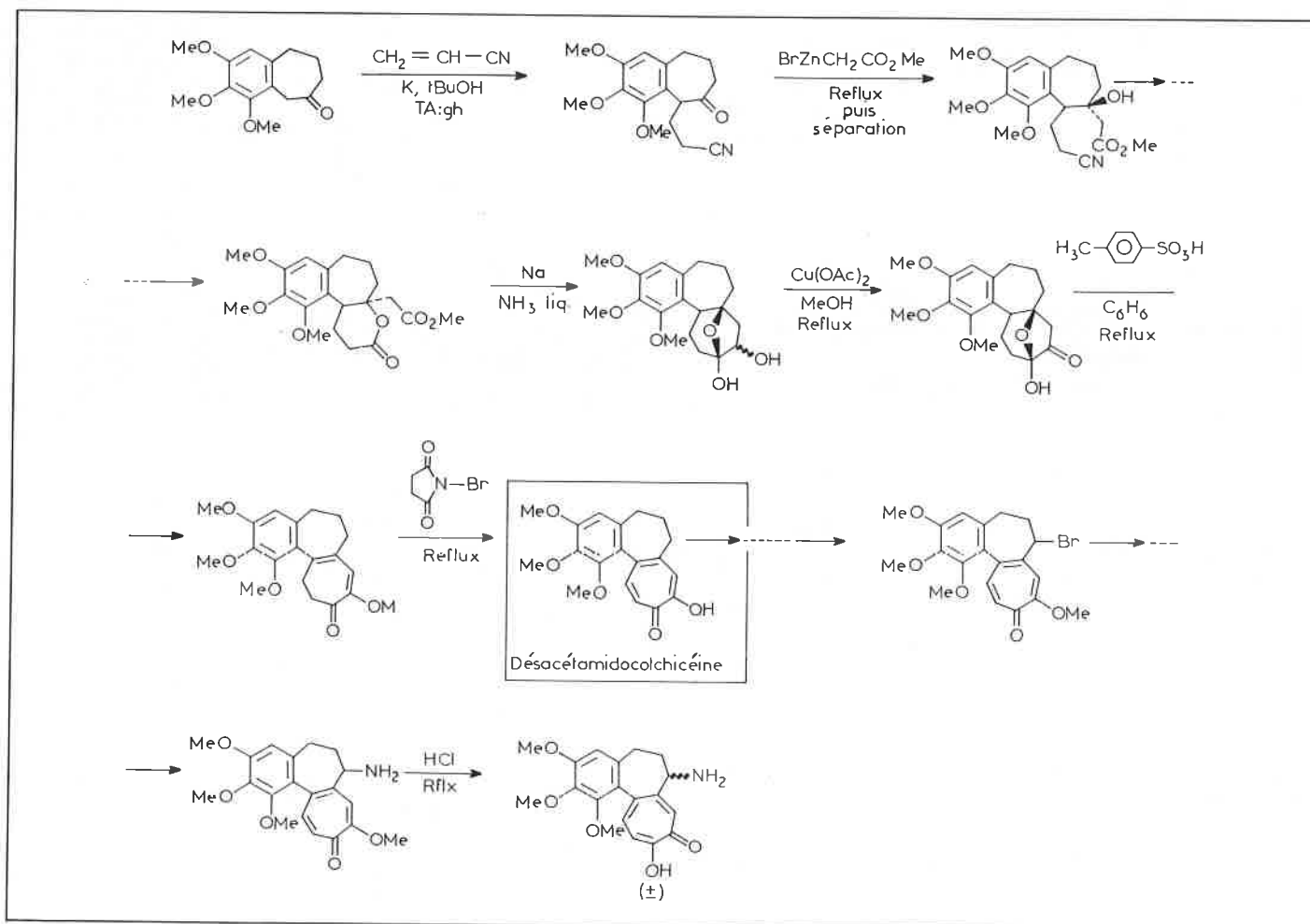


Schéma I. (E. E. Van Tamelen et coll., *Tetrahedron* 1961, 14, 8.)

La maîtrise des techniques de chimie organique a même permis de réaliser la synthèse totale de la colchicine ou de certains de ses dérivés. Ainsi, Van Tamelen et *al.* (111) ont obtenu, en 1959, la désacétamidocolchicine et l'acide (dl) triméthylcolchicinique. Eischenmoser et *al.* (104, 105) ont réussi, en 1959-1961, comme Woodward (126) la synthèse de la (dl) colchicine convertible aisément en colchicine. Martel, Toromanoff et Huynh ont synthétisé, en 1965, la désacétamido colchicine (73, 74), Nakamura et *al.* (79, 80) et Scott et *al.* (106) ont obtenu la colchicine par synthèse totale. Mais, à ce jour, ces synthèses ne sont pas suffisamment compétitives pour supplanter les sources naturelles de colchicine malgré la raréfaction périodique de leur approvisionnement.

Exemples de schémas de synthèses de la colchicine

Nous donnerons deux exemples d'accès, par des voies différentes, aux deux cycles à 7 côtés dont l'obtention constitue probablement la difficulté majeure de cette synthèse.

● Le schéma I conduit à l'acide triméthylcolchicinique racémique à partir duquel on peut passer à la colchicine en effectuant les opérations suivantes :

1. méthylation du OH libre,
2. acétylation de l'amine,
3. séparation du dérivé α acétamido qui est la colchicine.

● Le schéma II part d'une molécule beaucoup moins élaborée que dans le schéma I mais il s'arrête à l'obtention de la désacétamidocolchicine. Comme ce dérivé est un intermédiaire de la synthèse précédente, il suffit alors, pour accéder à la colchicine, de reprendre le schéma I, à partir de la désacétamidocolchicine.

IV.4. Principales utilisations médicales et biologiques de la colchicine et de ses dérivés et aperçu sur sa toxicité

Nous avons vu que la colchicine était, en grande partie, responsable de l'activité des innombrables remèdes antigoutteux dont certains sont utilisés probablement depuis 4 000 ans. Mais la teneur extrêmement variable des médicaments en ce principe actif toxique a entraîné des accidents thérapeutiques fatals expliquant les fluctuations de son utilisation au cours du temps. C'est à la fin du siècle dernier que les médecins purent prescrire, pour la première fois, de la colchicine cristallisée de A. Houdé, qui mettait ainsi à leur disposition le fruit de ses recherches (59, 60) sous la forme de granules titrés à 1 mg sous sa garantie personnelle (22). Cette présentation pharmaceutique en forme sèche offrait une supériorité incontestable sur les teintures, vins, élixirs, gouttes et même pilules, confectionnés jusqu'alors à partir de drogues végétales à teneurs variables en principe actif. En 1981, cette très vieille indication de ce spécifique de la goutte conserve encore une place de choix dans le traitement de cette maladie malgré l'apparition de puissants uricosuriques de synthèse. Mais, à côté de cette indication majeure, l'observation de cliniciens et de biologistes a permis d'autres applications très intéressantes que nous ne ferons qu'évoquer. Il s'agit pour l'essentiel de son action antimittotique utilisée dans les tumeurs malignes ainsi qu'en biologie animale et végétale (38) à la suite des travaux de A. Dustin (37) et de son effet anti-inflammatoire non spécifique. On peut aussi signaler que, depuis 1952, de nombreux produits voisins étudiés comme antimittotiques (62, 63, 113, 131), tels par exemple la désméthylcolchicine, la démécolchicine, la N-

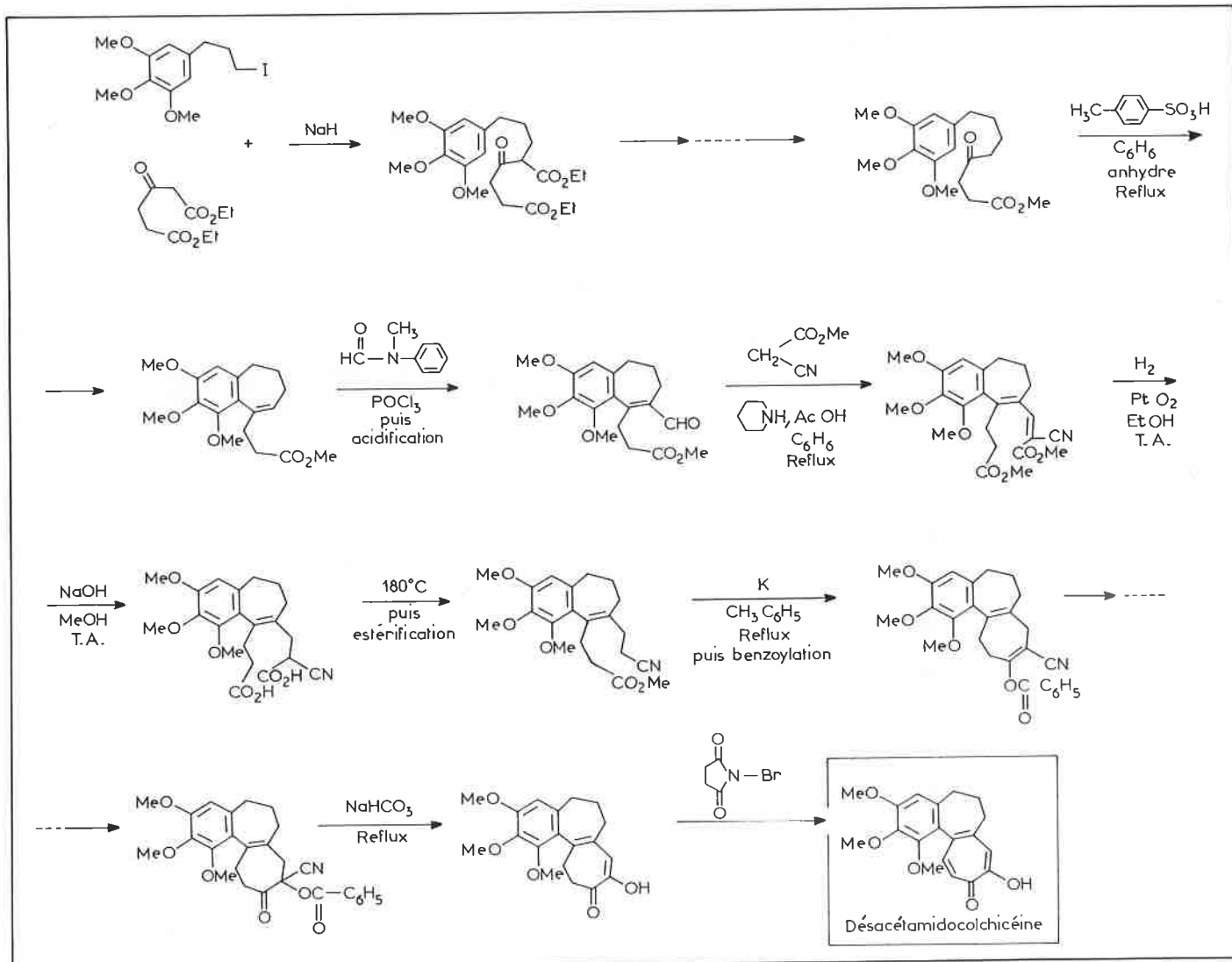


Schéma II. (J. Martel, E. Toromanoff et C. Huynh ; *J. of org. chem.*, 1965, 30, 1752.)

désacétylcolchicine, des osides de la N-désacétylthiocolchicine (63) la N-méthyl-désacétylcolchicine, ont été essayés dans le traitement de la leucémie sans être allés, du moins à notre connaissance, jusqu'à la commercialisation, contrairement au chlorhydrate de N-désacétylthiocolchicine (Thiocolciran *). En revanche, le thiocolchicoside (Coltramyl *) est commercialisé seul ou en associations pour ses propriétés décontracturantes des muscles squelettiques et viscéraux (91). Aux doses moyennes de 4 mg 4 fois par jour (chez l'adulte), il rend de grands services en rhumatologie, neurologie, gynécologie-obstétrique et kinésithérapie. Il convient, enfin, d'insister sur la toxicité de la colchicine, inscrite

au tableau A des substances vénéneuses. Elle est contre-indiquée dans la grossesse, les insuffisances rénales graves, le cœur sénile, l'athérosclérose. Les intoxications par ce médicament sont devenues rares et sont surtout d'origine volontaire. Elles ont un caractère gravissime (30 % de mortalité) et leurs premières manifestations se traduisent par des diarrhées profuses entraînant des troubles circulatoires, puis apparaissent des modifications hématologiques et souvent une alopecie. En cas d'intoxication, il est nécessaire d'instaurer sans délai une surveillance clinique et biologique, de faire éliminer le toxique et de mettre en œuvre un traitement symptomatique.

Conclusion

L'histoire du colchique et celle de ses constituants sont, nous semble-t-il, une bonne illustration de l'évolution du médicament au cours des âges, telle qu'elle nous apparaît à travers des ouvrages traitant de l'histoire de la pharmacie (15, 16) ou des monographies consacrées à la genèse du médicament (46, 92) citées à titre d'exemples. En effet, comme nous l'avons vu, l'utilisation de cette drogue remonte à environ 4 000 ans et la propagation de la reconnaissance de ses vertus s'est effectuée à travers plusieurs pays et plusieurs civilisations à la faveur d'opérations commerciales ou politiques. L'origine de son usage est probablement le résultat d'une observation fortuite transmise par tradition. L'essentiel du savoir empirique relatif à ses vertus thérapeutiques est ainsi passé d'un peuple à l'autre et de générations en générations en empruntant souvent des chemins obscurcis par l'usage de succédanés (*quiproquo*), d'espèces différentes ou de synonymies abondantes dont émergent surtout les termes de suringian, hermodacte et colchique. Il a suivi aussi des sentiers hantés par la magie comme le montrent son origine mythique et, plus près de nous, l'utilisation de son bulbe comme

charme antipesteux. Cette diffusion, poursuivie pendant des millénaires, a été souvent interrompue par des condamnations entraînées par des accidents mortels suivies de relances favorisées par la spécificité de la drogue pour la goutte. A l'époque moderne, les progrès de la chimie ont permis, dès la fin du XIX^e siècle, de montrer sans ambiguïté que la drogue utilisée sous le nom d'hermodacte était un colchique et que son activité révélée empiriquement était due à la colchicine qui lui confère des propriétés appréciables. La possibilité d'extraire le principe actif à l'état pur a, dès lors, rendu possible la constitution de médicaments modernes répondant à des critères analytiques, toxicologiques et administratifs codifiés. Puis, les grands progrès de la chimie organique, au XX^e siècle, favoriseront la détermination de la structure de la colchicine et celle de ses dérivés, la synthèse d'analogues pouvant s'appuyer sur des relations structure-activité et même des synthèses totales. Pendant ce temps, des observations de médecins et de biologistes conduisirent à de nouvelles indications pour la colchicine (antimitotique, anti-inflammatoire) et à l'utilisation du thiocolchicoside comme relaxant musculaire.

Bibliographie

- (1) H. R. V. Arnstein, O. S. Tarbell, H. T. Huang and G. P. Scott, The structure of cycle C of colchicine, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1948, **70**, 1669.
- (2) H. R. V., Arnstein, O. S. Tarbell, G. P. Scott and H. T. Huang, Studies in the structure of colchicine. The structure of ring C, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1949, **71**, 2448.
- (3) M. Barnay, « Alcaloïdes usuels ». Tome I^{er}, la Colchicine, p. 148, Soc. Édit. Scientif. Paris, 1900.
- (4) N. Barton, J. W. Cook and J. D. London, Colchicine and related compounds. Part. V. The structure of Windaus's deamino-colchinol methyl ether, *J. Chem. Soc.*, 1945, 176.
- (5) A. A. Beer, S. A. Karapetyan, A. I. Kolesnikov and D. P. Negirev, Chemical investigation of Colchicum speciosum, (C. A. **44** 800), *Dokl Akad. Nauk SSSR*, 1949, **67**, 883.
- (6) P. Bellet, Le colchicoside, *Ann. Pharm. Fr.*, 1952, **10**, 81.
- (7) P. Bellet, Les principes extraits du colchique et leurs dérivés, *Ann. Pharm. Fr.*, 1954, 821.
- (8) P. Bellet et G. Muller, Recherches sur les constituants du colchique :
a) I. : Séparation d'une O-déméthyl N-méthyl désacétyl-colchicine, *Ann. Pharm. Fr.*, 1955, **13**, 81.
b) II : Identification d'une substance soufrée dans un lot de semences, *Ann. Pharm. Fr.*, 1955, **13**, 84.
- (9) P. Bellet et P. Régner, Sur quelques tropaminones dérivées du colchicoside (colchicosamides), *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1953, 756.
- (10) P. Bellet et P. Régner, Sur la 2-desméthyl colchicine et quelques tropaminones dérivées, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1954, 408.
- (11) Benedicenti, Malati, Medici e Farmacisti, Hoepli, Milano, 1924-1925.
- (12) R. Benini, C. Capra and P. E. Cattorini, « Colchico », in « piante medicinali chimica, farmacologia e terapia, vol. 1, 342 » (1962). Ed. Inverni della Beffa.
- (13) Bertoldi, « Un ribelle nel regno deiflori », Olschki-Ginevra, 1923.
- (14) H. G. Boit « Colchicine Gruppe », in « Ergebnisse der Alkaloid Chemie 28 bis 1960 », Akademie Verlag Berlin, 1961.
- (15) P. Boussel, « Histoire illustrée de la Pharmacie », Guy Leprat édit. Paris, 1949.
- (16) P. Boussel et H. Bonnemain, « Histoire de la Pharmacie », Ed. Porte Verte, 1977.
- (17) G. L. Buchanan, J. W. Cook, J. D. London and J. Mac Millan, Synthesis of colchicine derivatives, *Nature*, 1948, **162**, 692.
- (18) A. Candolle (Pyrame de), « Prodromus systematis naturalis regni vegetabilis » (≈ 1820).
- (19) Chassevent, élève des Écoles Royales Vétérinaires de France, « Herbier ou jardin sec contenant les plantes usuelles tant dans la Médecine Humaine que Vétérinaire, rangées selon la méthode de M. de Tournefort ».
On peut voir dans cet herbier en très bon état de conservation, enluminé à la main et relié en plein cuir, une fleur de colchique entourée de 2 feuilles (séparées). Ce travail porte la mention Paris, 1^{er} mai 1777.
- (20) J. Cech and F. Santavy, The effect of hydrogen peroxide in alkaline on medium colchicine, *Collect. czech. Chem. Commun.*, 1949, **14**, 532.
- (21) Codex medicamentarius, Pharmacopée française Édition de 1884.
- (22) A. Cohen, J. W. Cook and E. M. F. Roe, Colchicine and related compounds Part. I. Some observations on the structure of colchicine, *J. Chem. Soc.*, 1940, 194.
- (23) J. W. Cook, W. Graham, A. Cohen, R. W. Lapsley and C. A. Laurence, Colchicine and related compounds Part. III, *J. Chem. Soc.*, 1944, 322.
- (24) J. W. Cook, J. Jack and J. D. London, Colchicine and related compounds Part. XII. Some molecular rearrangements, *J. Chem. Soc.*, 1952, 607.
- (25) J. W. Cook, J. Jack, J. D. London, G. L. Buchanan and J. Mac Millan, Colchicine and related compounds. Part. XI.

- Synthesis of N-acetyl colchinol methyl ether, *J. Chem. Soc.*, 1951, 1397.
- (26) Cooke, « *Pharmac. Jour. Transact.* 3 ser. », 1, 783, *J. d. Pharmazie*, 1871, 6, 23.
- (27) W. A. Creasey, « Vinca Alkaloids and colchicine », in *Handbook of Exp. Pharmacol.*, Heffter chap. 67, 67D, 1975.
- (28) M. Deschamps, « *Compendium de Pharmacie pratique* » 841, 842, Germer-Boillières, Paris, 1868.
- (29) M. J. S. Dewar, Structure of colchicine, *Nature*, 1945, 155, 141.
- (30) Dictionnaire de Médecine, de Chirurgie, de Pharmacie, de l'Art vétérinaire et des sciences qui s'y rapportent, Baillière J. B., Paris, août 1877; Colchique 328, Hermodacte 731.
- (31) Dictionnaire pittoresque d'histoire naturelle et des phénomènes de la nature, sous la direction de F. E. Guerin, Paris, rue Saint-Germain-des-Prés n° 4 (1835).
- (32) Dictionnaire universel d'histoire naturelle, Houssiaux et al. Paris, 1861.
- (33) P. Dioscoride, « A propos des livres de médecine » daté de l'an 77 de notre ère.
- (34) Dorvault, « La nouvelle officine », Tome II, p. 744, Vigot Frères, 1955.
- (35) Dujardin-Beaumetz et E. Egasse, « Les Plantes médicinales indigènes et exotiques », O. Doin, Paris, 1889.
- (36) Durante, « *Herbario novo* », Hertz, Venezia, 1737.
- (37) A. Dustin, La colchicine, réactif de l'imminence caujocinétique, *Arch. Port. Sci. Biol.*, 1936, 5, 38.
- (38) O. J. Eigsti and P. Dustin Jr, « Colchicine in agriculture, medicine, biology and chemistry » chap. 1 The Parent Plant, The Iowa State College Press, Ames, Iowa USA, 1955.
- (39) Encyclopédie ou dictionnaire raisonné des Sciences, des Arts et des Métiers mis en ordre et publié par M. Diderot et d'Alembert Nouvelle édition, tome huitième : Colchide, Colchique (1778); tome dix-septième : Hermodacte; tome vingt-sixième : podagre. (Pellet à Genève).
- (40) A. J. Ewins, J. N. Ashley and J. O. Harris, (May and Baker Ltd) Alkaloid derivatives, Brevet anglais n° 577-606 (24 mai 1946).
- (41) C. Farine, in « Benjamin Franklin », R. Pornin et Cie, Imprimerie-libraires-éditeurs, Tours, 1846.
- (42) H. Fernholz, The Preparation of trimethyl colchicine acid, *Angew. Chem.*, 1953, 65, 319.
- (43) E. A. Flückiger et D. Hanbury, « Histoire des Drogues d'origine végétale », II 554, O. Doin Éd., 1878.
- (44) J. P. Fourneau, Dérivés de la colchicine. I. colchaminones et désacétyl colchaminones, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1955, 1569.
- (45) J. P. Fourneau et I. Grundland, Dérivés de la colchicine. II Amino-2 colchimidazole (imino-2 colchimidazolines), *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1955, 1571.
- (46) J. C. Gagnault, Le chimiste et le médicament, 1^{re} partie, *L'actualité chimique*, nov. 1980; 2^e partie, *L'actualité chimique*, déc. 1980; 3^e partie, *L'actualité chimique*, janv. 1981.
- (47) G. Garnier, L. Bezanger-Beauquesne et G. Debraux, « Ressources médicinales de la flore française », Tome I, p. 210, Vigot Frères, 1961.
- (48) A. B. Garrod, « La goutte, sa nature, son traitement et le rhumatisme goutteux » traduit de l'anglais par A. Ollivier, A. Delahaye, Paris, 1867.
- (49) A. B. Garrod, « A gout and rheumatic gout » Longmans London, 1875.
- (50) P. L. Geiger, Ueber einige neue giftige organische alkalische, *Ann. Chim. Pharm.*, 1933, 7, 269.
- (51) Geoffroy, « *Traité de la Matière Médicale* », Paris, 1743.
- (52) J. Golse, « *Précis de Matière Médicale* », colchicine 589 G. Doin Éd., Paris, 1955.
- (53) L. S. Goodman and A. Gilman, « The Pharmacological Basis of Therapeutics » p. 350, Mac Millan comp. V Ediz. N. Y., 1975.
- (54) A. I. Goris, A. Liot, M. M. Janot et A. N. Goris, « Évolution de la Pharmacie », in *Pharmacie Galénique*, tome I, p. 3, Masson et Cie, 3^e éd., 1949.
- (55) E. Green, « Landmarks of botanical history », Smithsonian Institution, Washington D. C. n° 1870, 1909.
- (56) N. J. B. G. Guibourg, Histoire naturelle des drogues simples, VII^e éd. corrigée et augmentée par G. Planchon, Tome II : Famille des colchicacées, p. 143; J. B. Baillière et fils Paris, 1876.
- (57) J. L. Hartwell, M. V. Nadkarni and J. Leiter, N-substituted colchiceinamides, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1952, 74, 3180.
- (58) R. M. Horowitz and G. E. Ullgot, Colchicine some reactions of ring C., *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, 74, 587.
- (59) A. Houdé, « Chimie organique de la colchicine cristallisée », *C. R. Acad. Sci.*, 1884, 98, 1442.
- (60) A. Houdé, « Tubercule d'Hermodacte », in *Le colchique et la colchicine*, J. V. Laborde et A. Houdé, Steinheil Ed., 1887.
- (61) Hübler, *Arch. Pharm.*, 1865 (2), 121, 193, cité par (59).
- (62) R. Jequier, U. Branceni et M. Peterfalvi, Activité antimittotique et toxicité de quelques dérivés de la colchicine et de la thiocolchicine, *Arch. int. pharmacodyn.*, 1955, 103, (2-3) 243.
- (63) R. Jequier, D. Branceni et M. Peterfalvi, Activité antimittotique et toxicité de quelques osides de la N-désacétyl thiocolchicine, *Arch. int. pharmacodyn.*, 1958, 435, (3-4) 114.
- (64) P. Larousse, Grand dictionnaire universel 17 volumes, 1865.
- (65) H. Leclerc, « *Précis de phytothérapie* », 4^e éd., 320, Masson et Cie, Éd., Paris, 1954.
- (66) E. Le Maout et J. Decaisne, « *Traité général de botanique descriptive et analytique* », 1^{re} partie, 2^e édition, 594, Firmin-Didot et Cie, Paris, 1876.
- (67) N. Lemery, « *Traité universel des drogues simples* », 1737.
- (68) H. Lettré, The constitution of colchicine, *Angew. Chem.*, 1947, A 59, 218.
- (69) Lionnois (Abbé), *Traité de mythologie ou explication de la fable par l'histoire*, 6^e éd., chez Haener (imprimeur rue Saint-Dizier, n° 10, Nancy), 1816.
- (70) E. Littré, *Dict. Langue Française*, II. Paris (Hachette et Cie), 1878.
- (71) Lobel, « *Plantar Hist. Antverpiae* » 71, 1650.
- (72) G. Majumdar, The history of botany and allied sciences in ancient India., *Arch. Internat. Hist. Sci.*, 1951, 14, 100.
- (73) J. Martel, E. Toromanoff et C. Huynh, Synthèse totale de la désacétylamino-colchicine, *C. R. Acad. Sci.*, 1964, 258, 243.
- (74) J. Martel, E. Toromanoff et C. Huynh, A new synthesis of desacetamido colchicine, *J. Org. Chem.*, 1965, 30, 1752.
- (75) Matthioli, « *Discorsi nelli sei libri di Pedacio Dioscoride, Anazarbeo della materia medicinale* », Valgrisi Venezia 1568.
- (76) E. Merck, Basic colchicine derivatives, Brevet allemand n° 867 093 (16 février 1953).
- (77) Ch.-F. Mirbel (Brisseau de), « *Histoire naturelle des végétaux classés par famille* » (1802-1826).
- (78) G. Muller, B. P. Vaterlaus et L. Velluz, La thiocolchicine. VI. Lactames issus de rétrogradation du cycle troponique, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1957, 434.
- (79) T. Nakamura, Synthesis of colchicine from hexahydro demethoxy deoxy colchicine, *Chem. Pharm. Bull.*, 1960, 8, 843.
- (80) T. Nakamura, Studies on the total synthesis of dl-colchicine III, *Chem. Pharm. Bull.*, 1962, 10, 299.
- (81) G. B. Niccolini, « *Il Colchico, quaderni di fitoterapia n° 7*, Inverni Della Befia Edit. Milano, 1953.
- (82) M. Noel et M. Chapsal, *Nouveau dictionnaire de la langue française*, V^e édition, Roret Paris, 1835.
- (83) « *La nouvelle Maison Rustique ou Économie générale de tous les biens de campagne* », 6^e éd., Tome 2 316; Prudhomme Paris au Palais, J. Sougrain, 1749.
- (84) L. Oberlin, cité par (49) (60), *Ann. Chim. Phys.*, 1857, 50, 108.
- (85) P. J. Pelletier et J. Caventou, *Ann. Chim. Phys.*, 1820, 14, 69.
- (86) G. Pereira, « *Pauli Aeginetae opera*, lib III p. 426 Lugdum, 1567.
- (87) L. M. Perry and J. Metzger, « Medicinal plants of east and Southeast Asia attributed properties and uses », The MIT Press. Cambridge, Massachusetts 8 London (England).
- (88) *Pharmacopée Française*, 8^e éd., ou *Codex Medicamentarius Gallicus VII^e éd.*, 1965.
- (89) *Pharmacopée Française*, 9^e éd., 1976.
- (90) J. E. Planchon, « Des Hermodactes au point de vue botanique et pharmaceutique », thèses de l'École de pharmacie de Paris, 1856.
- (91) C. Plotka et R. Jequier, Le thiocolchicoside, étude pharmacologique, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1957, 109, (3-4).
- (92) *Prospective et Santé publique*, « Recherche, médicaments, prospective », Tome I : Généralité, 5, rue Clément Marot, Paris, 1970.
- (93) R. F. Raffauf, A. L. Farren and G. E. Ullgot, Colchicine

- derivatives of trimethyl colchicine acid, *J. Am. Chem. Soc.*, 1953, **75**, 5292.
- (94) H. Rapoport and J. B. Lavigne, The preparation of colchicine (demethoxycolchicine), *J. Amer. Chem. Soc.*, 1955, **77**, 667.
- (95) H. Rapoport, A. R. Williams, J. E. Campion and D. E. Pack, The degradation of colchicine to octahydrodemethoxy desoxy desacetamidocolchicine, *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, **76**, 3693.
- (96) F. Santavy, Isolation of new substances from meadow saffron, *Chem. Listy*, 1948, **42**, 177.
- (97) F. Santavy, Colchicum compounds and their derivatives, XIII. Isolation of substances from the flowers and pericarpsof meadow saffron, *Collect czech. Chem. Commun*, 1950, **15**, 552.
- (98) F. Santavy, Substances of *Colchicum autumnale* XLIX, Constitution of compounds S and Ta, *Chem. Listy*, 1958, **52**, 957.
- (99) F. Santavy, M. Cernoch, J. Malinsky, B. Lang et A. Zajickova, Isolement des substances des bulbes des différentes espèces du genre colchique. Substances tirées du colchique et de leurs dérivés (21^e communication), *Ann. Pharm. Fr.*, 1951, **9**, 50.
- (100) F. Santavy, Z. Mosalkova, R. Podivinsky and H. Posetilova, Substances of *Colchicum autumnale* XXXVIII, Isolation of further substances from the corms of *Colchicum autumnale*, *Chem. Listy*, 1954, **48**, 886.
- (101) V. Santavy and V. Macak, Substances of *Colchicum autumnale* and their derivatives XXXIV Isolation of further substances from the flowers of *Colchicum autumnale*, *Chem. Listy*, 1953, **47**, 1214.
- (102) F. Santavy and S. Reichstein, Alkaloide der Herbstzeitlosen zwiebeln (*Colchicum autumnale* L) während deren entwicklung, Substanzen der Herbstzeitlose und ihre derivate, *Pharm. Acta. Helv.* 1952, **27**, 71.
- (103) F. Santavy and M. Talas, Substances of *Colchicum autumnale* and their derivatives XXXII Isolation of further compounds from the seeds of *Colchicum autumnale*. *Chem. Listy*, 1953, **47**, 232.
- (104) J. Schreiber, W. Leimgruber, M. Pesaro, P. Schudel et A. Eschenmoser, Synthèse des Colchicins, *Angew. Chem.*, 1959, **71**, 637.
- (105) J. Schreiber, W. Leimgruber, M. Pesaro, P. Schudel, T. Threlfall et A. Eschenmoser, Synthèse des Colchicins, *Helv. Chim. Acta.*, 1961, **44**, 540.
- (106) A. I. Scott, F. McCapra, R. L. Buchanan, A. C. Day and D. W. Young, Total synthesis of colchicine modelled on a biogenetic type, *Tetrahedron*, 1965, **21**, 3605.
- (107) D. S. Seigler, « Plant Systematics and Alkaloids », in the *Alkaloids Chemistry and Physiology*, RHF Manske XVI Chap. 1 69, Academic Press N. Y., 1977.
- (108) G. Sharp, « *Colchicum* studied historically », *Pharm. Journ. ana. pharmacist.*, London, 1909, **83**, 5.
- (109) M. N. Shchukina, G. M. Borodina and Yu. N. Sheinker, Synthesis and structure of some colchicine derivatives, *Zhur. Obščhej Khim*, 1951, **21**, 735.
- (110) B. Stefanoff, « Monographie der Gattung *Colchicum* L », *Proc. Bulgarian Acad. Sci.*, 1926, **22**, 1.
- (111) E. E. Tamelen (Van), T. A. Spencer Jr, D. S. Allen Jr, and R. L. Orvis,
 a) The total synthesis of colchicine, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1959, **81**, 6341.
 b) The synthesis of Colchicine, *Tetrahedron*, 1961, **14**, 1 à 7.
- (112) G. Trier, « Die Alkaloide » 138, 1931.
- (113) R. Truhaut, G. Deysson et J. P. Fourneau, « Étude comparée de l'action mitoclasique et de la toxicité de divers dérivés aminés de la colchicine et de la désacétylcolchicine », *C. R. Acad. Sci.*, 1959, **241**, 1889.
- (114) Uclaf (Roussel-), Derivatives of colchicoside, Brevet anglais n° 739, 944 (2 novembre 1955).
- (115) Uclaf (Roussel-), Demethylcolchicine derivatives, Brevet anglais n° 749, 810 (30 mai 1956).
- (116) A. Uffer, Über colchiceinamide, *Helv. Chim. Acta.*, 1952, **35**, 2135.
- (117) A. Uffer, Demecolceinamide, *Experientia*, 1954, **10**, 76.
- (118) L. Velluz et G. Muller, La thiocolchicine, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1954, 755.
- (119) L. Velluz et G. Muller, La thiocolchicine. II. Produits d'hydrolyse, de réduction et d'oxydation avec exemples de soufre asymétrique, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1954, 1072.
- (120) L. Velluz et G. Muller, La thiocolchicine. III. Études de quelques S-alcoylthio colchicéines, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1955, 194.
- (121) Watson, On the principles and practice of physic, II, 767, 1857, cité par (48).
- (122) G. Watt, « Dictionary of the economic products of India, 1889, vol. II.
- (123) Wedel, « Experimentum curiosum de colchico veneno et alexipharmaco simplicii et composito », Iena, 1718.
- (124) C. Wilhem, « Mittel Wiererung der Pest, 1721.
- (125) A. Windaus, Untersuchungen über die Konstitution des Colchicins Liebig's, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1924, **439**, 59.
- (126) R. B. Woodward, A total synthesis of colchicine, *Harvey. Lectures*, ser 59, 31 (1963-1964) (Pub. 1965).
- (127) S. Zeisel, Über colchicin und colchicein, *Monatsh. Chem.* 1883, **4**, 162.
- (128) S. Zeisel, Über das Colchicin, *Monatsh. Chem.*, 1886, **7**, 557.
- (129) S. Zeisel, Über das Colchicin, *Monatsh. Chem.*, 1888, **9**, 1.
- (130) S. Zeisel and A. Friedrich, Über das Oxycolchicin, *Monatsh. Chem.*, 1913, **34**, 1181.
- (131) M. H. Zweig, H. M. Maling and M. E. Webster, Inhibition of sodium urate induced rat hindpaw oedema by colchicine derivatives, correlation with antimetabolic activity, *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1972, **182**, (2).

A nos lecteurs

L'actualité chimique vous parvient, souvent, alors que les dates de certaines réunions, qui y sont annoncées, sont dépassées.

Nous avons pu constater, en interrogeant les abonnés de diverses régions de France, que la livraison de notre revue peut demander 15 jours voire 3 semaines.

Le Ministère des P.T.T. reconnaît volontiers que, si l'acheminement des hebdomadaires se fait « normalement », la distribution des mensuels, en revanche, s'effectue dans des délais, le plus souvent, trop longs.

En conséquence, nous demandons à tous ceux qui désirent annoncer des réunions par le canal de *L'actualité chimique*, de tenir compte de ces délais et de faire, en sorte, que les réunions annoncées paraissent au moins un mois à l'avance dans notre revue.

Nous rappelons que la sortie des presses de *L'actualité chimique* est fixée au 10 de chaque mois (entre le 15 et le 20 juin pour le fascicule de juin-juillet). La Rédaction doit recevoir les textes des annonces 3 semaines avant cette date.