



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2016

Thèse N° 173/16

INTOXICATION AIGUE PAR LA COLCHICINE (à propos de 02 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 30/06/2016

PAR

Mr. MAKHLOUFI SMAIL

Né le 01 Janvier 1987 à Mrirt

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Observation – Colchicine – Intoxication aigue

JURY

M. KHATOUF MOHAMMED.....	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur d'Anesthésie réanimation	
M. LABIB SMAEL.....	} JUGES
Professeur agrégé d'Anesthésie réanimation	
M. SHIMI ABDELKARIM.....	
Professeur agrégé d'Anesthésie réanimation	

LES ABREVIATIONS

AST	: aspartate aminotransférase
CIVD	: coagulation intra vasculaire disséminée
COX	: cyclo-oxygénase
CPK	: créatine phosphokinase
CYP 3A4	: cytochrome P450 3A4
DMC	: déméthylcolchicine
DSI	: dose supposée ingérée
ECBU	: examen cyto bactériologique des urines
ECG	: électrocardiogramme
ETT	: échographie transthoracique
FMF	: fièvre méditerranéenne familiale
FR	: fréquence respiratoire
HLA	: antigènes des leucocytes humains
HLPC	: chromatographie liquide a haute performance
GB	: globules blanc
LDH	: lactate déshydrogénase
OAP	: œdème aigu des poumons
PaO2	: pression artérielle en oxygène
PaCO2	: pression artérielle en dioxyde du carbone
PEC	: prise en charge
P_gp	: glycoprotéine P
PH	: potentiel hydrogène
PLQ	: plaquettes

PVC	: pression veineuse centrale
TA	: tension artérielle
TP	: taux de prothrombine
SDRA	: syndrome de détresse respiratoire aigu
VCI	: veine cave inferieure
VNI	: ventilation non invasive
VPN	: valeur prédictive négative

La liste des tableaux

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

Tableau 2 : les recommandations lors d'un traitement par la colchicine chez les personnes âgées

Tableau 3 : relations entre la dose ingérée, le tableau clinique et la probabilité de décès

La liste des figures

Figure 1 : ECG de la première patiente

Figure 2 : fleur de colchicum automnale

Figure 3 : rôle de CYP3A4 et P-gp dans le métabolisme de la colchicine

Figure 4 : mécanisme d'action de la colchicine sur les microtubules

Figure 5 : érythème cutané au cours de l'intoxication par la colchicine

Figure 6 : alopecie chez un enfant après intoxication par la colchicine

PLAN

INTRODUCTION	9
PHARMACOLOGIE.....	12
1) HISTORIQUE	15
a) La découverte de la colchicine	15
b) La botanique	15
c) La chimie de la colchicine	15
2) PHARMACOLOGIE	16
a) PHARMACO-CENITIQUE	16
Ä Absorption	16
Ä Distribution	17
Ä Métabolisme	19
Ä Elimination	19
b) PHARMACODYNAMIE	22
Ä Action antiméiotique	22
Ä Action anti inflammatoire.....	22
Ä Action anti fibrosante	22
Ä Action sur les enterocytes	23
Ä Action sur le tissu osseux	23
Ä Action sur les fibres musculaires.....	23
Ä Action au niveau des cellules endocrines.....	23
Ä Autres actions de la colchicine	23
3) MECANISME D’ACTION	24
4) INDICATIONS.....	27
5) PRECAUTIONS D’EMPLOI ET CONTRE INDICATIONS.....	28
a) PRECAUTIONS D’EMPLOI	28
b) CONTRES INDICATIONS.....	29

6) EFFETS INDESIRABLES	30
a) Troubles digestifs.....	30
b) Troubles hématologiques	31
c) Troubles neuromusculaires.....	32
d) Troubles de la reproduction.....	32
e) Effets cutanés.....	33
7) INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.....	33
a) Associations contre indiquées.....	33
b) Associations déconseillées.....	34
c) Associations faisant l'objet de précautions d'emploi	35
OBSERVATIONS CLINIQUES	36
A) OBSERVATION 1	37
B) OBSERVATION 2	40
DISCUSSION	42
A) GENERALITEES.....	43
a) Toxicité de la colchicine en thérapeutique.....	43
b) Intoxication aiguë par la colchicine	43
c) Toxicité des formes végétales.....	44
B) EPIDEMIOLOGIE	44
a) Fréquence de l'intoxication.....	44
b) Répartition en fonction du sexe et de l'âge	45
c) Taux de mortalité	46
C) DIAGNOSTIC POSITIF	46
1) CLINIQUE.....	46
a) La première phase	46
Ä Manifestations gastro-intestinales	46
Ä Hypovolémie.....	48
Ä Hyperleucocytose périphérique	48

b) La deuxième phase.....	49
Ä Défaillance cardio-circulatoire	49
Ä Défaillance respiratoire	50
Ä Défaillance rénale	52
Ä Défaillance neurologique	53
Ä Atteinte musculaire.....	54
Ä Aplasie médullaire	54
Ä Atteinte hépatique	55
Ä Atteinte pancréatique.....	55
Ä Atteinte hématologique.....	55
Ä Troubles métaboliques	56
Ä Troubles hydro-électrolytiques	57
Ä Phénomènes infectieux	58
Ä Phénomènes hémorragiques	58
c) La troisième phase.....	59
Ä Leucocytose réactionnelle	59
Ä Alopecie transitoire.....	59
Ä Convalescence	59
2) FORMES CLINIQUES.....	62
a) Selon la dose ingérée.....	62
b) Selon l'âge.....	63
Ä Chez l'adulte jeune	63
Ä Chez l'enfant	63
Ä Chez le sujet âgé	64
3) ETUDE TOXICOLOGIQUE	66
a) Technique	66
b) Résultats	67

D) TRAITEMENT	67
1) TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE	67
Ä Traitement de la défaillance cardio-circulatoire.....	67
Ä Traitement de la défaillance respiratoire	67
Ä Traitement des troubles digestifs.....	68
Ä Traitement de la CIVD.....	68
Ä Traitement des troubles hydro-électrolytiques	69
Ä Traitement du syndrome hémorragique	69
Ä Traitement du syndrome infectieux.....	69
Ä Autres mesures thérapeutiques.....	70
2) TRAITEMENT EVACUATEUR	70
Ä Vomissements provoqués	70
Ä Lavage gastrique	70
Ä Charbon activé	71
Ä Accélération du transit intestinal.....	71
3) TRAITEMENT EPURATEUR.....	71
Ä Epuration rénale	71
Ä Epuration extra rénale	72
4) TRAITEMENT ANTIDOTIQUE	72
E) FACTEURS PRONOSTIQUES	73
CONCLUSION	79
RESUME	80
Bibliographie	84

INTRODUCTION

La colchicine est un alcaloïde d'origine naturelle qui peut être trouvé dans les fleurs de crocus d'automne (*Colchicum autumnale*), un membre de la famille des liliacées. Les concentrations de colchicine dans la plante sont d'environ 0,1-0,8% en poids.

Le médicament est utilisé pour le traitement de l'arthrite goutteuse aiguë, maladie périodique familiale, maladie de Behçet et d'autres maladies.

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

En France, le médicament est uniquement disponible sous forme de comprimés de 1 mg (Colchicine Houd ~ | Laboratoires Houd ~, Puteaux, France).

Au Maroc la colchicine est disponible sous forme de colchicine cooper.

La colchicine est désacétylée principalement par le foie, bien que pas moins de 30% peut être éliminé sous forme inchangée par le rein. Les patients atteints du cancer ou goutte éliminent environ 4% sous forme inchangée, alors que sujets normaux ou asthmatiques éliminent environ 28% dans cette de manière. De grandes quantités de drogue à la fois mère et métabolites sont excrétés dans la bile et les sécrétions intestinales, entraînant une circulation entéro-hépatique .

La plupart des intoxications graves résultent de l'ingestion suicidaire des comprimés de la colchicine.

La colchicine 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 .Il n'existe pas de traitement antidotique, mais le traitement par les fragments Fab reste un espoir thérapeutique dans l'avenir.

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 ingérés 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 et les facteurs de mortalité en se référant aux données de la littérature.

PHARMACOLOGIE

Cette humble fleur des prairies humides aux couleurs blanches, roses ou violettes tient une place singulière dans l'Histoire de la Médecine. Sur le plan botanique, le colchique est une plante à bulbe qui fleurit pendant les mois d'automne. Les fleurs sont de grande taille surmontant un tube allongé qui sort directement d'un bulbe qui a la grosseur d'une noix et renferme une substance charnue blanchâtre d'odeur désagréable et de saveur acre et nauséabonde. Fait notable, bulbe et semence contiennent en proportions variables selon espèces et saisons, un alcaloïde doté de multiples propriétés pharmacologiques mais, également, de redoutables pouvoirs toxiques.

Les noms donnés au colchique, à travers les âges et les pays, en témoignent ; pour les Anciens, c'est l'"éphémère" ou encore, "le doigt d'Hermès" (*hermodactylus*), pour les Italiens le *pater noster* et le *desmona*, en vieux français, "tue-chiens" et "mort-chiens", au Maroc (*Bukbuka*).

Bien d'autres appellations ont été conférées au colchique : pour les botanistes modernes, c'est le *Colchicum autumnale* (famille des *Liliaceae*), en Orient, c'était le *suringam* tandis qu'en Europe fleurissaient d'étranges appellations : la "taupe" pour les Grecs, la "dame en blanc" pour les Anglais mais le nom qui a traversé les siècles est celui du pays de Colchis où la tradition fixe le lieu de naissance de la plante.



Figure 2: fleur de *Colchicum autumnale*

1) HISTORIQUE :

a) La découverte de la colchicine :

En 1814, JOHN WANT, chimiste, identifie la plante mystérieuse de l'eau médicinale comme étant le colchique d'automne. En 1820, PELLETIER et CAVENTOU signalent la présence d'un alcaloïde dans le colchique, que LABORDE et HOUDE isolent et cristallisent en 1884. La colchicine est découverte. DEWAR dévoile sa formule en 1945, et sa biosynthèse est déterminée par WOODWARD en 1963.

La colchicine est utilisée pour la localisation des zones de croissance mitotique et l'étude du caryotype humain ceci est dû à son action antimitotique.

La colchicine a permis la découverte des microtubules, l'étude de leur structure et l'exploration de la physiologie cellulaire

Elle permet aujourd'hui la découverte et l'étude de substances aux effets similaires (vincristine, vinblastine...).

b) La botanique :

La colchicine est un alcaloïde extrait principalement de deux plantes de la famille des Liliacées : *Gloriosa Superba* et *Colchicum automnale*.

c) La chimie de la colchicine :

Sur le plan chimique la colchicine est caractérisée par une structure tricyclique benzo-cyclohéptanotropolonique, sa formule brute est $C_{22}H_{25}NO_6$.

C'est une base très faible, se présente à l'état pur sous forme de flocons ou de poudre cristalline blanc jaunâtre, inodore, de saveur très amère. Elle est soluble dans l'eau chaude, très soluble dans l'alcool par contre elle est insoluble dans l'éther.

La colchicine est une substance très fragile qui se dégrade sous l'action de la lumière du soleil et des UV. Cette dégradation aboutit à des composés inactifs (lumuinocolchicines). La colchicine doit être donc conservée dans des flacons colorés, bouchés et placés dans un endroit obscur.

2) PHARMACOLOGIE:

a) Pharmaco-cinétique :

Ä Absorption :

L'absorption de la colchicine par le tractus gastro-intestinal au niveau du jéjunum et de l'iléon [1] est rapide mais la fraction de la dose absorbée varie largement d'un patient à l'autre.

Différentes études pharmacocinétiques ont montré qu'après une dose unique (1 mg) le pic plasmatique apparaît entre la 30e et la 90e minutes. Malgré le caractère lipophile de la colchicine, le passage de l'épithélium intestinal représente une première barrière comme le révèle la mesure de la biodisponibilité qui varie de 24 à 88 % (moyenne 45 %) aussi bien chez les volontaires sains que chez les sujets âgés [2]. Cette large variabilité interindividuelle de l'absorption est la première source pharmacocinétique pouvant moduler sa réponse thérapeutique.

Les principales origines de cette variabilité sont liées au métabolisme de la colchicine par les CYP3A4 entérocytaires et à la présence de la P-gp sur le pôle luminal des entérocytes qui transporte la colchicine de l'entérocyte vers le tube digestif. Enfin, l'apparition de nausées, de vomissements et de diarrhée peut perturber l'absorption de la colchicine[3].

La voie intraveineuse a été proposée pour pallier ces troubles gastro-intestinaux, mais cette voie peut induire une sclérose veineuse, une nécrose et des risques de surdosage. Des accidents thérapeutiques mortels ont été décrits après

injection intraveineuse d'une dose totale de 8 à 18 mg de colchicine administrée sur des périodes de 3 à 11 jours [4].

À Distribution :

La demi-vie de distribution de la colchicine est comprise entre 1 et 2,7 heures et son volume de distribution (7 à 10 l/kg) est nettement plus élevé que le volume de l'espace extracellulaire, suggérant que la colchicine est largement distribuée dans les tissus [5]. Les études in vitro portant sur la fixation de la colchicine aux constituants sanguins montrent que 40 % de la colchicine sont fixés de façon non saturable à l'albumine humaine ; la fixation à l' α 1-glycoprotéine acide, aux γ -globulines et aux lipoprotéines est négligeable [6].

Ces résultats ont été confirmés in vivo puisqu'au cours d'une étude menée chez des patients atteints de FMF, la fraction libre était comprise entre 35 et 56 % de la colchicine totale [7]. Les érythrocytes sont capables de stocker la colchicine. Lors d'intoxications aiguës, Vehier-Mouhier et al. ont observé que la concentration intraérythrocytaire est cinq à dix fois supérieure à celle présente dans le plasma. En revanche, la capture de la colchicine par les leucocytes reste faible (< 3 %) [8].

Toutefois, Ertel et al. ont montré qu'après administration intraveineuse de ^{14}C -colchicine chez l'homme, celle-ci restait encore mesurable dans la fraction leucocytaire dix jours après son injection alors qu'elle était indétectable dans le plasma. Nous avons décrit la lente accumulation de colchicine dans les polynucléaires et les cellules mononucléées de volontaires sains après une dose orale unique de 1 mg : la concentration maximale se situant à la 48e heure alors que le pic plasmatique est observé 1 heure après l'administration [9]. D'un point de vue pharmacodynamique, l'activité biologique maximale de la colchicine sur les fonctions leucocytaires telles que l'inhibition du chimiotactisme [10] ou de

l'adhésion [11] ne s'observe qu'après un temps de latence de 24 à 48 heures. De même, à l'arrêt des prises de colchicine, sa concentration diminue avec une demi-vie d'élimination d'environ 16 heures.

Parallèlement, la disparition des effets biologiques n'apparaît que 24 à 48 heures après l'arrêt du traitement. La comparaison des cinétiques des effets pharmacodynamiques et des concentrations intraleucocytaires montre que celles-ci sont superposables. Les leucocytes peuvent donc être considérés comme un micro-compartiment profond de la colchicine [9], siège de ses propriétés anti-inflammatoires.

Lors de traitements au long cours, la colchicine est capable de franchir certaines barrières comme la barrière foeto-placentaire. Ainsi, la colchicine est présente dans le sang de cordon chez le nouveau-né de mère atteinte de FMF [12]. Toutefois, l'expression de la P-gp au niveau de cette barrière limite l'exposition foetale car la P-gp exprimée au niveau des syncytiotrophoblastes transporte la colchicine des villosités choriales vers le sang maternel. La colchicine est aussi capable de franchir la barrière hématoencéphalique et de s'accumuler dans le cerveau, organe riche en tubuline [13]. Toutefois, son passage est limité par l'action de la P-glycoprotéine exprimée au niveau de la face luminale des cellules endothéliales formant la barrière hématoencéphalique assurant l'efflux de la colchicine vers le compartiment sanguin cérébral [14] (Fig. 2). Toutes ces informations témoignent que la colchicine peut atteindre tous les tissus de l'organisme et se lier à la tubuline. Toutefois, la distribution de la colchicine au niveau d'organes particulièrement bien protégés par des barrières physiologiques est limitée par la P-glycoprotéine. Les principaux risques thérapeutiques au niveau de la distribution vont donc reposer sur le risque de saturation de la P-gp lors de coprescriptions ou sur d'autres sources de dysfonctionnement de la P-gp.

À Métabolisme :

Aucune étude portant sur le métabolisme de la colchicine n'a été réalisée chez l'homme. Les seules informations proviennent d'études *in vitro* à l'aide de cultures primaires d'hépatocytes humains ou de microsomes hépatiques ou *in vivo* chez l'animal [15]. Ainsi, en utilisant la technique du foie perfusé isolé de rat, nous avons montré que l'extraction hépatique de la colchicine est inférieure à 30 % donc que les principaux paramètres qui déterminent sa clairance métabolique sont sa fraction libre dans le plasma et l'activité métabolique des enzymes du foie. En revanche, le débit sanguin hépatique ne serait pas un facteur essentiel de modulation de sa clairance hépatique.

D'autres expériences ont montré que la colchicine subit une déméthylation oxydative qui conduit à la formation de dérivés 2- 3- et 10-déméthylcolchicine (DMC) [16]. Ces métabolites ont été retrouvés après incubation de la colchicine avec des microsomes hépatiques issus du rat (2- et 10-DMC) et du hamster (2- et 3-DMC) [63]. Le métabolisme oxydatif par la voie des cytochromes P450 a été confirmé par Leighton et al [17]. Lors de l'administration de cimétidine, connue pour son activité inhibitrice du CYP3A4, la clairance hépatique de la colchicine diminue de 32 % et sa demi-vie d'élimination plasmatique augmente.

À Elimination :

L'élimination rénale de la colchicine représente 5 à 20 % de sa clairance corporelle totale suivant l'espèce animale, sa clairance rénale se situant aux environs de 4 l/h chez le volontaire sain et représentant environ 10 % de la clairance totale [18]. L'excrétion urinaire de la colchicine est assurée à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire [19]. Ainsi Speeg et al. ont montré que la cyclosporine était capable de diminuer de 50 % la clairance rénale de la colchicine.

Cet effet de la cyclosporine résulte en fait de l'inhibition de sa sécrétion tubulaire médiée par la P-gp exprimée au niveau du tube proximal [20].

L'excrétion biliaire semble être la voie principale d'élimination de la colchicine [21]. Cette forte excrétion biliaire est à l'origine d'un cycle entérohépatique provoquant des rebonds plasmatiques. L'importance de la clairance biliaire de la colchicine a été mise en évidence chez des patients atteints d'une obstruction biliaire et développant une intoxication. La P-gp est impliquée dans l'excrétion biliaire de la colchicine en raison de sa forte expression sur les membranes des canalicules biliaires et de l'orientation du transport du compartiment intra-hépatocytaire vers la bile (Fig 2). Cette localisation est le siège d'interactions médicamenteuses. Ainsi, Speeg et al. ont montré que la cyclosporine (inhibiteur de la P-gp) diminuait la clairance biliaire de la colchicine de 0,122 à 0,024 ml/min par kilogramme, et augmentait ainsi ses concentrations plasmatiques [22]. Cette interaction pourrait expliquer la gravité des accidents thérapeutiques survenus lors de l'association colchicine- cyclosporine [23,24].

La demi-vie d'élimination varie de 14 à 30 heures chez le volontaire sain [25]. Des valeurs semblables ont été trouvées chez les sujets âgés [5] et intoxiqués[26]. Les valeurs des demi-vies d'élimination sont ainsi du même ordre de grandeur que celles caractérisant la cinétique de dissociation du complexe tubuline-colchicine [27]. Ce dernier processus au niveau du récepteur explique la lenteur de l'élimination de la colchicine.

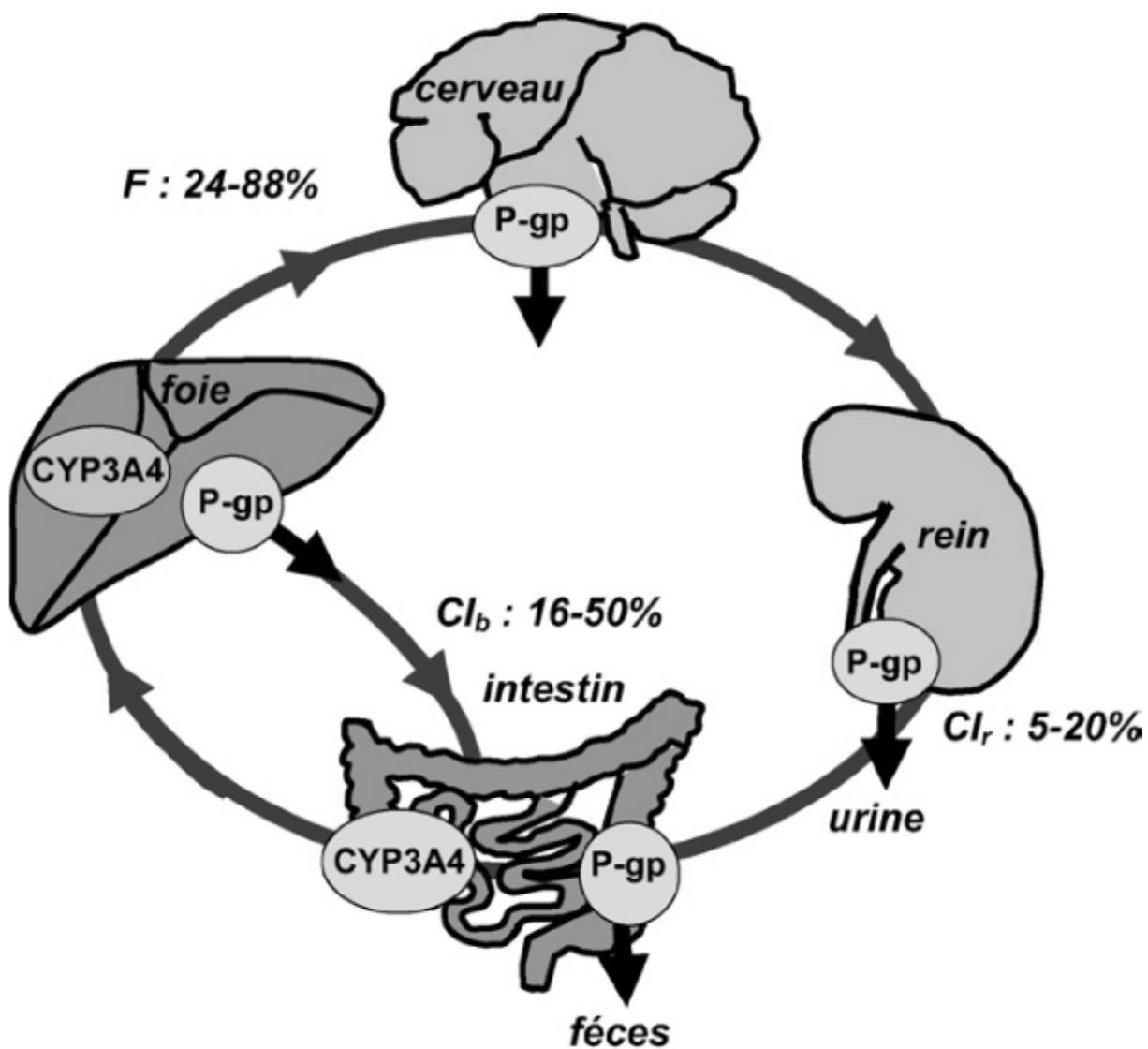


Figure 3: rôle de CYP3A4 et P-gp dans le métabolisme de la colchicine

b) Pharmacodynamie :

Les différentes actions de la colchicine sur les tissus cellulaires :

Ä Action antimitotique :

Par blocage de la mitose en métaphase, cette action est réversible. Cependant son utilisation thérapeutique comme agent antimitotique au cours de leucémies ou de tumeurs malignes est restée décevante du fait des effets toxiques liés aux hautes doses nécessaires.

Ä Action anti-inflammatoire :

En intervenant à de nombreuses étapes de la réaction inflammatoire.

- l'afflux leucocytaire
- diminution de la mobilité cellulaire.
- inhibition des interactions entre endothélium vasculaire et les leucocytes.
- inhibition du chimiotactisme par diminution de production de facteurs chimiotactiques.
- la phagocytose.
- la coopération entre les cellules immunitaires.

L'éventail des effets de la colchicine sur les cellules de l'inflammation suggère un spectre d'activité anti-inflammatoire très grand. Son utilisation thérapeutique semble intéressante au cours de maladies où l'accumulation des leucocytes est l'élément dominant de leur pathogénie.

Ä Action anti-fibrosante :

La colchicine entraîne une diminution de la synthèse du protocollagène et du collagène. Par ailleurs la colchicine augmente la dégradation du collagène en stimulant la synthèse et l'activité des collagénases.

Ä Action sur les entérocytes :

La colchicine est à l'origine de modifications morphologiques et fonctionnelles au niveau des entérocytes pouvant aboutir à des phénomènes de malabsorption.

Ä Action sur le tissu osseux :

La colchicine à hautes doses bloque la résorption osseuse stimulée par la parathormone ou la vitamine D [28].

Ä Action sur les fibres musculaires :

La colchicine provoque une accumulation des vacuoles autophagiques et de lysosomes au niveau des zones centrales inter fibrillaires et sous-membranaires des cellules. Ces modifications peuvent conduire à la nécrose de la fibre musculaire ce qui pourrait expliquer l'atteinte cardiogénique et par conséquent l'état de choc cardiogénique dans le cas de nos patientes.

Ä Actions au niveau des cellules endocrines :

Par son action sur le système microtubulaire la colchicine gêne le transfert et l'exocytose de vésicules de sécrétion intracytoplasmiques. Ainsi elle inhibe la sécrétion de plusieurs hormones comme l'insuline, les composés iodés de la thyroïde, la parathormone et l'hormone antidiurétique.

Ä Autres actions de la colchicine :**Φ Colchicine et plaquettes :**

La colchicine inhibe l'agrégation et la sécrétion plaquettaire en agissant sur le calcium intracellulaire et membranaire.

Φ Colchicine et cellules nerveuses :

La colchicine interrompt le transport intracellulaire axonale et peut être ainsi à l'origine d'une neuropathie axonale ou d'une nécrose de certaines cellules nerveuses.

3) MECANISME D'ACTION :

Les effets de la colchicine résultent de sa capacité à bloquer la polymérisation des microtubules. Les microtubules représentent l'un des principaux types de filaments protéiques constituant le cytosquelette qui est au cœur de la régulation de multiples activités dont la migration, la division et la polarisation des cellules. Comme le montre la Fig 4, les microtubules sont de longs polymères rigides qui s'étendent à travers le cytoplasme. Ils sont formés d'un assemblage d'hétérodimères de α et β tubulines qui sont extrêmement labiles et régulables par diverses substances antimitotiques.

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. Cette propriété en fait l'un des plus anciens médicaments cytostatiques. Poison du cytosquelette, la colchicine peut inhiber de nombreuses voies de signalisation dont les mouvements vésiculaires intracellulaires et la sécrétion de nombreux médiateurs endogènes comme certaines cytokines et chémokines [29]. Ces effets sont particulièrement sensibles au niveau leucocytaire dont les propriétés d'adhésivité, de mobilité des cellules, de production de cytokines sont modulées par la colchicine. Son action anti-inflammatoire résulte essentiellement de ces mécanismes et constitue la principale raison de ses nombreuses indications thérapeutiques. Des mécanismes d'action indépendants de ceux médiés par l'inhibition de la polymérisation des tubulines pourraient aussi compléter son potentiel antiinflammatoire.

Ainsi la colchicine pourrait moduler l'activité des cyclo-oxygénases, COX-1 et COX-2 qui jouent un rôle majeur dans la production de prostaglandines. Cette hypothèse est fondée sur la similitude de rapidité d'action de la colchicine dans la

crise de la goutte et celle des inhibiteurs sélectifs de COX-2. Les travaux les plus récents démontrent que la colchicine n'inhibe pas COX-1 et COX-2 des polynucléaires neutrophiles mais qu'elle induit les gènes COX-1 et COX-2 au niveau des phases précoces d'ostéogenèse ou d'apoptose [30,27]. La colchicine est considérée depuis plus de deux siècles comme l'un des médicaments les plus efficaces contre l'inflammation articulaire déclenchée par les cristaux.

Son efficacité est d'autant plus acquise dans le traitement de la crise de goutte aiguë que son administration débute le plus rapidement possible. Cet effet rapide de la colchicine serait lié à ses propriétés antioxydantes, en particulier elle inhiberait la formation de dérivés superoxydes [1]. En revanche, une administration trop tardive ne permettrait pas d'interrompre la cascade des processus oxydatifs. Il est préférable de l'administrer par voie orale (maximum de 4 mg au cours des premières 24 heures, puis de réduire les doses par palier les deux jours suivants) que par voie intraveineuse souvent associée à des épisodes toxiques. Toutefois, la voie orale n'exclut pas l'apparition de troubles gastro-intestinaux à base de diarrhées.

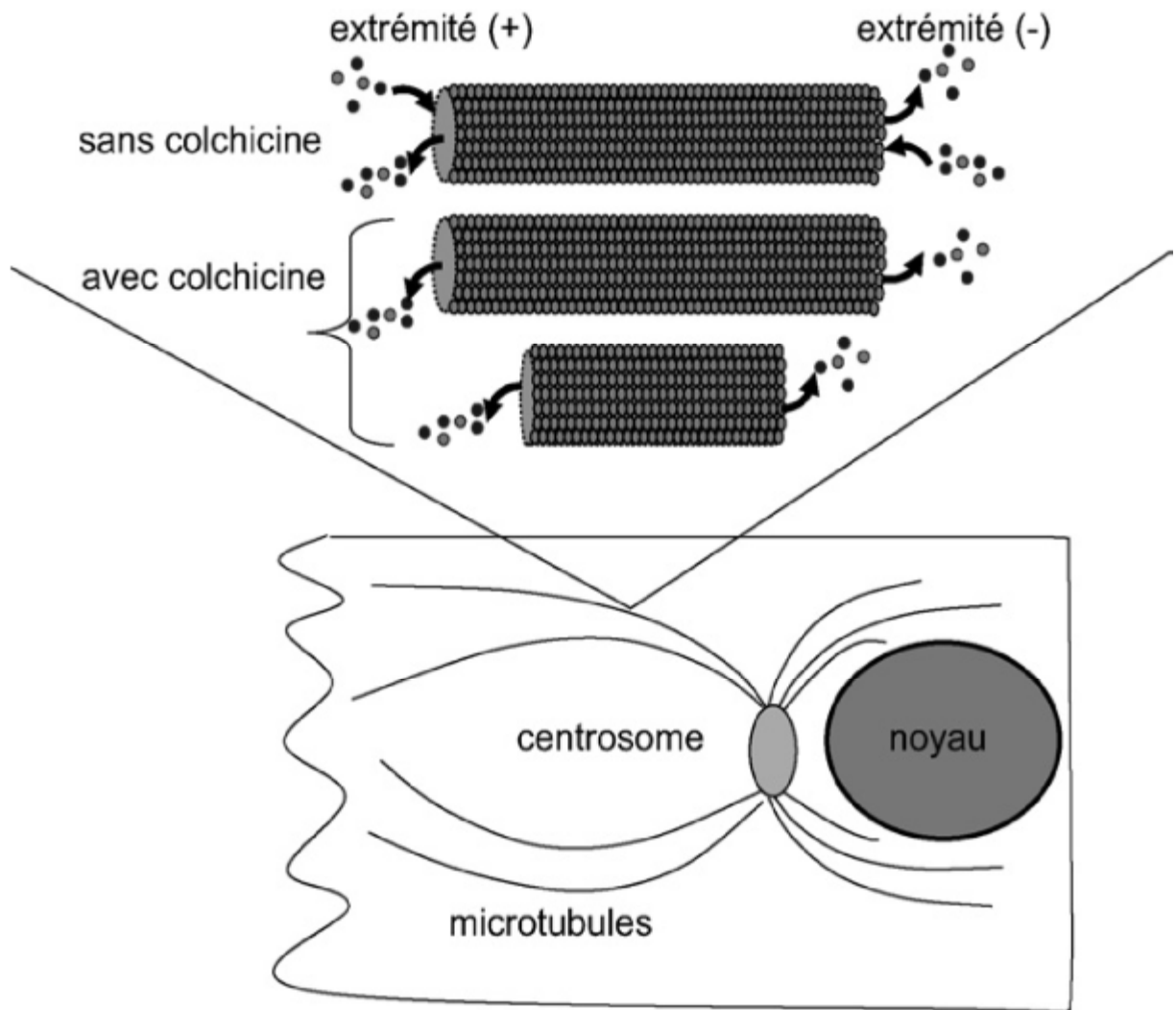


Figure 4: Mécanisme d'action de la colchicine sur les microtubules

4) INDICATIONS :

La colchicine s'avère efficace dans la prévention des crises fébriles récurrentes de la fièvre méditerranéenne familiale (FMF) ou maladie périodique. Des doses orales de 0,5 à 2 mg/jour de colchicine réduisent l'intensité et la fréquence des crises, une mauvaise observance du traitement par la colchicine s'accompagne généralement de la survenue d'une crise.

La colchicine a été proposée dans le traitement d'autres maladies inflammatoires telles que la maladie de Behçet, diverses formes de vascularites et péricardites. Actuellement, la colchicine est aussi indiquée dans le traitement de la cirrhose notamment de la cirrhose biliaire primitive, du purpura thrombopénique immunologique, et de nombreuses dermatoses riches en polynucléaires comme la pustulose palmoplantaire, la sclérodermie et le psoriasis. Son récent intérêt dans le traitement de la mucoviscidose a été clairement démontré dans deux études cliniques. La colchicine agirait au niveau pulmonaire par une double voie : celle de ses propriétés anti-inflammatoires et antifibrotiques et celle encore controversée de son pouvoir inducteur de plusieurs protéines membranaires jouant un rôle dans l'efflux des ions chlorures dont l'accumulation intracellulaire caractérise la mucoviscidose.

- Principales indications de la colchicine :

Ä Accès aigu goutteux

Ä Prophylaxie des accès aigus de goutte chez les goutteux chroniques notamment lors de l'instauration du traitement hypo-uricémiant

Ä Autres accès aigus microcristallins : chondrocalcinose et rhumatisme à hydroxyapatite

Ä Fièvre méditerranéenne familiale

Ä Maladie de Behçet

- Ä Les vascularites et les péricardites
- Ä Cirrhose biliaire primitive
- Ä Purpura thrombopénique idiopathique
- Ä Pustulose palmo-plantaire
- Ä Sclérodémie
- Ä Psoriasis
- Ä Mucoviscidose

5) PRECAUTIONS D'EMPLOI ET CONTRE-INDICATIONS :

a) Précautions d'emploi :

L'atteinte d'une des 3 voies d'élimination de la colchicine expose à des manifestations toxiques.

Ä L'insuffisance rénale :

L'insuffisance rénale constitue un facteur de risque certain de toxicité de la colchicine. Son utilisation nécessite donc une adaptation posologique. En l'absence de données précises, cette adaptation peut être schématisée de la façon suivante :

Φ à partir d'une créatininémie de 16mg/min, la posologie habituellement utilisée sera divisée par 2 et ne dépassera pas la dose de 1,2mg/jour.

Φ pour une clairance à la créatinine au-dessous de 10 ml/min, et chez les patients dialysés, la colchicine ne doit pas être utilisée.

Ä Les maladies hépatobiliaires:

Une utilisation à faible posologie (de l'ordre de 1mg/jour) semble raisonnable et dénuée de risques sérieux au cours de la cirrhose hépatique ou de la cirrhose biliaire primitive. Le risque toxique semble apparaître essentiellement aux stades avancés de ces maladies (stade III-IV de la cirrhose biliaire primitive, stade C de la

cirrhose hépatique) ou lorsque la cholestase est majeure. Par conséquent, face à de telles situations, la colchicine ne doit pas être employée.

Ä Les interactions médicamenteuses :

En raison du faible taux de fixation de la colchicine aux protéines sériques, des interactions médicamenteuses à ce niveau sont peu probables. Par contre, elles sont confirmées par des observations cliniques chez l'homme pour la cimétidine, l'érythromycine et la ciclosporine. Leurs mécanismes reposent sur l'inhibition de la P-glycoprotéine et du cytochrome P-450.

Ä L'utilisation chez les personnes âgées :

L'utilisation de la colchicine nécessite une adaptation posologique chez les personnes âgées (altération des fonctions rénales et hépatiques). Si la clairance de la créatinine n'est pas disponible, les doses habituellement utilisées doivent être divisées par deux.

Ä L'utilisation lors des traitements prophylactiques :

L'élimination de la colchicine est très lente. Aussi, si un patient suit déjà un traitement prophylactique à faible dose, il ne faut pas majorer la posologie pour le traitement d'un accès aigu d'arthrite ou de maladie périodique. Un traitement alternatif doit être choisi.

b) Contre-indications :

Ä Relatives :

- L'insuffisance rénale (clairance de la créatinine > 10ml/min) ;
- L'insuffisance hépatique, la cholestase ;
- La grossesse et l'allaitement ;
- L'utilisation chez la personne âgée.

À Absolues :

- L'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 10 ml/min et patients dialysés) ;
- L'insuffisance hépatique et la cholestase majeure ;
- L'insuffisance rénale et hépatique combinées ;
- Une leucopénie ou un état septique sévère.

Enfin, certaines précautions d'emploi et contre-indications sont liées à la présence du méthylsulfate de tiémonium dans la présentation pharmaceutique Colchimax (risque de glaucome par fermeture de l'angle, risque de rétention urinaire liées à des troubles urétrostatiques).

6) EFFETS INDESIRABLES :

Comme tout médicament doué d'une thérapeutique, certains effets indésirables sont attachés à l'emploi de la colchicine. Ils sont le plus souvent rares, dose-dépendants avec toutefois une grande variabilité individuelle.

a. Les troubles digestifs :

Les troubles gastro-intestinaux à type de nausées, vomissements, douleurs abdominales et surtout la diarrhée sont les effets indésirables les plus fréquemment signalés. Ces troubles sont réversibles et dose-dépendants. Ils constituent un effet limitant de l'emploi de la colchicine au cours de certaines pathologies (psoriasis, dermatite herpétiforme, cancérologie) où des posologies importantes seraient nécessaires. Ces signes constituent les premiers symptômes du surdosage et jouent ainsi un rôle de sentinelle. Leur apparition impose donc la diminution de la posologie ou l'arrêt du traitement.

Leur pathogénie reste discutée : action neurogène centrale de la colchicine, action antiméiotique sur les cellules digestives ou atteinte fonctionnelle.

b- Les troubles hématologiques :

La dépression médullaire traduit l'action antiméiotique de la colchicine sur la moelle osseuse. D'autres facteurs interviennent également comme l'effet des valeurs de pic plasmatique et les variations du métabolisme.

Le plus souvent la dépression de l'hématopoïèse apparaît au cours de traitements d'attaque (3 à 8 jours après le début de la colchicine), mais elle peut se rencontrer lors de traitements prophylactiques à faibles posologies. Dans les 2 cas, les signes cliniques sont très proches comportant de façon isolée ou associée, et variable en intensité :

- une leucopénie, une agranulocytose ;
- une thrombocytopénie ;
- une anémie arégénérative ;
- une hypocellularité médullaire, une aplasie médullaire.

Ils s'associent fréquemment à des troubles gastro-intestinaux et neuromusculaires. L'évolution se fait vers la régression à l'arrêt de la colchicine, mais un état septique se compliquant d'une défaillance multiviscérale peut entraîner le décès.

L'âge, l'insuffisance rénale (parfois latente chez les sujets âgés), l'insuffisance hépatique, la cholestase et certaines interactions médicamenteuses semblent être des facteurs de risque de cette toxicité.

c - Les troubles neuromusculaires :

L'utilisation thérapeutique de la colchicine se complique rarement d'une neuromyopathie. Elle se caractérise par un déficit musculaire à prédominance proximale, des troubles de la sensibilité symétriques et distaux (paresthésies, dysesthésie) et une aréflexie. Elle évolue sur un mode subaigu et peut aboutir à une incapacité majeure, confinant les patients au lit ou nécessitant une ventilation assistée. Elle peut s'associer à d'autres signes de toxicité de la colchicine.

L'insuffisance rénale est le principal facteur de risque de cette neuromyopathie (clairance de la créatinine de l'ordre ou inférieure à 50 ml/min).

d- troubles de la reproduction : [31,32,33]

En raison de ses propriétés d'inhibition de la division cellulaire, beaucoup de craintes furent émises quant à sa prescription chez l'homme ou la femme avant la conception mais aussi lors de la grossesse, de l'allaitement et chez le jeune enfant. En fait, une longue exposition à la colchicine ne semble pas présenter d'incidences sur la fertilité masculine et féminine, sur l'évolution d'une grossesse, ni sur celle du fœtus et de l'enfant.

L'effet antiméiotique de la colchicine sur la spermatogénèse a été étudié. Une première étude portant sur six patients ne montrait pas de modifications du spermogramme. En revanche, une étude élargie à 19 patients a trouvé une azoospermie chez un sujet et un déficit dans le test de pénétration des spermatozoïdes pour trois autres, la réversibilité de ces effets étant observée à l'arrêt du traitement. En ce qui concerne la fertilité chez la femme, la colchicine ne semble pas avoir d'impact sur l'ovulation à la dose de 1,2 mg/j.

Au contraire, la colchicine améliore la fertilité des patientes atteintes de FMF en réduisant les processus fibrotiques et les adhésions péritonéales. Par ailleurs,

malgré sa capacité de franchir la barrière foetoplacentaire, aucune anomalie n'a été observée chez les enfants nés de femmes traitées par la colchicine au cours de leur grossesse. Donc le traitement doit être maintenu au cours de la grossesse ; toutefois il est conseillé une amniocentèse entre les quatrième et cinquième mois. Enfin, la colchicine est excrétée dans le lait maternel mais le faible niveau de concentration n'entraîne pas de contre indication à l'allaitement.

e- effets cutanés :

L'alopecie est un effet secondaire fréquemment signalé, le plus souvent après administration de doses élevées, mais parfois avec une faible posologie lors d'un usage prolongé. Elle débute dans les 2 à 3 semaines qui suivent le début du traitement et affecte principalement le cuir chevelu. La repousse apparaît 3 à 12 semaines après l'arrêt de la colchicine.

Les réactions allergiques sont rares.

Enfin, certains auteurs signalent une stomatite, une porphyrie cutanée, une dermatite vésiculaire ou une nécrolyse épidermique toxique.

Des ecchymoses et un purpura peuvent accompagner une atteinte hématologique.

7) INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :

a) Associations contre-indiquées :

+ Macrolides (telithromycine, azithromycine, clarithromycine, dirithromycine, érythromycine, josamycine, midécamycine, roxithromycine) [34,35].

Augmentation des effets indésirables de la colchicine aux conséquences potentiellement fatales.

+ Pristinamycine

Augmentation des effets indésirables de la colchicine aux conséquences potentiellement fatales.

b) Associations déconseillées :

+ Ciclosporine[36].

Risque d'addition des effets indésirables neuromusculaires et augmentation de la toxicité de la colchicine avec risque de surdosage par inhibition de son élimination par la ciclosporine, notamment en cas d'insuffisance rénale préexistante.

+ Vérapamil[37].

Risque de majoration des effets indésirables de la colchicine, par augmentation de ses concentrations plasmatiques par le vérapamil.

+ Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir

Augmentation des effets indésirables de la colchicine, aux conséquences potentiellement fatales.

+ Telaprevir

Risque de majoration des effets indésirables de la colchicine, par diminution de son métabolisme, en particulier chez l'insuffisant rénal et hépatique.

+ Inhibiteurs puissants du CYP3A4

Risque de majoration des effets indésirables de la colchicine, par augmentation de ses concentrations plasmatiques par l'inhibiteur.

c) Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Antivitamines K

Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la colchicine et 8 jours après son arrêt.

+ Inhibiteurs de l'HMGCoA réductase (atorvastatine, fluvastatine, pitavastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine)

Risque de majoration des effets indésirables musculaires de ces substances, et notamment de rhabdomyolyse. Surveillance clinique et biologique, notamment au début de l'association[38]

OBSERVATIONS CLINIQUES

A°) OBSERVATION 1:

Patiente O.A, âgée de 16 ans, sans antécédents pathologiques notables, admise en réanimation polyvalente A1 pour prise en charge d'une intoxication aiguë à la colchicine.

L'histoire de la maladie remonte au jour de son admission, où la patiente a ingéré volontairement 40 comprimés de colchicine 1 mg dans le cadre d'une tentative de suicide, occasionnant chez elle des douleurs abdominales associées à des vomissements et des diarrhées.

A son admission aux urgences, elle était stable sur le plan hémodynamique avec une TA à 120 mmHg de systolique et 70 mmHg de diastolique, légèrement tachycarde à 104 bat/min, fréquence respiratoire (FR) à 13 c/min, avec sensibilité abdominale diffuse, sans pli de déshydratation. Le reste de l'examen est sans particularités.

La patiente a bénéficiée d'un électrocardiogramme (ECG) et d'une radiographie thoracique sans anomalies. Le bilan biologique a objectivé des leucocytes à 36780 GB/mm³ à prédominance polynucléaires neutrophiles, une hémoglobine à 13,9 g/dl et des plaquettes à 217000 /mm³, une fonction rénale correcte, hypokaliémie à 3,1mEq/l, une troponine à 0,06 ng/ml et un taux de prothrombine à 39%.

24Heures plus tard, Le bilan de contrôle a objectivé une cytolyse importante avec des GOT 339 (9 fois la normale) des GPT à 240ui/l (8 fois la normale), des CPK : 4600UI/L et une troponine positive à 1.69ng/ml

La patiente est devenue instable sur le plan hémodynamique : elle est devenue tachycarde à 140 b/min, avec une hypotension artérielle à 80 mmHg de PAS, une oligurie avec des marbrures.

Une échographie trans-thoracique a été réalisée objectivant une hypokinésie globale et une VCI compliante, d'où la mise de la patiente sous dobutamine avec

remplissage vasculaire prudent en fonction de l'état hémodynamique, et administration d'un bolus de 10 mg de lasilix.

Sur le plan respiratoire : la patiente est devenue polypneïque, avec une FR à 25 cycles par minute et désaturation à 85 % sous 6l d'O₂. Une gazométrie a été réalisée objectivant une acidose métabolique sévère avec PH : 6,90, la patiente a été hypoxique avec un PaO₂ : 72 mmHg. Le taux de lactates était à 540.

La patiente a bénéficié de quatre séances rapprochées de VNI avec alcalinisation par 750 mL de bicarbonates. Devant l'apparition d'une agitation avec l'aggravation de l'hypoxie, la décision était le recours à la ventilation mécanique.

Sur le plan infectieux : la patiente a présentée un plateau fébrile à 39 C, d'où la réalisation des hémocultures et ECBU revenants négatifs.

L'évolution était marquée par une dégradation de l'état hémodynamique ayant nécessité le recours aux drogues vasoactives : elle a été mise sous noradrénaline avec augmentation progressive des doses jusqu'à 2 gamma par kilogramme par minute.

L'état de choc cardiogénique est devenu réfractaire aux drogues vasoactives, la patiente est décédée à H36.

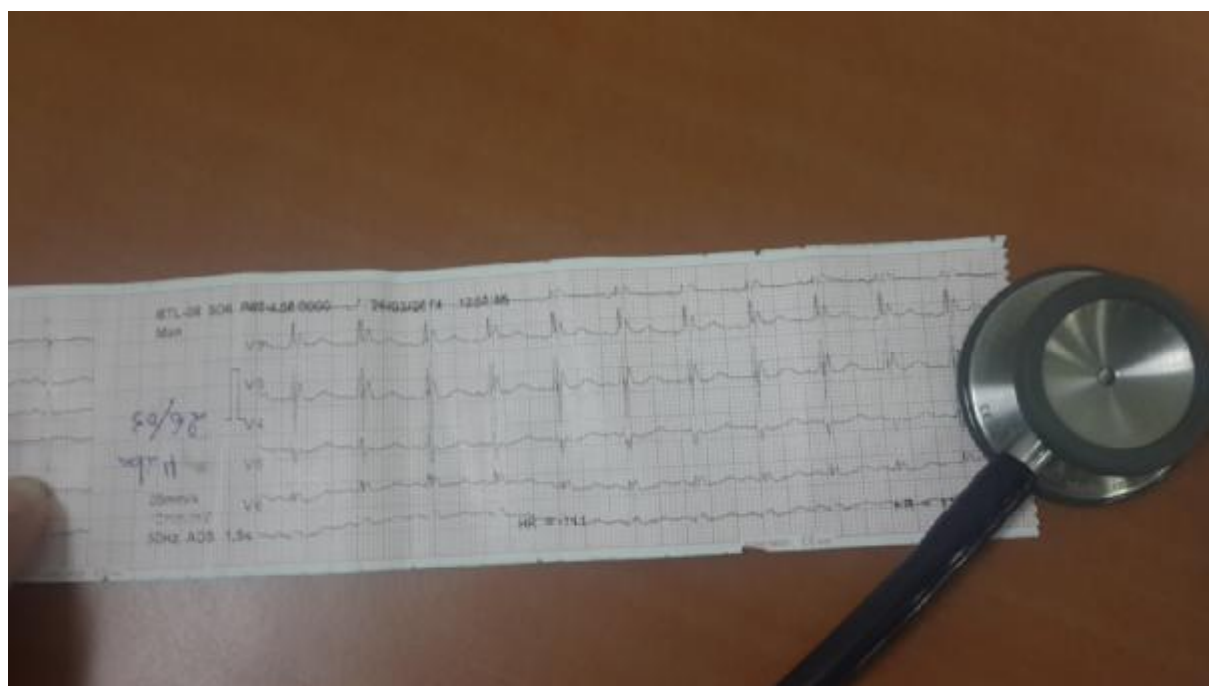
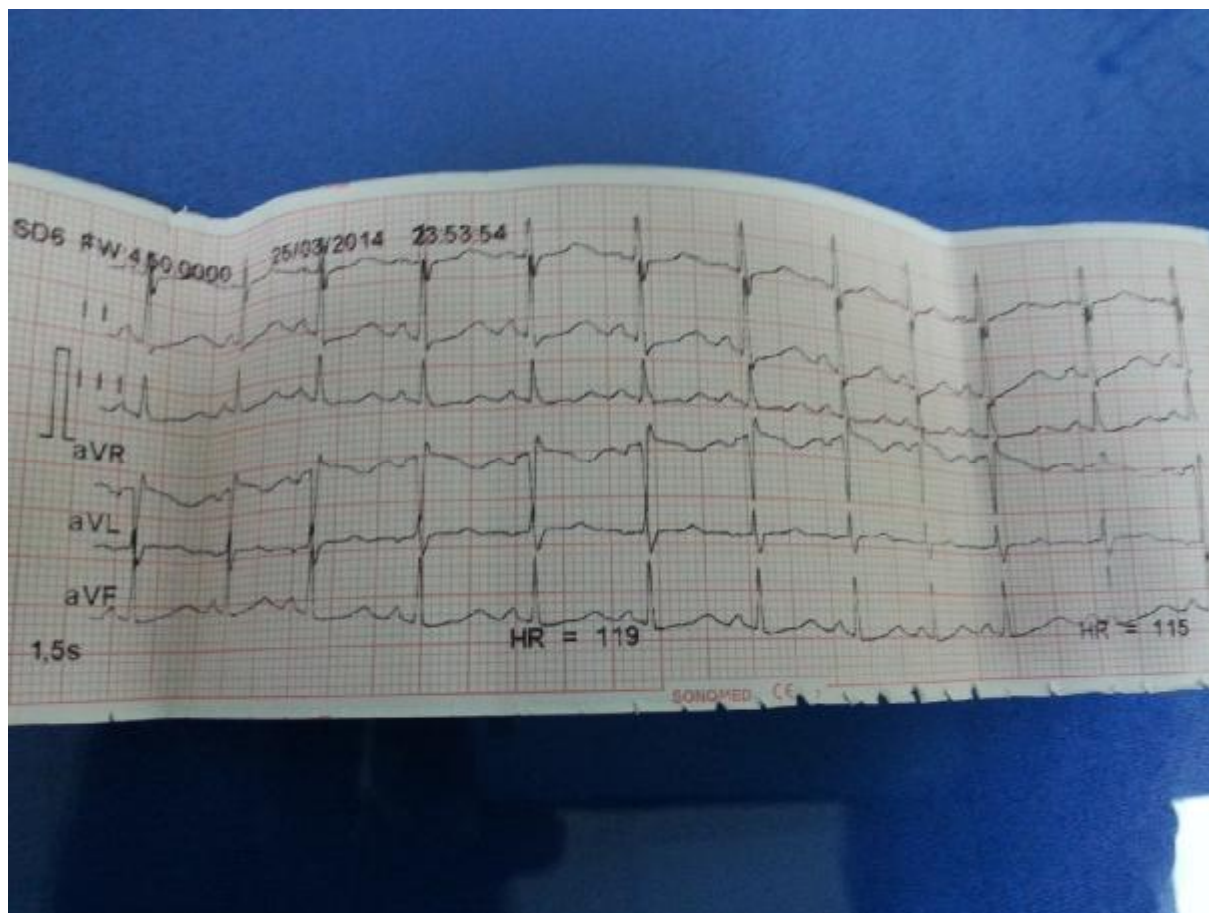


Figure 1 : ECG de la première patiente

B°) OBSERVATION 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 de la colchicine occasionnant chez elle un tableau abdominal initial fait de nausées et vomissement qui s'est rapidement aggravée 24 H après par l'installation de diarrhée 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 : extrémités froides marbrées, hypotension artérielle 90 mmHg de systolique et 60 mmHg de diastolique et une tachycardie avec FC: 120 b/m, polypnéique avec une FR : 24 c/m.

Le bilan biologique initial objective une hyperleucocytose à 35000 elt/mm³, une thrombopénie à 29000 elt/mm³, un TP à 35%, rhabdomyolyse 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 avec prise de deux voies veineuses périphériques de gros calibre, bilan biologique complet avec bilan toxicologique envoyé, la patiente a bénéficié d'un remplissage vasculaire par les cristalloïdes, oxygénothérapie, sondage vésical et gastrique et 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.

L'évolution est marquée 12h par la suite, par l'installation brutale d'un tableau de rhabdomyolyse, défaillance multiviscérale avec détresse respiratoire d'où son intubation avec mise sous noradrénaline.

Le bilan biologique objective une aggravation de la fonction rénale, cytolyse 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 0.2

Gazométrie : acidose métabolique, et une hypoxémie sévère avec paO₂ : 51

Echographie cardiaque : hypokinésie globale d'où sa mise sous Dobutamine.

L'évolution a été marquée par le décès 24 H après son admission aux urgences et 48 H après l'intoxication.

Ces deux observations illustrent la gravité de l'intoxication au dépens des bénéfices du produit

DISCUSSION

A) Généralités :

En effet, 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 fortes doses.

a- Toxicité de la colchicine en thérapeutique :

Cette toxicité peut se manifester après une administration plus au moins prolongée de quelques jours à plusieurs années, dans le cadre d'une prescription médicale (effets indésirables)

Deux principaux tableaux cliniques peuvent être individualisés :

- Toxicité subaiguë : c'est une intoxication qui évolue d'une façon subaiguë, secondaire un surdosage chronique de la colchicine et peut aboutir à un tableau de neuromyopathie de la colchicine parfois évoluant vers une incapacité majeure nécessitant une ventilation assistée
- Toxicité aiguë : pour ce type de toxicité se voit dans l'intoxication aiguë par prise de fortes doses du médicament dans le but suicidaire, elle se manifeste par une atteinte multiviscérale évoluant sur trois phases .

b- Intoxication aiguë par la colchicine :

La toxicité de l'alcaloïde apparaît après l'administration d'une dose toxique sur une brève période de temps, souvent inférieure à 24 heures. Ce groupe se divise classiquement en 2 sous-groupes :

- Intoxications aiguës volontaires, les plus fréquentes chez l'adulte.
- Intoxications aiguës accidentelles, lors d'une méprise sur la posologie, ou après une confusion avec une autre substance médicamenteuse. Il s'agit de la majorité des cas chez l'enfant.

c- Toxicité des formes végétales :

La toxicité des formes végétales est encore plus difficile à apprécier. Il faut retenir que toute la plante est dangereuse, plus particulièrement les grains et les fleurs qui sont les organes les plus riches en colchicine (teneur moyenne de l'ordre de 0,6%).

B) Epidémiologie:

a – Fréquence de l'intoxication :

Parmi les intoxications médicamenteuses aiguës, la place de la colchicine est difficile à établir. En effet, elle est le plus souvent noyée dans le groupe des intoxications aiguës médicamenteuses par d'autres produits.

La fréquence de cette intoxication peut être estimée essentiellement à partir des données provenant des services de réanimation et des centres anti-poisons.

À Services de réanimation adulte en France :

Le Service de Réanimation Toxicologique de l'hôpital FERNAND WIDAL (Paris), voué pour 94,5% de son activité à des problèmes de toxiques, dénombre 159 cas d'intoxications aiguës par la colchicine entre 1967 et 1991 (24 décès). L'intoxication par la colchicine représente 2% des intoxications hospitalisées, ou encore 2,65 % des intoxications médicamenteuses pures hospitalisées.

À Centres anti-poisons français :

Le nombre d'appels recensés par les centres anti-poisons français pour des produits contenant de la colchicine paraît stable : 283 entre 1972 et 1982, 282 entre 1980 et 1990. 26 décès étaient dénombrés au cours de la dernière période. A partir de ces données la fréquence moyenne de l'intoxication par la colchicine est estimée à 1 cas pour 10000 tentatives de suicide.

Une autre étude faite entre 2000 et 2008 par le comité de coordination de pharmacovigilance en France ; 706 expositions dans lesquelles la colchicine est impliquée ont été recensées (0,18% des médicaments), dont 400 avec symptômes (soit 0,31% des médicaments) et 16 avec décès (soit 1,9% des décès tous médicaments). Ces données traduisent une surmortalité dans les dossiers d'exposition dans lesquels la colchicine est impliquée ($p < 0,001$).

L'interrogation de données agrégées n'a pas permis une analyse dossier par dossier de l'imputabilité de la colchicine. La présence concomitante d'autres toxiques est possible. Ainsi les dossiers peuvent regrouper des cas où la colchicine :

- a pu être directement responsable du décès ;
- a pu contribuer au décès ;
- n'est pas responsable du décès.

Dans les dossiers sélectionnés, la colchicine intervient comme agent impliqué et non comme agent responsable. C'est pourquoi les 16 cas avec décès représentent une vraisemblable surestimation des effets des expositions à la colchicine.

Dans notre contexte, en l'absence de données enregistrées et de registre, la fréquence de cet intoxication est inconnue.

b- Répartition en fonction du sexe et de l'âge :

La prédominance féminine signalée pour beaucoup d'intoxications médicamenteuses de l'adulte, se retrouve pour l'intoxication aiguë par la colchicine.

Dans environ 2/3 des cas, il s'agit de patients âgés de moins de 40 ans.

c - Taux de mortalité :

Si 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%.

L'intoxication aiguë par la colchicine est donc une intoxication rare mais qui reste d'une singulière gravité.

C) DIAGNOSTIC POSITIF :

1) La clinique : [39,40,41]

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.

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

a) La première phase : [42,43,44]

Cette phase est constante, apparaissant de façon brutale au cours des 24 premières heures qui suivent l'ingestion de la colchicine.

Ä Manifestations gastro-intestinales :

Les symptômes gastro-intestinaux, notamment nausées, vomissements, des crampes abdominales, de l'anorexie et de diarrhée, sont typiquement les premiers symptômes d'intoxication à la colchicine et sont utilisés comme terminaux de traitement de l'arthrite goutteuse aiguë. Ces symptômes se produisent généralement en quelques heures d'un surdosage et peut évoluer vers une gastrite hémorragique,

perturbations électrolytiques graves, la déshydratation et l'hypotension. Un iléus paralytique peut se développer, nécessitant une nutrition parentérale. L'importance des symptômes gastro-intestinaux reflète l'influence de la colchicine sur les cellules de la muqueuse intestinale, qui ont des taux de renouvellement rapide et sont exposés au médicament pendant des périodes de temps prolongées secondaire à recyclage entéro-hépatique.

- Les vomissements :

Ils succèdent rapidement aux nausées. Ce sont des vomissements alimentaires, puis bilieux et aqueux, parfois teintés de sang. Dans certains cas, ils sont incessants et majorent l'asthénie observée à cette phase.

En apparaissant de façon précoce, ils peuvent participer à l'élimination du toxique.

- Les douleurs abdominales :

A point de départ épigastrique, elles sont diffuses, à type de brûlures ou de crampes, parfois exacerbées à la palpation. L'examen montre un abdomen globalement sensible à la palpation, météorisé mais qui reste souple.

- La diarrhée :

Signe majeur, elle n'apparaît qu'un certain temps après le début des vomissements. D'abondance variable pouvant être supérieure à 1 litre/24h, elle est rapidement afécale, fétide ou d'emblée hémorragique, avec parfois élimination de muqueuse intestinale en doigt de gant. Elle peut s'associer à une perte du contrôle sphinctérien avec ténésme et épreintes.

Une dilatation gastrique aiguë et une colectasie peuvent l'accompagner, parfois impressionnantes, faisant envisager un geste chirurgical lorsque l'intoxication est ignorée. En fait, il n'existe pas de niveaux liquides.

Ce syndrome cholériforme avec intolérance gastrique totale dure de 2 à 8 jours (en moyenne 3 jours).

- L'iléus paralytique :

La diarrhée peut être remplacée ou suivie par des signes pseudo-occlusifs traduisant un iléus paralytique. Ils ont parfois conduit à une intervention chirurgicale.

Pour nos deux patientes, le tableau initial était similaire fait des nausées, vomissements incoercibles compliqués rapidement des diarrhées aqueuses et abondantes sans signes hémorragiques.

À Hypovolémie :

Elle est la conséquence du syndrome gastroentérique, majorée par la dilatation gastrique et la colectasie (3èmesecteur). Elle peut être à l'origine d'une hypovolémie ou même d'une insuffisance circulatoire aiguë, le plus souvent corrigée par une réhydratation précoce.

Les signes cliniques de déshydratation extra et intracellulaire s'observent essentiellement au cours des intoxications graves hospitalisées tardivement.

Dans le cas des deux patientes, l'examen clinique n'avait pas objectivé de signes de déshydratation, vu le délai rapide entre l'installation des signes cliniques d'intoxication, mais par contre elles étaient très hypovolémiques surtout pour la deuxième malade qui était instable à son admission, stabilisée après une réhydratation précoce.

À Hyperleucocytose périphérique : [45,46]

Supérieure à 18000/mm, elle est la manifestation hématologique la plus précoce, apparaissant entre la 13ème et la 72ème heure (24ème heure en moyenne),

c'était le cas pour les deux patientes, le taux des leucocytes était de 36000 et 35000 respectivement à leur admission. La formule objective une hypergranulocytose qui comporte des polynucléaires neutrophiles de formes jeunes, ainsi que des formes anormales : myélocytes, métamyélocytes, formes de PELGER-HUET (défaut de segmentation du noyau des granulocytes qui est compact et arrondi), leucocytes avec caryorrhexie (éclatement du noyau de la cellule en débris basophiles), vacuolisation et inclusions cytoplasmiques.

Cette poussée granulocytaire de courte durée, masque des troubles fonctionnels et des stigmates de dépression médullaire, visible à partir de la 24^{ème} heure.

Cette première phase évolue durant les 24 à 72 premières heures de l'intoxication. Elle s'associe parfois à une altération de l'état général avec asthénie, anorexie, amaigrissement et fièvre précoce.

Les cas bénins évoluent vers la guérison. Dans les cas plus sérieux, l'intoxication évolue vers une atteinte multiviscérale plus péjorative.

b) La deuxième phase :

Dure généralement entre le 2^{ème} et le 7^{ème} jour, cette phase est caractérisée par une défaillance multiviscérale [47] responsable le plus souvent de la plupart des décès.

Ä Défaillance cardio-circulatoire : [48,49,50,51]

L'intoxication à la colchicine est une cause de collapsus cardiovasculaire, il existe en fait 3 causes de collapsus au cours de cette intoxication[52]. A une phase précoce il s'agit d'un collapsus hypovolémique par déshydratation sur diarrhées et vomissements profus ou par hémorragie digestive, la diarrhée est habituellement sanglante. De telles diarrhées apparaissent avant la phase d'aplasie médullaire. A la

phase d'aplasie médullaire, la survenue d'un collapsus doit faire discuter la possibilité d'un choc septique. Un collapsus cardiogénique peut s'observer dans les 72 premières heures qui suivent l'ingestion, ce collapsus persiste malgré la correction de l'hypovolémie et il est souvent réfractaire aux drogues inotropes positives. Cette insuffisance circulatoire réfractaire à composante cardiogénique caractérise les intoxications graves. Bien que les données expérimentales soient encore limitées, il apparaît que la colchicine est un puissant dépresseur de la contractilité myocardique. Cet effet inotrope négatif peut résulter d'un effet direct de la colchicine sur les microtubules cardiaques[53,54,55]. Il pourrait aussi exister un mécanisme indirect, en effet la colchicine peut induire expérimentalement une hypocalcémie profonde à des doses proches de la dose létale[56]. Des hypocalcémies ont été rapportées chez l'homme intoxiqué. Ces patients en état de choc sont conscients au début mais d'une asthénie extrême. Ce collapsus cardiovasculaire est souvent associé à une insuffisance respiratoire de profil hypoxique hypocapnique.

C'est le cas des deux patientes, l'installation du choc cardiogénique était rapide et réfractaire malgré une association de la dobutamine et la noradrénaline à fortes doses.

Une analyse plus profonde des profils hémodynamiques de ces patientes est nécessaire pour mieux identifier le mécanisme de l'atteinte cardiaque.

Ä Défaillance respiratoire :

L'atteinte pulmonaire est aussi le signe d'une intoxication grave. Elle se manifeste par l'apparition dans les premières 48 heures d'une polypnée, d'une hypoxémie sévère et des râles crépitants. La radiographie pulmonaire révèle des images alvéolaires. Il existe trois causes d'atteinte pulmonaire au cours d'une

intoxication grave par la colchicine. Un syndrome de détresse respiratoire aigu de l'adulte a été décrit au cours de ces intoxications ; il résulterait d'une toxicité pulmonaire directe de la colchicine mais dont le mécanisme est encore mal éclairci. Ce diagnostic reste un diagnostic d'élimination. En effet un œdème pulmonaire peut aussi résulter de la défaillance cardiaque aiguë d'une forme grave de l'intoxication. Il s'agit d'un œdème pulmonaire lésionnel avec une composante hémodynamique. Seule l'étude hémodynamique est capable de faire la part des choses. En fin des images pulmonaires asymétriques doivent faire soulever la possibilité d'une pneumopathie infectieuse chez les patients granulopéniques.

Pour les deux patientes l'atteinte respiratoire était présente, non améliorée initialement par les séances rapprochées de ventilation non invasive, nécessitant le recours à la ventilation invasive, mais sans images radiologiques .

SDRA au cours de l'intoxication à la colchicine :

La survenue d'une atteinte respiratoire répondant aux critères de SDRA [57] dans le cadre d'une intoxication aiguë par la colchicine est l'individualisation relativement récente, puisque la description princeps est due à Hill et Coll en 1975 [58]. La SDRA est à distinguer des complications ventilatoires survenant dans le cadre d'une surinfection, d'une défaillance cardiaque [59] ou de troubles neurologiques centraux [60]. Il ne présente pas de caractères cliniques, radiologiques, biologiques ou hémodynamiques particuliers et apparaît toujours après un intervalle libre (24 à 72 h). L'atteinte respiratoire n'est jamais isolée et s'intègre toujours dans le cadre d'une atteinte multiviscérale, avec retentissement biologique où domine la fréquence d'une coagulopathie de consommation [61,62], non retrouvée par Heaney Et Coll. et Hill et Coll [63,58]. Il s'agit souvent d'intoxications graves où la quantité de toxique ingérée dépasse 0,5mg/kg [63, 53,62], le parallélisme entre dose ingérée et gravité de l'affection étant actuellement

admis par tous les auteurs [64]. L'atteinte respiratoire participe à la gravité et constitue un élément du pronostic défavorable.

Les modalités thérapeutiques ne sont pas spécifiques et se résument pour l'heure à l'oxygénothérapie avec ou sans ventilation assistée et PEP. L'aspect anatomo-pathologique est celui d'une alvéolite hémorragique, œdémateuse ou macrophagique avec présence de membranes hyalines et œdème interstitiel [63,58,62] et/ou stigmates de coagulopathie de consommation [65].

La physiopathologie du SDRA au cours des intoxications aiguës par la colchicine est très certainement loin d'être univoque faisant intervenir aussi bien des facteurs infectieux que l'existence d'un état de choc ou d'une coagulopathie de consommation. La responsabilité de certaines mesures thérapeutiques (hémo-perfusion sur colonne de charbon) n'est pas à exclure. Le rôle toxique direct de la colchicine a été incriminé sans être formellement prouvé [63,58,62]. La colchicine en se fixant de manière spécifique aux molécules d'alpha et beta-tubuline, est un poison des microtubules cellulaires. L'inhibition du système tubulaire est responsable de l'atteinte de nombreuses fonctions cellulaires : sécrétion endocrine et exocrine, transport, intracellulaire, etc. nombre de problèmes restent discutés, mais un rôle toxique de la colchicine sur les pneumocytes de type II et sur la libération de surfactant a été envisagé [66]. Sa responsabilité dans la production d'agrégats leucocytaires reste à démontrer.

• Défaillance rénale : [67,68,69,70]

Les complications rénales sont fréquentes en cas d'intoxication par la colchicine, elles s'associent souvent à une protéinurie, une hématurie, et une azotémie. Lorsque l'insuffisance rénale se produit, l'étiologie est multifactorielle, avec hypovolémie secondaire à des vomissements, de la diarrhée, et la formation de

troisième secteur étant le facteur le plus important. La myoglobulinurie secondaire à la rhabdomyolyse induite par l'intoxication et l'hypoxie peuvent compromettre davantage à une altération de la fonction rénale avec comme conséquences une insuffisance rénale oligurique.

Les 2 patientes ont développé une défaillance rénale dans le cadre d'une défaillance multiviscérale.

Ä Défaillance neurologique : [71,72,73,74,75]

- Les manifestations périphériques :

Elles réalisent le plus souvent un syndrome polynévritique bilatéral, prédominant aux membres inférieurs, parfois asymétrique et très amyotrophiant. Son expression clinique comporte une diminution ou une abolition des réflexes ostéotendineux, parfois associée à un déficit moteur, à des troubles sensitifs (paresthésies, troubles de la sensibilité profonde) ou à des douleurs musculaires.

- Les manifestations centrales :

Elles consistent le plus fréquemment en des crises convulsives localisées ou généralisées, pouvant conduire à un état de mal convulsif. Des syndromes neurologiques déficitaires et des myélites aiguës transverses sont plus rarement rapportées. Les manifestations irritatives et déficitaires peuvent s'associer.

Des crises convulsives ont été notées jusqu'au 3ème mois suivant l'intoxication.

- L'état de conscience :

L'état de conscience est longtemps conservé en dehors d'une intoxication associée. Les anomalies observées, tous stades confondus (confusion mentale, état d'agitation, coma) sont d'origine multiple : grand état de déshydratation,

hémorragie intracérébrale, état de mal convulsif, encéphalopathie infectieuse, métabolique ou anoxique, ou encore action toxique directe de la colchicine.

À atteinte musculaire : [71,72,73,74,76]

Une myopathie peut apparaître lors de l'évolution de l'intoxication, parfois précocement. Elle se traduit par des myalgies spontanées et exacerbées par la palpation, souvent intenses localisées ou généralisées. Elles s'associent à une diminution de la force musculaire qui peut contribuer à la dépression ventilatoire. Des myoclonies, des crampes, ou des trémulations avec contractions des différents groupes musculaires, sont également décrites.

Sur le plan biologique, la rhabdomyolyse s'exprime par une augmentation parfois spectaculaire des enzymes musculaires (CPK, LDH, ASAT). La myoglobulinurie qui l'accompagne peut contribuer à l'altération de la fonction rénale.

L'atteinte musculaire chez nos deux patientes était d'emblée présente, avec une élévation rapide des taux de CPK, avec une dépression des muscles respiratoires.

À Aplasie médullaire : [77]

La phase d'aplasie médullaire débute entre le 3^{ème} et le 4^{ème} jour de l'intoxication dont elle constitue un signe classique. Elle succède ainsi d'emblée à la phase gastroentérique dont les signes digestifs s'amendent, ou s'intègrent à la défaillance multiviscérale de la phase cardiorespiratoire. Elle n'apparaîtra pas dans les formes bénignes en dehors d'éventuels stigmates médullaires mineurs asymptomatiques.

À Atteinte hépatique : [78,79]

L'hépatomégalie avec une sensibilité localisée du foie et l'élévation des enzymes hépatiques ont été rapportés au cours d'une intoxication par la colchicine. L'élévation des phosphatases alcalines et de l'aspartate aminotransférase (AST) est souvent transitoire, avec des taux qui reviennent généralement à des valeurs d'origine si le patient récupère. D'autres enzymes qui peuvent être élevés comprennent déshydrogénase lactique (LDH), de la créatinine phosphokinase, et amylase, reflétant le potentiel musculaire et la participation du pancréas.

À Atteinte pancréatique : [80]

Une étude a été réalisée objectivant une atteinte pancréatique rattachée à l'intoxication par la colchicine en absence d'une cause évidente de la pancréatite.

À Atteinte hématologique :

La manifestation hématologique initiale de l'intoxication par la colchicine est une leucocytose périphérique avec des formes myéloïdes précoces et les cellules de Pelger-Huet. Fragmentation avec caryorrhexie, Anémie hémolytique avec apparition de corps de Heinz, et inclusions cellulaires au niveau des polynucléaires ont également été signalés dans la clinique tôt cours de la toxicité due à la colchicine. La première est une leucocytose suivie d'une leucopénie profonde, plaçant le patient au risque d'infections potentiellement mortelles surtout les bactéries à Gram négatif. La plupart des patients sont susceptibles de développer une infection gastro-intestinale par des micro-organismes de la paroi intestinale lésée. Le sepsis est la cause directe de la mort dans 6 des 16 cas examinés dans une étude.

La récupération de la moelle osseuse hypoplasique commence habituellement après 2 semaines si le patient récupère à partir de la toxicité initiale et peut être suivie d'une transitoire leucocytose de rebond.

Le développement de la thrombocytopénie est parallèle à la leucopénie dans la plupart des cas de toxicité sévère. Induite par la colchicine, suppression de la moelle osseuse et de la consommation des plaquettes résultant de la coagulation intravasculaire disséminée tous les deux contribuent à la thrombocytopénie. Des rapports de cas précédants ont documenté de graves troubles de la coagulation avec élévation de produits de dégradation de la fibrine, la diminution du fibrinogène, profils de coagulation prolongés, et les complications hémorragiques.

Ä Trouble métaboliques :

L'acidose métabolique est le désordre métabolique le plus fréquent en cas d'une intoxication par la colchicine, il est souvent secondaire a des vomissements et des diarrhées provoquées par l'intoxication.

Les troubles de la glycorégulation : Un diabète transitoire avec hyperlipidémie et hyperuricémie régressives sont rapportés, en association avec les manifestations habituelles de l'intoxication aiguë par la colchicine.

La perturbation du métabolisme intra cellulaire peut contribuer à la production d'autres acides organiques, qui peut aggraver l'acidose sous jacente.

L'acidose métabolique était très manifeste chez les malades, surtout la première avec un PH à 6,90 nécessitant l'apport du sérum bicarbonaté.

À Troubles hydro-électrolytique :

Des troubles électrolytiques multiples sont fréquents chez les patients intoxiqués par la colchicine, y compris l'hypocalcémie, hyponatrémie, hypophosphatémie, et l'hypomagnésémie.

- Hyponatrémie de dilution :

Est observée dans 25 % des intoxications. Elle associe une prise de poids par rétention hydrique avec hypernatrurie et hyponatrémie alors que la cortisolémie et l'aldostéronémie sont normales. L'hypothèse la plus probable est celle d'une hypersécrétion d'ADH. Les syndromes neurologiques, qui accompagnent l'anti diurèse inappropriée dans plus d'un cas sur deux, et qui sont les plus fréquemment rapportés, rassemblent une polynévrite sensitivomotrice des membres inférieurs, une confusion mentale ou des convulsions. Ils régressent en moins d'un mois.

- Hypocalcémie :

En effet la colchicine peut induire expérimentalement une hypocalcémie profonde à des doses proches de la dose létale 50.

On peut avoir d'autres anomalies ; hypokaliémie, une hypophosphatémie et une hypomagnésémie qui peuvent nécessiter un traitement substitutif.

Fryha et d'autres ont rapporté un cas d'une jeune fille de 17 ans qui a développé des crises de tétanie, et un iléus paralytique après l'ingestion 20 mg de colchicine. Au cours de son évolution clinique, la concentration sérique du calcium dans le sang de la patiente a diminué à 1,25 mg / dl. Après la réplétion de son déficit en calcium, le patient a fait une pleine récupération neurologique. Bien que la plupart des anomalies électrolytiques sont pensés pour entraîner des pertes gastro-intestinales, hypocalcémie peut être exacerbée par un effet toxique direct sur la résorption de la moelle osseuse.

Ä Phénomènes infectieux :

Les phénomènes infectieux sont fréquents tout au long de l'évolution de l'intoxication, et plus particulièrement lors de l'aplasie médullaire. Ils sont liés à la disparition des polynucléaires, à l'inhibition du système réticulo-endothélial et à l'abrasion de la muqueuse digestive qui représente une porte d'entrée prédominante. De plus, les patients réunissent plusieurs facteurs de gravité d'infection au cours d'une aplasie médullaire (ventilation assistée, polycathétérisme, nutrition parentérale, insuffisance rénale, syndrome hémorragique).

La majorité, sinon la totalité des patients sont fébriles lors de cette phase. Cependant, l'origine de la fièvre n'est pas univoque. Tous les types d'infections peuvent être observées, depuis l'infection localisée (peau, rhino-pharynx, poumons, appareil urinaire- des cas) jusqu'à la bactériémie (15% des cas), ou au tableau de septicémie avec frissons, hyperthermie et localisations secondaires superficielles ou profondes (25% des cas). Les foyers infectieux sont parfois discrets, torpides, non abcédés, le plus n'apparaissant qu'à la convalescence.

La plupart des infections sont d'origine endogène. Les germes les plus fréquemment rencontrés sont des staphylocoques, des entérobactéries, des pseudomonas et des levures. Toutefois, les examens bactériologiques répétés sont dans de nombreux cas stériles.

Effectivement notre deuxième patiente a présenté à son admission un plateau fébrile à 39°C, tout un bilan infectieux a été réalisé revenu sans anomalie.

Ä Phénomènes hémorragique : [81]

Les phénomènes hémorragiques semblent moins fréquents que les manifestations infectieuses (10 à 25% des cas), mais ils peuvent être difficilement contrôlables contribuant à l'évolution mortelle de certains cas.

Les hématomes sous-cutanés sont constants, parfois extensifs et favorisés par les ponctions vasculaires. Les hémorragies sont plus rares. Elles surviennent la plupart du temps lorsque la thrombopénie est majeure ($<20000/\text{mm}^3$) : hémorragies nasales, gingivales, conjonctivales, utérines, digestives, urinaires ou trachéobronchiques isolées ou associées. La hantise reste l'hémorragie méningée.

c) 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 et une alopécie transitoire.

Ä Leucocytose réactionnelle : [82,83]

Une leucocytose d'apparition brutale, est le premier signe d'amélioration marquant la reprise d'activité de la moelle osseuse.

Elle s'accompagne souvent d'une crise leucémique.

Ä Alopécie transitoire : [80,84,85]

L'alopécie est une complication tardive de l'intoxication à la colchicine résultant de l'inhibition de l'activité mitotique dans follicules pileux. La perte des cheveux commence le plus souvent sur le cuir chevelu et peut impliquer l'aisselle, le tronc, les extrémités et les organes génitaux.

La plupart des cas d'alopécie disparaissent après une période de plusieurs mois, même si l'échec de la repousse a été signalé dans deux cas.

Ä Convalescence :

La convalescence est souvent longue, marquée par un amaigrissement, une asthénie, une faiblesse musculaire et une anorexie.

La fièvre peut persister pendant quelques semaines, avec toujours la crainte d'une complication infectieuse tardive. Le risque de survenue d'une crise comitiale peut persister jusqu'au troisième mois suivant la prise du toxique. Enfin, des troubles visuels à type de dyschromatopsie dans l'axe jaune vert ont été rapportés au 10ème jour d'évolution d'une intoxication.

Si la polyneuropathie périphérique et l'alopecie tardent parfois à se corriger, la guérison sans séquelle est habituelle.



Figure 5: Erythème cutané au cours de l'intoxication par la colchicine



Figure 6: Alopécie chez un enfant après une intoxication par la colchicine

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, CIVD Iléus
III A partir du 7 ème jour	Hyperleucocytose réactionnelle Alopécie transitoire

2) Les formes cliniques :

a) Selon la dose ingérée :

Le tableau clinique de l'intoxication apparaît relativement lié à la dose ingérée dans quelques séries publiées. Cette relation permet de reconnaître trois tableaux cliniques.

- Dose absorbée inférieure à 0,5 mg/kg :

L'intoxication se manifeste par un syndrome gastroentérique, et une coagulopathie de consommation d'expression uniquement biologique.

Sous réserve d'une compensation rapide des pertes hydroélectrolytiques liées aux pertes digestives, l'évolution se fait vers la guérison en quelques jours.

- Dose absorbée comprise entre 0,5 et 0,8 mg/kg :

Les troubles digestifs avec signes biologiques de coagulopathie se poursuivent par la phase d'aplasie médullaire.

Malgré une prise en charge en milieu de réanimation, la mortalité est de 10%.

- Dose absorbée supérieure à 0,8 mg/kg :

La phase d'insuffisance cardiorespiratoire succède rapidement aux troubles digestifs initiaux. En règle générale, l'état de choc est de pronostic mortel en moins de 24 heures d'évolution.

Cependant, il faut se rappeler que des décès sont signalés après absorption de doses inférieures à 0,5 mg/kg, et des survies après ingestion de doses supérieures à 0,8mg/kg.

b) Selon l'âge :

Ä Chez l'adulte jeune :

Voir les deux observations

Ä Chez l'enfant : [86,87,88,89,90,91,92]

L'intoxication par la colchicine est exceptionnelle chez l'enfant. Elle est toujours grave.

Son tableau clinique ne présente pas de caractères particuliers. Des troubles de la conscience peuvent apparaître précocement.

Dans certains cas, l'évolution favorable malgré des doses ingérées élevées, suggère une meilleure tolérance de l'organisme chez l'enfant, phénomène connu pour les chimiothérapies anticancéreuses, mais non décrit pour la colchicine. La

précocité des mesures de décontamination digestive est cependant un élément à ne pas négliger.

À Chez le sujet âgé : [93,94,95,96,97]

La prescription de colchicine chez la personne âgée nécessite l'évaluation préalable de la fonction rénale, la recherche d'interactions avec le traitement habituel, le choix d'une spécialité sans association aux opiacés et une réduction de la posologie d'attaque et d'entretien. La prise en compte de ces différents paramètres devrait permettre une meilleure sécurité d'emploi de ce médicament en gériatrie.

Tableau 2 : Les recommandations lors d'un traitement par colchicine chez les personnes âgées.

Colchicine chez les personnes âgées	Actions conseillées	Surveillance(s) biologique(s) recommandée(s)
traitement aigu de la crise de goutte	Diminution de la dose d'attaque et d'entretien (dose d'attaque sur les quatre premiers jours comprise entre 3 et 6 mg selon efficacité clinique, dose d'entretien de 0,5 mg) Vérifier les traitements concomitants (inhibiteurs de P-glycoprotéine, inhibiteurs du cytochrome P450 3A4) ; éviter macrolides (sauf spiramycine) et pristinamycine Préférer la colchicine non associée aux opiacés	Contrôler la clairance de la créatinine avant et pendant le traitement Faire une numération formule sanguine avant traitement et pendant le traitement en cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieur à 60 mL/minute)
Prise prolongée	Uniquement si l'indication le justifie et à posologie adaptée (0,5 mg/j)	Surveillance régulière de la numération formule sanguine et de la fonction rénale
Insuffisance rénale	Contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère (< 30 mL/min) En cas d'insuffisance rénale modérée (30-60 mL/min), prévoir des posologies réduites (dose d'attaque autour de 3mg sur 4 jours et dose d'entretien de 0,5 mg)	Surveillance régulière de la clairance de la créatinine Surveillance régulière de la numération formule sanguine
Insuffisance hépatique	Contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique	

3) Etude toxicologique :

a) Technique : [98,99]

Pour la quantification de la colchicine dans des échantillons de sang, de 2 ml de phosphate tampon à pH 6 et 300 ng d'étalon interne (fludiazépan) ont été ajoutés à 1 ml de sang. Pour liquide-liquide, l'extraction de 3 ml chacun de dichlorométhane et d'isopropanol ont été ajoutés et l'échantillon a été extrait par un mélange vigoureux. La phase organique a ensuite été recueillie et évaporée à sec sous un courant d'azote. Le résidu sec a été reconstitué dans de l'acétonitrile et analysés par HPLC DAD (phase mobile: tampon phosphate pH 2,3 et d'acétonitrile, colonne C-18) [100] .

Pour l'analyse des échantillons de tissus, 1 g de matière a été homogénéisé avec un ultra-turrax, et l'extraction ensuite comme décrit précédemment pour le sang échantillons. Pour le sang comme matrice de l'échantillon, les limites de détection et quantification ont été déterminées à 4,1 et 6,1 lg / l, respectivement.

On fait il existe plusieurs méthodes de dosage biologique :

- a. Méthodes radio-isotopiques : les premières à être utilisées afin de connaître le profil pharmacologique de la colchicine chez l'animal puis chez l'homme.
- b. La chromatographie liquide haute performance : son seuil de détection est de 5 nanogrammes limite son emploi à la toxicologie clinique.
- c. Le dosage fluorimétrique : précis et s'applique pour le dosage urinaire à des posologies thérapeutiques ou à des doses toxiques.
- d. Le dosage radio- immunologique : paraît être actuellement la méthode de choix.

b) Résultats :

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.

D) TRAITEMENT :**1) Traitement symptomatique :****Ä Traitement de la défaillance cardio-circulatoire [101]**

La conduite à tenir devant un état de choc résistant à un remplissage vasculaire, est la pratique d'une étude hémodynamique sur sonde de Swan Ganz. L'analyse des résultats permet de faire le choix entre la poursuite du remplissage, les drogues cardio ou vaso-actives (dopamine, dobutamine, adrénaline), ou l'association de ces trois mesures.

S'agissant de nos patientes, la stratégie thérapeutique visant le choc cardiogénique comprenait la mise en place, dès l'apparition des troubles de la conscience et avant l'installation de l'état de choc, d'une ventilation mécanique, assortie d'une administration de la dobutamine associée aux doses s'élevant à plus de 20gamma/kg/min ; relais par la nordrénaline à la dose de 2gamma/kg/min. Cet arsenal thérapeutique s'est voué à un échec vu la précocité du décès.

L'immunotoxicothérapie spécifique anticolchicine semble offrir une nouvelle approche thérapeutique de l'insuffisance circulatoire réfractaire.

Ä Traitement de la défaillance respiratoire :

L'apparition d'une détresse respiratoire rend le plus souvent nécessaire une ventilation assistée, d'autant plus que l'atteinte respiratoire n'est jamais isolée.

Les modalités thérapeutiques de l'OAP se résument à l'oxygénothérapie avec ou sans ventilation assistée.

C'est le cas des deux patientes ; intubées et ventilées sur des critères respiratoires après l'installation d'une insuffisance respiratoire aiguë avec hypoxémie profonde.

Ä Traitement des troubles digestifs :

L'intolérance digestive totale nécessite souvent la mise au repos du tube digestif, une aspiration gastrique, et éventuellement une alimentation parentérale.

La diarrhée est respectée dans un but toxicocinétique.

Le syndrome douloureux abdominal peut être traité par les analgésiques, l'atropine, les antispasmodiques voire les opiacés.

En cas d'iléus paralytique, la néostigmine peut être utile.

Ä Traitement de la CIVD :

Le traitement de la coagulation intravasculaire disséminée symptomatique comporte, en dehors du traitement symptomatique de la défaillance cardio-respiratoire :

- un traitement substitutif du « déficit » des facteurs de la coagulation par transfusions de sang frais, de plasma frais ou, de concentrés plaquettaires, et éventuellement de concentrés de fibrinogène ;
- une héparinothérapie, parfois difficile à prescrire chez ces malades, éventuellement associée à l'administration d'antithrombine III.

Ä Traitement des troubles hydro-électrolytiques :

La compensation des pertes hydroélectrolytiques occasionnées par le syndrome gastroentérique constitue la première étape du traitement symptomatique. Elle s'effectue avec du sérum glucosé adjoint d'électrolytes (chlorure de sodium et de potassium, calcium, phosphore, magnésium), alterné avec du bicarbonate, du plasma frais et des solutés macromoléculaires en cas de collapsus hypovolémique. Son objectif est de prévenir et/ou de corriger une déshydratation et une hypovolémie, afin de maintenir un débit urinaire suffisant.

Ä Traitement du syndrome hémorragique :

Il nécessite une surveillance clinique et biologique attentive. Les hémorragies surviennent habituellement lorsque les plaquettes sont inférieures à 20 000/mm³. BISMUTH et coll (10) recommandent la surveillance du fond d'œil 3 fois par jour, afin de détecter l'imminence de la survenue d'une hémorragie méningée. Si des hémorragies apparaissent au fond d'œil, la transfusion de plaquettes fraîches est prescrite avant l'installation des signes neurologiques.

Ä Traitement du syndrome infectieux :

Une antibiothérapie de première intention est instaurée chez les patients granulopéniques. Elle comporte habituellement une bêtalactamine à large spectre, antipycyanique, et un aminoside éventuellement associés à un antibiotique antistaphylococcique. La situation est réévaluée tous les jours, par l'examen clinique et les résultats des prélèvements bactériologiques et mycologiques. Si après 48 à 72 heures de traitement, l'infection s'avère résistante aux antibiotiques, une transfusion de leucocytes HLA est indiquée. Compte-tenu de la brièveté de l'épisode d'aplasie, elle est rarement nécessaire.

Ä Autres mesures thérapeutiques :

Elles s'adaptent au cas par cas, en fonction de la symptomatologie présentée.

Une insuffisance rénale organique anurique impose le recours à une épuration extrarénale. Une hyponatrémie de dilution nécessite une restriction hydrique, voir une hémofiltration. Les manifestations neurologiques centrales peuvent conduire à une sédation. Les manifestations périphériques sont du ressort de la kinésithérapie et de la vitaminothérapie B. La rééquilibration hydroélectrolytique doit être attentive. L'alimentation entérale est le plus souvent reprise progressivement.

2) Traitement évacuateur :

La gravité de l'intoxication est corrélée à la quantité absorbée. Dans la mesure où il n'existe actuellement pas de traitement spécifique facilement disponible, il est préconisé d'utiliser vomissements, lavage gastrique et charbon activé, afin de retirer le maximum de toxique.

Ä Vomissements provoqués :

L'induction des vomissements est indiquée en présence d'une ingestion datant de moins d'une heure.

Ä Lavage gastrique :

Le lavage d'estomac doit être systématique chez tout intoxiqué avant la 6ème heure. Il est toujours utile et parfois salvateur.

L'ingestion de colchique peut être l'indication d'un lavage plus tardif, compte tenu du risque de voir persister des débris végétaux dans l'estomac.

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 au sérum salé isotonique.

À Charbon activé :

L'administration de charbon activé par voie orale est susceptible d'absorber la colchicine présente dans l'estomac et l'intestin (prévention de l'absorption digestive, dialyse intestinale et interruption du cycle entérohépatique).

Des doses répétées sont théoriquement indiquées, compte-tenu de l'élimination biliaire de la colchicine et de son cycle entérohépatique. Cependant, les vomissements profus et l'iléus paralytique contre-indiquant son utilisation, limitent les possibilités d'administrations itératives.

Aucune de nos patientes n'a reçu du charbon activé.

À Accélération du transit intestinal :

Son utilisation est floue, tantôt préconisée, tantôt contre-indiquée.

La diarrhée est respectée.

L'iléus paralytique doit être levé pour favoriser l'élimination fécale, et éviter l'effet de désorption de la colchicine initialement captée par le charbon activé. La néostigmine peut être utile dans ce but.

3) Traitement épurateur :**À Épuration rénale :**

La colchicine est une base faible très liposoluble, ayant un grand volume de distribution et un métabolisme principalement hépatique. La diurèse forcée acidifiante est donc inutile et dangereuse.

En revanche, l'élimination urinaire spontanée ne doit pas être négligée (4 à 30% de la quantité ingérée). Le traitement symptomatique doit donc maintenir un débit urinaire suffisant à tous les stades de l'intoxication.

À Épuration extra-rénale :

L'hémo-perfusion sur colonne de charbon et l'hémodialyse qui n'épurent qu'à partir du seul secteur plasmatique, ne retirent que des quantités dérisoires du toxique, et ne modifient pas le pronostic de l'intoxication. L'épuration extrarénale entre dans le cadre du traitement symptomatique.

4) Traitement antidotique : [102,103,104,105]

Le mécanisme de la détoxification de la colchicine intracellulaire par les anticorps ou leurs fragments Fab extracellulaires suppose que la liaison colchicine-microtubule soit réversible. La cinétique de la liaison de la colchicine à la tubuline est décrite comme un processus lent mais réversible et la colchicine n'est pas modifiée chimiquement. La constante d'association de la colchicine avec la tubuline est de l'ordre de 10^6 à 10^7 M⁻¹ et sa demi-vie de dissociation est de l'ordre de 5 à 7.5 h. Des anticorps anti-colchicine se sont révélés capables de restaurer l'activité in vitro de la tubuline préalablement inhibée par la colchicine. La constante d'affinité intrinsèque moyenne des anticorps spécifiques anti-colchicine produits chez la chèvre est de l'ordre de 1.5 à 8×10^9 M⁻¹ soit 10^3 plus élevée que la constante d'association la plus élevée pour les récepteurs de la tubuline.

L'immunisation active de lapins avec un conjugué immunogène de la colchicine protège les animaux contre des doses létales de colchicine. Cet effet protecteur s'accompagne d'une séquestration de la colchicine dans le compartiment extracellulaire. Il existe des modèles expérimentaux d'intoxication à la colchicine et la souris présente des caractéristiques d'intoxication qui sont proches de celles observées chez l'homme. Les anticorps spécifiques et leurs Fab spécifiques se sont révélés capables non seulement de prévenir mais aussi de guérir une intoxication patente potentiellement létale provoquée par la colchicine chez la souris. Les

facteurs limitant l'efficacité des immunoglobulines sont de deux ordres : en premier le délai écoulé entre l'intoxication et l'administration des Fab et en second la dose de Fab par rapport à la dose de colchicine présente dans l'organisme. Cependant il a été démontré que des doses non stœchiométriques de Fab suffisent pour traiter une intoxication expérimentale potentiellement létale. Des doses de Fab demi- et même quart-molaire par rapport à la quantité de colchicine présente dans l'organisme diminuent la mortalité de doses létales de colchicine chez la souris.

Les effets thérapeutiques des anticorps chez la souris ou le lapin s'accompagnent d'un bouleversement de la toxicocénitque de la colchicine. L'administration d'une dose demi-molaire de Fab spécifiques provoque une augmentation par un facteur 13 de la concentration plasmatique de la colchicine en 10 minutes. La colchicine plasmatique libre devient indétectable pendant 2 heures. Les Fab provoquent en même temps une diminution par un facteur 23 du volume de distribution de la colchicine.

Dans un cas d'intoxication par 0.96 mg/kg de colchicine vue tardivement en choc cardiogénique avec une leucocytose maximale à 69 000 mm³ et un TP minimale 14%. L'administration d'une dose infra-molaire de fragments Fab anti-colchicine a été associée à la correction immédiate de l'état de choc qui était réfractaire aux catécholamines. Ce traitement n'a pas empêché la survenue d'une aplasie de courte durée. L'évolution a été favorable.

E) FACTEURS PRONOSTIC :

Ils ont été définis par Bismuth et Coll sur un collectif de 84 patients pendant la période 1967-1976. Il s'agissait d'intoxications par voie orale chez des sujets adultes ; 4 patients ayant vomi ou ayant subi un lavage gastrique dans les 4 heures

qui suivaient l'ingestion ont été exclus. Le tableau clinique et le taux de mortalité apparaissent étroitement liés à la dose ingérée.

Tableau 3: 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

À Si la dose absorbée est inférieure à 0,5 mg/kg, l'intoxication se manifeste par des troubles digestifs plus ou moins intenses, et des troubles de la crase sanguine d'expression uniquement biologique.

À Après absorption d'une dose située entre 0,5 et 0,8 mg/kg de poids, les troubles digestifs et les perturbations de l'hémostase sont identiques, mais l'évolution se fait vers une aplasie médullaire. La mortalité dans cette série était de 10%, liée soit à l'apparition de l'hémorragie, soit à une septicémie non contrôlée.

À A une dose égale ou supérieure à 0,8 mg/kg, les troubles digestifs initiaux avec consommation des facteurs de coagulation s'accompagnent rapidement d'un collapsus cardio-vasculaire ayant une composante de défaillance cardiaque aiguë.

Cet état s'accompagne d'une chute massive des facteurs de coagulation : l'accélinémie est inférieure à 17% ; mais dans cette série, un patient a survécu sans collapsus avec une accélinémie à 14 %. Les sujets en insuffisance circulatoire durant plus de 6 heures malgré un remplissage bien conduit et la prescription de médicaments inotropes positifs meurent en moins de 24 heures après le début de leur collapsus et moins de 72 heures après l'ingestion.

La valeur pronostique des taux plasmatiques de colchicine à l'admission n'a pas été étudiée. Mais il faut souligner la fragilité de ces prélèvements (sensibilité à la lumière) et l'extrême difficulté de ce dosage par les méthodes analytiques non immunologiques.

L'analyse de la littérature internationale postérieure à 1965 a permis d'étudier un collectif de 66 intoxications à partir d'une compilation de 23 publications disponibles en langue anglaise ou française à l'exception du travail précédemment cité. Tous ces malades sont des adultes sauf un enfant de 30 mois qui est inclus dans la série de Lambert et qui n'a pu être séparé du collectif. Ces 66 malades peuvent être séparés en deux groupes : le groupe des survivants et celui des décédés. Il n'y a pas de différence significative de sexe de l'âge entre les sujets décédés et ceux qui ont survécu. Compte tenu des données de la littérature, les facteurs pronostiques que nous avons retenus sont :

1. une dose supposée ingérée (DSI) supérieure ou égale à 40 mg
2. une dose supposée ingérée ramenée au kilo de poids corporel supérieure ou égale à 0,8 mg/kg (DSI/P)
3. un taux de prothrombine (TP) inférieur à 20 %
4. une hyperleucocytose supérieure à 18000/mm³ dans les 48 premières heures (GB max)

5. un collapsus (pression artérielle systolique inférieure ou égale 80 mm Hg) persistant après remplissage, ou traité par les drogues vasopressives ou inotropes dans les 4 premiers jours suivant l'ingestion
6. une atteinte pulmonaire bilatérale de type lésionnel définie par une dyspnée, une hypoxémie et un syndrome alvéolo-interstitiel bilatéral (SDRA)

Ces paramètres ont été analysés en fonction de leur spécificité, leur sensibilité leur valeur prédictive négative (VPN) vis-à-vis de la survenue du décès de l'intoxiqué, et classés par ordre décroissant.

Les deux paramètres, $TP < 20\%$ et $DSI/P \geq 0,8 \text{ mg/kg}$, confirment dans cette compilation leur excellente spécificité et leur valeur prédictive positive du décès ($\geq 85\%$). De ces deux paramètres, la DSI/P possède la meilleurs sensibilité (79%) et la meilleure valeur prédictive négative (82 %).

Le paramètre hyperleucocytose $\geq 18000/\text{mm}^3$ dans les 48 premières heures possède la meilleure sensibilité (100 %) et une bonne spécificité (75 %). Malheureusement, l'échantillon de malades chez qui ce paramètre a pu être étudié est faible par rapport au collectif total (19 sur 66). La série de 22 intoxiqués de Lambert, non incluse dans l'étude sur la leucocytose initiale car non détaillée, révèle toutefois que chez 14 malades, dont 9 formes graves ($\geq 0,5 \text{ mg/kg}$), une hyper leucocytose $\geq 20000/\text{mm}^3$ apparait entre le 13 et la 72 ème heure.

Les deux derniers paramètres, collapsus (traité par drogues ou rebelle au remplissage) et atteinte bilatérale des poumons (SDRA) sont fréquemment associés au décès (sensibilité respective : 78 et 76 %), mais ils possèdent des valeurs prédictives positives relativement plus faibles (78 et 74 %) que les paramètres cités ci-dessus. Il est probable que ces manifestations reflètent davantage la défaillance multi viscérale qu'un mécanisme étiopathogénique unique. A ce titre, le qualificatif de syndrome est approprié pour désigner l'atteinte cardio-vasculaire ou pulmonaire,

et de ce fait, il est attendu qu'un syndrome n'est pas la même valeur pronostique selon la cause qui l'a engendré. Ainsi, le collapsus de la colchicine n'a pas la même signification si sa cause est l'hypovolémie ou l'atteinte cardiogénique.

De 1977 à 1991, 75 intoxications aiguës ont été hospitalisées en réanimation toxicologique à l'hôpital Fernand Widal. Onze patients décédés. La revue de ces intoxications aiguës par voie orale, volontaires ou accidentelles, retrouve la relation qui existe entre la dose supposée ingérée et le devenir des intoxiqués. Par contre l'existence de vomissements précoces ou d'un lavage gastrique réalisé moins de 4 heures après l'ingestion n'influence pas de façon significative l'évolution, il en est de même des antécédents ou d'un traitement antérieur par la colchicine. Le groupe des intoxications mortelles se caractérisent par une hospitalisation plus tardive : 24 ± 12 heures versus 14 ± 12 heures, une pression artérielle systolique plus basse au moment de la découverte : 99 ± 37 mm Hg versus 131 ± 25 mm Hg que dans le groupe des intoxications ayant survécu. Il est à noter que toutes les intoxications mortelles présentaient des anomalies de la température. La température maximale durant les 3 premiers jours des patients décédés était de $38,5 \pm 12$ °C versus $37,9 \pm 0,7$ °C dans le groupe des survivants. Il s'agissait 10 fois d'une hyperthermie et 1 fois d'une hypothermie. Le taux de prothrombine le plus bas des sujets décédés : $17,5 \pm 7,5$ %, était significativement plus bas que celui des survivants : $53,2 \pm 17$ %. Enfin c'est la leucocytose maximale des 3 premiers jours, et non l'intensité de la leucopénie qui est significativement corrélée au pronostic. La leucocytose maximale des 3 premiers jours était de 24300 ± 8260 mm³ dans le groupe des intoxications mortelles versus 11040 ± 4400 mm³ dans le groupe des survivants.

Au total, les facteurs pronostiques de l'intoxication aiguë per os à la colchicine font intervenir en premier l'effet dose. Mais l'évaluation des 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. Il faut souligner que les mécanismes des décès des intoxications aiguës et des surdosages accidentels paraissent présenter quelques différences notables. Au cours des surdosages accidentels, une cause de mort fréquemment retrouvée dans la littérature est une complication de l'aplasie médullaire. Au cours des intoxications aiguës par ingestion, il s'agit par contre très souvent d'un collapsus cardiogénique réfractaire qui provoque le décès, alors même que l'aplasie médullaire eu le temps de s'installer.

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 du 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.

RESUME

RESUME

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 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.

Les objectifs de l'étude :

- Les manifestations cliniques secondaires à l'intoxication
- Comparer nos cas à d'autres cas publiés dans la littérature
- Comment faire le diagnostic para-clinique
- Evaluer le pronostic
- Perspectives thérapeutiques de l'intoxication

Abstract

The acute intoxication with colchicine is rare, but potentially serious. She is responsible for a multiviscérale 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.

The objectives of the study:

- The secondary clinical manifestations of intoxication
- Compare our case to other cases reported in the literature
- How para-clinical diagnosis
- Assess prognosis
- Therapeutic perspectives of intoxication

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Race TF, Paes IC, Faloon WW. Intestinal malabsorption induced by oral colchicine. Comparison with neomycin and cathartic agents. *Am J Med Sci* 1970;259:32-41.
- [2] Dixon WE, Malder W: colchicines with special reference to its mode of action and effect on bone marrow. *J Physiol* 37:50-76, 1908
- [3] Ehrenfeld M, Levy M, Sharon P, Rachmilewitz D, Eliakim M. Gastrointestinal effects of long-term colchicine therapy in patients with recurrent polyserositis. *Dig Dis Sci* 1982;27:723-7 [familial mediterranean fever].
- [4] Wallace SL, Singer JZ, Duncan GJ, Wigley FM, Kuncel RW. Renal function predicts colchicine toxicity: guidelines for the prophylactic use of colchicine in gout. *J Rheumatol* 1991;18:264-9.
- [5] Rochdi M, Sabouraud A, Girre C, Venet R, Scherrmann JM. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of colchicine after i.v. and oral administration in healthy human volunteers and elderly subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;46:351-4.
- [6] Sabouraud A, Chappey O, Dupin T, Scherrmann JM. Binding of colchicines and thiocolchicoside to human serum proteins and blood cells. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1994;32:429-32.
- [7] Chappey O, Niel E, Dervichian M, Wautier JL, Scherrmann JM, Cattan D. Colchicine concentration in leukocytes of patients with familial Mediterranean fever. *Br J Clin Pharmacol* 1994;38:87-9.
- [8] Ertel NH, Wallace SL. Measurement of colchicines in urine and peripheral leukocytes. *Clin Res* 1971;19:348.
- [9] Chappey ON, Niel E, Wautier JL, Hung PP, Dervichian M, Cattan D, et al. Colchicine disposition in human leukocytes after single and multiple oral administration. *Clin Pharmacol Ther* 1993;54:360-7.

- [10] Pascual E, Castellano JA. Treatment with colchicine decreases white cell counts in synovial fluid of asymptomatic knees that contain monosodium urate crystals. *J Rheumatol* 1992;19:600-3.
- [11] Fordham JN, Kirwan J, Cason J, Currey HL. Prolonged reduction in polymorphonuclear adhesion following oral colchicine. *Ann Rheum Dis* 1981;40:605-8.
- [12] Amoura Z, Schermann JM, Wechsler B, Zerah X, Godeau P. Transplacental passage of colchicine in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1994;21:383.
- [13] Bennett EL, Alberti MH, Flood JF. Uptake of [3H]colchicine into brain and liver of mouse, rat, and chick. *Pharmacol Biochem Behav* 1981;14:863-9.
- [14] Drion N, Lemaire M, Lefauconnier JM, Scherrmann JM. Role of Pglycoprotein in the blood-brain transport of colchicine and vinblastine. *J Neurochem* 1996;67:1688-93.
- [15] Walasek EJ, Kocsis JJ, Leroy GV, Geiling EMK. Studies on the expression of radioactive colchicines. *Arch Int Pharmacodyn* 1960;125:371-82.
- [16] Schonharting M, Mende G, Siebert G. Metabolic transformation of colchicine, II. The metabolism of colchicine by mammalian liver microsomes. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem* 1974;355:1391-9.
- [17] Leighton JA, Bay MK, Maldonado AL, Johnson RF, Schenker S, Speeg KV. The effect of liver dysfunction on colchicines Pharmacokinetics in the rat. *Hepatology* 1990;11:210-5.
- [18] Sabouraud A, Cano N, Scherrmann JM. Radioimmunoassay of colchicines with antisera exhibiting variable cross-reactivity. *Ther Drug Monit* 1994;16:179-85.

- [19] de Lannoy IA, Mandin RS, Silverman M. Renal secretion of vinblastine, vincristine and colchicine in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;268:388–95.
- [20] Speeg KV, Maldonado AL, Liaci J, Muirhead D. Effect of cyclosporine on colchicine secretion by the kidney multidrug transporter studied in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;261:50–5.
- [21] Leighton JA, Bay MK, Maldonado AL, Schenker S, Speeg KV. Colchicine clearance is impaired in alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 1991;14:1013–5.
- [22] Speeg KV, Maldonado AL, Liaci J, Muirhead D. Effect of cyclosporine on colchicine secretion by a liver canalicular transporter studied in vivo. *Hepatology* 1992;15:899–903.
- [23] Siegal B, Zemer D, Shtrasburgh S, Pras M. Cyclosporine toxicity in amyloidotic patients. *Transplant Proc* 1987;19:1544–5.
- [24] Cohen SL, Boner G, Shmueli D, Yusim A, Rosenfeld J, Shapira Z. Cyclosporin: poorly tolerated in familial Mediterranean fever. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4:201–4.
- [25] Wallace SL, Omokoku B, Ertel NH. Colchicine plasma levels. Implications as to pharmacology and mechanism of action. *Am J Med* 1970;48:443–8.
- [26] 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.
- [27] Luduena RF. Biochemistry of tubulin. In: Robert K, Hyams JS, editors. *Microtubules*. New York: Academic Press; 1979. p. 65–93.
- [28] Boruchow IB : bone marrow degression associated with acute colchicines toxicity in the presence of hepatic dysfunction *Lancer* 19:541–543,1966.

- [29] Gilbert C, Poubelle PE, Borgeat P, Pouliot M, Naccache PH. Crystalinduced neutrophil activation: VIII. Immediate production of prostaglandin E2 mediated by constitutive cyclooxygenase 2 in human neutrophils stimulated by urate crystals. *Arthritis Rheum* 2003;48:1137-48.
- [30] Hastie SB. Interactions of colchicine with tubulin. *Pharmacol Ther* 51:377-401.
- [31] Haimov-Kochman R, Ben-Chetrit E. The effect of colchicine treatment of sperm production and function: a review. *Hum Reprod* 1998;13(2):360-2.
- [32] Schiff D, Drislane FW. Rapid-onset colchicine myoneuropathy. *Arthritis Rheum* 1992;35:1535-6.
- [33] Ben-Chetrit E, Ben-Chetrit A, Berkun Y, et al. Pregnancy outcomes in women with familial Mediterranean fever receiving colchicine: is amniocentesis justified? *Arthritis Care Res* 2010;62(2):143-8.
- [34] Caraco Y, Putterman C, Rahamimov R, Ben Chetrit E. Acute colchicine intoxication-possible role of erythromycin administration. *J Rheumatol* 1992;19:494-6.
- [35] Rollot F, Pajot O, Chauvelot-Moachon L, Nazal EM, Kelaidi C, Blanche P. Acute colchicines intoxication during clarithromycin administration. *Ann Pharmacother* 2004;38:2074-7.
- [36] Minetti EE, Minetti L. Multiple organ failure in a kidney transplant patient receiving both colchicines and cyclosporine. *J Nephrol* 2003;16:421-5.
- [37] Troger U, Lins H, Scherrmann JM, Wallesch CW, Bode-Boger SM. Tetraparesis associated with colchicines is probably due to inhibition by verapamil of the P-glycoprotein efflux pump in the blood-brain barrier. *BMJ* 2005;331:613.

- [38] Baker SK, Goodwin S, Sur M, Tarnopolsky MA. Cytoskeletal myotoxicity from simvastatin and colchicines. *Muscle Nerve* 2004;30:799–802.
- [39] Maxwell MJ, Muthu P, Pritty PE: Accidental colchicine overdose: a case report and literature review. *Emerg Med J* 2002;19:265–267.
- [40] Gruchalla RS. Clinical assessment of drug-induced disease. *Lancet* 2000;356:1505–11.
- [41] 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.
- [42] Folpini A, Furfori P. Colchicine toxicity-clinical features and treatment. Massive overdose case report. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995 ; 33 : 71-7.
- [43] 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.
- [44] Deveaux M, Hubert N, Demarly C. Colchicine poisoning: case report of two suicides. *Forensic Sci Int* 2004 ; 143 : 219-22.
- [45] Powel HC, Wolf PL: neutrophilic leukocytes inclusions in colchicine intoxication. *Arch Path Lab Med* 100:136-138,1976.
- [46] Ertel NH, Omokoku B, Wallace SL: colchicine concentration in leukocytes. *Arthr Rheum* 12:293,1969.
- [47] Brown WO, Seed L : effect of colchicine on human tissues. *Am J Clin Pathol* 15:189-195,1945.
- [48] Rybicka K. Microtubules in the ventricular specialized conducting fibers of the dog heart. *J Mol Cell Cardiol* 1978;10:409-14.
- [49] Rappaport L, Samuel JL. Microtubules in cardiac myocytes. *Int Rev Cytol* 1988;113:101-43.

- [50] Lampidis TJ, Trevorrow KW, Rubin RW. Effects of colchicine on cardiac cell function indicate possible role for membrane surface tubulin. *Exp Cell Res* 1986;164:463-70.
- [51] Macleod JG, Phillips L: hypersensitivity to colchicines. *Ann Rheum Dis* 6:224-229,1947.
- [52] Sauder P, Kopferschmitt J, Jaeger A, Mantz JM. Haemodynamic studies in eight cases of acute colchicine poisoning. *Hum Toxicol* 1983;2:169-73.
- [53] Klein I. Colchicine stimulates the rate of contraction of heart cells in culture. *Cardiovasc Res* 1983;17:459-65.
- [54] Limas CJ. Myocardial colchicine-binding proteins: possible relation to DNA synthesis initiation. *J Mol Cell Cardiol* 1979;11:1137-50.
- [55] Crie JS, Ord JM, Wakeland JR, Wildenthal K. Inhibition of cardiac proteolysis by colchicine: selective effects on degradation of protein subclasses. *Biochem J* 1983;210:63-71.
- [56] Katz EZ, Ehrenfeld M, Levy M, Eliakim M. Plasma colchicines Concentration in patients with recurrent polyserositis [familial Mediterranean fever] on long-term prophylaxis. *Arthritis Rheum* 1982;25:227-31.
- [57] Ashbaugh D.G., Biglow D.B., Petty T.L., Levine B.E Acute respiratory distress syndrome in adults. *Lancet* , 2 : 319-323, 1967.
- [58] Hill R.N., Spragg R.G., Wedel M.K., Moser K.M., Adult respiratory Distress syndrome associated with colchicine intoxication *Ann. Intern. Méd.*, 83 : 523-524, 1975.
- [59] Souder P., Kopferschmitt J., Jaeger A., Mantz J.M. Haemodynamic Studies in eight cases of acute colchicines poisoning. *Human Toxicol* 2 : 169-173, 1983.

- [60] Baron D., Dixneuf B., Veyrac Y., Rodineau P., Nicolas F., Intoxication aiguë par la colchicine . A propos de 2 observations Ouest Méd ., 24 : 275-283, 1971 .
- [61] Lambert H., Laprévotte-Heully M.C., Manel J., Gilgenkrantz S., Larcen A , Les intoxications . Ann.Méd.Nancy, 21: 901-917, 1987.
- [62] Stoupel E., Prigogine T., Kahn R.J. Intoxication a la colchicine et détresse respiratoire de l'adulte. Acta Cun. Belg., 33 :189-194. 1987.
- [63] Heaney D., Derghazarian C.B Pineo G.F ., Ali M.A.M Massive colchicine Overdose : a report on the toxicity .Am. J. Med . Sci., 233-238, 1976.
- [64] Gaultier M., Bismuth C. Intoxication aiguë par la colchicine. Rev.Prat., 28 : 4545-4557 , 1978.
- [65] Hoang C., Lauergne A., Bismuth C., Fornier P.E., Leclerc J.P., Le Charpentier Y. Lésions viscérales histologiques des intoxications Aigues mortelles par la colchicine : (a propos de 12 observations) Ann . Pathol., 2 : 229-237, 1982.
- [66] Delahunty T.I., Johnson J.M The effect of colchicine and vinblastine on the release of pulmonary surface active material. J lipid Res ., 17 : 112-116, 1976.
- [67] Wallace SL, Singer JZ, Duncan GJ, Wigley FM, Kuncel RW.
Renal function predicts colchicine toxicity: guidelines for the prophylactic use of colchicine in gout. J Rheumatol 1991;18: 264-9.
- [68] Huang WH, Hsu CW, Yu CC: Colchicine overdose-induced renal failure and electrolyte imbalance. Ren Fail 2007;29:367-370.
- [69] Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France. Therapie 1985;40:111-8.

- [70] Rumpf KW, Henning HV: Is myopathy in renal transplant patients induced by cyclosporin or colchicine? *Lancet* 335:800, 1990
- [71] Kuncel RW, Duncan G, Watson D, et al: Colchicine myopathy and neuropathy. *N Engl J Med* 316:1562, 1987
- [72] Kuncel RW, Duncan G, Watson D, Alderson K, Rogawski MA, Peper M. Colchicine myopathy and neuropathy. *N Engl J Med* 1987;316:1562-8.
- [73] Riggs JE, Schochet SS Jr, Gutmann L, Crosby TW, DiBartolomeo AG. Chronic human colchicine neuropathy and myopathy. *Arch Neurol* 1986;43:521-3.
- [74] Kuncel RW, George EB. Toxic neuropathies and myopathies. *Curr Opin Neurol* 1993;6:695-704.
- [75] Hobson CH, Rankin APN. A fatal colchicine overdose. *Anaesth Intensive Care* 1986;14:453-5.
- [76] Schiff D, Drislane FW. Rapid-onset colchicine myoneuropathy. *Arthritis Rheum* 1992;35:1535-6.
- [77] Bismuth C, Gaultier M, Conso F. Aplasie médullaire après intoxication aiguë par la colchicine. *Nouv Presse Med* 1977 ; 6 : 1625.
- [78] Kaplan MM, Alling DW, Zimmerman HJ, Wolfe HJ, Sepersky RA, Hirsch GS, et al. A prospective trial of colchicine for primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1986 ; 315 : 1448-54.
- [79] Tufan A, Dede DS, Cavus S, et al: Rhabdomyolysis in a patient treated with colchicine and atorvastatin. *Ann Pharmacother* 40:1466, 2006
- [80] Gooneraute BWM. Massive generalized alopecia after poisoning by colchicines. *BMJ*. 1966;1:1023-24

- [81] Crabie P, Pollet J, Pebay-Peyroula F: Etude de l'hémostase au cours des intoxications aiguës par la colchicine. *Eur J Toxicol* 3 : 374-385,1970.
- [82] Powel HC, Wolf PL: neutrophilic leukocytes inclusions in colchicine intoxication. *Arch Path Lab Med* 100:136-138,1976.
- [83] Ertel NH, Omokoku B, Wallace SL: colchicine concentration in leukocytes. *Arthr Rheum* 12:293,1969.
- [84] Malkinson FD, Lynfield YL : colchicine alopecia. *J Invest Derm* 33:371-384,1959.
- [85] Thompson GW : alopecia totalis following suicidal colchicine overdose. *J Royel army corps* 110:113-116,1964.
- [86] Valenzuela P, Paris E, Oberpauer B, Rios JC, Concha F. Overdose of colchicine in a three-year-old child. *Vet Hum Toxicol*. 1995;37: 366-367
- [87] Goldbart A, Press J, Sofer S, Kapelushnik J. Near fatal colchicine intoxication in a child. A case report. *Eur J Pediatr*. 2000;159: 895-89 [88]
- Dubois V, Rey N, Constant H, Scherrmann JM, Berthier JC, Aulagner G. Colchicine poisoning apropos of a pediatric case [in French]. *Therapie*. 1994;49:339-342
- [89] Stahl N, Weinberger A, Benjamin D, Pinkhas J. Fatal colchicine poisoning in a boy with familial Mediterranean fever. *Am J Med* 1979;278:77-81
- [90] Harel L, Mukamel M, Amir J, Staussberg R, Cohen AH, Varsano I. Colchicine-induced myoneuropathy in childhood. *Eur J Pediatr*. 1998; 157:853-855
- [91] Ozkaya N, Yalcı, İnkaya F. Colchicine treatment in children with Familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol* 2003;22(4-5):314-7.

- [92] Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine prophylaxis in familial Mediterranean fever: reappraisal after 15 years. *Semin Arthritis Rheum* 1991;20(4):241-6.
- [93] Begaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets Inattendus toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie* 1985;40:111-8.
- [94] Wallace SL, Singer JZ, Duncan GJ, Wigley FM, Kuncel RW. Renal function predicts colchicine toxicity: guidelines for the prophylactic use of colchicine in gout. *J Rheumatol* 1991;18:264-9.
- [95] Roberts WN, Liang MH, Stern SH. Colchicine in acute gout reassessment of risks and benefits. *JAMA* 1987;14:1920-2.
- [96] Medsafe pharmacovigilance team. Colchicine: lower doses for greater safety. *Prescriber update* 2005;26:26-7.
- [97] Prescrire rédaction. Danger de la colchicine à faible dose chez les insuffisants rénaux. *Rev Prescr* 2000;204:205.
- [98] 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.
- [99] 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.
- [100] Javie D, Dark J, Stewart MJ: Estimation of colchicine in a poisoned patient by using high performance liquid chromatography. *Clin toxicol* 14:374-385,1970.
- [101] Mullins ME, Carrico EA, Horowitz BZ: Fatal cardiovascular collapse following acute colchicine ingestion. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000, 38:51-54.

- [102] Michael O, Goldman RD, Koren G, et al. Safety of colchicine therapy during pregnancy. *Can Fam Physician* 2003;49:967-9.
- [103] 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;332:642-5.
- [104] Baud FJ, Sabouraud A, Vicaut E et al. Treatment of severe colchicine overdose with colchicine-specific Fab Fragments. *N Engl J Med* 1995;332:642-5
- [105] Bismuth C, Baud FJ, Scherrmann JM. Application humaine de l'immunothérapie dans l'intoxication par la colchicine. *Rev Prat (MM G&ne'rale)* 1995;291:146