

Intoxication aiguë par la colchicine

Auteur : Docteur Bruno Mégarbane¹

Date de création : novembre 2000

Mise à jour : mars 2003

Editeur Scientifique : Professeur Frédéric Baud

¹Service de réanimation médicale et toxicologique, Hôpital Lariboisière, 2 Rue Ambroise Paré, 75475 Paris Cedex 10, France. bruno-megarbane@wanadoo.fr

[Résumé](#)

[Mots-clés](#)

[Physiopathologie](#)

[Incidence](#)

[Description clinique](#)

[Méthode de diagnostic](#)

[Toxicocinétique](#)

[Mode de prise en charge](#)

[Questions non résolues et commentaires](#)

[Références](#)

Résumé

L'intoxication aiguë à 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 prothrombine à la 24ème heure ainsi que l'apparition d'un choc cardiogénique ou d'un syndrome de défaillance respiratoire aiguë avant la 72ème heure. Le traitement est symptomatique. Le développement clinique de l'immunothérapie par les fragments Fab spécifiques anti-colchicine, disponibles actuellement pour l'expérimentation animale, pourrait améliorer le pronostic des formes graves, mortelles à ce jour.

Mots-clés

Colchicine, Etat de choc, Aplasie médullaire, Neutropénie, Infection, Syndrome de détresse respiratoire aiguë, Diarrhée, Décontamination digestive, Immunotoxicothérapie

Physiopathologie

La colchicine est un alcaloïde, extrait de la colchique et appartient à la famille des poisons du fuseau. Son effet antimitotique est en rapport avec sa liaison à la tubuline, formée d'un hétérodimère alpha et bêta et qui constitue la sous-unité élémentaire des microtubules. Cette liaison empêche la polymérisation des microtubules et bloque les cellules en métaphase [1].

La colchicine est utilisée, en thérapeutique, essentiellement pour son action anti-inflammatoire dans la crise de goutte, la chondrocalcinose articulaire et la prévention de certaines pathologies inflammatoires dont la physiopathologie n'est pas encore clairement

identifiée: la maladie périodique, la maladie de Behçet, la sclérodermie, ou certaines formes cliniques de sarcoïdose et de maladie sérique. Deux spécialités disponibles contiennent de la colchicine: la Colchicine Houdé® et le Colchimax®. Ce dernier renferme également du tiémonium (50 mg par comprimé), du phénobarbital (15 mg par comprimé) et de l'opium (12,5 mg par comprimé). La posologie quotidienne préconisée est de l'ordre de 1 mg/jour.

Il convient de distinguer 2 formes d'intoxication par la colchicine : le surdosage qui résulte de la prescription d'une trop forte dose chez un patient insuffisant rénal et l'intoxication aiguë par la prise massive d'une dose unique de colchicine.

Des cas d'intoxications par le végétal produisant la colchicine ont été décrits. La colchique, ou safran des prés contient du colchicoside, de l'alpha-déméthyl-3-colchicine et surtout de la colchicine. On retrouve ces composés dans toute la plante mais surtout dans les graines et le bulbe. L'ingestion ou la succion d'une plante n'engendre pas de signes cliniques graves. Par contre, l'ingestion de 1 à 2 grammes de graines peut être mortelle. Le tableau clinique s'apparente à celui de l'intoxication médicamenteuse aiguë par la colchicine.

Incidence

Il s'agit d'une intoxication rare car ce médicament est peu prescrit. Au cours de l'année 1998-1999, 2/357 patients admis pour une intoxication médicamenteuse aiguë en Réanimation Médicale et Toxicologique à l'Hôpital Lariboisière avaient été hospitalisés pour ingestion de colchicine. En raison de l'incidence plus importante de la maladie périodique dans les pays du bassin méditerranéen, l'incidence des intoxications aiguës par la colchicine serait plus élevée dans ces pays.

Description clinique

La toxicité aiguë de la colchicine est multiviscérale, provoquant successivement au cours du temps, après un intervalle libre de 6 à 12 heures, l'apparition de troubles digestifs, hépatiques, cardiovasculaires, hématologiques et neurologiques [2, 3] (Tableau 1).

Tableau 1: Chronologie des manifestations toxiques liées à la colchicine

Avant la 24^{ème} heure
<ul style="list-style-type: none"> • Douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée • Hyperleucocytose • Hypovolémie, anomalies électrolytiques • Fibrinolyse, coagulation intravasculaire disséminée • Cytolyse hépatique
Du 2^{ème} au 7^{ème} jours
<ul style="list-style-type: none"> • Hypoplasie médullaire, leucopénie, thrombopénie • Syndrome hémorragique, infections • Troubles du rythme, défaillance cardiaque aiguë • Insuffisance hépatique • Syndrome confusionnel, délire, convulsions, coma • Défaillance multiviscérale • Syndrome de détresse respiratoire aiguë
A partir du 7^{ème} jour
<ul style="list-style-type: none"> • Alopécie • Sortie d'aplasie

La sévérité de l'intoxication ainsi que le taux de mortalité sont directement liés à la dose ingérée, bien que des cas mortels aient été rapportés pour des doses faibles (5 à 10 mg), ingérées ou injectées par voie intraveineuse. L'étude rétrospective de Bismuth et coll. portant sur 84 cas d'intoxication de 1967 à 1976, a permis d'identifier 3 niveaux de toxicité selon la dose supposée ingérée (DSI) [4]:

DSI < 0,5 mg/kg : le tableau clinique est dominé par les troubles digestifs (diarrhées, vomissements et douleurs abdominales) et la déshydratation extracellulaire. L'évolution est favorable en 4 à 5 jours.

DSI de 0,5 à 0,8 mg/kg : une pancytopenie apparaît aux environs du 4^{ème} jour, en plus des signes précédents. Elle traduit la toxicité de la colchicine sur les cellules souches hématopoïétiques. Elle s'accompagne du risque de survenue d'un épisode infectieux et/ou hémorragique et d'un taux de mortalité de l'ordre de 10%.

DSI > 0,8 mg/kg : le risque de décès est majeur, de l'ordre de 80% par défaillance cardio-circulatoire, choc hypovolémique, hémorragique ou septique ou syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA) [3].

Le collapsus hémodynamique survenant précocement ne relève pas d'un mécanisme univoque : le choc peut être hypovolémique, à la suite d'une hémorragie ou de pertes liquidiennes digestives abondantes, vasoplégique d'origine septique ou le plus souvent cardiogénique par réduction de la contractilité des cellules myocardiques. L'exploration hémodynamique par cathétérisme droit, échocardiographie transthoracique ou transoesophagienne peut se révéler utile pour guider la thérapeutique. Ainsi, une étude systématique par cathétérisme cardiaque droit, réalisée chez 12 patients dans les 6 heures suivant leur admission pour intoxication aiguë par la colchicine (DSI entre 0,7 et 2,6 mg/kg) a retrouvé une différence significative entre le groupe de patients survivants et décédés [5]: une pression pulmonaire d'occlusion (PAPO) plus basse (5,6 versus 9,8 mmHg), un index cardiaque plus élevé (4,23 versus 2,36 l/min/m²) et une meilleure tolérance au remplissage vasculaire avec meilleure amélioration de l'index et moindre élévation de la PAPO (8,3 versus 20 mmHg) témoignent d'un moindre dysfonctionnement cardiaque et donc d'un meilleur pronostic.

Les facteurs pronostiques de cette intoxication sont (Tableau 2) : la dose supposée ingérée, une hyperleucocytose $\geq 15\ 000 /\text{mm}^3$, un taux de prothrombine $\leq 20\%$ ainsi que l'apparition d'un état de choc cardiogénique ou d'un SDRA.

Tableau 2: Pronostic de l'intoxication à la colchicine

• Dose supposée ingérée	• mortalité
< 0,5 mg/kg	10-50%
0,5 à 0,8 mg/kg	< 5%
> 0,8 mg/kg	80%
• Présence d'une hyperleucocytose $\geq 15\ 000 /\text{mm}^3$ dans les 24 premières heures	
• Chute du TP en dessous de 20% dans les 24 premières heures	
• Apparition d'un SDRA ou d'une défaillance cardiaque dans les 72 premières heures	

Méthode de diagnostic

Diagnostic positif : dosage de la colchicine plasmatique et urinaire par une méthode radioimmunologique [6] (Pr Scherrmann, INSERM U26, Hôpital Fernand Widal) mais également par d'autres techniques [7].

Surveillance des paramètres biologiques : NFS, taux de prothrombine, facteur V de la coagulation, transaminases.

Caractérisation de la défaillance hémodynamique par cathétérisme droit ou échographie cardiaque.

Toxicocinétique

Peu de données existent sur le comportement cinétique de la colchicine en situation toxique et beaucoup de considérations se déduisent des études pharmacologiques [8, 9]. Le volume de distribution de la colchicine est important. Il n'existe pas de corrélation entre la concentration plasmatique de la colchicine à l'admission et le pronostic final. Par contre, le profil de la cinétique d'élimination de la colchicine du plasma considéré à partir de la date d'ingestion serait lié à l'évolution clinique [10]. Une quantité importante du toxique s'élimine par les urines, surtout pendant les premiers jours. Les selles diarrhéiques contiennent des quantités non négligeables de toxiques. Il est donc important de maintenir une bonne diurèse et de respecter le transit. L'hémodialyse a par contre peu d'intérêt, en raison des faibles quantités de colchicine circulantes et d'une clairance rénale en général conservée. L'ingestion simultanée d'autres médicaments pourrait modifier les paramètres cinétiques de la colchicine et expliquer la majoration ou la prolongation de ses effets toxiques [9].

Mode de prise en charge

Le traitement cinétique est basé sur la décontamination digestive par un recours au lavage gastrique précoce. La colchicine peut être absorbée par le charbon activé.

La prise en charge est essentiellement symptomatique, en réanimation médicale [2-5, 11, 12] : maintien de l'équilibre hydro-électrolytique, correction du choc (remplissage par macromolécules ou recours aux drogues inotropes), correction des troubles hématologiques et de coagulation, prévention du sepsis en cas de neutropénie...

L'antibiothérapie probabiliste en cas de fièvre doit être active sur les germes de l'oropharynx (streptocoques) et tube digestif (bacille à gram négatif), en raison du risque de survenue de translocation bactérienne lors des phases d'instabilité hémodynamique. Elle doit tenir compte d'une éventuelle colonisation par des germes nosocomiaux. L'association par exemple

d'une bêta-lactamine à large spectre de type ticarcilline ou pipéracilline +/- tazobactam et d'un aminoside satisfait à ces conditions. Le GCS-F ou *Granulocyte Colony Stimulating Factor* (filgrastim) pourrait posséder un intérêt pour réduire la durée et l'importance de la pancytopenie, mais celle-ci est habituellement inférieure ou égale à 3 jours [13].

Questions non résolues et commentaires

De l'absence d'une thérapeutique spécifique réellement efficace est née l'idée de développer une immunothérapie dans les situations de surdosage grave (> 0,8 mg/kg) [14]. Le principe d'un tel traitement est l'extraction, la séquestration et l'élimination du toxique de ses organes cibles, par l'administration intravasculaire d'anticorps spécifiques ou de fragments Fab ou F(ab)'₂. Des anticorps IgG spécifiques anti-colchicine ont pu être obtenus, après immunisation chez la chèvre [15, 16]. Le mécanisme d'extraction tissulaire repose sur le principe de la loi d'action de masse. Le succès est fondé sur la réversibilité de l'interaction toxique / récepteur, pour la colchicine et ses récepteurs intracellulaires (demi-vie d'association de 5 à 7,5 h). La séquestration du toxique dépend alors de la spécificité et de l'affinité de l'anticorps. La constante d'affinité intrinsèque moyenne des anticorps obtenus ($1,5$ à $8 \times 10^9 \text{ M}^{-1}$) est supérieure à celle de la colchicine pour son récepteur biologique (10^6 à 10^7 M^{-1}), soit environ 1000 fois plus. La formation de complexes immuns stables dans le sang circulant permet de masquer les sites moléculaires du toxique et d'empêcher l'interaction avec son site d'action. L'anticorps piège la colchicine présente dans le compartiment vasculaire, créant un gradient de concentration des tissus vers le sang, ce qui favorise le passage du toxique du compartiment tissulaire vers le compartiment vasculaire, site de distribution des anticorps. Les anticorps peuvent ainsi réduire la redistribution de molécules liées aux tissus et empêcher leur activité toxique.

L'élimination du toxique dépend alors de la taille de l'anticorps, les IgG n'étant pas filtrés par le glomérule, alors que les Fab permettent une élimination plus rapide du toxique sous forme complexée par voie urinaire.

Les IgG spécifiques anti-colchicine, obtenus chez la chèvre se sont révélés capables de restaurer l'activité in vitro de la tubuline préalablement inhibée par la colchicine. L'immunisation active de souris ou de lapins par un conjugué immunogène de colchicine est capable de protéger les animaux contre des doses létales de colchicine [15]. Enfin le transfert passif d'anticorps spécifiques dans un modèle

murin est capable de prévenir et de guérir une intoxication potentiellement létale [16]. L'effet protecteur s'accompagne d'une séquestration de la colchicine dans le compartiment extracellulaire, avec modification de tous les paramètres toxicocinétique: augmentation de la concentration plasmatique de colchicine (facteur multiplicatif de 10 à 15 pour une dose semi-molaire injectée en 10 minutes), baisse du taux de colchicine libre plasmatique devenant quasi-indétectable pendant les 2 heures suivant l'injection des anticorps, réduction du volume de distribution de la colchicine et des concentrations tissulaires et augmentation des taux urinaires, témoignant d'une élimination efficace.

Les facteurs limitant l'utilisation des anticorps en clinique sont la disponibilité des anticorps et le délai écoulé depuis l'ingestion lors de l'admission du patient à l'hôpital. Le problème de la dose de Fab à injecter par rapport à la DSI n'est pas non plus tranché. Il a été démontré que des doses non stœchiométriques inframolaires de fragments Fab suffisaient pour traiter et neutraliser une intoxication expérimentale potentiellement létale.

Une seule patiente, âgée de 25 ans, a été traitée jusqu'à présent, avec succès, grâce à ces anticorps spécifiques, à la suite de l'ingestion d'une dose mortelle de 1 mg/kg [17]. Le tableau clinique était marqué par l'apparition de troubles digestifs, d'hypotension artérielle, de CIVD, d'oligurie, de SDRA et d'un choc cardiogénique réfractaire à la dobutamine. La concentration plasmatique de colchicine était à 24 ng/ml. Elle a été traitée par les Fab spécifiques administrés en perfusion intraveineuse, à la dose de 480 mg (dose non stœchiométrique). Il s'en est suivi une ascension de 6 fois de la concentration de colchicine dans le sang, 10 minutes après l'administration des anticorps. La colchicine libre est devenue indétectable, jusqu'à 7 heures après la perfusion et le taux urinaire a été multiplié par 6. Le choc cardiogénique a rapidement régressé et la patiente a survécu mais l'immunothérapie n'a pas pu empêcher la survenue d'une neutropénie profonde, d'une bactériémie, d'une polynévrite transitoire et d'une alopecie.

Les anticorps anti-colchicine sont actuellement encore au stade d'étude pré-clinique. Le développement d'essais thérapeutiques chez l'homme est bloqué en raison des coûts élevés de telles études cliniques et du faible nombre de patients potentiellement susceptibles de bénéficier d'une telle thérapie. Aucune entreprise pharmaceutique n'a accepté à ce jour de développer cette thérapie, la reléguant dans la catégorie des médicaments orphelins. Néanmoins, en raison de la fréquence de la

maladie périodique dans les pays du pourtour méditerranéen, de nouveaux partenaires locaux pourraient se montrer intéressés par un tel développement.

Références

1. Sackett DL, Varma JK. Molecular mechanism of colchicine action: induced local unfolding of bêta-tubulin. *Biochemistry* 1993, **32**: 13560-5.
2. Folpini A, Furfori P. Colchicine toxicity - clinical features and treatment. Massive overdose case report. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995, **33**: 71-7.
3. Maurizi M, Delorme N, Laprevote-Heully MC, Lambert H, Larcan A. Acute respiratory distress syndrome in adults in colchicine poisoning. *Ann Fr Anesth Reanim* 1986, **5**: 530-2.
4. Bismuth C, Gaultier M, Conso F. Aplasie médullaire après intoxication aiguë par la colchicine. *Presse Med* 1977, **6**: 1625-8.
5. Sauder P, Kopferschmitt J, Jaeger A, Mantz JM. Hemodynamic studies in eight cases of acute colchicine poisoning. *Human Toxicol* 1983, **2**: 169-73.
6. Scherrmann JM, Boudet L, pontikis R, Nguyen HN, Fournier E. A sensitive radioimmunoassay for colchicine. *J Pharm Pharmacol* 1980, **32**: 800-2.
7. Kintz P, Jamey C, Tracqui A, Mangin P. Colchicine poisoning: report of a fatal case and presentation of an HPLC procedure for body fluid and tissue analyses. *J Anal Toxicol* 1997, **21**: 70-2.
8. Rochdi M, Sabouraud A, Baud FJ, Bismuth C, Scherrmann JM. Toxicokinetics of colchicine in humans: analysis of tissue, plasma and urine data in ten cases. *Hum Exp Toxicol* 1992, **11**: 510-6.
9. Borron SW, Scherrmann JM, Baud FJ. Markedly altered colchicine kinetics in a fatal intoxication: examination of contributing factors. *Hum Exp Toxicol* 1996, **15**: 885-90.
10. Mégarbane B, Résière D, Gueye P, Golgrand-Tolédano D, Scherrmann JM, Baud F. Valeur pronostique du dosage plasmatique de la colchicine dans les intoxications aiguës. *Réan Urg* 1999, **8**: 133 abstract.
11. Putterman C, Ben-Chetrit E, Caraco Y, Levy M. Colchicine intoxication: clinical pharmacology, risk factors, features, and management. *Semin Arthritis Rheum* 1991, **21**: 143-55.
12. Milne ST, Meek PD. Fatal colchicine overdose: report of a case and review of the literature. *Am J Emerg Med* 1998, **16**: 603-8.
13. Critchley JA, Critchley LA, Yeung EA, Young RP, Young RJ, Chan TY, Goh VK. Granulocyte-colony stimulating factor in the treatment of colchicine poisoning. *Hum Exp Toxicol* 1997, **16**: 229-32.

14. Bismuth C, Borron SW, Baud FJ, Taboulet P, Scherrmann JM. Immunotoxicotherapy: successes, disappointments and hopes. *Hum Exp Toxicol* 1997, **16**: 602-608.

15. Scherrmann JM, Urtizberrea M, Pierson P, Terrien N. The effect of colchicine-specific active immunization on colchicine toxicity and disposition in the rabbit. *Toxicology* 1989, **56**: 213-22.

16. Terrien, Urtizberrea M, Scherrmann JM. Reversal of advanced colchicine toxicity in mice with goat colchicine-specific antibodies. *Toxicol Appl Pharmacol* 1990, **104**: 504-10.

17. Baud FJ, Sabouraud A, Vicaut E, Taboulet P, Lang J, Bismuth C, Rouzioux JM, Scherrmann JM. Brief report: treatment of severe colchicine overdose with colchicine-specific Fab fragments. *N Engl J Med* 1995, **332**: 642-5.