


Toxicité aiguë de la colchicine

Monica Pagin^a, David Chabanel^a, Olivier Phan^b

^aService de médecine interne, Hôpital intercantonal de la Broye, Payerne

^bCentre de dialyse & néphrologie, Hôpital intercantonal de la Broye, Payerne

Introduction

La colchicine est un alcaloïde tricyclique très toxique, extrait du colchique d'automne (fig. 1 ). Les effets secondaires de la colchicine peuvent parfois être graves. Il ne semble pas y avoir de séparation claire entre les doses toxiques, non toxiques et létales de la colchicine. Des patients ont survécu après l'ingestion d'une dose de plus de 60 mg alors que d'autres sont décédés après avoir ingérés seulement 7 mg pendant une période prolongée [1]. La toxicité de la colchicine est caractérisée par des diarrhées, des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, une paralysie neuromusculaire, une leucopénie progressive, une thrombocytopenie, une agranulocytose, des convulsions, un choc septique et finalement une détresse respiratoire [1–3].

Les effets secondaires les plus communs de la colchicine sont hématologiques [4], mais la toxicité rénale est moins connue.

Nous discutons le cas d'une insuffisance rénale sévère associée à un traitement de colchicine.

Rapport de cas

Un homme de 63 ans est admis dans le service des urgences en raison de gonalgies droites associées à un épanchement articulaire depuis trois semaines. Le liquide provenant de la ponction du genou réalisée par le médecin traitant montre la présence de microcristaux sans germe. Le diagnostic de goutte est posé et un traitement de diclofenac 75 mg 3×/j est introduit pendant dix jours. En raison de la persistance de symptômes, un traitement de colchicine est introduit (1 mg 2×/jour pendant 5 jours).

Quelques jours plus tard, le patient présente des diarrhées aiguës non fébriles accompagnées de deux épisodes de vomissement, des douleurs abdominales et des myalgies diffuses.

Les antécédents du patient sont une cardiomyopathie bilatérale avec une dysfonction ventriculaire gauche modérée (FEVG 45%) avec des coronaires saines, un diabète de type 2 non insulino-requérant, une HTA, une obésité de stade 1, une hypercholestérolémie et une insuffisance rénale de stade 2 sur probable néphropathie hypertensive et diabétique (clairance à la créatinine selon MDRD à 48 ml/min/1,73 m² en octobre 2009). Le patient signale une consommation d'alcool occasionnelle et une absence d'antécédents de goutte.

Traitement: Metformine 1000 mg 1–0–1; gliclazide 30 mg 2–0–0; carvedilol 12,5 mg 1–0–1; maléate d'éna-

lapril 5 mg 1–0–1; torasemide 5 mg 1–0–0; simvastatine 20 mg 0–0–1; acide acétylsalicylique 100 mg 1–0–0.

L'examen clinique montre un patient déshydraté et oligurique.

La TA est mesurée à 92/62 mm Hg, la FC à 70 BPM régulière, la température à 36,5 °C, la saturation d'oxygène à l'air ambiant se situe à 96%.

Le murmure vésiculaire est symétrique, sans bruits surajoutés. La fréquence cardiaque est régulière sans souffle cardiaque. L'abdomen est souple et indolore. Le genou droit est chaud, tuméfié mais pas érythémateux. Le bilan du laboratoire montre une hémoglobine à 127 g/l; une leucocytose à 9,3 g/l; CRP à 206 mg/l, TP à 86%; PTT à 39 s; K⁺ 5,5 mmol/l; Na⁺ 136 mmol/l; créatinine à 744 µmol/l (clearance de la créatinine calculée selon MDRD à 6,9 ml/min/1,73 m²); glucose à 5,1 mmol/l; lactate veineux à 0,7 mmol/l.

L'analyse d'urine révèle une densité à 1,025; pH à 5; leucocytes à 500/µl; une hématurie à 50/µl; protéinurie à 0,75 g/l; pas de glucose détecté dans les urines. Nous observons des cylindres granulaires pigmentés, des amas de cellules épithéliales tubulaires.

Le nombre d'érythrocytes par champs se situe entre 0–1, la morphologie est normale. On note l'absence d'éosinophile dans les urines. Le statut urinaire met en évidence: Na⁺ à 99 mmol/l; K⁺ à 15 mmol/l; créatinine à 5724 µmol/l.

La radiographie du thorax est normale. L'ultrason abdominal montre un rein droit mesurant 10 cm avec un parenchyme épaissi mais préservé, un rein gauche mesurant 11 cm avec un parenchyme normal. Absence de dilatation pyélocalicelle.

Evolution clinique

Dans ce contexte d'insuffisance rénale oligurique avec hyperkaliémie, les traitements d'AINS, de colchicine, de torasemide, de carvedilol et d'antidiabétiques oraux sont arrêtés. Une insulinothérapie, un traitement de sorbiterit de calcium et une hydratation de 2,5 l de NaCl 0,9% sont initiés.

L'évolution rénale est défavorable. Malgré une réhydratation et un traitement de furosémide intraveineux, le patient reste oligurique avec une taux de créatinine plasmatique atteignant 1043 µmol/l en 48 heures. Une hémodialyse est débutée avec une évolution favorable après 3 jours avec reprise de la diurèse et récupération de la fonction rénale (créatinine plasmatique à 115 µmol/l; clearance selon MDRD à 59,29 ml/min/1,73 m²).

Discussion

La colchicine est utilisée pour le traitement de la goutte, de la cirrhose biliaire primitive, de l'amyloïdose et la prévention de certaines attaques de fièvre méditerrané-

enne familiale. Plusieurs articles décrivent des patients développant une insuffisance rénale aiguë après un traitement de colchicine [2, 3]. La toxicité est révélée par une diarrhée, une rhabdomyolyse et des signes d'insuffisance rénale aiguë. Il n'existe aucune preuve de l'effet toxique direct de la colchicine sur le rein. L'insuffisance rénale est attribuée à une myoglobulinurie, une hypovolémie, une hypotension et une hypoxie médullaire. L'oligo-anurie est la forme la plus fréquente de l'insuffisance rénale [3]. La symptomatologie peut être séparée en trois phases (tab. 1 [↻](#)). La phase précoce est caractérisée par des symptômes gastro-intestinaux (observés chez 80% des patients traités à des doses thérapeutiques) et des déséquilibres électrolytiques tels qu'une acidose-métabolique, une hyponatrémie, une hypocalcémie, une hypokaliémie, une hypophosphatémie et une hypomagnésémie [3]. La deuxième phase est atteinte après 24–72 heures, avec une hypoplasie médullaire, une insuffisance rénale oligurique, une arythmie et une détresse respiratoire. La phase tardive consiste en une alopecie transitoire et une leucocytose rebond.

Dans plusieurs études, des lésions des muscles squelettiques en raison d'une intoxication à la colchicine sont signalées avec ou sans traitement hypolipémiant [5]. Le patient signale des myalgies sous statine, malheureusement les CK sériques n'ont pas été mesurés.

Dans notre cas: une prise d'anti-inflammatoire est associée au traitement de colchicine. Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens peuvent entraîner des syndromes néphrotiques ou des néphrites interstitielles, absents dans notre cas [6]. Les symptômes gastro-intestinaux, l'anurie et les myalgies pourraient suggérer une intoxication à la colchicine associée à une nécrose tubulaire aiguë dans le cadre d'une déshydratation. L'acidose métabolique constatée est secondaire à l'insuffisance rénale avec une probable accumulation de la metformine. Nous n'avons pas d'argument pour une acidose lactique qui aurait également pu expliquer les symptômes abdominaux (pas d'élévation du taux d'acide lactique à la gazométrie veineuse).

Il est possible que la présence d'une dysfonction rénale préalable dans le cadre d'un diabète de type 2 et d'une HTA prédispose à une fragilité accrue des cellules tubulaires à une nécrose. La combinaison de plusieurs mé-



Figure 1
La colchique d'automne ou le tue-chien (avec la permission de Jackie Fourmiès).

Table 1. Phases de la toxicité de la colchicine.

Phases	Symptômes
I: 0–24 h	Nausées, vomissement, diarrhées, douleurs abdominales et anorexie Déséquilibre électrolytique et hypovolémie Leucocytose
II: 2–7 jours	Hypoplasie de la moelle osseuse Leucopénie et thrombocytopenie Arythmie cardiaque et collapsus cardiovasculaire Détresse respiratoire, hypoxie, œdème pulmonaire et SDRA Insuffisance rénale oligurique Rhabdomyolyse Déséquilibre électrolytique Acidose métabolique Altération de l'état mental, convulsions, neuropathie périphérique et paralysie ascendante
III: 7^e jour et suivants	Leucocytose rebond, alopecie transitoire

dicaments néphrotoxiques AINS, colchicine avec une déshydratation a probablement amplifiée le degré d'insuffisance rénale jusqu'à la nécessité d'un traitement d'hémodialyse.

Conclusion

La colchicine doit être utilisée avec précaution chez des patients souffrant d'une néphropathie préexistante comme la néphropathie diabétique avec un traitement potentiellement néphrotoxique.

Correspondance:

Dr Monica S. Pagin
Hôpital intercantonal de la Broye
Avenue de la colline 3
CH-1530 Payerne
monicapagin@hotmail.com

Références

- 1 Maxwell MJ, Muthu P, Pritty PE. Accidental colchicine overdose. A case report and literature review. *Emerg Med J.* 2002;19(3):265–6.
- 2 Montseny JJ, Meyrier A, Gherardi RK. Colchicine toxicity in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11(10):2055–8.
- 3 Huang WH, Hsu CW, Yu CC. Colchicine overdose-induced acute renal failure and electrolyte imbalance. *Ren Fail.* 2007;29(3):367–70.
- 4 Dickinson M, Juneja S. Haematological toxicity of colchicine. *Br J Haematol.* 2009;146(5):465.
- 5 Alayli G, Cengiz K, Canturk F, Durmus D, Akyol Y, Menekse EB. Acute myopathy in a patient with concomitant use of pravastatin and colchicine. *Ann Pharmacother.* 2005;39(7):1358–61.
- 6 Harirforoosh S, Jamali F. Renal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opin Drug Saf.* 2009;8(6):669–81.