

Intoxication aiguë par la colchicine à propos de deux cas Colchicine poisoning two cases reports

Smail.Makhloufi, Adel.Elmekkaoui, Ali.Darkaoui, Abdelkrim.Shimi,
Mohammed.Khatouf

Service de réanimation polyvalente A1, CHU Hassan II de Fès Réanimation

Resume

L'intoxication aiguë par la colchicine est rare, mais potentiellement grave. Elle est responsable d'une atteinte multiviscérale, avec défaillance cardiaque, respiratoire, hépatique, neurologique et hématologique. Les facteurs pronostiques usuels sont la dose supposée ingérée, l'élévation des leucocytes, et la baisse du taux de la prothrombine à la 24^{ème} heure, ainsi que l'apparition d'un choc cardiogénique ou d'un syndrome de défaillance respiratoire aiguë avant la 72^{ème} heure.

Le traitement est symptomatique ; le développement clinique de l'immunothérapie par fragments Fab spécifiques anti colchicine, disponibles actuellement pour l'expérimentation animale pourrait améliorer le pronostic des formes graves, mortelles ce jour.

Dans notre travail nous rapportons 2 cas de 2 jeunes filles, qui ont présenté une intoxication aiguë à la colchicine dans un cadre de tentative de suicide.

Abstract

The acute intoxication with colchicine is rare, but potentially serious. She is responsible for a multivisceral reached, failure with cardiac, respiratory, hepatic, neurological and haematological. The usual prognostic factors are assumed ingested dose, elevated leukocyte, and the lower rate of prothrombin to the 24th hour and the occurrence of cardiogenic shock or acute respiratory failure syndrome before the 72 hours.

Treatment is symptomatic; the clinical development of immunotherapy with anti Fab fragments specific colchicine, currently available for animal testing could improve the prognosis of severe, fatal date.

In our work we report 2 cases of two girls who presented acute intoxication with colchicine in a suicide attempt framework.

Date of Submission: 15-10-2020

Date of Acceptance: 31-10-2020

I. Introduction

La colchicine est un alcaloïde d'origine naturelle qui peut être trouvé dans les fleurs de crocus d'automne (*Colchicum autumnale*). Le médicament est utilisé pour le traitement de l'arthrite goutteuse aiguë, maladie périodique familiale, maladie de Behçet et d'autres maladies [1].

La colchicine est un puissant inhibiteur de la mitose cellulaire en se liant à la tubuline, ce qui empêche sa polymérisation en microtubules [2].

La plupart des intoxications graves résultent de l'ingestion suicidaire des comprimés de la colchicine. C'est une toxine puissante gastro-intestinale et provoque une défaillance multiviscérale intraitable. Le surdosage se manifeste par des nausées, des vomissements, confusion, fièvre, choc, détresse respiratoire, hématurie, une insuffisance rénale, un collapsus cardio-vasculaire, thrombocytopénie, granulocytopénie et hypovolémie.

Le traitement repose essentiellement sur le traitement symptomatique et le traitement épurateur [3]. Il n'existe pas de traitement antidotique, mais le traitement par les fragments Fab reste un espoir thérapeutique dans l'avenir [4].

Malgré les efforts fournis pour améliorer la PEC de cette pathologie, le pronostic reste toujours fâcheux surtout pour les sujets prédisposés.

Dans notre étude nous rapportons deux cas de deux jeunes filles âgées de 16 et 23 ans, qui ont ingéré volontairement 40 mg et 29 mg respectivement de colchicine dans le cadre d'une tentative de suicide.

L'objectif est de mettre le point sur les mécanismes physiopathologiques, la gravité de ce type d'intoxication, les facteurs de mortalité et surtout l'intérêt de la nouvelle thérapeutique dans la prise en charge en se référant aux données de la littérature.

II. Observations

Cas clinique 1 :

Patiente O.A., âgée de 16 ans, sans antécédents pathologiques notables, admise en réanimation polyvalente A1 pour prise en charge d'une intoxication aigue à la colchicine remontant au jour de son admission, où la patiente a ingéré volontairement 40 comprimés de colchicine dosés à 1 mg (soit 0,71 mg/kg) dans le cadre d'une tentative de suicide, occasionnant chez elle un tableau de gastro-entérite fait de douleurs abdominales associées à des vomissements et des diarrhées.

Le bilan biologique a objectivé des leucocytes à 36780 GB/mm³ à prédominance polynucléaires neutrophiles, des GOT 339ui/l (9 fois la normale), des GPT à 240ui/l (8 fois la normale), une troponine positive à 1.69ng/ml, et un taux de prothrombine à 39%. 24Heures plus tard, l'évolution a été marquée par l'installation d'une défaillance multiviscérale hémodynamique, respiratoire, neurologique et rénale avec aggravation du bilan biologique. Malgré une prise en charge symptomatique adéquate la patiente est décédée à H36.

L'analyse toxicologique par chromatographie liquide haute performance couplée à un détecteur UV à barrettes diodes a montré la présence de la colchicine dans le sang et l'urine.

Cas clinique 2 :

Patiente A.N., âgée de 23 ans, sans antécédents pathologiques, admise aux urgences CHU Hassan II de Fès pour la prise en charge d'une tentative d'autolyse. La patiente a ingéré au total 29 mg (soit 0,48mg/kg) de la colchicine occasionnant chez elle un tableau abdominal initial fait de nausées et vomissement qui s'est rapidement aggravée 24 heures après par l'installation de diarrhées très abondantes avec douleur abdominale atroce d'où sa consultation aux urgences. L'examen aux urgences trouve une patiente consciente, instable sur le plan hémodynamique. Le bilan biologique initial objective une hyperleucocytose à 35000 elt/mm³, une thrombopénie à 29000 elt/mm³, un TP à 35%, rhabdomyolyse avec CPKmb à 1400 UI/L et une troponine à 0.26 ng/l, la radiographie pulmonaire et l'électrocardiogramme sont normaux.

La prise en charge initiale aux urgences est purement symptomatique, vue l'instabilité hémodynamique, la malade a été transférée au service de réanimation. L'analyse toxicologique par chromatographie liquide haute performance couplée à un détecteur UV à barrettes diodes a montré la présence de la colchicine dans le sang et l'urine.

12h après on note l'installation brutale d'un tableau de défaillance multiviscérale ; hémodynamique, respiratoire, neurologique, rénale et hématologique. Le bilan biologique de contrôle objective une aggravation de la fonction rénale, une cytolysé hépatique très importante, une hyperleucocytose à 35000 elt/mm³, une thrombopénie à 29000 elt/mm³, un TP à 27%, rhabdomyolyse CPK à 1400 UI/L et une troponine à 0.2ng/l. L'évolution a été marquée par le décès 24 H après son admission aux urgences et 48 H après l'intoxication malgré une prise en charge adéquate.

Ces deux observations illustrent la gravité de l'intoxication aux dépens de bénéfices du produit.

III. Discussion

Il s'agit d'une intoxication rare, malgré une large prescription en pratique clinique. Il faut distinguer les formes liées au surdosage chronique et celle observée dans un contexte aigu par ingestion de forte doses.

En France le taux moyen de mortalité des intoxications médicamenteuses en général est faible (inférieur à 1 % chez l'adulte, à 0,5 % chez l'enfant), le taux de mortalité de l'intoxication aiguë par la colchicine varie selon les études de 15 à 40% [5].

Une intoxication peut survenir à la suite de la prescription de trop fortes doses dans le cadre d'un accident thérapeutique, l'utilisation de la colchicine par voie veineuse a été à l'origine de nombreux surdosage grave. Il est probable que ce mode d'intoxication a reflété la méconnaissance de la pharmacocinétique de la colchicine. Une intoxication peut aussi résulter d'un surdosage volontaire unique, dans un contexte suicidaire.

La molécule de colchicine se lie à une molécule de tubuline et empêche sa polymérisation au microtubule. Cet arrêt de l'élongation du microtubule provoque une disparition rapide du fuseau mitotique et l'arrêt du processus de prolifération cellulaire [2].

Le tableau clinique peut être divisé en trois phases successives (tableau 1.)

- La première phase : Cette phase est constante, apparaissant de façon brutale au cours des 24 premières heures qui suivent l'ingestion de la colchicine, dominée par les signes gastro-intestinaux [6].
- La deuxième phase : Dure généralement entre le 2^{ème} et le 7^{ème} jour, cette phase est caractérisée par une défaillance multiviscérale dominée par l'atteinte myocardique, respiratoire et hématologique responsable le plus souvent de la plupart des décès [7].
- La troisième phase : Cette phase est observée au cours des intoxications évoluant favorablement, que n'était pas le cas pour nos patientes, elle se caractérise par une hyperleucocytose réactionnelle avec une alopecie transitoire [8].

Le tableau clinique chez nos deux patientes était similaire, dominé initialement par des signes gastro-intestinaux, suivi rapidement par une défaillance multiviscérale entraînant le décès des malades. L'analyse toxicologique par chromatographie liquide haute performance couplée à un détecteur UV à barrettes diodes a montré la présence de la colchicine dans le sang et l'urine chez les deux patientes[9].

Le traitement repose essentiellement sur le traitement symptomatique et le traitement épurateur [3]. Il n'existe pas de traitement antidotique, l'immunothérapie par les fragments Fab reste un espoir thérapeutique dans l'avenir, ces anticorps anti-colchicine se sont révélés capables de restaurer l'activité in vitro de la tubuline préalablement inhibée par la colchicine. L'immunothérapie à base de fragments Fab spécifiques anticolchicine a été testée expérimentalement avec succès au cours d'une intoxication aiguë à la colchicine[4]. Malheureusement nos patientes ont bénéficié uniquement d'un traitement symptomatique qui était insuffisant pour assurer leur survie. Vu la gravité de l'intoxication chez les deux malades, malgré un délai d'admission supérieur à 6 heures elles ont bénéficié d'un lavage gastrique abondant, traitement symptomatique hémodynamique et ventilatoire, sans empêcher l'évolution fatale. Si les patientes ont bénéficié de l'immunothérapie auraient très probablement survécus après sa mise en place.

Les facteurs pronostiques de l'intoxication aigue per os à la colchicine font intervenir en premier l'effet dose (dose toxique admise actuellement est 0,5mg/kg). Mais l'évaluation de pronostic doit aussi tenir compte des effets biologiques de cette dose ingérée qui paraissent illustrés au mieux par l'hyperleucocytose précoce et la chute du taux de la prothrombine (tableau 2) [10]. L'ingestion d'une dose intermédiaire estimée à 0,71mg/kg chez la première patiente, et une dose minimale estimée à 0,48mg/kg chez la deuxième patiente n'étaient pas un vrai facteur de mauvais pronostic, contrairement au tableau clinique bruyant responsable du décès.

IV. Conclusion

Bien que rare, l'intoxication à la colchicine reste d'une particulière gravité. Le pronostic des intoxications est lié à la dose et aux effets de cette dose sur l'organisme, bien appréciés par la surveillance répétée du taux de prothrombine et de la leucocytose maximale durant les trois premiers jours.

Ces formes graves se caractérisent par un échec du traitement conventionnel et ceci malgré les progrès accomplis dans le traitement symptomatique des états de choc et du SDRA.

Compte tenu des données expérimentales, l'immunothérapie spécifique anti-colchicine paraît être une voie thérapeutique d'avenir.

References

- [1]. W.N. Roberts, M.H. Liang, S.H. Stern, Colchicine in acute gout. Reassessment of risks and benefits, JAMA. 257 (1987) 1920–1922.
- [2]. Hastie SB. Interactions of colchicine with tubulin. *Pharmacol Ther* (51):377–401.
- [3]. Baron D., Dixneuf B., Veyrac Y., Rodineau P., Nicolas F., Intoxication aigue par la colchicine . A propos de 2 observations *Ouest Méd .* (24) : 275-283, 1971.
- [4]. Baud FJ, Sabouraud A, Vicaut E, Taboulet P, Lang J, Bismuth C, et al. Brief report: treatment of severe colchicine overdose with colchicine specific Fab fragments. *N Engl J Med* 1995;332(10):642–5.
- [5]. E. Abe, A.-S. Lemaire-Hurtel, C. Duverneuil, I. Etting, E. Guillot, P. de Mazancourt, J.-C. Alvarez, A novel LC-ESI-MS-MS method for sensitive quantification of colchicine in human plasma: application to two case reports, *J. Anal. Toxicol.* (30) (2006) 210–215.
- [6]. Folpini A, Furfori P. Colchicine toxicity-clinical features and treatment. Massive overdose case report. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995 (33): 71-7.
- [7]. Miller MA, Hung YM, Haller C, Galbo M, Levsky ME. Colchicine related death presenting as an unknown case of multiple organ failure. *J Emerg Med* 2005 (28) : 445-8.
- [8]. Gooneraute BMW. Massive generalized alopecia after poisoning by colchicines. *BMJ.* 1966 (1):1023–24
- [9]. Kintz P, Jamey C, Tracqui A, Mangin P: Colchicine poisoning: report of fatal case and presentation of an HPLC procedure for body fluid and tissue analyses. *J Anal Toxicol* 1997 (21):70-72.
- [10]. Bismuth C, Baud F, Dally S: Standardized prognosis evaluation in acute toxicology: its benefit in colchicine, paraquat, and digitalis poisonings. *J Toxicol Clin Exp* 1986(6):33-38.

Tableau 1: tableau clinique de l'intoxication à la colchicine

Stade	Signes cliniques
I Avant 24 ème heure	Troubles gastro-intestinaux Hypovolémie Hyperleucocytose
II Du 2 au 7 ème jours	Atteinte respiratoire : détresse respiratoire, hypoxémie, œdème pulmonaire Atteinte hématologique : thrombopénie, leucopénie, agranulocytose Atteinte cardio-circulatoire : collapsus, coagulation intravasculaire disséminée Iléus
III A partir du 7 ème jour	Hyperleucocytose réactionnelle Alopécie transitoire

Ce tableau montre les trois phases de l'évolution clinique après une intoxication par la colchicine avec les principales manifestations durant chaque phase, ainsi la durée estimée de chaque phase.

Tableau 2: Relations entre la dose supposée ingérée, le tableau clinique et la probabilité de décès.

Dose	Clinique	Nombre de cas	Décès
< 0,5 mg/kg	Troubles digestifs Baisse des facteurs de coagulation	38	0
≥0,5 < 0,8 mg/kg	Idem + aplasie médullaire	20	10 %
≥ 0,8 mg/kg	Idem + insuffisance circulatoire A) Tous les décès : + accélération ≤ 17 % B) 1 survie : + accélération = 14 %	11	100 en 72 h

Ce tableau montre les principaux facteurs pronostics, avec le risque du décès selon une étude réalisée par Bismuth et al (dose ingérée rapportée au poids, aplasie médullaire, insuffisance circulatoire et respiratoire)

Smail.Makhloufi, et. al. "Intoxication aigue par la colchicine à propos de deux cas Colchicine poisoningtwo cases reports." *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)*, 19(10), 2020, pp. 23-26.