



HAL
open science

A case of severe colchicine poisoning, with toxicokinetic data

Marie-Charlotte Quinton-Bouvier, Nicolas Fabresse, Sandra Bodeau, Pauline Caillard, Julien Maizel, Kamel Masmoudi, Jean-Claude Alvarez, Youssef Bennis, Anne-Sophie Lemaire-Hurtel

► **To cite this version:**

Marie-Charlotte Quinton-Bouvier, Nicolas Fabresse, Sandra Bodeau, Pauline Caillard, Julien Maizel, et al.. A case of severe colchicine poisoning, with toxicokinetic data. *Toxicologie Analytique et Clinique*, 2020, 32 (4), pp.301-307. <10.1016/j.toxac.2020.05.001>. <hal-03564797>

HAL Id: hal-03564797

<https://u-picardie.hal.science/hal-03564797v1>

Submitted on 29 Nov 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

Toxicocinétique de la colchicine au cours d'une intoxication aigüe sévère d'issue favorable

A case of severe colchicine poisoning, with toxicokinetic data

Marie-Charlotte Quinton-Bouvier¹, Nicolas Fabresse², Sandra Bodeau¹, Pauline Caillard³, Julien Maizel³, Kamel Masmoudi¹, Jean-Claude Alvarez⁴, Youssef Bennis¹, *Anne-Sophie Lemaire-Hurtel¹

¹Laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie, CHU Amiens, Amiens, France

²Laboratoire de Pharmacocinétique et de Toxicologie, Hôpital La Timone, Marseille, France

³Service de Réanimation médicale, CHU Amiens, Amiens, France

⁴Laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie, CHU Garches, Garches, France

*Auteur pour la correspondance:

Dr Anne-Sophie Lemaire-Hurtel

Laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie

Centre de Biologie Humaine - CHU Amiens

Avenue René Laënnec, Salouel

F-80054 Amiens cedex 1

France

Phone: +33 3 22 08 70 33

E-mail: hurtel.anne-sophie@chu-amiens.fr

Résumé

Objectif : Nous décrivons un cas d'intoxication volontaire par la colchicine ayant conduit à la réalisation d'une analyse toxicocinétique. Le patient est traité pour une polyarthrite microcristalline par allopurinol et colchicine. Dans un contexte de conjugopathie, il aurait absorbé alcool (3 verres de whisky) et médicaments : paracétamol (8 à 16g), ibuprofène (8g), kétoprofène (2g) et 50 à 60 mg de colchicine, correspondant à une dose de 0,5 à 0,6 mg/kg chez notre patient. Le patient est transféré en réanimation à H8 dans un état clinique stable. À J1, il présente des diarrhées abondantes, des vomissements et une cytolyse hépatique évoluant vers l'insuffisance hépatique à J2. Dès J3, apparaissent des complications hématologiques (thrombopénie, leucopénie, anémie). Le patient se dégrade sur les plans hémodynamique, neurologique et respiratoire vers J5. Il bénéficie d'une épuration extrarénale quotidienne à partir de J9 et présente une alopecie à J15. Au final, le patient est hospitalisé 22 jours en réanimation puis transféré en médecine pour la suite de la prise en charge.

Méthodes : Les dosages successifs de la colchicine réalisés par UHPLC couplé à un TSQ Quantum Access Max™ triple quadrupole (Thermo Fisher Scientific™) ont permis de calculer les paramètres toxico-cinétiques.

Résultats : Le dosage initial de colchicine à H8 confirme une intoxication massive (60 µg/L) en lien avec la dose supposée ingérée. L'ensemble des paramètres toxicocinétiques ont été mesurés et montrent une épuration extrêmement lente ($T_{1/2} = 132h$), un volume de distribution augmenté (14,9L/kg), et la persistance d'une concentration détectable pendant 26 jours.

Conclusion : Les intoxications à la colchicine sont rares mais graves avec une mortalité élevée malgré la prise en charge rapide des patients. Dans ce cas à l'issue favorable, seuls les traitements symptomatiques réalisés en réanimation ont permis de corriger les défaillances d'organes successives.

Mots-clés : colchicine, intoxication, paramètres toxico-cinétiques.

Summary

Aim: We describe a case of colchicine self-poisoning with a complete toxicokinetic analysis. The patient was treated for a microcrystalline polyarthritis with allopurinol and colchicine. After a conflict, he would have consumed colchicine (50 to 60 mg), paracetamol (8 to 16g), ibuprofen (8g) and ketoprofen (2g) with whiskey (3 glasses). The patient was transferred to the intensive care unit (ICU). His clinical condition was stable, without loss of consciousness. In the first 24 hours, he had abundant diarrhea, vomiting and abnormal liver function progressing to acute liver failure at day 2. From day 3, haematological complications appeared (thrombocytopenia, leukopenia and anaemia). At day 5, the patient clinical condition has deteriorated hemodynamically, neurologically and respiratory requiring intubation. Renal function gradually alters from day 5, requiring daily dialysis from day 9. The patient presented alopecia at day 15. After 22 days in ICU he was transferred to nephrology unit for 21 days before leaving the hospital.

Materials and methods: Colchicine assay was performed by UHPLC coupled to a triple quadrupole TSQ Quantum Access Max[®] (Thermo Fisher Scientific[™]). Successive assays were performed in order to follow the kinetics parameters, especially elimination of colchicine.

Results/Discussion: The first assay (H8) showed a massive poisoning (60 µg/L) related to the supposed ingested dose. Toxicokinetic parameters were performed and revealed a very slow elimination ($T_{1/2} = 132\text{h}$) relative to the elimination half-life reported in the literature, a majored distribution volume (14.9 L/kg), and colchicine detection in plasma for 26 days.

Conclusion: Colchicine poisoning is rare but serious with high mortality despite the prompt management of patients. In this case with favorable outcome, only symptomatic treatments performed in intensive care have corrected the successive failures.

Key words: colchicine, poisoning, toxicokinetic parameters

Introduction

La colchicine est un alcaloïde tricyclique extrait de *Colchicum autumnale*, plante de la famille des Colchicacées. Les feuilles et les fruits sont les parties de la plante qui contiennent le plus d'alcaloïdes mais l'ensemble de la plante est toxique. La colchicine est utilisée en France pour le traitement et la prévention des crises aiguës de goutte et pour celui d'autres maladies inflammatoires, notamment la fièvre méditerranéenne familiale ou la maladie de Behçet. La posologie maximale est de 1 milligramme par prise et la posologie quotidienne ne doit jamais dépasser 3 milligrammes, cette dose étant réservée à la prise en charge tardive d'un accès aigu de goutte uniquement le premier jour de traitement [1]. La colchicine est un médicament à marge thérapeutique étroite, ce qui en fait également sa dangerosité. C'est un poison du fuseau qui bloque la division cellulaire en inhibant la polymérisation des microtubules, bloquant ainsi les cellules en métaphase [2]. Ce mécanisme d'action est à l'origine de sa toxicité sur de nombreux organes : toxicité digestive, hématologique, cardiovasculaire... L'apparition d'une diarrhée correspond au signe le plus précoce de toxicité et doit donner l'alerte. Ce signal d'alerte peut toutefois être absent du tableau clinique initial dans les cas d'intoxication impliquant la spécialité Colchimax® associant de la colchicine au tiémonium, une molécule ayant des effets atropiniques [1]. Les cas d'intoxication massive sont rares à ce jour mais souvent de mauvais pronostic. À ce jour, il n'existe toujours pas d'antidote de la colchicine disponible en France.

Nous rapportons le cas d'un homme de 48 ans, traité pour une polyarthrite microcristalline massivement intoxiqué par colchicine après une tentative de suicide.

Description du cas

Le sujet est un homme de 48 ans obèse modéré (poids = 98 kg, taille = 172 cm, IMC = 33 kg/m²). Il est traité par allopurinol (200 mg/jour) pour une polyarthrite microcristalline et par colchicine en cas d'accès aigu. Il souffre également de dyslipidémie prise en charge par régime alimentaire et d'une hypertension artérielle non traitée. Après un conflit conjugal, il absorbe massivement plusieurs médicaments de son traitement habituel : 50 à 60 mg de colchicine, 8 à 16 g de paracétamol, 8 g d'ibuprofène, 2 g de kétoprofène LP et 3 verres de whisky. Le patient quitte ensuite volontairement son domicile, ce qui retardera l'appel des secours et sa prise en charge médicale. Le traitement épurateur par lavage gastrique ne pourra pas être réalisé, le délai suivant l'ingestion dépassant les 1 à 2 heures requises. Le traitement évacuateur par charbon activé ne sera pas non plus mis en œuvre.

Il est adressé au service d'urgence du CHU d'Amiens 6 heures après cette intoxication puis est transféré dans l'unité de Réanimation. À l'admission, son état clinique est stable, sans altération de son état de conscience. Au cours des 24 premières heures d'hospitalisation, il présente une diarrhée abondante, des vomissements et une cytolyse hépatique qui évolue vers une insuffisance hépatique à J2 (facteur V = 24%, ASAT = 490 UI/L ; ALAT = 180 UI/L et PAL = 516 UI/L, TP = 27%) et une acidose métabolique (pH = 7,25, CO₂ total = 18,0 mmol/L. À partir de J3, apparaissent des complications hématologiques avec une thrombopénie (Plaquettes = 24 G/L ; nadir à J5), une leucopénie (Leucocytes = 1 G/L ; nadir à J4) et une anémie (Hémoglobine = 7,7 g/dL ; nadir à J20). Au cinquième jour, le patient se dégrade sur les plans hémodynamique, neurologique et respiratoire, entraînant son intubation. Sa fonction rénale s'altère aussi progressivement à partir de J5 avec une augmentation de la créatininémie et une oligurie nécessitant une surveillance dans un premier temps puis une épuration extra-rénale par hémodialyse intermittente toutes les 24 à 48h qui débutera à J9 (Créatininémie = 979 μmol/L et kaliémie = 4,8 mmol/L), selon les recommandations des sociétés savantes [3]. Monsieur G. ne reprendra pas diurèse durant le séjour en réanimation malgré 7 séances d'hémodialyse.

Le patient présente une alopécie à J15. Après 24 jours de soins dans l'unité de réanimation, il est transféré en néphrologie pour la suite de la prise en charge de son atteinte rénale. Il y restera 21 jours avant d'être orienté vers un service de soins de suite (créatininémie = 82 μmol/L à la sortie). Après

plusieurs mois, son évolution est favorable et sans séquelles. La figure 1 retrace chronologiquement les données clinico-biologiques.

Matériels et méthodes

Sur les prélèvements réalisés à l'accueil, à 8 heures de la prise supposée, nous avons réalisé les analyses toxicologiques de routine : éthanolémie, paracétamolémie et dépistages des drogues dans le plasma (benzodiazépines et antidépresseurs tricycliques) et les urines (benzodiazépines, opiacés, cocaïniques, amphétamines, méthadone, cannabinoïdes) sur les analyseurs Vista 500-Siemens™ et Indiko- Thermo Fisher Scientific™ pour le paramètre buprénorphine.

Un double criblage toxicologique a été effectué par HPLC/MS-MS 3200 QTRAP-Sciex™ et HPLC/DAD Alliance-Waters™ sur le plasma et les urines prélevés à l'entrée.

Nous avons également dosé la colchicine dans le plasma à différents moments de la prise en charge par UHPLC couplée à un TSQ Quantum Access Max triple quadripôle Thermo Fisher Scientific™ en utilisant la colchicine-d3 comme étalon interne et après extraction liquide-liquide. La linéarité de la méthode est comprise entre 0,5 et 50 µg/L avec une LOQ à 0,5 µg/L. La méthode a été entièrement validée conformément aux recommandations de l'EMA [4].

Parallèlement, à partir des résultats des mesures de concentrations entre H8 et J22, nous avons calculé des paramètres de cinétique grâce au logiciel Pk Solver 2.0™ en retenant une méthode linéaire mono-compartimentale trapézoïdale.

Résultats

Les résultats des analyses de routine indiquent une éthanolémie inférieure à notre seuil de quantification ($<0,05$ g/L), des dépistages plasmatiques des benzodiazépines et des antidépresseurs tricycliques négatifs, une paracétamolémie à 2 mg/L. Tous les dépistages urinaires (benzodiazépines, opiacés, cocaïniques, amphétamines, méthadone, cannabinoïdes, buprénorphine) sont négatifs. Le criblage toxicologique a permis de mettre en évidence uniquement du paracétamol et du kétoprofène même si les autres médicaments supposés avoir été consommés sont recherchés dans notre méthode. La colchicinémie mesurée sur le prélèvement le plus précoce soit 8 heures après la prise supposée, est très élevée de 60 $\mu\text{g/L}$. D'après les informations transmises, Monsieur G. n'aurait pas pris de colchicine dans la semaine précédant l'intoxication. Les résultats des mesures répétées de la colchicinémie sont rapportés de façon synthétique dans le Tableau 1 et dans la Figure 2. La colchicine a été dosée pendant 26 jours, à 13 reprises, afin de modéliser la cinétique d'élimination. Les paramètres retrouvés sont les suivants : constante d'élimination : $0,0052$ h^{-1} , concentration maximale : 85 $\mu\text{g/L}$, aire sous la courbe: $6227\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$, volume de distribution : 1462 L soit 14,9 L/kg et clairance : 128 mL/min. La demi-vie globale a été estimée à 132 heures. Nous avons également calculé les temps de demi-vie correspondant à 3 périodes distinctes, en tenant compte de la gravité de l'atteinte rénale (Figure 3). Il en ressort des temps de demi-vie très variables (17, 172 et 26 heures selon l'état de la fonction rénale).

Discussion

Dans un contexte de conjugopathie, monsieur G., aurait absorbé massivement de l'alcool et des médicaments : paracétamol, ibuprofène, kétoprofène et 50 à 60 comprimés de colchicine. D'un point de vue analytique, l'alcool et l'ibuprofène n'ont pas été retrouvés à partir du prélèvement réalisé 8 heures après la prise supposée, ces molécules ayant soit été épurées pendant ce délai (ce qui est envisageable avec l'alcool), soit non absorbées (cas de l'ibuprofène, médicament à la demi-vie de 1,8 à 3,5 heures et non retrouvé au criblage) ou absorbées à moindre dose (possiblement le cas du paracétamol car la concentration mesurée à H8 n'est pas en adéquation avec les concentrations attendues).

Le traitement épurateur par lavage gastrique n'a pas été réalisé, le délai suivant l'ingestion dépassant les 1 à 2 heures requises. Le traitement évacuateur par charbon activé n'a pas été mis en œuvre. Il aurait pu néanmoins faciliter l'épuration. Des auteurs rapportent l'utilisation de la rifampicine. Cet inducteur du CYP3A4 pourrait favoriser la métabolisation de la colchicine et en assurer l'épuration [5]. Par ailleurs, monsieur G. a présenté un tableau classique d'intoxication à la colchicine, avec des défaillances successives de ses organes vitaux. Les trois phases distinctes habituellement décrites dans la littérature ont été relevées [6]. La première phase qui se produit dans les 24 premières heures après l'ingestion est marquée par des symptômes gastro-intestinaux Monsieur G. a rapidement présenté des diarrhées abondantes et des vomissements. D'après la littérature, la deuxième phase, la plus critique, se déroule entre 24 h et 72 h après la prise et correspond à une défaillance de plusieurs organes. À ce stade, le risque de mort subite par défaillance cardiaque et troubles du rythme est possible. Des troubles neurologiques (confusion, coma, convulsions), hématologiques (pancytopénie), insuffisance rénale, insuffisance hépatique, septicémie, lésion pulmonaire aiguë, déséquilibres électrolytiques et rhabdomyolyse sont également décrits [1-6]. Monsieur G. a présenté successivement ces défaillances multi-viscérales (acidose métabolique avec pH à 7,25 et atteinte hépatique dès H48 ; complications hématologiques graves dès J3 ; complications neurologiques, hémodynamiques et respiratoires à J5 puis atteinte rénale. L'absence d'AINS (ibuprofène, kétoprofène) à concentrations toxiques à H8 écarte l'imputabilité de ces molécules à l'apparition de l'insuffisance rénale.

La troisième phase est caractérisée par une récupération des organes associée à une alopecie, myopathie, neuropathie, myoneuropathie et une leucocytose de rebond. Cette dernière phase a pu être observée également (alopecie à J15).

Sur le plan analytique, la première concentration de colchicine (60 µg/L) a été mesurée sur un prélèvement à H8. Cette première mesure ne reflète pas le pic car le T max n'a pas pu être déterminé du fait d'une prise en charge médicale retardée. En effet, la colchicine étant absorbée rapidement à travers la muqueuse gastro-intestinale, le pic plasmatique est habituellement mesuré entre 0,5 et 3 heures après la prise orale [7-8]. L'utilisation du logiciel PK Solver™ a permis l'évaluation de la concentration maximale à environ 85 µg/L. Cette concentration maximale est très supérieure aux concentrations maximales habituellement mesurées (4 à 7,3 µg/L) et correspond aux concentrations habituellement jugées gravissimes ou fatales [6, 9, 10]. Cette prise unique de 50 à 60 mg de colchicine a été détectée dans le sang pendant 26 jours. Il est important de souligner que la concentration plasmatique de colchicine est restée supérieure à la zone thérapeutique (0,3-2,5 µg/L) jusqu'à 19 jours après l'intoxication et que la colchicine a été quantifiée dans le sang du patient jusqu'à J22 [11].

La colchicine se distribue ensuite de façon rapide et massive dans tous les tissus principalement la muqueuse intestinale, les leucocytes, le foie, les reins et la rate. Les concentrations sont faibles dans le myocarde, les muscles squelettiques et les poumons. Cela se traduit au niveau pharmacocinétique par un volume de distribution (Vd) élevé, compris entre 5 et 8,5 L/kg [1-12]. Le volume de distribution calculé chez Mr G. est lui aussi très majoré (14,9 L/kg). L'élévation du volume de distribution traduit une distribution tissulaire encore plus importante que celle décrite lors de prises thérapeutiques [7]. Ce Vd augmenté rend peu efficace l'épuration par hémodilution du fait d'une importante répartition du médicament dans les différents compartiments de l'organisme. La colchicine subit ensuite un métabolisme hépatique *via* le CYP3A4. Dans le cas présent, il n'a pas été retrouvé de médicaments métabolisés *via* le CYP3A. Cela écarte le risque de majoration des effets indésirables de la colchicine, par augmentation de ses concentrations plasmatiques par un inhibiteur du CYP3A4 associé. La colchicine et ses métabolites primaires : 2-O-déméthylcolchicine et la 3-O-déméthylcolchicine (2-

DMC et 3-DMC) sont principalement excrétés dans la bile via la glycoprotéine P (P-gp) et donnent lieu à un cycle entéro-hépatique [13]. Les concentrations plasmatiques de ces 2 métabolites représentent moins de 5% des concentrations de la molécule mère. L'altération de la fonction hépatique dès J2 a très probablement altéré le métabolisme de la colchicine et favorisé son accumulation. Malheureusement, l'absence de dosage des métabolites n'a pas permis de vérifier cette hypothèse. Dix à 30 % sont également éliminés par voie rénale sous forme inchangée dans les premières 24h. L'élimination rénale dépend de la filtration glomérulaire et de la sécrétion tubulaire. [1]. La demi-vie d'élimination chez les patients volontaires sains a été estimée entre 14 et 30 heures après administration orale [14]. Le temps de demi-vie mesuré chez monsieur G. à 131,6 heures est très supérieur au temps de demi-vie habituellement mesuré en thérapeutique, ce qui souligne une accumulation massive du fait d'une absorption importante de 50 à 60 comprimés et d'un défaut d'épuration du fait de l'insuffisance rénale. Un temps de demi-vie augmenté à 165h a également été décrit après intoxication massive par Scoccimarro en 2018, et ce, malgré une épuration par plasmaphérèse mise en œuvre à H36 de l'intoxication [15].

Ce retard à l'épuration a été également mis en évidence par le calcul de 3 temps de demi-vie successifs, parallèlement aux fluctuations du débit de filtration glomérulaire (Figure 4). Cela permettrait de confirmer que lorsque la clairance rénale est normale (DFG supérieur à 70 mL/min), c'est-à-dire sur les 36 premières heures, la demi-vie calculée à partir de 3 points est de l'ordre de celle décrite dans la littérature pour cette molécule (17 heures). L'élimination devient très lente en présence d'une clairance rénale très altérée (DFG entre 70 et 15 mL/min) entre H36 et H480, la demi-vie calculée passant à 172 heures. La troisième période, correspondant à la période de dialyse montre une épuration peu améliorée et un temps de demi-vie légèrement supérieur à celui décrit dans la littérature (26 heures). Néanmoins, le nombre réduit de points sur cette dernière période permettant la cinétique rend délicate l'interprétation.

L'hémodialyse, tout comme la plasmaphérèse ne permet pas l'élimination de la colchicine en raison de son grand volume de distribution et de sa forte liaison protéique. Elle est bien entendu utile en cas d'insuffisance rénale aiguë [15]. La littérature rapporte une épuration par dialyse inférieure à 5% [16-

17]. Au final, l'accumulation est à la fois la conséquence de la gravité de l'insuffisance rénale, mais également d'une distribution tissulaire étendue et de l'existence d'un cycle entéro-hépatique majeur pour cette molécule.

Le pronostic de l'intoxication à la colchicine et en particulier le taux de mortalité semblent être plus étroitement corrélés à la dose supposée ingérée (DSI) qu'à la concentration plasmatique mesurée. Lorsque la DSI est inférieure à 0,5 mg/kg, le tableau clinique est dominé par des troubles digestifs avec une issue favorable en 4 à 5 jours [6]. Une DSI comprise entre 0,5 et 0,8 mg/kg est associée à un taux de mortalité supérieur à 10%. Les patients présentent alors des effets indésirables plus graves, y compris une myélosuppression. Un risque majeur de décès a été observé lorsque la DSI est supérieure à 0,8 mg/kg (mortalité de 100%). Des décès ont été signalés avec des ingestions uniques de 7 mg. Dans le cas présent, la prise de 50 à 60 mg correspond à une dose rapportée au poids du patient comprise entre 0,51 et 0,61 mg/kg, avec une issue possiblement défavorable d'après les données de la littérature [6]. Malgré un tableau clinique très lourd de complications et une hospitalisation qui a duré 24 jours en réanimation suivis de 21 jours en hospitalisation classique, l'issue a été favorable sans séquelles à 4 mois, délai nécessaire pour que monsieur G. retrouve une fonction rénale normale. Seuls des traitements symptomatiques (médicaments vasopresseurs, antibiothérapie, rééquilibrage hydroélectrique, assistance respiratoire, dialyse...) lui ont été administrés en Réanimation, permettant de corriger les défaillances et les complications successives des organes. Les traitements évacuateurs préconisés (lavage gastrique suivi d'un passage de charbon activé) n'ont pas été effectués dans le cas précis du fait d'un retard à la prise en charge. L'administration de charbon activé aurait pu toutefois être réalisée à l'entrée pour limiter le cycle entéro-hépatique [18].

L'immunothérapie par anticorps Fab spécifiques anti-colchicine n'a pas été utilisée dans le cas présenté. À ce jour, cette thérapeutique n'est disponible qu'à titre expérimental malgré des résultats encourageants issus de données expérimentales chez l'animal ou chez l'homme [19-20]. Cette thérapeutique encourageante aurait probablement permis de diminuer la durée de l'hospitalisation du cas présenté ici, et pourrait améliorer le pronostic vital dans les intoxications graves, très souvent fatales.

6 Conclusion

Les intoxications à la colchicine sont rares de nos jours, souvent la conséquence d'intoxications médicamenteuses accidentelles ou volontaires. Elles sont le plus souvent graves voire mortelles, en l'absence d'antidote disponible à ce jour. Dans ce cas à l'issue favorable, seuls les traitements symptomatiques réalisés en réanimation ont permis de corriger les défaillances viscérales successives. Le cas présenté a permis un suivi régulier des concentrations et une analyse des données de toxicocinétique. L'accumulation de la molécule a été mise en évidence par des paramètres cinétiques modifiés : notamment un volume de distribution très élevé, calculé à 14,9 L/kg et une $t_{1/2}$ vie très augmentée. C'est la conséquence d'une absorption massive de 50 à 60 mg et d'un défaut d'épuration rénale ayant nécessité une hémodialyse pendant plusieurs semaines.

7 Références bibliographiques

- [1] <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=68066715>. le 05/05/2020
- [2] Niel E, Scherrmann J-M. Colchicine today. *Jt Bone Spine Rev Rhum* 2006;73(6):672—8.
- [3] Van Vong, L., Osman, D. & Vinsonneau, C. Épuration extrarénale en réanimation adulte et pédiatrique. Recommandations formalisées d'experts sous l'égide de la Société de réanimation de langue française (SRLF), avec la participation de la Société française d'anesthésie-réanimation (Sfar), du Groupe francophone de réanimation et urgences pédiatriques (GFRUP) et de la Société francophone de dialyse (SFD). *Réanimation* 23, 714–737 (2014).
- [4] Fabresse N, Allard J, Sardaby M, Thompson A, Clutton E, Eddleston M et al. LC-MS/MS Quantification of Free and Fab-bound Colchicine in Plasma, Urine and Organs Following Colchicine Administration and Colchicine-Specific Fab Fragments Treatment in Göttingen Minipigs. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* . 2017;1060:400-406.
- [5] Scoccimarro A, Marino R, Yanta J, Shulman. The effect of plasmapheresis on the elimination half-life of colchicine in a case of fatal overdose. *Clin Toxicol* 2018; 56(10):1000
- [6] Bismuth C, Baud F, Dally S. Standardized prognosis evaluation in acute toxicology its benefit in colchicine, paraquat and digitalis poisonings. *J Toxicol Clin Expérimentale*. 1986 Feb;6(1):33–8.
- [7] 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(6):510–6.
- [8] Rochdi M, Sabouraud A, Girre C, et al. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of colchicine after I.V. and oral administration in healthy human volunteers and elderly subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46:351-354.
- [9] Angelidis C, Kotsialou Z, Kossyvakis C, Vrettou AR, Zacharoulis A, et al. Colchicine Pharmacokinetics and Mechanism of Action, *Current Pharmaceutical Design*.2018;24(6):659-663.
- [10] Milne ST, Meek PD. Fatal colchicine overdose: report of a case and review of the literature. *Am J Emerg Med*. 1998 Oct;16(6):603–8.
- [11] Schulz M, Iwersen-Bergmann S, Andresen H, Schmoldt A. Therapeutic and toxic blood concentrations of nearly 1,000 drugs and other xenobiotics. *Crit Care*. 2012.
- [12] Sabouraud A, Rochdi M, Urtizberea M, Christen MO, Aichert G, Scherrmann JM. Pharmacokinetics of colchicine: a review of experimental and clinical data. *Z Für Gastroenterol*. 1992 Mar;30 Suppl 1:35–9.
- [13] Moffat AC, editor. Clarke's analysis of drugs and poisons: in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material. 3rd ed. Pharmaceutical Press; 2004.4.
- [14] Finkelstein Y, Aks SE, Hutson JR, Juurlink DN, Nguyen P, Dubnov-Raz G, et al. Colchicine poisoning: the dark side of an ancient drug. *Clin Toxicol Phila Pa*. 2010 Jun;48(5):407–14.
- [15] Scoccimarro A, Marino R, Yanta J, Shulman. The effect of plasmapheresis on the elimination half-life of colchicine in a case of fatal overdose. *Clin Toxicol* 2018; 56(10):1000

- [16] Knoben JE, Anderson PO. Handbook of Clinical Drug Data, 6th. Drug Intelligence Publications, Inc, Hamilton, IL, 1988.
- [17] Heaney D, Derghazarian CB, Pineo GF, Ali MA. Case report. Massive colchicine overdose: A report on the toxicity. *Am J Med Sci* 1976; 271:233.
- [18] Erden A, Karagoz H, Gümüşcü HH, Karahan S, Basak M, Aykas F, et al. Colchicine intoxication: a report of two suicide cases. *Ther Clin Risk Manag.* 2013;9:505–9.
- [19] Eddleston M, Fabresse N, Thompson A, Al Abdulla I, Gregson R , King T et al. Anti-colchicine Fab fragments prevent lethal colchicine toxicity in a porcine model: a pharmacokinetic and clinical study. *Clin Toxicol (Phila).* 2018 Aug;56(8):773-781.
- [20] 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 Mar 9;332(10):642–5.

Tableau 1 : Colchicinémies mesurées sur la période d'hospitalisation

Délai depuis la dernière prise (en h)	Délai depuis la dernière prise (en jours)	Colchicinémie (en µg/L)
8	1	60,0
26	1	27,6
34	2	21,1
108	4,5	16,0
203	8	11,0
274	11	9,2
346	14	6,8
394	16	4,7
466	19	3,7
494	20	1,5
539	22	1,4
599	25	<0,5
637	26	< 0,5

Figure 1 : Chronologie des données clinico-biologiques

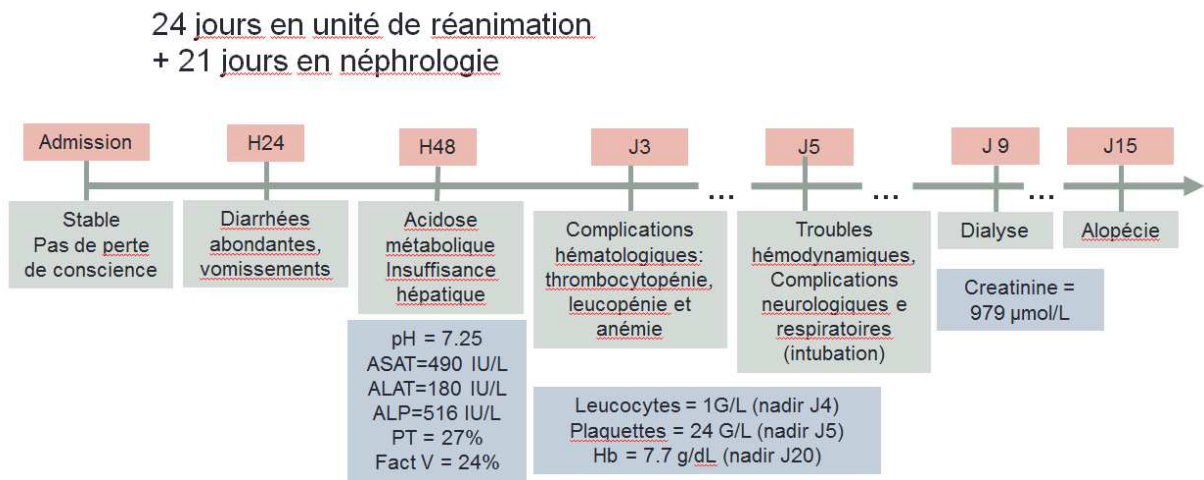


Figure 2 : Représentation semi-logarithmique des concentrations de colchicine mesurées au cours de l'hospitalisation et dialyses réalisées

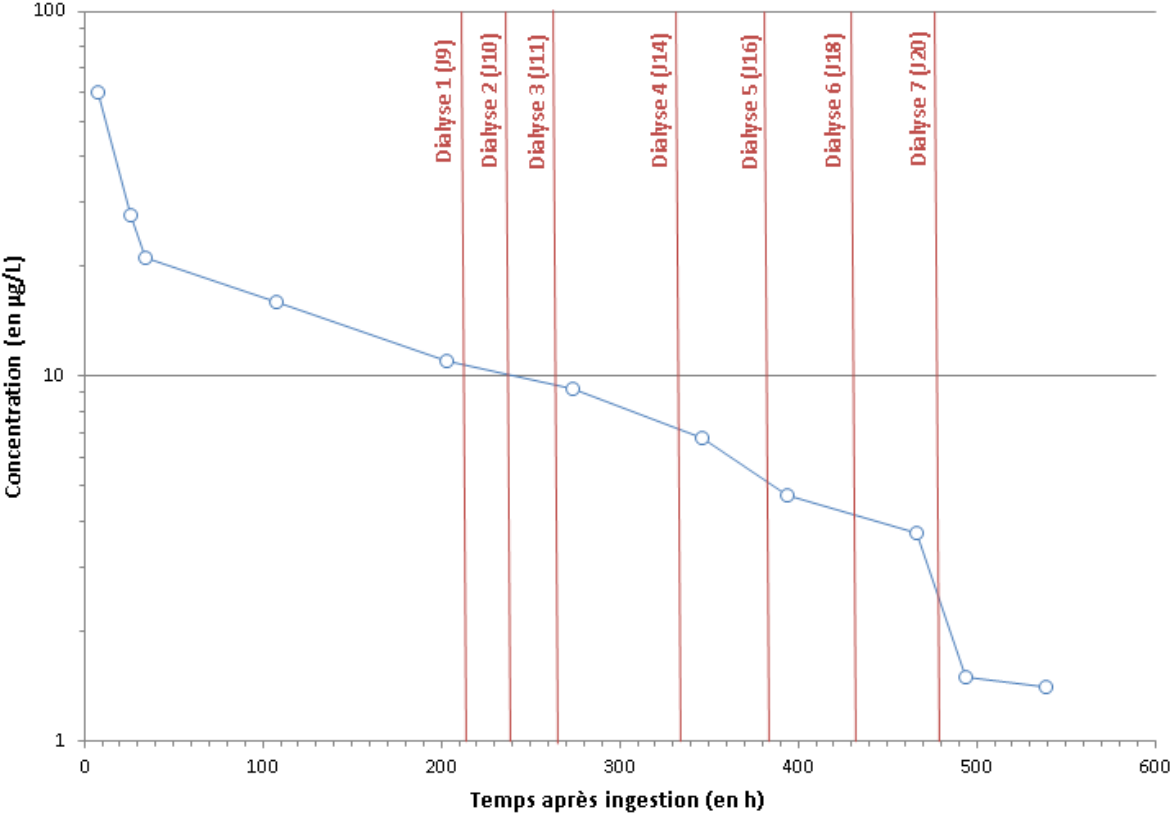


Figure 3 : Analyse de l'épuration de la colchicine en tenant compte du débit de filtration glomérulaire (DFG)

