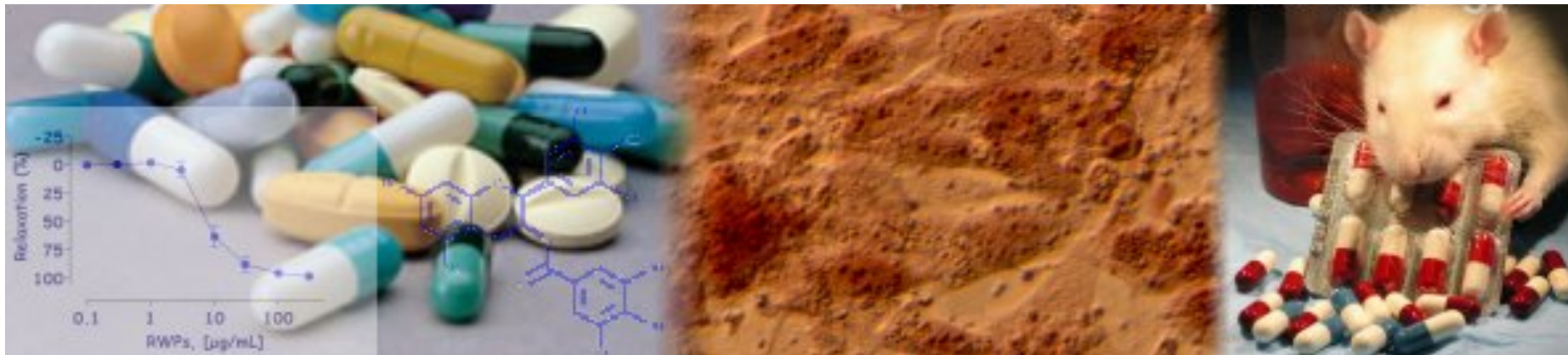


# Cas cliniques de toxicologie

DESC – Janvier 2018

Julie HELMS, Réanimation médicale NHC – CHU Strasbourg

Dominique VODOVAR, Fédération de Toxicologie - Paris



**CAS N°1**

# Cas clinique

Une patiente de 57 ans est amenée aux urgences.

- retrouvée **confuse (GCS 14)** à son domicile par son mari qui ne l'a pas vue depuis 24h
- à ses cotés : plusieurs boîtes de **Teralithe 400 mg LP** (traitement habituel)

# Question 1

Vous suspectez une intoxication par sels de lithium.

Vous n'y connaissez rien.

Vous décidez de regarder dans le Vidal pour connaître les caractéristiques pharmacocinétiques du lithium.

## **Question 1 : Quels sont les caractéristiques PK du lithium ?**

- A** - peu absorbé, mauvaise biodisponibilité
- B** - élimination rénale exclusive
- C** - fort métabolisme hépatique en métabolites actifs
- D** - faible volume de distribution
- E** - interactions PK fréquentes

# Pharmacocinétique

Passage lent lithium dans le cerveau

*Terhaag B. Int J Clin Phar Bio. 1978*

Filtration glomérulaire complète.

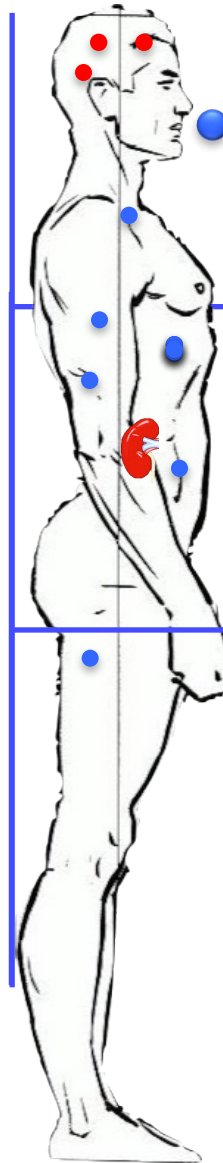
*Grandjean EM. CNS drugs. 2009*

Réabsorption au niveau du tube contourné proximal

*Timmer R. J Am Soc Nephrol. 1999*

Possible réabsorption au niveau du tube contourné distal en cas de régime désodé

*Thomsen K. Nephrol Dia Trans. 2006*



**ABSORPTION:** 100 %  
après ingestion orale

**DISTRIBUTION:**

- faible Vd (0,7 et 1 L/kg)
- 0 fixation aux protéines

**METABOLISME:** 0

**ELIMINATION:** rénale  
quasi exclusive (90%).

**DEMI-VIE:**

- entre 16 et 30 heures
- augmentée en cas de traitement au long court

**Question 2 : Quels sont les deux examens à effectuer en urgence pour rechercher des complications ?**

**A - EEG**

**B - ECG**

**C - dosage plasmatique de lithium sur tube hépariné**

**D - dosage du lithium intra-érythrocytaire**

**E - dosage plasmatique de lithium**

# Présentation clinique et complications

## CLINIQUE

### Signes digestifs

- diarrhée
- nausées, vomissements.

### Signes neurologiques **EEG**

- troubles de la conscience (confusion, coma, convulsions)
- troubles du tonus (hypertonies, rigidité)
- mouvements anormaux (tremblements, myoclonies)
- troubles de l'équilibre : ataxie

### Signes cardiovasculaires **ECG**

- allongement du QT, arrythmies
- choc

## Complications AIGUES

spécifique

- déshydratation, insuffisance rénale
- diminution du trou anionique
- hyperleucocytose / leucopénie
- hypercalcémie
- hyper amyiasémie

## Complications CHRONIQUES

Syndrome of irreversible effectuated neurotoxicity (SILENT)



# Score de Hansen et Amdisen



Patient asymptomatique

**Signes digestifs** : diarrhée, nausées, vomissements  
**Signes neurologiques** : tremblements, reflexes vifs, agitation ou somnolence, faiblesses musculaires, ataxie.

**Signes neurologiques** : stupeur-obnubilation, rigidité-hypertonie  
**Signes hémodynamiques** : hypotension

**Signes neurologiques** : coma, convulsions, myoclonies  
**Signes hémodynamiques** : choc

La [Li] doit être réalisée sur un tube sans héparinate de lithium, pas d'intérêt de la [Li] intra-érythrocytaire

# Cas clinique

Une patiente de 57 ans est amenée aux urgences.

- retrouvée **confuse (GCS 14)** à son domicile par son mari qui ne l'a pas vue depuis 24h
- à ses cotés : plusieurs boîtes de **Teralithe 400 mg LP** (traitement habituel)
- nombreux blisters : **dose supposée ingérée = 12 grammes**
- **[Li] = 2,4 mmol/L.**

### **Question 3 : Quels sont d'après vous les facteurs prédictifs de gravité ?**

**A** - son niveau de conscience

**B** - la forme LP

**C** - la dose supposée ingérée

**D** - la lithémie

**E** - un traitement chronique par lithium

# Niveau de conscience

- étude **rétrospective**, patient admis en réanimation (n=128)
- critères prédictifs de gravité à l'entrée définis par :
  - ✓ ventilation mécanique > 48h
  - ✓ survenue d'un choc
  - ✓ convulsions cliniques ou infra-cliniques

*Vodovar et al. Clin. Tox. 2016*

**Table 5.** Univariate analysis of predictors of severity in 128 lithium-poisoned patients on admission to the intensive care unit.

	Severe poisoning <sup>a</sup> (N = 48)	Non-severe poisoning (N = 80)	OR [95% CI]	p value <sup>c</sup>
Age (years)	44 [33; 55] <sup>b</sup>	47 [36; 56]	1.0 [0.97; 1.02]	0.9
Gender (F/M), N (%)	54/46	63/36	1.5 [0.7; 3.3]	0.4
Poisoning pattern, N (%)				
Acute	5 (10)	7 (9)	0.9 [0.3; 3.3]	0.8
Acute-on-chronic	32 (67)	49 (61)	0.6 [0.2; 2.6]	
Chronic	11 (23)	24 (30)		
Chronic treatment, N (%)	43 (90)	73 (91)	0.8 [0.2; 3.5]	0.8
Co-ingested toxicants, N (%)	24 (50)	23 (29)	2.5 [1.1; 5.6]	<b>0.02</b>
Sustained release lithium formulation, N (%)	37 (77)	50 (62)	2.0 [0.8; 5.0]	0.1
<b>Glasgow coma score ≤10, N (%)</b>	<b>23 (48)</b>	<b>7 (9)</b>	<b>10.0 [3.8; 20.0]</b>	<b>&lt;0.0001</b>
Serum lithium ≥5.2 mmol/l, N (%)	14 (29)	4 (5)	7.8 [2.6; 29.2]	<b>0.002</b>
Serum creatinine ≥200 μmol/l, N (%)	15 (31)	8 (10)	2.8 [1.3; 5.8]	<b>0.006</b>

**GCS ≤ 10 à l'admission; attention co-ingestions**

# Galénique ?

Repose sur des données pharmacocinétiques.

- l'absorption de forme LP serait plus prolongée.
- avec pics plasmatiques itératifs
- et une durée d'exposition du cerveau au lithium prolongée

Néanmoins

**Table 5.** Univariate analysis of predictors of severity in 128 lithium-poisoned patients on admission to the intensive care unit.

	Severe poisoning <sup>a</sup> (N = 48)	Non-severe poisoning (N = 80)	p value <sup>c</sup>
Sustained release lithium formulation, N (%)	37 (77)	50 (62)	0.1

## Lithémie ?

Pas de corrélation entre  
lithémie et gravité clinique  
(CAP)

## Lithium Poisoning From a Poison Control Center Perspective

Benoit Bailey\* and Michael McGuigan†

*Therapeutic Drug Monitoring*  
22:650-655 © 2000 Lippincott Williams & Wilkins, Inc., Philadelphia

**TABLE 3.** Peak lithium levels according to the Hansen and Amdisen classification in all patients\*

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Acute overdose†	0.39 ± 0.44 (n = 3)	1.27 ± 0.94 (n = 2)	2.00 ± 0.57 (n = 2)‡	—
Acute on chronic overdose§	1.74 (n = 43)	2.20 (n = 77)	2.37 (n = 14)	1.34 (n = 8)
Chronic poisoning†	—	2.09 ± 0.91 (n = 8)	2.78 ± 1.02 (n = 9)	1.50 (n = 1)

**TABLE 4.** Peak lithium levels according to the Hansen and Amdisen classification in patients without co-ingestants\*

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Acute overdose†	0.51 ± 0.54 (n = 2)	1.92 ± 0.78 (n = 2)‡	—	—
Acute on chronic overdose§	1.70 (n = 19)	2.55 (n = 19)¶	4.39 (n = 1)	—
Chronic poisoning†	—	2.09 ± 0.91 (n = 8)	3.08 ± 0.77 (n = 8)#	1.50 (n = 1)

# Lithémie ?

## - OUI la $[Li] \geq 5,2 \text{ mM}$

- 120 patients admis en réanimation pour intoxication au lithium VPP 74%
- Etude des facteurs prédictifs de gravité à l'admission en réanimation VPN 86%
- **Gravité** = Hansen 3 adapté à la réanimation

### ATTENTION

- ce cut-off de lithémie est probablement valable seulement pour les intoxications aiguës ...

	Acute poisoning (N= 12)	Acute-on-chronic poisoning (N= 81)	Chronic poisoning (N= 35)	p value <sup>b</sup>
Lithium concentrations (mmol/l)				
- On admission	2.6 [1.5; 4.6]	2.8 [1.8; 4.5]	2.8 [2.1; 3.0]	0.8
- Peak	3.6 [2.6; 6.2]	4.3 [2.4; 6.2]	2.8 [2.1; 3.1]	0.0008

- une lithémie précoce basse est faussement rassurante
- ne pas doser sur des tubes avec héparinate de lithium
- pas d'intérêt de la lithémie intra-érythrocytaire

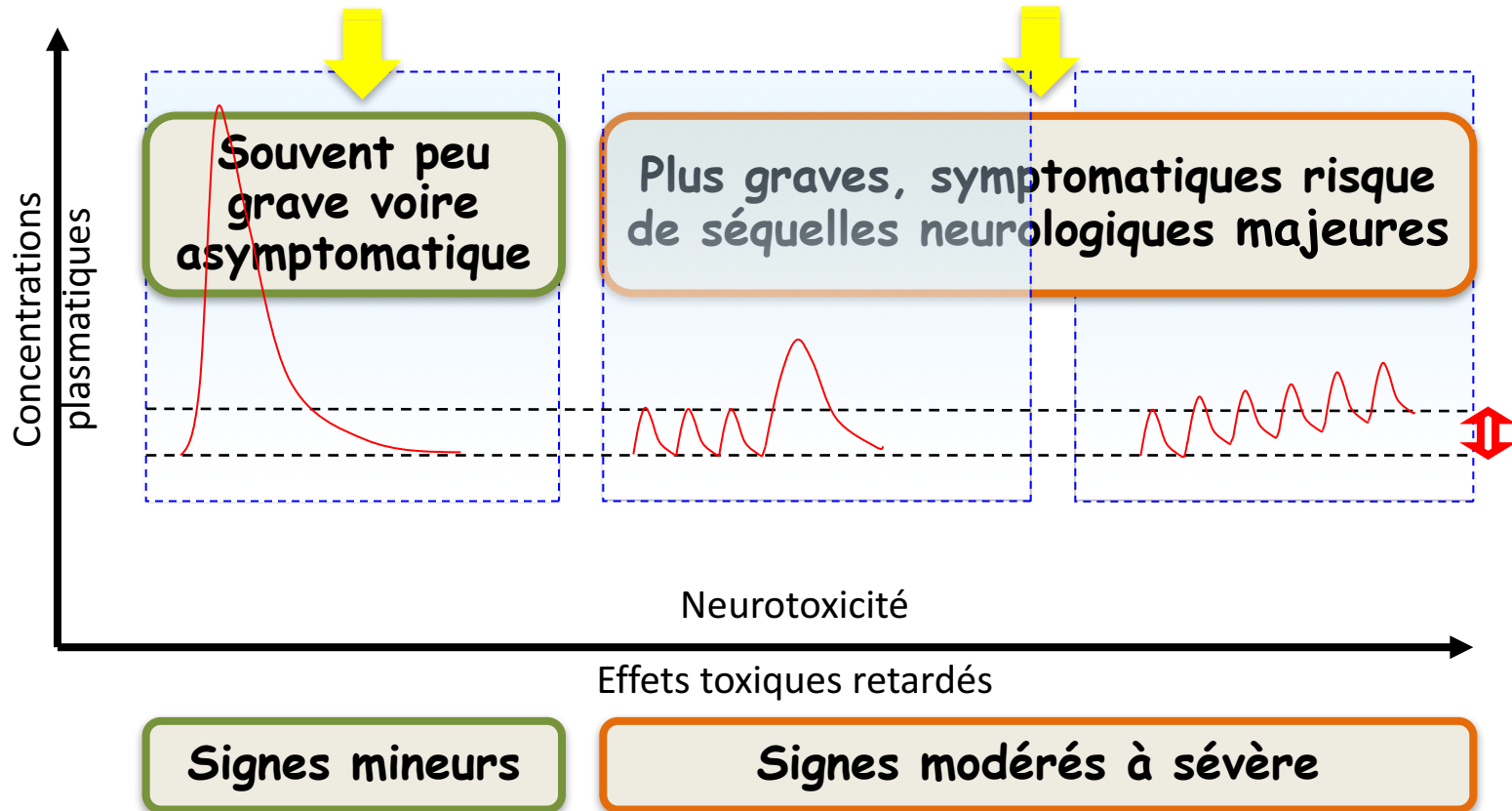
# Facteurs pronostiques : le type d'intoxication ?

3 types d'intoxication sont à distinguer

Ingestion aiguë  
chez un sujet  
non traité

Ingestion aiguë  
chez un patient  
traité  
chroniquement

Surdosage chez  
un patient traité



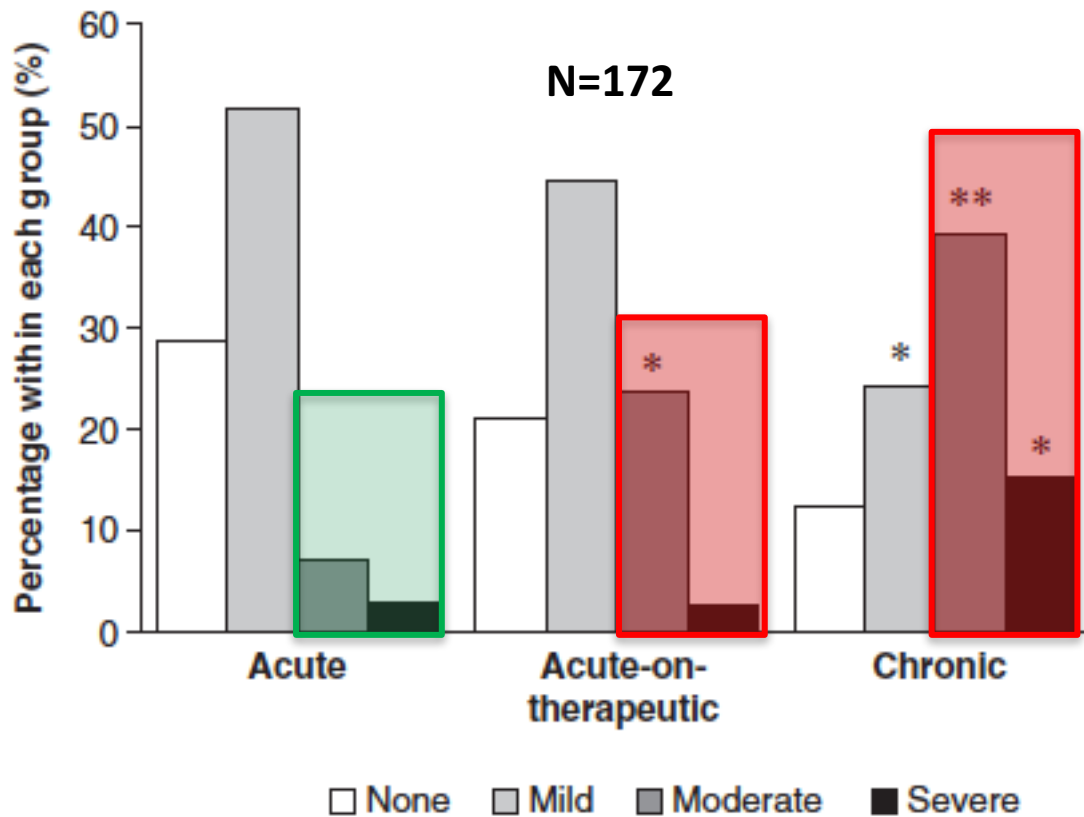


# Facteurs pronostiques : le type d'intoxication ?

**Pattern of lithium exposure predicts poisoning severity: evaluation of referrals to a regional poisons unit**

W.S. WARING, W.J. LAING, A.M. GOOD and D.N. BATEMAN

*From the Scottish Poisons Information Bureau, Royal Infirmary of Edinburgh, Edinburgh, UK*



# Facteurs pronostiques : le type d'intoxication ?

**Table 5.** Univariate analysis of predictors of severity in 128 lithium-poisoned patients on admission to the intensive care unit.

	Severe poisoning <sup>a</sup> (N = 48)	Non-severe poisoning (N = 80)	p value <sup>c</sup>
Poisoning pattern, N (%)			
Acute	5 (10)	7 (9)	0.8
Acute-on-chronic	32 (67)	49 (61)	
Chronic	11 (23)	24 (30)	
Chronic treatment, N (%)	43 (90)	73 (91)	0.8

## Néanmoins

- **tous les patients décédés étaient aigus sur chronique.**
- **et**

**Table 2.** Neurologic complications in 128 lithium-poisoned patients admitted to the intensive care unit.

	Acute poisoning (N = 12)	Acute-on-chronic poisoning (N = 81)	Chronic poisoning (N = 35)	p value <sup>b</sup>
Hansen and Amdisen's score				
Grades 2–3, N (%)	9 (75)	60 (74)	35 (100)	0.003
Grades 0–1, N (%)	3 (25)	21 (26)	0 (0)	
Neurological recovery on discharge, N (%)	9 (75)	69 (85)	22 (63)	0.02

# Cas clinique

Vous décidez de l'hospitaliser en surveillance continue.

Son état est stable.

Vous avez refait **une [Li] qui est à 4 mmol/L, la créatininémie est à 150 micromol/L.**

## Question 4 : Quels traitement instaurez-vous ?

**A** - diurétiques

**B** - charbon activée

**C** - Kayexalate (Sodium Polystyrène Sulfonate)

**D** - whole bowel irrigation

**E** - hémodialyse

# Traitement = modifier la PK

Traitement **symptomatique** toujours indiqué.

Pas d'antidote ou traitement modifiant la PD.

Traitement **modifiant la PK.**  
Diminution absorption

Augmentation de l'élimination

# Traitement = diminuer l'absorption

Diminution absorption

~~Charbon activé (CA)~~

Whole bowel irrigation

Augmentation de l'élimination

# Traitement = diminuer l'absorption = WBI

- **Efficacité démontrée** chez le volontaire sain dans l'heure suivant l'administration **de lithium LP**.
- Une étude suggère que **le délai entre intoxication et début de la WBI serait associé à la gravité de l'intoxication** avec des imperfection méthodologique.
- **Recommandée** par **AACT/EAPCCT** guidelines.
- **ATTENTION** **contre indiqué en cas de troubles de la vigilance** qui sont fréquents dans les intoxications par lithium.

# Traitement = augmenter l'élimination

Diminution absorption

~~Charbon activé (CA)~~

Whole bowel irrigation

Augmentation de l'élimination

Diurèse saline forcée



# Traitement = augmenter l'élimination = diurèse saline

Premiers symptômes de l'intoxication  
par le Lithium  
**DIGESTIFS**



> 75% AKI (KDIGO)



Diminution de  
la clearance du  
lithium

Réabsorption  
accrue  
TCD

**HYDRATATION OPTIMALE**

par soluté salé isotonique

125 ml/kg

# Traitement = augmenter l'élimination

Diminution absorption

~~Charbon activé (CA)~~

Whole bowel irrigation

Augmentation de l'élimination

Diurèse saline **non** forcée

Sodium Polystyrène  
Sulfonate

# Traitement = augmenter l'élimination = SPS

Intérêt démontré *in vivo* = administration juste après la prise de lithium de SPS

	Time After=Lithium Administration (hr)			
	1	2	4	8
Control (Lithium mEq/L)	2.69	1.75	1.36	1.26
Activated charcoal (Lithium mEq/L)	2.51	1.74	1.83	1.06
Sodium polystyrene sulfonate (lithium, mEq/L)	1.63	1.04	0.57	0.76
P (Sodium polystyrene Sulfonate versus control)	< .01	< .01	< .01	< .01
P (Sodium polystyrene sulfonate versus activated charcoal)	< .01	< .01	< .01	< .05

Egalement démontré chez le volontaire sain.

# Traitement = augmenter l'élimination

Diminution absorption

~~Charbon activé (CA)~~

Whole bowel irrigation

Augmentation de l'élimination

Diurèse saline non forcée

Sodium Polystyrène  
Sulfonate

EER

# Traitement = augmenter l'élimination = EER

- Traitement **de choix de l'intoxication au lithium**
  - pas de **fixation protéique**
  - faible **Vd**
- **Cependant**
  - acte **invasif**
  - **efficacité** sur durée des symptômes (i.e durée d'hospitalisation) - séquelles neurologiques (i.e symptômes à la sortie de réanimation) **reste à démontrer.**
- **Questions**
  - **Qui** dialyser ?
  - **Quand** dialyser ?
  - **Comment** dialyser

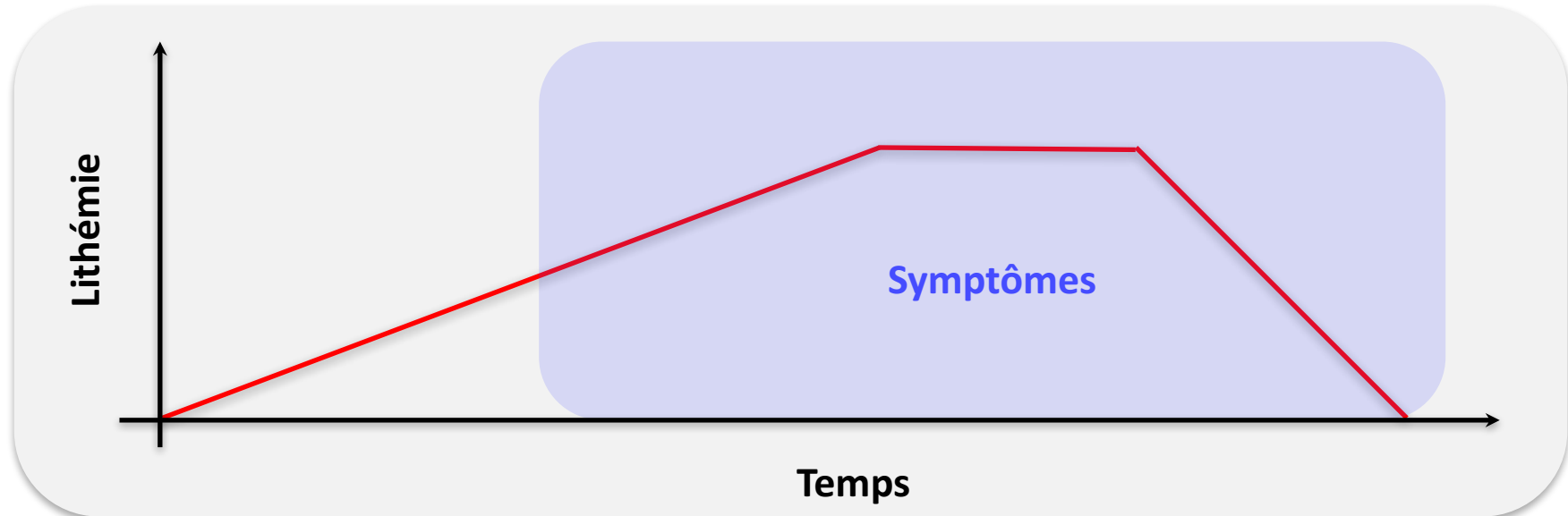
Traitement = augmenter l'élimination = EER = QUI?

## Recommandations internationales (EXTRIP) :

- **EER recommandée si :**
  - AKI et  $[Li^+] > 4$  mEq/L
  - Troubles de la conscience / convulsions
  - Troubles du rythme menaçants
- **EER suggérée si :**
  - $[Li^+] > 5$  mEq/L
  - Confusion persistante
  - Temps escompté pour obtenir  $[Li^+] < 1$  mEq/L  $> 36$ h

# Traitement = augmenter l'élimination = EER = QUAND?

- A ce jour aucune donnée dans la littérature ne permet de répondre à la question.
- Les facteurs prédictifs de gravités ne sont pas connus
- Dans un monde idéal :
  - dialyser les patients qui vont s'aggraver ... peut être avec  $GCS \leq 10$ .
  - au mieux en phase d'absorption avant la diffusion tissulaire.



Traitement = augmenter l'élimination = EER = ?

Dialyse  
péritonéale

Clearance  
15 ml/min

Choice of ECTR

Intermittent hemodialysis is the preferred ECTR (1D)

Continuous RRT is an acceptable alternative if intermittent hemodialysis is not available (1D)

After initial treatment, both continuous RRT and intermittent hemodialysis are equally acceptable (1D)

**N' EST PLUS  
UTILISEE**

Hémo+ dialyse  
intermittente

Clearance  
70 à 170 mL/min

**METHODE DE  
REFERENCE**  
EFFET REBOND

Hémodia  
filtration

Clearance  
50-70 ml/min

Elimination plus lente  
Moins d'effet rebond



# Take home message = intoxication lithium

**A ne jamais sous estimer** : un patient rassurant avec une lithémie basse peut être très graves quelques heures plus tard.

## Facteurs prédictifs de gravité :

- lithémie  $\geq 5,2$  mM et GCS  $\leq 10$  prédisent l'admission les patients très graves.
- le profil chronique semble être associé à plus de Hansen 2 / séquelles neurologiques.
- mais **ATTENTION** les intoxications aiguës « pures » peuvent également être graves.

## Traitement

- la WBI et l'hyperhydratation sont primordiales (en tenant compte des contre-indications)
- il faut dialyser les patients ayant une lithémie  $\geq 5,2$  mM et/ou créatinine  $\geq 200$   $\mu$ M
- pour les autres patients tenir compte de la clinique, fonction rénale et phase (absorption, distribution, élimination)

**CAS N°2**

# Cas clinique

Homme 37 ans, chimiste

- 18h30 : retrouvé au sol en arrêt cardio-circulatoire sur son lieu de travail, teint gris, cyanosé
  - Vu à la pause café 5 minutes avant
  - Lettre d'adieux sur son bureau...
- Appel des secours
  - Massage cardiaque débuté

**Hypothèses ?**





- HCN  
(gazeux)
- NaCN
- KCN



**Question 1 : quels sont les mécanismes de toxicité du cyanure ?**

# Mécanismes de toxicité du cyanure

Liaison du  $\text{CN}^-$  de manière réversible au  $\text{Fe}^{3+}$  de la Cytochrome c oxydase mitochondriale et à d'autres métallo-enzymes

- ⇒ inhibition de la chaîne respiratoire mitochondriale
- ⇒ diminution synthèse ATP
- ⇒ métabolisme anaérobie
- ⇒ acidose lactique

**Question 2 : quelles sont les principales manifestations cliniques d'une intoxication au cyanure ?**

# Manifestations cliniques et biologiques d'une intoxication au cyanure

- **Forme suraiguë**
  - mort en quelques minutes : trouble de l'équilibre, constriction pharyngée avec **étouffement** ; puis **coma convulsif** avec apnée et **collapsus cardio-vasculaire**
- **Forme aiguë : 4 phases**
  - **excitation** : **céphalée intense**, saveur amère, **brûlure bouche et gorge**, haleine odeur amande, **vertige** et chute, polypnée
  - **dépression** : **dyspnée** inspiratoire et expiratoire avec phase d'apnée, stupeur, angoisse
  - **CGTC** avec perte de connaissance
  - **paralysie** : **coma profond**, collapsus cardio-vasculaire, dyspnée, **arrêt respiratoire** ; teint grisâtre, cyanosé ; **acidose métabolique** : lactate > 8 mmol/L

# Intoxication au cyanure

18h30 : homme 37 ans, retrouvé au sol en arrêt cardio-circulatoire sur son lieu de travail, teint gris, cyanosé



- 18h42 : RCPS débutée
- 18h50 : **Antidote 1**

**Question 1** : quel est ce premier antidote ?

**Question 2** : quel effet secondaire a-t-il ?



## Hydroxycobalamine (Cyanokit)

- **Antidote à action rapide**
- Complexation des cyanures sous forme de cyanocobalamine atoxique excrétée dans l'urine
- Réactivation des enzymes de la chaîne respiratoire mitochondriale.



**Hydroxycobalamine : coloration cutanéomuqueuse rosée temporaire et l'émission d'urine rouge foncé qui disparaît en 7 jours**

## Hydroxycobalamine (Cyanokit)

- Evaluation de **l'efficacité de l'antidote** :
  - Normalisation rapide de l'état hémodynamique
  - Reprise d'une activité respiratoire
  - Signe de réveil neurologique
  - Correction de l'acidose lactique en quelques heures.

## Hydroxycobalamine (Cyanokit)

- **Indications :**
  - Intoxications **confirmées ou suspectées** au cyanure.
- Doit être administré **en association** :
  - aux mesures de **décontamination**
  - **et symptomatiques** appropriées.
- EI : urticaire / oedème de Quincke

# Intoxication au cyanure

18h30 : homme 37 ans, retrouvé au sol en arrêt cardio-circulatoire sur son lieu de travail, teint gris, cyanosé



- 18h42 : RCPS débutée
- 18h50 : **Hydroxycobalamine**
- 19h30 : réa méd, sous planche à masser
- 19h35 : **Antidote 2**

**Question 3 : quel est ce deuxième antidote ?**

## Thiosulfate de sodium 25%

- NB : pas d'AMM...
- **Indications :**
  - Intoxication cyanhydrique modérée : Traitement alternatif en cas d'intolérance au Cyanokit
  - **Bithérapie** avec l'hydroxocobalamine ou l'éthédate dicobaltique, en cas d'intoxication cyanhydrique sévère

## EDTA dicobaltique - Kelocyanor 1,5%

- **Indication :**
  - Intoxication cyanhydrique confirmée
- **Nombreux effets indésirables :**
  - Nausées, vomissements, sudation, douleur angineuse, troubles du rythme cardiaque, éruption cutanée, oedème de la face pouvant nécessiter une intubation, augmentation ou diminution de la pression artérielle, nervosité, tremblements, hémorragie gastro-intestinale et convulsions.

# Intoxication au cyanure

18h30 : homme 37 ans, retrouvé au sol en arrêt cardio-circulatoire sur son lieu de travail, teint gris, cyanosé



- **Question 4 : quelles sont les principales sources d'intoxication au cyanure ?**
- 18h42 : PCP délégué
- 18h50 : Hydroxycobalamine
- 19h30 : réa méd, sous planche à masser
- 19h35 : Thiosulfate de sodium
- 19h55 : ECMO
- pH : 6,40, lactate > 22 mmol/L
- Décès



## Sources d'intoxication au cyanure

- L'empoisonnement volontaire au cyanure nécessite l'accès à cette substance qui est bien gardée



- Inhalation de fumées lors d'incendies (acide cyanhydrique)

# CRIMINAL POISONING


*INVESTIGATIONAL GUIDE  
FOR LAW ENFORCEMENT,  
TOXICOLOGISTS,  
FORENSIC SCIENTISTS,  
AND ATTORNEYS*

By

**JOHN HARRIS TRESTRAIL, III**

RPh, FAACT, DABAT



 HUMANA PRESS

- 8% des empoisonnement sur 20 ans aux EU
- 0,3% (17) des suicides recensés à New-York en 10 ans
- 800 décès/an liés aux incendies en France : 80% secondaires à une intoxication par les fumées

## Prise en charge d'une intoxication au cyanure

- Evacuation, décontamination externe (déshabillage, rinçage)
- Décontamination digestive (charbon) : <1h
- **FiO<sub>2</sub> 100%**, quel que soit l'état ventilatoire  
=> réactivation de la cytochrome oxydase avec déplacement des ions CN<sup>-</sup> déjà fixés + activation de la voie métabolique qui transforme le cyanure en thiocyanate
- Hydroxocobalamine (vit B12) : **CYANOKIT**
- **Thiosulfate de sodium**, toujours combiné à d'autres antidotes d'action plus rapide
- **EDTA dicobaltique**



**A Scene Like This Needs  
An Antidote Like *CYANOKIT*<sup>®</sup>**

**New**

***CYANOKIT*<sup>®</sup>**

*(hydroxocobalamin) IV*

*Recognize. Respond. Revive.*



Ca

**CAS N°3**

# Cas clinique

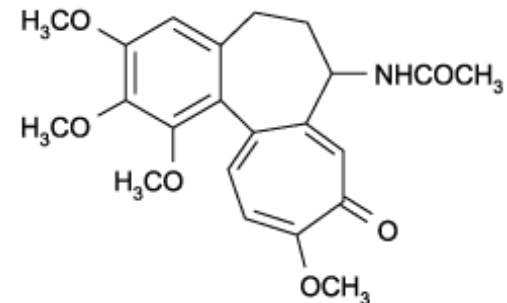
Patiente de 68 ans (antécédents HTA et ACFA)

- Colchique (poireau sauvage) en purée...
- J1-J3 : nausées, vomissements et diarrhée, déshydratation sévère
- J3 : état de choc sévère => Réanimation
- FC 80 bpm, PA 73/51 mmHg après 1500 mL de remplissage /70 kg, marbrures, temp 34°C

**Question 1 : Quelle est la principale source d'intoxication à la colchicine ?**

# La colchicine

- Alcaloïde extrait du colchique
- Action anti-inflammatoire
  - goutte
  - chondrocalcinose
  - maladie périodique
  - maladie de Behçet



- Index thérapeutique étroit : **efficacité => toxicité**

# La colchicine

- Intoxication rare, mais grave
- Médicamenteuse : surdosage ou intoxication aiguë
  - 120 cas déclarés/an en France
    - 1/3 d'intoxications volontaires
  - 3% de mortalité



# La colchicine

- Intoxication végétale :
  - 30 cas/an en France
  - 6% de mortalité



*Colchicum autumnale*



*Allium ursinum*



# Cas clinique

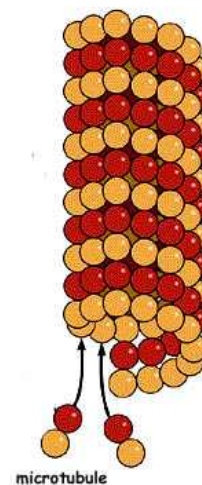
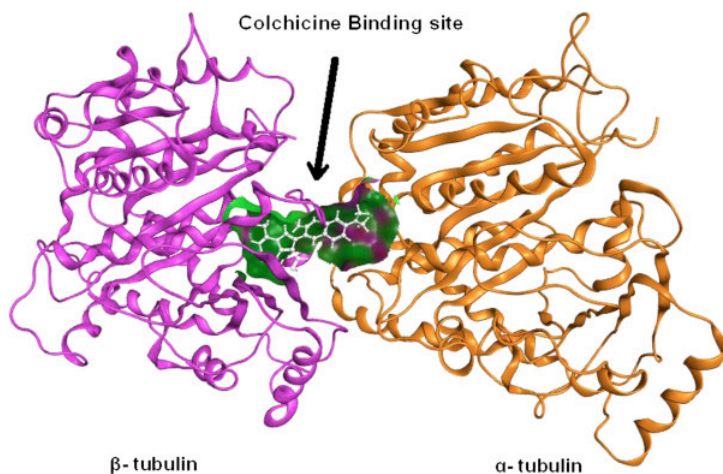
**Question 2 :** Quel est le mécanisme de toxicité de la colchicine ?

# Pharmacocinétique de la colchicine

- **Absorption**
  - Pic plasmatique : 30 à 120 min
- **Distribution**
  - P-glycoprotéine (gène ABCB1) : biodisponibilité 20-90%
  - Accumulation tissulaire (leucocytes)
- **Métabolisme**
  - Cycle entéro-hépatique
  - Inactivation métabolique hépatique (CYP3A4)
- **Élimination**
  - Excrétion biliaire > rénale inchangée
  - $\frac{1}{2}$  vie d'élimination : 20-40h

# Toxicité de la colchicine

- Liaison avec la tubuline, empêchant la polymérisation des microtubules
  - **Toxicité** : activité antimitotique
  - **Effet anti-inflammatoire** : inhibition des fonctions leucocytaires



# Cas clinique

Patiente de 68 ans (antécédents HTA et ACFA)

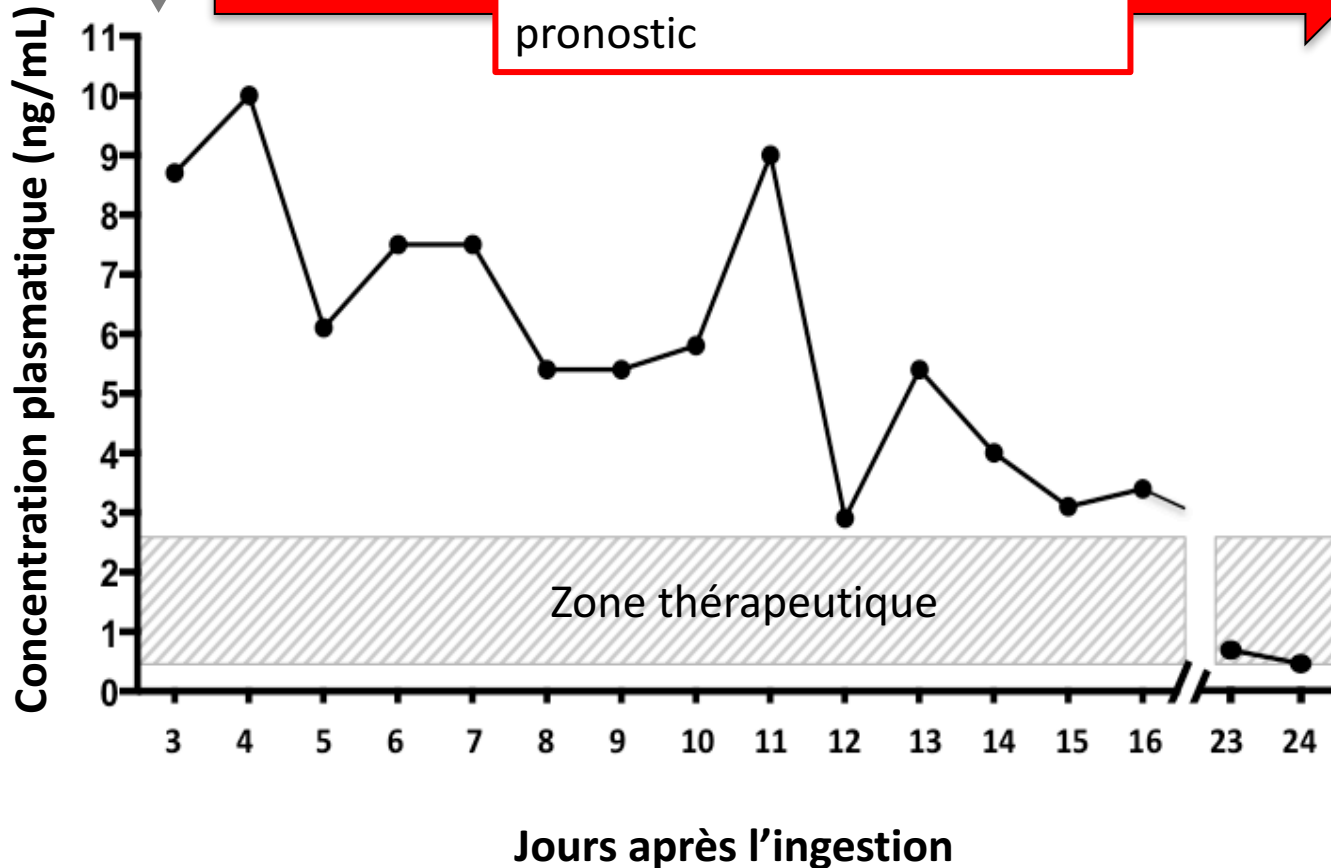
- Colchique (poireau sauvage) en purée...
- J1-J3 : nausées, vomissements et diarrhée, déshydratation sévère
- J3 : état de choc sévère => Réanimation
- FC 80 bpm, PA 73/51 mmHg après 1500 mL de remplissage /70 kg, marbrures, temp 34°C

**Question 3 : Quels examens complémentaires demandez-vous ?**

# Dosage de la colchicine ?

Pas de corrélation  
concentration plasmatique  
d'admission / pronostic

Corrélation cinétique de la  
concentration plasmatique /  
pronostic



# Cas clinique

J3 : FC 80 bpm, PA 73/51 mmHg après 1500 mL de remplissage /70 kg, marbrures, temp 34°C

## Biologie :

- pH 7,16,  $\text{HCO}_3^-$  11 mmol/L, lactate 7,6 mmol/L
- GB  $17 \times 10^9/\text{L}$ , Hb 12 g/L, Plaquettes  $69 \times 10^9/\text{L}$ ,
- créatinine 429  $\mu\text{mol}/\text{L}$
- TP 20%, FV 17%, Fg 5,5 g/L, D-dimères 2020 ng/mL
- TGO 422 UI/L, TGP 111 U/L
- CPK 8100 UI/L
- Troponine Ic 1,57  $\mu\text{g}/\text{L}$ , BNP 1144 ng/L

**Question 4 : Quels sont les signes de gravité ?**

## Facteurs pronostiques

- **Dose supposée ingérée** > 0,8 mg/kg (mortalité 80%)
- **Biologiques** : dans les 24h suivant l'ingestion
  - TP < 20%
  - GB > 15 000/mm<sup>3</sup>
- **Cliniques** : dans les 72h suivant l'ingestion
  - Choc cardiogénique
  - Syndrome de détresse respiratoire aiguë



# Symptomatologie

J1

## Phase « digestive »

- Symptomatologie digestive
  - Déshydratation
  - Hyperleucocytose, coagulopathie, cytolysse hépatique
-

# Symptomatologie

J1	J2 - J7
<b>Phase « digestive »</b>	<b>Défaillance multiviscérale</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Symptomatologie digestive</li><li>• Déshydratation</li><li>• Hyperleucocytose, coagulopathie, cytolyse hépatique</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Aplasie médullaire : hémorragies et infections</li><li>• Défaillances :  Cardiaque  Respiratoire (SDRA)  Hépatique  Neurologique</li></ul>

---

# Symptomatologie

J1	J2 - J7	> J7
<b>Phase « digestive »</b>	<b>Défaillance multiviscérale</b>	<b>Récupération</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptomatologie digestive</li> <li>• Déshydratation</li> <li>• Hyperleucocytose, coagulopathie, cytolyse hépatique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aplasie médullaire : hémorragies et infections</li> <li>• Défaillances : <ul style="list-style-type: none"> <li>Cardiaque</li> <li>Respiratoire (SDRA)</li> <li>Hépatique</li> <li>Neurologique</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sortie d'aplasie</li> <li>• Alopécie</li> </ul>

# Cas clinique

J3 : FC 80 bpm, PA 73/51 mmHg après 1500 mL de remplissage /70 kg, marbrures, temp 34°C

## Biologie :

- pH 7,16,  $\text{HCO}_3^-$  11 mmol/L, lactate 7,6 mmol/L
- GB  $17 \times 10^9/\text{L}$ , Hb 12 g/L, Plaquettes  $69 \times 10^9/\text{L}$ ,
- créatinine 429  $\mu\text{mol}/\text{L}$
- TP 20%, FV 17%, Fg 5,5 g/L, D-dimères 2020 ng/mL
- TGO 422 UI/L, TGP 111 U/L
- CPK 8100 UI/L
- Troponine Ic 1,57  $\mu\text{g}/\text{L}$ , BNP 1144 ng/L

**Question 5 : Quelle est votre prise en charge ?**

# Décontamination digestive

- **Lavage gastrique :**
  - < 2h après ingestion
  - et en l'absence de contre-indication



## Épuration du toxique

- **Charbon activé, doses répétées :**
  - Substance carbo-adsorbable
  - Cycle entéro-hépatique
- **Épuration extra-rénale : pas d'indication**
  - $V_d$  7-10 L/kg : distribution tissulaire important
  - Forte liaison protéique (40%)

## Antidote ?

- Anticorps spécifiques anti-colchicine (IgG) :
  - Formation de complexes IgG-colchicine
  - Séquestration de la colchicine dans le compartiment extracellulaire
  - Stade pré-clinique.

## Prise en charge

- **Traitement symptomatique :**
  - Équilibre hydro-électrolytique
  - Choc : remplissage, vasopresseurs, inotropes
  - Hématologiques et hémostasie : transfusions, facteurs de croissance
  - Antibiothérapie probabiliste



# Assistance circulatoire

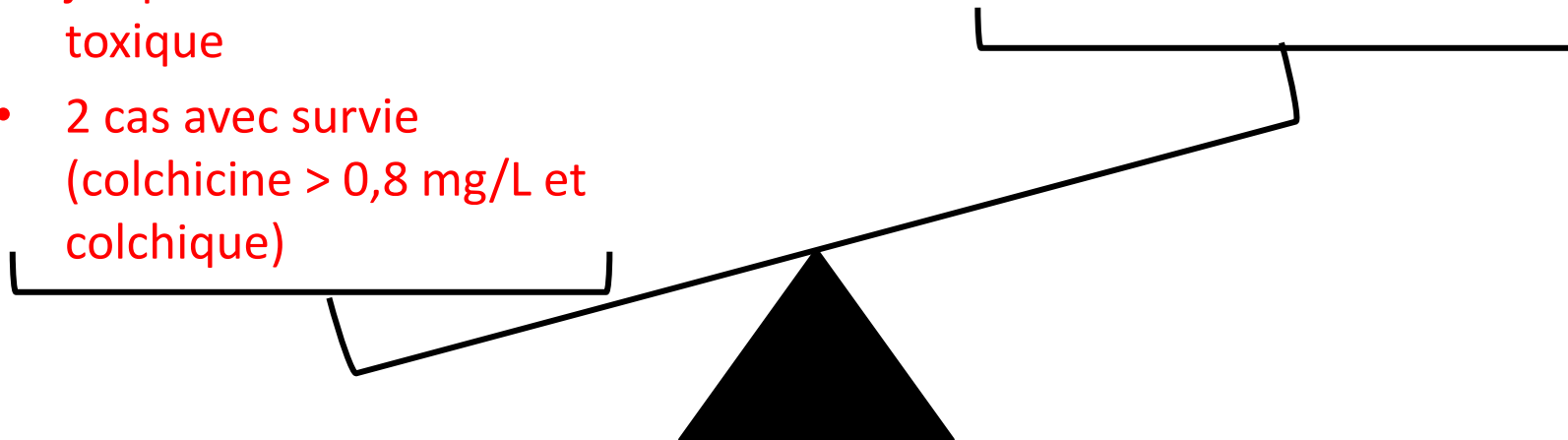
## À discuter ?

### POUR :

- Assistance circulatoire jusqu'à élimination du toxique
- 2 cas avec survie (colchicine > 0,8 mg/L et colchique)

### CONTRE :

- Toxique lésionnel
- Complications hémorragiques et infectieuses



# Cas clinique : évolution

- Défaillances d'organes :
  - Insuffisance rénale aiguë
  - Cytolyse, cholestase et insuffisance hépatique
  - CIVD
  - Choc cardiogénique (FEVG 5-10%, TAPSE à 3 mm et onde S à 3 ; Swan Ganz : IC 1,1 L/min/m<sup>2</sup>)
- Aplasie médullaire : J4-J8
- Complications : BAV III et ACR à J12
- Alopécie : J12
- Sortie de réanimation : J24

# Intoxication à la colchicine

- Mortalité élevée
- Lésions précoces des organes à renouvellement cellulaire rapide (tractus digestif, moelle osseuse)
- Traitement :
  - Décontamination digestive
  - Symptomatique
  - Assistance circulatoire
  - Immunothérapie



ELSEVIER

Disponible en ligne sur [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



Réanimation 15 (2006) 332–342

Réanimation

<http://france.elsevier.com/direct/REAURG/>

Recommandations d'experts

## Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation

B. Mégarbane<sup>a,\*</sup>, L. Donetti<sup>b</sup>, T. Blanc<sup>c</sup>, G. Chéron<sup>d</sup>, F. Jacobs<sup>e</sup>, Groupe d'experts de la SRLF<sup>1</sup>

DIU de toxicologie médicale

Université de Strasbourg

Pr Sauder

**Téléchargez vite eICU 2.0 !  
L'application gratuite de la SRLF !!!**



- **Un outil pratique mis à jour régulièrement.**
- **Réalisé pour vous par les experts de la SRLF.**
- **Destiné aux jeunes praticiens en réanimation.**



## Thèmes

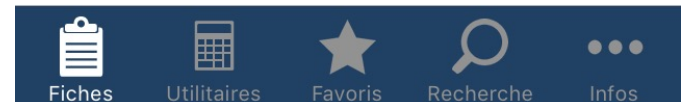
.....Situations cliniques

...Techniques

...Terrains

..RFE

Utilitaires



**Suivez-nous aussi sur Facebook et Twitter  
pour connaître les dernières actualités en  
réanimation.**





Merci pour votre attention !

[julie.helms@chru-strasbourg.fr](mailto:julie.helms@chru-strasbourg.fr)