

# **Colchicine : diagnostic et étude histopathologique de l'intoxication**

**G. SCHMIT<sup>1</sup>, E. TOURE<sup>1</sup>, Ph. HANTSON<sup>2</sup>, F. BONBLED<sup>1</sup>**

## **1. PRÉSENTATION DES CAS**

L'intoxication à la colchicine reste rare mais de pronostic sévère. Nous y avons été confrontés par deux fois ces dernières années. Dans le deuxième cas, le diagnostic ne fut suggéré que par l'histopathologie post-mortem.

Dans le premier cas, à l'occasion d'un geste suicidaire, une dame, âgée de 33 ans a ingéré un cocktail de médicaments constitué de 20mg de colchicine (soit 0,40 mg/kg), 8g d'Ibuprofen®, 1g de Voltaren®, 100mg d'Atorvastatine®, d'Ercefuryl® et de 400mg de Lasix®. Ces médicaments étaient prescrits à son conjoint de manière habituelle.

Le lendemain de la prise des médicaments, la patiente est admise en salle d'urgence pour des troubles digestifs. A ce moment, elle est consciente et hémodynamiquement stable. Trois jours plus tard, l'évolution est marquée par un choc hypotensif sur hypovolémie par pertes digestives et apparition d'un tableau de détresse respiratoire aiguë nécessitant une intubation et une ventilation mécanique.

Les analyses toxicologiques réalisées sur les prélevements effectués trois jours après l'ingestion confirmant la présence de colchicine dans le sang périphérique (<5ng/ml) et les urines (115ng/ml).

L'évolution clinique se fera ensuite rapidement avec, dès le 4<sup>e</sup> jour post-ingestion, l'apparition d'une aci-

dose lactique, d'une insuffisance rénale aiguë, d'une thrombopénie, de trouble de la coagulation et d'une cytolysse. Une tomodensitométrie montre alors de l'ascite en quantité importante et une entérocolite diffuse sans signe franc d'ischémie. Au niveau pulmonaire, un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) associé à des épanchements pleuraux bilatéraux nécessite la réalisation d'une ponction pleurale. Au 5<sup>e</sup> jour post-ingestion, un syndrome fébrile se développe avec, dans son sillage, une aggravation de l'insuffisance rénale justifiant la mise en route d'une dialyse, et une pancytopenie ; l'hypoplaquettose et l'anémie en résultant se compliquent d'un hématome intra-pariétal duodénal et jéjunal.

Les jours qui suivent voient se développer une encéphalopathie métabolique ainsi qu'une hyper-ammoniémie et une hyper-triglycéridémie aggravant encore l'encéphalopathie.

Enfin, 12 jours après l'ingestion, la patiente présente des crises d'épilepsie associées à un œdème cérébral diffus. En parallèle, le SDRA s'aggrave tout comme l'acidose respiratoire. Le décès survient dans un contexte d'hémorragie alvéolaire diffuse entraînant une hypoxémie et un arrêt cardiaque.

Le second cas que nous avons été amenés à rencontrer se déroule en milieu carcéral. Il s'agit d'un homme de 52 ans, avec antécédents d'hépatite B et d'hypertension artérielle. Il se plaint également de manière régulière de crises de goutte.

1. Service de Médecine Légale, Cliniques Universitaires St-Luc – UCL, Bruxelles.

2. Service de soins intensifs, Cliniques Universitaires St-Luc – UCL, Bruxelles.

Les doses de colchicine (délivrées quotidiennement) furent augmentées durant la détention suite à la survenue d'une nouvelle crise de goutte. Cinq jours plus tard, des symptômes digestifs apparaissent (nausées, vomissements, douleurs abdominales, et diarrhées profuses). Une réhydratation est mise en route par le médecin pénitencier, mais le lendemain, le détenu est retrouvé en état de choc dans sa cellule avec une cyanose périphérique et des troubles neurologiques. Il décèdera quelques minutes plus tard.

Dans les suites de l'enquête, on découvrira deux plaquettes et deux boîtes vides de colchicine 1mg dans la cellule. On apprendra plus tard qu'il avait confié à son co-détenu vouloir mettre fin à ses jours.

## 2. AUTOPSIE

### i. examen externe

L'examen externe du corps du premier cas révèle des plages d'alopecie en région frontale et occipitale. Par ailleurs, la peau est atrophique et ictérique. On observe en outre des décollements épidermiques et des lésions muqueuses ulcérées. Certains orteils apparaissent nécrosés tout comme une phalange distale d'un index. On note en outre des ecchymoses réparties sur l'ensemble du corps.

Lors de l'autopsie du détenu, l'examen externe, mis à part les stigmates de la prise en charge médicale, est sans grande particularité.

### ii. examen interne

La dame présente un ictere généralisé des organes qui est d'emblée observé à l'ouverture du corps.



**Figures 1 – 3 :** respectivement alopecie, lésions muqueuses ulcérées et nécrose des extrémités

L'examen de la cavité abdominale révèle en outre un épanchement hémorragique ainsi qu'une coloration « aubergine » de la paroi digestive. A l'ouverture des anses intestinales, on observe un contenu rouge vif hémorragique. La muqueuse adopte quant à elle un aspect moucheté, « léopard ».



**Figure 4 :** ascite hémorragique et coloration aubergine des anses digestives.

Au niveau thoracique, les poumons sont lourds et densifiés, témoignant de l'existence de poumons de choc dans le cadre du SDRA.

Chez le détenu, l'autopsie montre, à l'ouverture du thorax, et après exploration du médiastin, une cardiomégalie gauche (VG 17 mm) ainsi que des poumons lourds et densifiés (674 et 650 gr) dus à une surcharge liquidienne importante du parenchyme pulmonaire.

Les anses intestinales adoptent une coloration sombre, hémorragique. Le contenu est similaire au cas précédent, avec un matériel épais et rougeâtre. On observe en outre une pneumatose de la paroi digestive.



**Figures 5 et 6 :** muqueuse digestive. Respectivement aspect « léopard » et pneumatose

Par ailleurs, le foie présente un aspect stéatosique aux tranches de section.

de colchicine de  $0,018 \mu\text{g}/\text{ml}$  (soit trois fois supérieur au taux sanguin dans le premier cas) et un taux de  $0,711 \mu\text{g}/\text{ml}$  dans la bile.

### 3. ANALYSE TOXICOLOGIQUE

Dans le premier cas, un dosage de la colchicine dans le sang et les urines réalisé le troisième jour après l'ingestion de médicament avait révélé :

- ✓ Sang périphérique :  $<5 \text{ ng}/\text{ml}$ , soit  $<0.005 \mu\text{g}/\text{ml}$
- ✓ Urine :  $115 \text{ ng}/\text{ml}$ , soit  $0,115 \mu\text{g}/\text{ml}$

La dose de colchicine initialement absorbée atteignait probablement  $20 \text{ mg}$ , c'est à dire  $0,40 \text{ mg}/\text{kg}$ .

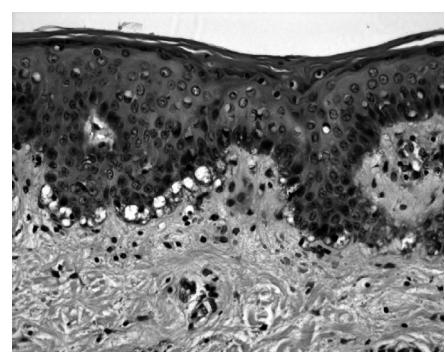
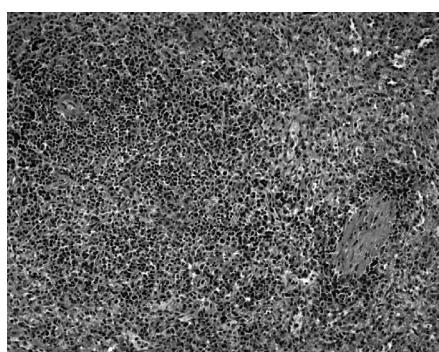
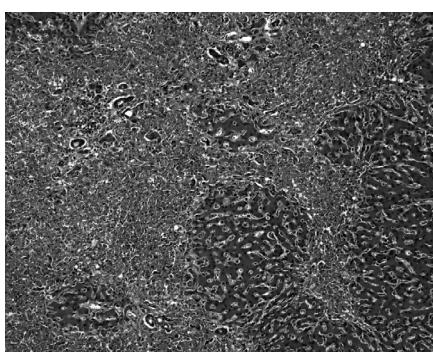
Un dosage de la colchicine sur un prélèvement post-mortem de bile effectué au moment de l'autopsie montre un taux de  $0,523 \mu\text{g}/\text{ml}$ .

Dans l'autre cas rapporté, les prélèvements réalisés le jour de l'autopsie, soit moins de 24 heures après le décès, montrent, dans le sang périphérique, un taux

### 4. ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les modifications histologiques observées dans le premier cas reflètent une atteinte toxique sévère d'origine médicamenteuse :

- ✓ une nécrose en pont des zones III des lobules hépatiques. L'absence de fibrose cicatricielle suggère en outre une évolution subaiguë, compatible avec les délais rencontrés dans ce cas. (Fig 7)
- ✓ une lymphopénie de la pulpe blanche splénique avec activation lymphocytaire réactionnelle dans la pulpe rouge. (Fig 8)
- ✓ une vacuolisation de la couche basale de l'épiderme associée à une inflammation du derme sous jacent. (Fig 9)



**Figures 7 – 9 :** Signes histopathologiques de l'atteinte toxique

D'autres lésions sont également observées, reflétant les diverses complications cliniques de l'intoxication à la colchicine :

- ✓ une nécrose tubulaire aiguë ayant évolué vers une nécrose corticale
- ✓ un tableau pulmonaire de SDRA, avec dépôts fibrineux dans les alvéoles et hémorragies alvéolaires, associé à des foyers de broncho-pneumonie
- ✓ des thrombi présents dans la peau et une nécrose cortico-surrénalienne évoquant une coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD), dans le cadre de la pancytopenie due à la colchicine mais également aux complications infectieuses.

Enfin, une nécrose des muqueuses digestives est remarquée ainsi qu'une atteinte focale des muscles squelettiques, typique d'une intoxication par surdosage à la colchicine.

De manière cohérente avec un délai plus court entre l'intoxication et le décès par collapsus, le second cas montre des observations plus réduites mais néanmoins spécifiques pour certaines d'entre elles, à savoir une atteinte prédominante de la paroi intestinale caractérisée par une autolyse majeure associée à une pneumatose de la sous muqueuse.

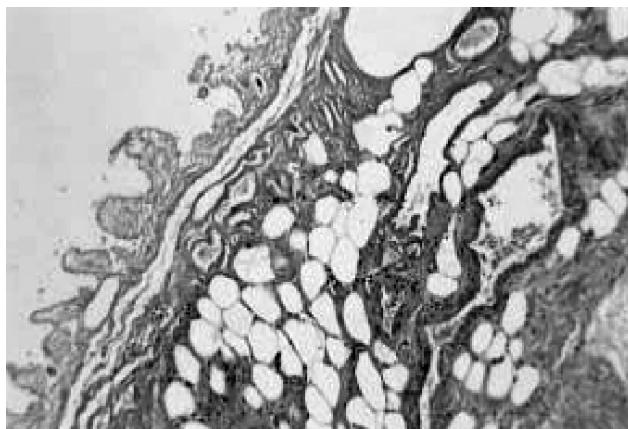


Figure 10 : pneumatose intestinale.

Une atteinte pulmonaire caractérisée par un œdème majeur est également observée.

Mais, l'élément le plus marquant et ayant initialement suggéré le diagnostic d'intoxication par colchicine est la présence, dans de nombreux organes, d'un grand nombre de cellules bloquées en métaphase. Un marquage immunohistochimique du Ki67 atteignant par endroit près de 90 % de positivité.

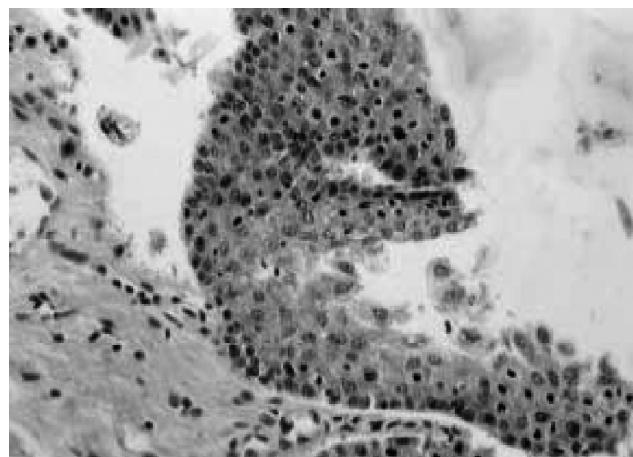


Figure 11 : Mitoses dans la muqueuse oesophagienne

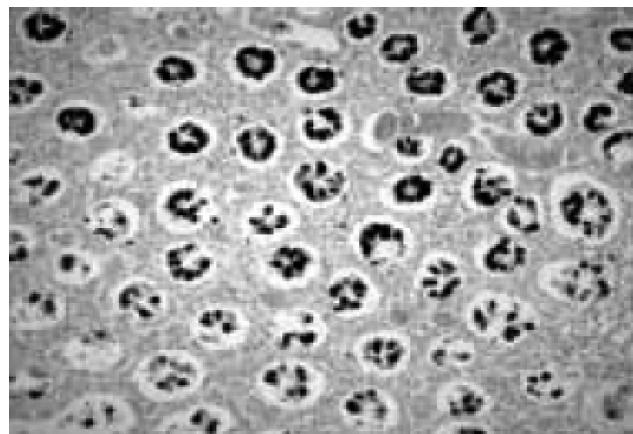


Figure 12 : Ki 67 dans la muqueuse colique

## 5. DISCUSSION

Les différentes modifications histologiques observées plaident de manière spécifique en faveur d'une intoxication par surdosage en colchicine associée dans le premier cas à d'autres médicaments qui ont pour effet de majorer les effets toxiques de la colchicine (anti-inflammatoires et statines entre autres). Ces modifications sont en outre compatibles avec le décours clinique et la nature des complications présentées par les deux patients.

### i. Clinique de l'intoxication à la colchicine

L'intoxication aiguë à la colchicine a des répercussions multisystémiques après un intervalle libre de 6 à 12 heures ( suite à son action anti-mitotique).

Dans la première journée, les symptômes digestifs dominent le tableau clinique avec apparition de nausées, vomissements, douleurs abdominales et diarrhée. Une hyperleucocytose associée à une hypovolémie par perte digestive se développe alors. Une atteinte hépatique va ensuite progressivement apparaître avec cytolysé majeure et CIVD.

Dans la première semaine suivant l'ingestion, les troubles hématologiques prennent le relais sur la symptomatologie digestive. On observe donc, à ce moment, une hypoplasie médullaire se traduisant par une leucopénie et une thrombopénie pouvant par la suite se compliquer logiquement de syndromes hémorragiques et d'infections.

Progressivement, des symptômes neurologiques et cardiovasculaires se mettent en place. Le tableau clinique est alors dominé par un syndrome confusional, des convulsions, des troubles du rythme, etc... Une défaillance multisystémique s'installe, caractérisée par une insuffisance hépatique, rénale, pulmonaire.

Dès le 7<sup>e</sup> jour, des symptômes plus spécifiques encore apparaissent, dont une alopecie souvent parallèlement à une sortie de l'anaplasie médullaire.

## ii. Pharmacologie

La colchicine est un alcaloïde puissant et toxique extrait du colchique et utilisé pour son effet anti-inflammatoire dans l'arthrite goutteuse mais aussi pour son effet anti-mitotique dans le cadre de chimiothérapies anti-cancéreuses.

Il s'agit d'un poison du fuseau qui, par sa liaison à la tubuline, va empêcher la polymérisation des microtubules et va dès lors entraîner un blocage du cycle cellulaire en métaphase.

Sa métabolisation dans l'organisme se fait essentiellement dans le foie par déacétylation. Ensuite, 10 à 25 % de la colchicine et de ses métabolites sont éliminés dans la bile et par voie digestive.

## iii. Toxicité

Selon une étude de Bismuth et al. portant sur 84 cas d'intoxication à la colchicine, il existe trois niveaux

de toxicité dépendant de la dose supposée ingérée (DSI) :

- ✓ DSI : < 0,5 mg/kg : symptômes digestifs et déshydratation, généralement résolus en 4 à 5 jours.
- ✓ DSI : 0,5 – 0,8 mg/kg : les troubles hématologiques se surajoutent aux précédents symptômes avec complication par des hémorragies et des infections. Le taux de mortalité est évalué à 10 %.
- ✓ DSI : > 0,8 mg/kg : défaillance cardiovasculaire rapide par choc hypovolémique, SDRA, hémorragie et/ou sepsis. Le taux de mortalité atteint à ce moment près de 80%.

Les facteurs pronostics, outre la dose ingérée, sont :

- ✓ La présence d'une hyperleucocytose > 15000/mm<sup>3</sup> dans les premières 24 heures.
- ✓ Une chute du taux de prothrombine sous les 20% endéans 24 heures.
- ✓ Un SDRA ou une défaillance cardiaque dans les 72 premières heures.

D'après Deveaux et al., les taux sanguins post-mortem sont compris entre 5 et 170 ng/ml (0,005 et 0,170 µg/ml), mais il n'y a aucune corrélation avec la dose ingérée. Il est en effet possible qu'après un surdosage massif on ne puisse pas détecter de colchicine dans le sang en raison de la recirculation entéro-hépatique avant l'excrétion. La bile est donc de ce fait le site de prédilection pour doser la colchicine ; même tardivement ainsi que les démontrent les deux cas présentés.

En cas de suspicion clinique d'intoxication pré-mortem à la colchicine, et au vu du temps de demi-vie relativement court de la colchicine dans le plasma (entre 17 et 40 heures selon les auteurs), il est nécessaire de pratiquer une autopsie relativement rapidement après le décès afin d'obtenir de la bile, un fragment de foie, mais également du sang et des urines pour permettre un dosage correct de la colchicine.

Une étude histopathologique préalable des prélèvements post-mortem est de nature à orienter les recherches toxicologiques.

## 6. CONCLUSION

La différence de sévérité des lésions entre les deux cas décrits est attribuable à la dose absorbée et donc

au délai écoulé entre l'ingestion et le décès. La dose plus faible ingérée dans le premier cas, n'entraînant pas une mort rapide par choc cardiogénique, a permis l'apparition de multiples complications entraînant à leur tour le décès. Dans le cas du détenu, la dose initialement absorbée étant plus importante, le décès est survenu plus rapidement, ce qui ne permet d'observer à l'examen histopathologique post-mortem que les effets précoce de l'intoxication à la colchicine, à savoir, l'atteinte digestive et le blocage du cycle cellulaire en métaphase.

Devant un tableau de gastro-entérite initiale suivi d'un syndrome de défaillance multisystémique et dans un contexte suggérant une éventuelle intoxication médicamenteuse, il faut garder à l'esprit la possibilité d'un surdosage aigu en colchicine. Une autopsie doit être réalisée rapidement afin d'effectuer les différents prélèvements (dont la bile) utiles à l'analyse toxicologique. L'examen anatomo-pathologique des différents organes permettra en outre d'orienter les recherches toxicologiques. ■

## 7. BIBLIOGRAPHIE

---

- BISMUTH C, GAULTIER M, CONSO F. – Aplasie médullaire après intoxication aiguë par la colchicine. *Presse Med* 1977, 6 : 1625-8.
- DEVEAUX M, HUBERT N, DEMARLY C. – Suicide with colchicine : report of two cases. Institute of Legal Medecine, Faculty of Medicine, University of Lille II, France. [http://www.tiaft.org/tiaft2003/sci/O4\\_06.html](http://www.tiaft.org/tiaft2003/sci/O4_06.html)
- MEGARBANE B. – Intoxication aiguë par la colchicine. Encyclopédie Orphanet. Mars 2003 <http://www.orpha.net/data/patho//FR/fr-colchicine.pdf>
- LION-DAOLIO S. et al., – Une rhabdomyolyse brutale sans traumatisme, sous statine bien tolérée pendant des années, *La Revue de la Médecine Interne*, Vol. 29, Supplément 3, Décembre 2008, pages S408-S409.
- IACOBUIZO-DONAHUE C. et al., – Colchicine toxicity : Distinct Morphologic Findings in Gastrointestinal Biopsies, *The American Journal of Surgical Pathology*, august 2001, Vol. 25, Issue 8, pp 1067-1073.
- ROSSET L. et al., – Toxicité Multisystémique de la colchicine et insuffisance rénale : à propos d'un cas. *Schweiz Med Wochenschr* 1998 ;128 :1953-7.