

COMITE DE COORDINATION DE TOXICOVIGILANCE

Président : Dr Robert GARNIER (CAPTV Paris)
Dr Jacques MANEL (CAPTV Nancy), Dr Jean-Christophe GALLART (CAPTV Toulouse),
Dr Magali LABADIE (CAPTV Bordeaux), Dr Corine PULCE (CAPTV Lyon)
Secrétariat scientifique : Dr Sandra SINNO-TELLIER (InVS)
CAPTV Angers, CAPTV Bordeaux, CAPTV Lille, CAPTV Lyon, CAPTV Marseille, CAPTV Nancy, CAPTV Paris,
CAPTV Strasbourg, CAPTV Toulouse

Intoxications sévères par la colchicine d'après les données issues des Centres antipoison et de toxicovigilance français janvier 2000 – juin 2011

Rapport fait à la demande de l'Afssaps (saisine du 24/06/2011)

Octobre 2014

Rapporteur :

Philippe Saviuc, CTV de Grenoble

Corine Pulce, CAPTV de Lyon

Courriel : corine.pulce@chu-lyon.fr

Groupe de travail « Médicament »

Cyndie Picot (ANSM) / Florence Cardona (ANSM)

Coordination technique : Christine Tournoud (CAPTV Strasbourg)

Experts : Patricia Boltz (CAPTV Nancy), Irène Bidault (ANSM), Marie Bretaudeau (CAPTV Angers), Nicolas Franchitto (CAPTV Toulouse), Valérie Gibaja (CEIP-A Nancy), Sixtine Ginisty (CRPV Fernand Widal), Luc De Haro (CAPTV Marseille), Laurence Lagarce (CRPV Angers), Françoise Penouil (CAPTV Bordeaux), Corine Pulce (CAPTV Lyon), Christine Tournoud (CAPTV Strasbourg), Antoine Villa (CAPTV Paris).

Contributions

Ce travail a été rendu possible du fait de l'enregistrement par les centres antipoison et de toxicovigilance des données de l'activité quotidienne de réponse aux demandes de prise en charge toxicologique et au suivi de ces dossiers.

Ont participé à ce travail Angers, Bordeaux, Lille, Lyon, Marseille, Nancy, Paris, Rennes, Strasbourg et Toulouse.

Les membres du GT ont déclaré l'absence de conflit d'intérêt dans le cadre de ce travail.

Validation

Ce rapport a été :

- relu par : Patricia Boltz, Robert Garnier, Valérie Gibaja, Sixtine Ginistry, Jacques Manel, Christine Tournoud
- validé par le GT médicament le : 09 novembre 2012
- validé par le CCTV le : 16 octobre 2014.

Diffusion

- CAPTVs, Ansm, Anses, DGS, InVS, MSA
- Site des CAPTVs

SOMMAIRE

LISTE DES FIGURES	4
LISTE DES TABLEAUX	5
LISTE DES ANNEXES.....	7
ABREVIATIONS	8
RÉSUMÉ	9
1. RAPPEL DU CONTEXTE	10
1.1. La colchicine sur la sellette.....	10
1.2. Le rapport 2008.....	10
1.3. Rappels pharmaco-toxicologiques.....	10
1.4. Objectifs de l'étude	12
2. MATERIEL ET METHODES	13
2.1. Définitions	13
2.2. Méthode d'imputabilité	14
2.3. Exploitation des données.....	14
2.4. Analyse statistique.....	15
3. RESULTATS	16
3.1. Répartition géographique des cas	16
3.2. Répartition annuelle des cas.....	17
3.2.1 Résultats globaux.....	17
3.2.2. Répartition des expositions à Colchimax [®] , Colchicine Opocalcium [®] et à la colchicine sans spécialité précisée.....	20
3.2.3. Répartition des cas d'exposition symptomatique à colchicine, Colchimax [®] et Colchicine Opocalcium [®]	21
3.2.4. Répartition des cas graves par colchicine, Colchimax [®] et Colchicine Opocalcium [®]	22
3.2.5. Répartition des décès par Colchimax [®] et Colchicine Opocalcium [®]	24
3.3. Répartition en fonction des circonstances d'exposition d'intérêt	25
3.4. Analyse stratifiée par circonstances.....	26
3.4.1. Exposition volontaire (EV).....	26
3.4.2. Exposition accidentelle de type accident domestique (AD).....	37
3.4.3. Exposition dans un contexte thérapeutique (ET) (à dose supra-thérapeutique).....	37
3.4.4. Expositions liées à d'autres circonstances	40
4. DISCUSSION.....	40
4.1. Bilan	40
4.1.1 Cas d'exposition.....	40
4.1.2 Expositions volontaires	41
4.1.3 Erreurs thérapeutiques.....	42
4.1.4 Expositions accidentelles	42
4.1.5 Autres circonstances	42
4.2. Hypothèses	43
4.3. Recommandations	43
5. REFERENCES	45

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Evolution annuelle de la proportion des cas symptomatiques, graves et avec décès par rapport aux expositions à la colchicine*.....	18
Figure 2. Evolution annuelle du nombre de cas d'exposition, de cas symptomatiques, graves et avec décès dans lesquels la colchicine est présente pour 10 000 cas d'exposition tous médicaments confondus*.....	18
Figure 3. Evolution annuelle du nombre de cas d'exposition, de cas symptomatiques et de décès dans lesquels la colchicine est présente pour 10 000 cas d'exposition tous médicaments confondus et par million de boîtes vendues*.....	19
Figure 4. Evolution annuelle du nombre de cas d'exposition au Colchimax® et à la Colchicine Opocalcium® pour 10 000 cas d'exposition tous médicaments confondus et par million de boîtes vendues de chaque spécialité*.....	20
Figure 5. Evolution annuelle du nombre de cas d'exposition symptomatique au Colchimax® et à la Colchicine Opocalcium® pour 10 000 cas d'exposition tous médicaments confondus et par million de boîtes vendues de chaque spécialité*.....	21
Figure 6. Evolution annuelle du nombre de cas graves avec le Colchimax® et la Colchicine Opocalcium® ajusté pour 10 000 cas d'exposition tous médicaments confondus et par million de boîtes vendues de chaque spécialité*.....	22
Figure 7. Evolution annuelle de la proportion des cas symptomatiques, graves et mortels selon la spécialité*.....	23
Figure 8. Evolution annuelle du nombre de décès au Colchimax® et à la Colchicine Opocalcium® ajusté pour 10 000 cas d'exposition tous médicaments confondus et par million de boîtes vendues de chaque spécialité*.....	24
Figure 9. Répartition des circonstances considérées (en %) pour les cas d'exposition, les cas symptomatiques, les cas graves et les décès.....	25
Figure 10. Evolution annuelle du nombre des cas d'exposition volontaire, des cas symptomatiques, graves et avec décès rapporté à 10 000 expositions tous médicaments confondus et par million de boîtes vendues*.....	27
Figure 11. Evolution annuelle du nombre de cas d'exposition à dose supra thérapeutique et des cas avec symptômes rapporté à 10 000 expositions tous médicaments confondus et par million de boîtes.....	39

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Répartition des cas d'exposition et des cas symptomatiques par région d'origine du demandeur	16
Tableau 2. Répartition annuelle des cas d'exposition, des cas symptomatiques et avec décès tous médicaments confondus.....	17
Tableau 3. Répartition annuelle des cas d'exposition, des cas symptomatiques, graves et avec décès dans lesquels la colchicine est présente et leurs proportions (par rapport aux cas d'exposition à la colchicine).....	17
Tableau 4. Evolution annuelle des cas d'exposition, des cas symptomatiques, graves et avec décès dans lesquels la colchicine est présente pour 10 000 cas d'exposition tous médicaments confondus...	18
Tableau 5. Evolution annuelle du nombre de cas d'exposition, de cas symptomatiques, graves et avec décès rapporté à l'activité des CAPTV (nombre de cas tous médicaments confondus) et sur les ventes (nombre de boîtes vendues)*	19
Tableau 6. Répartition annuelle des expositions dans lesquelles le Colchimax®, la Colchicine Opocalcium® et la colchicine sans spécialité précisée sont présents.	20
Tableau 7. Répartition annuelle du nombre de cas d'exposition au Colchimax® et à la Colchicine Opocalcium® pour 10 000 cas d'exposition tous médicaments confondus et par million de boîtes vendues de chaque spécialité*.....	20
Tableau 8. Répartition annuelle des cas d'exposition symptomatiques au Colchimax®, à la Colchicine Opocalcium® et à la colchicine sans spécialité précisée.....	21
Tableau 9. Répartition annuelle du nombre de cas d'exposition symptomatique au Colchimax® et à la Colchicine Opocalcium® pour 10 000 cas d'exposition tous médicaments confondus et par million de boîtes vendues de chaque spécialité*.....	21
Tableau 10. Répartition annuelle des cas graves où le Colchimax®, la Colchicine Opocalcium® et la colchicine sans spécialité précisée sont présents.....	22
Tableau 11. Répartition annuelle du nombre de cas graves au Colchimax® et à la Colchicine Opocalcium® pour 10 000 cas d'exposition tous médicaments confondus et par million de boîtes vendues de chaque spécialité*.....	22
Tableau 12. Dénombrement et proportions des cas symptomatiques, graves et des décès selon la spécialité.....	23
Tableau 13. Proportion annuelle des cas symptomatiques, graves et mortels selon la spécialité*.....	23
Tableau 14. Répartition annuelle des cas de décès où le Colchimax®, la Colchicine Opocalcium® et la colchicine sans spécialité précisée sont présents.....	24
Tableau 15. Proportion annuelle du nombre de décès au Colchimax® et à la Colchicine Opocalcium® ajusté pour 10 000 cas d'exposition tous médicaments confondus et par million de boîtes vendues de chaque spécialité*.....	24
Tableau 16. Répartition des cas d'exposition, des cas symptomatiques, graves et avec décès en fonction des circonstances d'exposition.	25

Tableau 17. Evolution annuelle des expositions volontaires, des expositions volontaires à la colchicine avec symptômes et avec décès : dénombrement et ajustement sur les nombres de cas d'exposition, cas symptomatiques et décès pour tous médicaments confondus (quelles que soient les circonstances).	26
Tableau 18. Evolution annuelle du nombre de cas d'exposition volontaire, de cas symptomatiques, graves et avec décès rapporté à 10 000 expositions tous médicaments confondus et par million de boîtes vendues.	26
Tableau 19. Evolution des intoxications volontaires graves en fonction du sexe	27
Tableau 20. Dénombrement et proportions des cas symptomatiques, graves et des décès selon la spécialité.....	27
Tableau 21. Répartition des cas graves et des décès par spécialité et selon l'âge, le sexe, l'association à d'autres agents et la DSI	28
Tableau 22. Répartition des intoxications volontaires graves en fonction des DSI	36
Tableau 23. Répartition des agents responsables d'accidents domestiques en fonction des cas d'expositions, des cas avec symptôme et des décès	37
Tableau 24. Evolution annuelle du nombre d'accidents de type domestique et des cas avec symptôme rapporté à 10 000 expositions par tous médicaments confondus.....	37
Tableau 25. Répartition des agents responsable d'accidents à dose supra-thérapeutique en fonction des cas d'exposition, des cas avec symptôme et des décès.....	38
Tableau 26. Répartition des expositions à doses supra-thérapeutiques en fonction des cas d'expositions, des cas avec symptôme, des décès, de l'activité des CAPTV.....	38
Tableau 27. Evolution annuelle du nombre de cas d'exposition à dose supra thérapeutique et des cas avec symptômes rapporté à 10 000 expositions tous médicaments confondus et par million de boîtes.	38

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Saisine Afssaps du 24 juin 2011	46
Annexe 2 : Médicaments inhibiteurs de la P-gp [4].....	47
Annexe 3 : Les différentes spécialités contenant de la colchicine et leur statut réglementaire	47
Annexe 4 : Disponibilité des données dans les différents CAPTV.....	49
Annexe 5 : Résumés des cas graves (cas CAPTV) non retenus (car survenus à l'étranger ou avec une spécialité de colchicine provenant d'un pays étranger ou pour lesquels une autre cause pouvait expliquer à elle seule le tableau clinique).....	50
Annexe 6 : Cas graves lors des expositions volontaires (cas CAPTV).....	52
Annexe 7 : Cas graves lors des expositions volontaires recueillis dans les CRPV).....	59
Annexe 8 : Cas graves lors des intoxications à dose supra thérapeutique absolue (cas CAPTV).....	60
Annexe 9 : Cas graves de surdosages accidentels rapportés aux CRPV	61
Annexe 10 : Cas graves lors des expositions autres (cas CAPTV respectant le schéma thérapeutique de base ou hors contexte thérapeutique).....	62
Annexe 11 : RCP Colchimax® et Colchicine opocalcium®	67

ABREVIATIONS

ACFA :	Arythmie cardiaque par fibrillation atriale
ACR :	Arrêt cardiorespiratoire
AD :	Accident domestique
Afssaps :	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AMM :	Autorisation de mise sur le marché
Ansm :	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
BAV :	Bloc auriculoventriculaire
BNCI :	Base nationale des cas d'intoxication
BNPV :	Base nationale de pharmacovigilance
CAPTV :	Centre antipoison et de toxicovigilance
CCTV :	Comité de coordination de la toxicovigilance
Cigue :	Centrale d'information pour la gestion en urgences des empoisonnements
CIVD :	Coagulation intravasculaire disséminée
CPK :	Créatine phosphokinase
CRPV :	Centre régional de pharmacovigilance
DSI :	Dose supposée ingérée
EER :	Épuration extrarénale
EGB :	Echantillon généraliste de bénéficiaires (échantillon permanent représentatif de la population française couverte par l'assurance maladie).
EPPM :	Etude Permanente de la Prescription Médicale
ET :	Exposition dans un contexte thérapeutique à dose supra thérapeutique
EV :	Exposition volontaire
FEVG :	Fraction d'éjection du ventricule gauche
G-CSF :	Facteur de croissance granulocytaire (pour <i>Granulocyte-colony stimulating factor</i>)
GCS :	Score de Glasgow (pour <i>Glasgow coma scale</i>)
GERS :	Groupement pour l'élaboration et la réalisation de statistiques
GT :	Groupe de travail
IC :	Intervalle de confiance
IPP :	Inhibiteur de la pompe à proton
Insee :	Institut national de la statistique et des études économiques
MCE :	Massage cardiaque externe
NAC :	N-acétylcystéine
OAP :	Œdème aigu du poumon
PA :	Pression artérielle
PAS :	Pression artérielle systolique
PFC :	Plasma frais congelé
PSE :	Pousse seringue électrique
P-gp :	Glycoprotéine P
PAS :	Pression artérielle systolique
RCP :	Résumé des caractéristiques du produit
SDRA :	Syndrome de détresse respiratoire aiguë
SI :	Système d'information
SIADH :	Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique
Sicap :	Système d'information des CAPTV
TP :	Taux de prothrombine

RÉSUMÉ

La colchicine était présente dans 1329 expositions suivies par les centres antipoison français de janvier 2000 à juin 2011, alors que dans le même temps, 821 818 expositions à un médicament étaient rapportées. Près de 57% de ces expositions étaient symptomatiques contre 35% pour l'ensemble des cas d'intoxication médicamenteuse ($p < 0,001$). Les proportions de cas graves et de décès étaient respectivement de 4,8 et 2,9% contre 0,28% de décès pour les intoxications tous médicaments ($p < 0,001$). Un double ajustement sur l'activité annuelle tous médicaments des CAPTV et les volumes annuels de vente, effectué à partir de l'année 2005, a montré une tendance à l'augmentation des cas. Le Colchimax[®] était plus souvent impliqué dans les expositions (65,2%) que la Colchicine Opocalcium[®] (19,6%). Cette constatation reste valide après le double ajustement (expositions tous médicaments des CAPTV et volumes de vente). Cette différence entre les deux spécialités persiste pour les expositions symptomatiques. Les nombres ajustés de cas graves comme de décès sont voisins pour les deux spécialités et augmentent depuis les années 2006-2007 alors que les expositions (nombre absolu comme ajusté) sont plus fréquentes avec le Colchimax[®]. De fait, la proportion de cas graves comme de décès apparaît plus élevée avec la Colchicine Opocalcium[®]. Les expositions au Colchimax[®] apparaissent donc moins graves.

Si le nombre d'expositions dans un contexte de type exposition thérapeutique (ET) est majoritaire (43% des expositions), le nombre de cas symptomatiques (45% des cas symptomatiques) d'intoxication grave et de décès est bien plus élevé quand l'exposition est volontaire (EV) (67% des décès). Ces EV sont symptomatiques dans 77% des cas, graves dans 9% et mortelles dans 6% des cas. La répartition des EV par agent montre une prédominance du Colchimax[®] (61%). Le taux de cas symptomatiques par Colchimax[®] est de 77% contre 73% pour la Colchicine Opocalcium[®]. Le taux de cas graves par Colchimax[®] est de 5,6% contre 14,3% pour la Colchicine Opocalcium[®] et le taux de décès de 3,4 contre 10,2 % des décès pour la Colchicine Opocalcium[®]. Les intoxications par Colchicine Opocalcium semblent donc plus graves, cependant cette donnée doit être interprétée avec prudence du fait des faibles effectifs. Le sexe ratio homme/femme des intoxications volontaires graves est de 0,7, celui des décès de 0,5. Il y a donc plus de femmes qui décèdent. L'âge médian des cas d'intoxications volontaires graves est de 47 ans. La DSI n'est connue que dans 29 cas d'expositions volontaires. Dans un peu plus du tiers de ces cas, l'intoxication grave est survenue avec une DSI inférieure ou égale à 1 boîte et a évolué vers le décès dans deux tiers de ces cas. Dans près de trois quarts des cas, la DSI se situait entre 1 et 2 boîtes et l'évolution s'est faite vers le décès dans plus de la moitié d'entre eux. Dans un quart des cas graves, la DSI était de plus de 2 boîtes et l'évolution s'est faite vers le décès dans environ les 3/4 d'entre eux. Les intoxications graves surviennent dès une boîte (20 mg) et les décès sont aussi fréquents dans cette tranche que pour les DSI plus importantes. Les DSI rapportées au poids étaient comprises entre 0,18 mg/kg et 3 mg/kg. Des décès ont été observés dès 0,18 mg/kg. Parmi les douze décès survenus pour une DSI $\leq 0,8$ mg/kg, les co-ingestions et/ou l'état antérieur du patient ont pu participer à l'évolution fatale.

Les expositions par accident domestique (AD) sont plus souvent rapportées avec le Colchimax[®]. (64% des cas), cependant les expositions à Colchimax[®] sont moins souvent symptomatiques (8,8%) qu'avec Colchicine Opocalcium[®] (14,3%). Aucune intoxication sévère et aucun décès ne sont survenus dans ces circonstances.

Les ET étaient très fréquentes (43% des expositions), dont la moitié environ était symptomatique. Quatre de ces cas étaient graves dont deux ont évolué vers le décès. Le Colchimax[®] était mentionné dans 3 des 4 cas dont un décès et la spécialité était inconnue dans l'autre. Ces intoxications graves touchent des gens âgés de 50 à 70 ans et il s'agit de femmes dans 2 cas sur 4. Les DSI lors des ET étaient difficiles à apprécier avec précision mais semblaient faibles dans la plupart des cas.

En conclusion, les expositions par colchicine recueillies dans les CAPTV ne sont pas très fréquentes (16 pour 10 000 expositions par médicament). Elles sont par contre plus souvent symptomatiques et évoluent plus souvent vers le décès que les expositions par tous médicaments confondus. Les expositions au Colchimax[®] sont presque quatre fois plus fréquentes que celles liées à la Colchicine Opocalcium[®], mais moins graves et évoluant moins souvent vers le décès, notamment en ce qui concerne les EV qui sont le plus souvent pourvoyeuses d'intoxications graves dans les CAPTV. Ces EV graves, voire mortelles, surviennent même à faible DSI.

Afin de limiter le risque d'intoxication grave par colchicine, il pourrait être envisagé : une clarification du schéma thérapeutique ; un renforcement des mesures de communication sur la marge thérapeutique étroite, les interactions médicamenteuses dangereuses et les adaptations posologiques nécessaires ; la diminution de la taille du conditionnement ainsi que la mise à disposition d'anticorps anti-colchicine. De surcroît, afin de mieux appréhender les facteurs de risque et la différence entre les deux spécialités, un suivi prospectif des nouveaux cas enregistrés par les CAPTV pourrait être réalisé.

1. Rappel du contexte

1.1. La colchicine sur la sellette

En raison d'un nouveau cas grave de surdosage volontaire signalé au réseau de pharmacovigilance en décembre 2010, le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Saint Etienne, en charge du suivi, a présenté, au comité technique de pharmacovigilance du 8 février 2011, un point concernant les surdosages volontaires ou accidentels en Colchimax[®] et Colchicine Opocalcium[®], comprimés pelliculés à 1 mg de colchicine utilisés comme anti-inflammatoires antigoutteux. Au total, 47 cas de surdosages, incluant 10 décès, avaient été rapportés (recueil des cas de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) depuis 1985 jusqu'au 24 janvier 2011).

Pour compléter ce bilan, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) (dont les missions ont été reprises depuis le 1^{er} mai 2012 par l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm)) a sollicité le comité de coordination de toxicovigilance (CCTV), demandant que soit réalisée à partir des données des centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) une analyse des cas graves d'intoxication impliquant ces spécialités (voir saisine en annexe 1).

1.2. Le rapport 2008

Il est rappelé que dans le cadre de l'évaluation de la pertinence du développement d'anticorps anti-colchicine pour la prise en charge des intoxications aiguës, le CCTV avait rendu, en décembre 2008, un rapport sur les cas d'exposition à la colchicine recueillis par les CAPTV (9 CAPTV sur 10). Au total, 400 cas symptomatiques après exposition à la colchicine seule ou associée à d'autres agents avaient été enregistrés dans la base nationale des cas d'intoxication (BNCI) de 2000 à 2008 (soit 0,31% de l'ensemble des cas symptomatiques dans lesquels un médicament était impliqué). Seize décès avaient été identifiés (soit 4% des cas symptomatiques), l'analyse préliminaire étant, en l'absence de cotation de l'imputabilité, uniquement quantitative et ne permettant pas de relier formellement les décès à la prise de colchicine [1].

1.3. Rappels pharmaco-toxicologiques

Pharmacocinétique

La colchicine, isolée en 1884, est maintenant extraite industriellement principalement à partir des graines de *Colchicum autumnalis* L [2]. Son absorption digestive est rapide. Son pic plasmatique est obtenu en 30 minutes à 2 heures. L'absorption, comme la distribution, dépendent de l'action d'un récepteur transmembranaire cellulaire, la P-glycoprotéine (P-gp) dont la synthèse est sous le contrôle du gène ABCB1 du complexe multidrug resistance dont l'expression est soumise à un polymorphisme génétique [3]. Ce transporteur permet l'expulsion de la molécule hors de la cellule, créant ainsi une véritable barrière à sa pénétration intracellulaire. La variabilité (constitutionnelle ou acquise) de ce récepteur au niveau de l'intestin est, au moins en partie, source d'une biodisponibilité de la colchicine variant de 24 à 88%. Une fois absorbée, la colchicine est largement distribuée dans les tissus où elle s'accumule d'une façon variable : sa concentration est plus élevée dans les globules blancs et plus faible dans certains tissus comme le cerveau, qui est protégé par la barrière hémato-encéphalique riche en P-gp. Par l'intermédiaire de la P-gp exprimée sur les canalicules biliaires des hépatocytes, le foie excrète dans la bile de 16 à 50% de la fraction absorbée. Cette forte excrétion biliaire est à l'origine d'un cycle entéro-hépatique et représente la voie principale d'élimination de la colchicine. Par ailleurs, la colchicine subit une inactivation métabolique impliquant l'isoenzyme CYP3A4 des monooxygénases à cytochrome P450 et une élimination rénale (de l'ordre de 5 à 20%) par filtration glomérulaire mais aussi excrétion tubulaire en relation avec la P-gp. Sa demi-vie d'élimination est de 20 à 40 heures. De nombreux médicaments sont des inhibiteurs de la P-gp (les mêmes sont aussi fréquemment des inhibiteurs du CYP3A4), tels que vérapamil, kétoconazole, itraconazole, tacrolimus, cyclosporine, ritonavir, érythromycine, clarythromycine... (cf. liste en annexe 2) [4].

L'association de la colchicine avec de la poudre d'opium (12,5mg) et du tiémonium méthylsulfate (50 mg), afin de limiter les effets indésirables attendus, telle que retrouvée dans le Colchimax[®] devrait, en toute logique, modifier la cinétique de la colchicine du fait du ralentissement du transit qu'ils induisent.

Pharmacodynamie

Au niveau cellulaire, la colchicine se lie à la tubuline et ainsi, en empêche la polymérisation. Cette polymérisation est indispensable à la formation du fuseau mitotique et à la constitution du cytosquelette :

- l'activité antimitotique est à l'origine de la toxicité de la colchicine. La demi-vie de dissociation de la colchicine de son site de fixation à la tubuline, de 20 à 30 heures, conditionne sa longue demi-vie d'élimination ;
- le cytosquelette joue un rôle important dans l'endocytose et l'exocytose, *via* la formation de vésicules sécrétrices ou d'organites, comme les lysosomes ou l'appareil de Golgi. L'inhibition de la sécrétion de nombreux médiateurs endogènes comme certaines cytokines est particulièrement sensible au niveau des leucocytes dont les propriétés d'adhésivité et de mobilité sont également modifiées par la colchicine ; l'action anti-inflammatoire de la colchicine en dépend.

Intoxication aiguë [5]

Les effets toxiques de la colchicine sont dose-dépendants :

- après ingestion d'une dose inférieure à 0,5 mg/kg, le tableau clinique est dominé par les troubles digestifs (diarrhées, vomissements et douleurs abdominales) survenant 2 à 10 heures après l'ingestion. Ces derniers peuvent être retardés en cas d'association avec un inhibiteur de la motricité digestive (présence de poudre d'opium et de méthylsulfate de tiémonium dans le Colchimax®). L'intensité des troubles digestifs peut être à l'origine d'une déshydratation extracellulaire. L'évolution est favorable en 4 à 5 jours si la réhydratation a été bien conduite ;
- après ingestion d'une dose dépassant 0,5 mg/kg, le tableau digestif se complique :
 - d'une pancytopenie survenant au 3^{ème} jour et précédée dans les 24 premières heures, d'une leucocytose transitoire dont l'intensité est un facteur pronostique défavorable. Elle s'accompagne d'un risque infectieux et/ou hémorragique à l'origine d'un taux de mortalité de l'ordre de 10%. Dans les cas favorables, elle régresse en 7 à 10 jours ;
 - d'une défaillance multi-viscérale (notamment en cas d'ingestion d'une dose dépassant 0,8 mg/kg) avec insuffisance rénale, cytolysé hépatique, coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), rhabdomyolyse intense, polyneuropathie, œdème cérébral, syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et insuffisance circulatoire réfractaire par choc cardiogénique. La létalité est de l'ordre de 80%, et la survenue d'un SDRA, d'un choc cardiogénique dans les 72 premières heures ou d'un taux de prothrombine (TP) inférieur à 20% dans les 24 premières heures sont des facteurs pronostiques péjoratifs. La guérison, toujours différée au-delà du 10^{ème} jour, peut s'accompagner d'une alopecie complète mais réversible et d'une neuropathie périphérique séquellaire. La cardiotoxicité de la colchicine a été démontrée *in vitro* [6] (baisse de la contractilité myocardique, altération du réticulum sarcoplasmique, diminution de la sensibilité des myofilaments au calcium) ainsi qu'au cours d'intoxications aiguës chez l'homme [7]. Un syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH) a été décrit dans deux cas [8].

Le dosage plasmatique, de pratique non courante et non accessible en urgence, ne permet que de valider la réalité de l'exposition. Les limites des concentrations thérapeutiques, mal définies, seraient de l'ordre de 0,5 à 3 ng/mL pour un prélèvement effectué au moins 8 heures après la dernière prise.

La prise en charge des intoxications par colchicine est essentiellement symptomatique. Le mode d'élimination de la colchicine impose de respecter les diarrhées sous couverture d'une réhydratation adaptée pour corriger les troubles hydro-électrolytiques. En l'absence de vomissement, l'administration répétée de charbon végétal activé est préconisée en raison du cycle entéro-hépatique de la molécule. L'hémodialyse n'a pas d'intérêt. Le traitement de l'aplasie n'est pas spécifique ; l'administration de facteur de croissance granulocytaire (G-CSF pour *Granulocyte-colony stimulating factor*) pourrait permettre de réduire la durée et l'intensité de la pancytopenie. La survenue d'une défaillance hémodynamique doit conduire à la réalisation d'une exploration hémodynamique complémentaire pour adapter la thérapeutique à la situation physiopathologique. Le choc cardiogénique réfractaire est d'évolution constamment mortelle et le recours à une circulation extracorporelle (non évalué dans ce contexte) doit être discuté [9]. L'utilisation d'anticorps anticolchicine spécifiques dont l'efficacité a été clairement démontrée chez l'animal [10], n'a été rapportée, avec succès, qu'une seule fois, au décours d'une intoxication volontaire impliquant une dose létale de 1 mg/kg chez une patiente présentant une défaillance multiviscérale [11]. Les données utiles pour démontrer qu'il s'agit d'une maladie rare, données nécessaires pour instruire le dossier d'enregistrement, ont été fournies dans le rapport national colchicine 2008 du CCTV [1].

Une décision du Parlement européen, en date du 17 décembre 2010, a désigné, à la demande présentée par le Laboratoire Serb, le médicament « Fragments d'anticorps polyclonaux anti-colchicine

d'origine ovine » comme médicament orphelin au titre du règlement (CE) n° 141/2000 pour l'indication « traitement de l'intoxication par la colchicine ». Ainsi, ce médicament est inscrit au registre communautaire des médicaments orphelins sous le numéro EU/3/10/825.

1.4. Objectifs de l'étude

Les objectifs de la présente étude étaient de recueillir les cas d'intoxication impliquant les spécialités Colchicine Opocalcium[®] et Colchimax[®], et de les analyser dans le but de caractériser ces intoxications en termes de :

- circonstances de survenue (type de patient, dose impliquée...);
 - gravité ;
 - prise en charge des intoxications graves ;
- et de relever, le cas échéant, les différences entre Colchicine Opocalcium[®] et Colchimax[®].

2. Matériel et méthodes

2.1. Définitions

L'interrogation rétrospective du Système d'information des CAPTV (Sicap) et de la Centrale d'information pour la gestion en urgence des empoisonnements (Cigue) a permis de sélectionner les cas d'exposition à la colchicine, enregistrés entre le 1^{er} janvier 2000 et le 30 juin 2011.

- Définition d'un cas : un cas est une personne exposée par voie orale à une spécialité à base de colchicine seule ou associée à une autre spécialité.
- Spécialités concernées : les spécialités ont été sélectionnées à partir des agents disponibles dans la base produits et compositions du système d'information. Elles regroupent :
 - COLCHICINE (substance), COLCHICINE – ATC M04AC01 ;
 - COLCHICINE OPOCALCIUM 1 MG COMPRIME, sous blister, boîte de 20 comprimés (anciennement COLCHICINE HOUDE 1 MG COMPRIME, en vrac, boîte de 20 comprimés) ;
 - COLCHIMAX COMPRIME, sous blister boîte de 20 comprimés ;
 - KOLSIN 0,5 MG COMPRIME ENROBE.

Cette dernière spécialité est un médicament d'origine étrangère (Turquie) jamais commercialisé en France. Le COLCHIMAX associe 1 mg de colchicine avec de la poudre d'opium (12,5 mg) et du tiémonium (50 mg).

Trois groupes ont été distingués et analysés séparément, à savoir Colchimax[®], Colchicine Opocalcium[®] et le groupe « spécialité non précisée ». Il est à noter que la spécialité Colchicine Houdé[®] a vu son nom remplacé par Colchicine Opocalcium[®] le 14 octobre 2003, aussi tous les agents Colchicine Houdé[®] des dossiers Sicap ont été transformés en Colchicine Opocalcium[®]. La spécialité KOLSIN 0,5 MG COMPRIME ENROBE a été retrouvée associée à une seule exposition non symptomatique. De ce fait, le cas a été intégré dans le groupe « spécialité non précisée », la présence de cette seule exposition non symptomatique ne justifiant pas la création d'un groupe spécifique. Des spécialités plus anciennes, retirées du marché avant 2000 (annexe 3), n'ont pas été retrouvées associées à des cas d'exposition.

Pour la sélection à partir des items codés en BNCl, un cas grave a été défini à partir de la dangerosité connue de la colchicine, en pointant les complications neurologiques (coma sans précision, coma avec un score de Glasgow (GCS pour *Glasgow coma scale*) ≤ 8 , coma dépassé, œdème cérébral), les complications respiratoires (détresse respiratoire, œdème aigu du poumon, cyanose, SDRA), les complications cardiocirculatoires (arrêt cardiaque, hypotension artérielle < 80 mm Hg, choc), les complications rénales (insuffisance rénale aiguë), les signes biologiques (leucopénie, agranulocytose/neutropénie, anémie, thrombopénie, coagulopathie de consommation/CIVD, déshydratation d'« intensité forte », hyponatrémie liée à une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)). Cette définition devait permettre la sélection d'un cas *a priori* grave « cas grave sélectionné » ou ayant évolué vers le décès.

Après relecture, seuls les cas graves confirmés ont été retenus. Un « cas grave confirmé » répondait à la définition suivante : cas d'imputabilité au moins non exclue ayant présenté l'un des signes cliniques ou biologiques suivants :

- complications respiratoires : œdème aigu du poumon (OAP), SDRA, broncho-pneumopathie d'inhalation, hypoxémie ayant nécessité le recours à l'intubation et la ventilation mécanique ;
- complications cardiaques : choc, hypotension artérielle < 80 mm Hg ou diminution de la pression artérielle systolique (PAS) $\geq 30\%$ par rapport à la PAS de base, arrêt cardiaque ;
- complications rénales : insuffisance rénale avec une créatinine sérique > 500 $\mu\text{mol/L}$;
- complications neurologiques et neuromusculaires : coma dont le score de Glasgow est compris entre 3 et 7, œdème cérébral ou troubles neurologiques ayant nécessité le recours à l'intubation et la ventilation mécanique, polyneuropathie, rhabdomyolyse (créatine phosphokinase (CPK) au-delà de 3 N) ;
- signes biologiques de déshydratation grave, hyponatrémie < 120 mmol/L ;
- acidose métabolique sévère (pH $< 7,15$) ;
- atteinte hématologique : CIVD, hémorragie massive, TP $< 20\%$, neutropénie sévère $< 0,5$ G/L, thrombopénie < 20 G/L ;
- défaillance multi viscérale, surinfection mettant en jeu le pronostic vital ;
- décès (identifié avant l'appel ou lors du suivi de l'évolution).

2.2. Méthode d'imputabilité

L'imputabilité a été établie uniquement pour les cas graves à partir de la méthode développée actuellement par le CCTV (groupe de travail « qualité et méthodes », dans sa version 5.4 de septembre 2011) en cours de validation : ainsi, les cas d'imputabilité au moins non exclue ont été retenus.

Une seconde étape a permis d'exclure les cas d'exposition impliquant d'autres agents (par exemple cardiotropes, corrosifs) présentant un tableau typique d'intoxication par ces agents, en l'absence d'autres informations que la seule mention de la colchicine parmi les agents codés dans le dossier, en particulier absence de signes compatibles avec une intoxication par la colchicine [signes digestifs, marqueurs hématologiques...], absence de confirmation analytique. Les cas pour lesquels la participation simultanée de plusieurs agents (dont la colchicine) était plausible ont été conservés.

2.3. Exploitation des données

Ont été recueillies et analysées les données suivantes : la date d'exposition, la région du demandeur, les nombres i) de cas d'exposition, ii) de cas symptomatiques, iii) de cas graves et iv) de décès, ainsi que les circonstances. Pour les cas graves et les décès, les doublons ont été recherchés et le cas échéant, agrégés en un cas unique. Les cas d'imputabilité exclue ont ensuite été éliminés.

Les cas ont été répartis par région administrative et un taux régional moyen d'incidence annuelle a été calculé sur la base du recensement de 2008 (d'après les données de l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee)).

Pour tenir compte de l'activité des CAPTV (voir en annexe 4 la montée en charge progressive du système d'information) et du volume de ventes des spécialités, les dénombrements annuels des cas d'exposition à la colchicine ont été rapportés aux nombres annuels correspondant de cas d'exposition tous médicaments enregistrés dans le système d'information des CAPTV et aux nombres de boîtes vendues en officine, obtenus à partir des données de l'Ansm et des données du Gers (les boîtes des deux spécialités françaises contiennent le même nombre de comprimés [20 comprimés] ayant la même quantité de principe actif [1 mg]).

L'analyse a ensuite été stratifiée selon les circonstances d'exposition, définies ainsi :

- Expositions volontaires (EV) comprenant principalement les tentatives de suicide, les expositions volontaires autres et les expositions volontaires indéterminées ;
- Accidents domestiques (AD) incluant les accidents de la vie courante, les accidents liés à un défaut de perception du risque, les circonstances accidentelles autres et les circonstances accidentelles indéterminées ;
- Expositions dans un contexte thérapeutique mais à dose suprathérapeutique (ET) correspondant le plus souvent à une erreur thérapeutique ou à un mésusage (excluant les effets indésirables à dose thérapeutique) ;
- Expositions autres, survenues dans un autre contexte.

L'analyse par circonstances a particulièrement détaillé les cas graves confirmés (d'imputabilité non nulle) sous la forme d'un tableau synthétique incluant la répartition géographique du patient, l'année de l'exposition, le sexe, l'âge, l'agent en cause, la dose supposée ingérée (DSI), la DSI rapportée au poids corporel, les éventuels autres agents ingérés et leur DSI, les signes cliniques de gravité, les délais de survenue, l'évolution et l'imputabilité ; un commentaire a été le cas échéant ajouté.

Dans deux cas d'exposition, le Colchimax[®] et la Colchicine Opocalcium[®] étaient associés (co-ingestion). Ces deux cas d'exposition ont été répartis dans chacun des 2 groupes pour les calculs qui n'étaient pas impactés par la caractéristique « spécialité du toxique » ; ils ont été supprimés du calcul dans le cas contraire.

A cette étape les cas notifiés au réseau de pharmacovigilance et répondant aux critères de gravité définis dans notre étude ont été inclus dans l'analyse (principalement ceux survenus à la suite d'une exposition volontaire ou de la prise d'une dose suprathérapeutique). Ces cas proviennent du rapport produit par le CRPV de Saint-Etienne pour le comité technique de pharmacovigilance et la commission nationale de pharmacovigilance.

Plusieurs focus ont été réalisés :

- Selon la DSI. Quand elle était connue, cette dernière a permis de séparer les cas avec décès en 2 groupes :
 - décès « attendu » : DSI dépassant 0,8 mg/kg quand le poids était connu, sinon dose supérieure à 40 mg pour une femme (correspondant à 0,8 mg/kg pour un poids de 50 kg, dose dite « constamment mortelle » dans la rubrique 4.9 du Résumé des caractéristiques du produit (RCP)) ou à 50 mg pour un homme (correspondant à un poids d'environ 60 kg) ;
 - décès *a priori* survenu pour des doses inférieures, ce qui a nécessité d'en rechercher l'explication.
- Selon la présence de médicaments potentiellement responsables d'interaction, en particulier d'inhibiteurs de la P-gp : macrolides (sauf spiramycine), pristinamycine, amiodarone, antiprotéases, azolés (itraconazole... sauf fluconazole), statines, inhibiteurs calciques (principalement vérapamil), ciclosporine, inhibiteurs de la pompe à proton (IPP), lopéramide et coumarine (Cf. annexe 2).

2.4. Analyse statistique

La signification statistique des différences observées a été testée à l'aide du test du Chi² (le test exact de Fisher le cas échéant) pour les variables qualitatives, le test t de Student ou le test non paramétrique de Mann et Whitney pour les variables quantitatives ; elle a été retenue pour une valeur de p inférieure à 5 % (p<0,05).

3. Résultats

Entre le 1^{er} janvier 2000 et le 30 juin 2011, 1329 cas d'exposition dans lesquels la colchicine était mentionnée ont été enregistrés dans le système d'information des CAPTV, parmi lesquels 750 étaient symptomatiques.

Soixante quatre (64) cas graves et 39 décès ont été retenus, après exclusion de doublons (2 cas), de cas « étrangers » (survenus à l'étranger (3 cas) ou spécialité de colchicine (dosage inconnu) provenant d'un pays étranger (1 cas)) et de cas pour lesquels une autre cause pouvait expliquer à elle seule le tableau clinique (soit au total 13 cas, annexe 5).

3.1. Répartition géographique des cas

Les cas ont été répartis selon la région de provenance du demandeur de l'appel et selon la présence ou non de signe clinique et leur gravité. Les données sont résumées dans le Tableau 1.

Tableau 1. Répartition des cas d'exposition et des cas symptomatiques par région d'origine du demandeur

Régions	Cas d'exposition		Cas symptomatiques		Cas graves	Décès
	n	Taux pour 1 000 000 hab.	n	%	n	n
Alsace	35	18,7	14	40,0	6	4
Aquitaine	41	12,6	26	63,4	4	3
Auvergne	18	13,0	7	38,9	-	-
Basse-Normandie	20	13,2	13	65,0	-	-
Bourgogne	62	36,7	16	25,8	2	1
Bretagne	64	19,7	43	67,2	2	-
Centre	33	12,7	23	69,7	2	-
Champagne-Ardenne	13	9,4	8	61,5	-	-
Corse	4	13,0	1	25,0	-	-
Franche-Comté	8	6,7	8	100,0	1	-
Haute-Normandie	27	14,5	15	55,6	1	1
Île-de-France	256	21,7	135	52,7	9	3
Languedoc-Roussillon	39	14,8	21	53,8	2	1
Limousin	6	7,9	2	33,3	-	-
Lorraine	41	17,1	24	58,5	2	-
Midi-Pyrénées	50	17,1	27	54,0	2	1
Nord-Pas-de-Calais	167	40,8	107	64,1	5	4
Pays de la Loire	66	18,3	48	72,7	9	7
Picardie	24	12,3	12	50,0	3	2
Poitou-Charentes	20	11,1	15	75,0	2	2
Provence-Alpes-Côte d'Azur	113	22,8	61	54,0	5	4
Rhône-Alpes	123	19,6	67	54,5	4	4
Départements et Territoires d'Outre-Mer	14	7,5	10	71,4	2	1
Etranger	9	-	7	77,8	-	-
Non renseigné	76	-	40	52,6	1	1
Total des cas	1329	20,4	750	56,4	64	39

Un grand nombre de cas a été recensé dans les régions d'Île-de-France, du Nord-Pas-de-Calais, Provence-Alpes-Côte-d'Azur et Rhône-Alpes. L'ajustement sur la population permet de calculer à l'échelle du pays une estimation annuelle de 20,4 cas d'exposition à la colchicine notifiée à un CAPTV par million d'habitants. Ce taux dépasse 20 cas par million d'habitants dans 4 régions : Nord-Pas-de-Calais (40,8), Bourgogne (36,7), Provence-Alpes-Côte-d'Azur (22,8) et Île-de-France (21,7).

3.2. Répartition annuelle des cas

3.2.1 Résultats globaux

Durant ces onze années et demie, 821 818 cas d'exposition à des médicaments ont été recensés dans le système d'information des CAPTV dont le tiers environ (35,2%) était symptomatique et dont 2 312 ont évolué vers le décès. La proportion moyenne de décès tous médicaments confondus est de 0,28% (cf. Tableau 2).

Tableau 2. Répartition annuelle des cas d'exposition, des cas symptomatiques et avec décès tous médicaments confondus.

Cas	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011***	Total
Expositions (n)	66958	65316	73357	70818	69616	68387	64825	70783	76459	80427	74728	40144	821818
Cas symptomatiques (n)	23986	22786	26165	24686	24063	23620	21491	23904	26849	29539	27694	14548	289331
Proportion de cas symptomatiques* (%)	35,8	34,9	35,7	34,9	34,6	34,5	33,2	33,8	35,1	36,7	37,1	36,2	35,2
Décès (n)	144	118	106	132	151	140	160	160	231	386	443	141	2312
Proportion décès** (%)	0,22	0,18	0,14	0,19	0,22	0,20	0,25	0,23	0,30	0,48	0,59	0,35	0,28

* % des cas symptomatiques par rapport à tous médicaments confondus

** % des décès par rapport à tous médicaments confondus

*** recueil durant le seul 1^{er} semestre

Le nombre de cas apparaît plus faible les 2 premières années du fait de la montée en charge progressive du Sicap (annexe 4). Le nombre de décès apparaît plus élevé en 2009 et 2010, en raison d'une recherche active des décès toxiques, notamment auprès des médecins légistes, réalisée par au moins 2 CAPTV et dont les cas ont été enregistrés dans le Sicap.

Parmi les 1329 cas d'exposition à la colchicine, 56% étaient symptomatiques (*versus* 35% pour tous médicaments confondus, $p < 0,001$). La proportion de cas graves et de décès étaient respectivement de 4,8% et 2,9% des cas d'exposition par colchicine, soit pour les décès dix fois la proportion calculée pour les expositions tous médicaments confondus ($p < 0,001$). Le Tableau 3 montre la répartition annuelle de ces expositions.

Tableau 3. Répartition annuelle des cas d'exposition, des cas symptomatiques, graves et avec décès dans lesquels la colchicine est présente et leurs proportions (par rapport aux cas d'exposition à la colchicine).

Cas	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011*	Total
Expositions (n)	80	83	144	76	79	100	116	131	148	147	148	77	1 329
Cas symptomatiques (n)	47	50	60	40	47	52	59	80	82	94	95	44	750
Proportion cas symptomatiques (%)**	58,8	60,2	41,7	52,6	59,5	52,0	50,9	61,1	55,4	63,9	64,2	57,1	56,4
Cas graves (n)	4	2	5	1	2	2	4	5	8	11	13	7	64
Proportion cas graves (%)***	5,0	2,4	3,5	1,3	2,5	2,0	3,4	3,8	5,4	7,5	8,8	9,1	4,8
Décès (n)	2	2	3	1	1	1	2	3	5	7	6	6	39
Proportion décès (%)****	2,5	2,4	2,1	1,3	1,3	1,0	1,7	2,3	3,4	4,8	4,1	7,8	2,9

* recueil durant le seul 1^{er} semestre

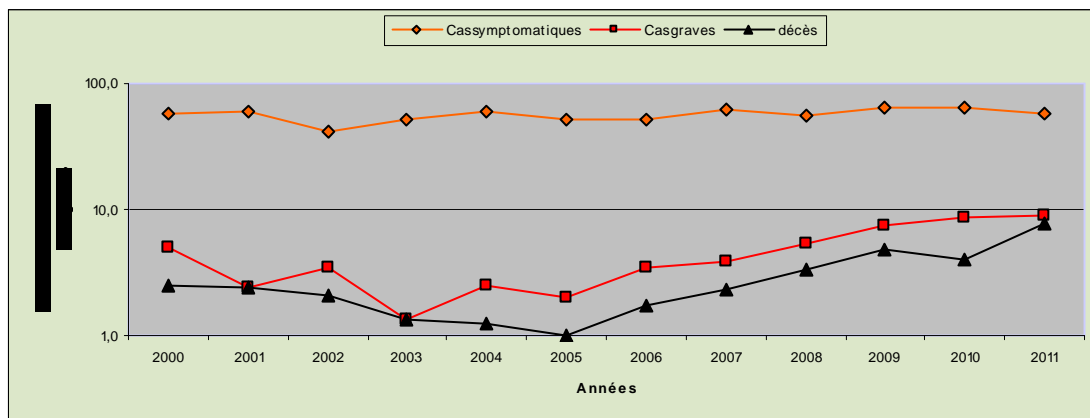
** % des cas symptomatiques par rapport au nombre d'exposition

*** % des cas graves par rapport au nombre d'exposition

**** % des décès par rapport au nombre d'exposition

D'après les données présentées dans le Tableau 3, il ressort une augmentation du nombre de cas d'exposition, du nombre de cas graves et de décès en fonction du temps. De plus, comme le montre la Figure 1, les proportions des cas symptomatiques, des cas graves et des décès, rapportées au nombre de cas d'exposition, augmentent depuis 2005 dans toutes les situations.

Figure 1. Evolution annuelle de la proportion des cas symptomatiques, graves et avec décès par rapport aux expositions à la colchicine*.



* 2011, recueil durant le seul 1^{er} semestre

▪ **Ajustement sur l'activité des CAPTV**

Le nombre de cas d'exposition médicamenteuse rapportés dans les CAPTV n'est pas stable dans le temps, du fait entre autre de la montée en charge progressive du Sicap. Aussi, pour prendre en compte ces fluctuations temporelles, le nombre de cas d'exposition à la colchicine, de cas symptomatiques, graves et de décès ont été rapportés au nombre annuel de cas d'exposition tous médicaments confondus dans le Tableau 4.

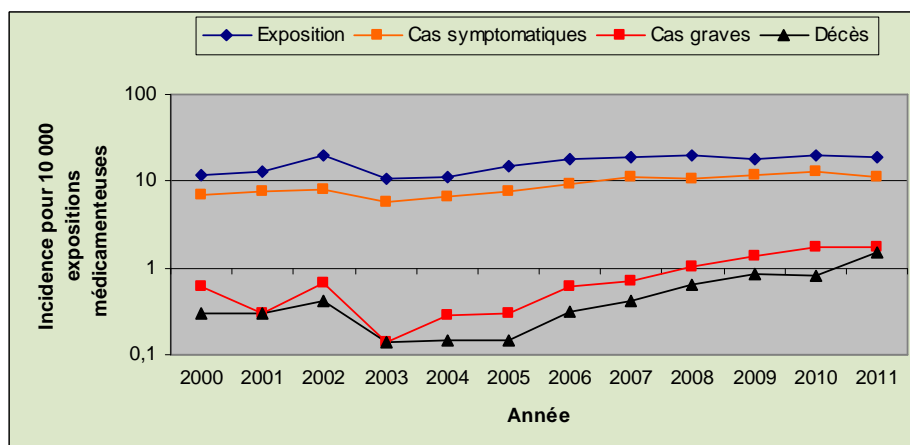
Tableau 4. Evolution annuelle des cas d'exposition, des cas symptomatiques, graves et avec décès dans lesquels la colchicine est présente pour 10 000 cas d'exposition tous médicaments confondus.

Cas	Année	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011*	Total
Exposition		11,9	12,7	19,6	10,7	11,3	14,6	17,9	18,5	19,4	18,3	19,8	19,2	16,2
Cas symptomatiques		7,0	7,7	8,2	5,6	6,8	7,6	9,1	11,3	10,7	11,7	12,7	11,0	9,1
Cas graves		0,6	0,3	0,7	0,1	0,3	0,3	0,6	0,7	1,0	1,4	1,7	1,7	0,8
Décès		0,3	0,3	0,4	0,1	0,1	0,1	0,3	0,4	0,7	0,9	0,8	1,5	0,5

* recueil durant le seul 1^{er} semestre

La Figure 2 montre l'évolution du nombre de cas d'exposition, de cas symptomatiques, de cas graves et de cas de décès à la colchicine, ajustée sur l'activité des CAPTV. Le nombre ajusté de cas d'exposition comme le nombre de cas symptomatiques augmente régulièrement depuis 2004. Le nombre ajusté de cas graves comme de décès semble suivre la même tendance depuis 2006 ; cette augmentation est plus difficile à interpréter dès lors qu'il s'agit de petits effectifs. Ce constat est à mettre en parallèle avec les chiffres de vente.

Figure 2. Evolution annuelle du nombre de cas d'exposition, de cas symptomatiques, graves et avec décès dans lesquels la colchicine est présente pour 10 000 cas d'exposition tous médicaments confondus*.



* 2011, recueil durant le seul 1^{er} semestre

▪ **Ajustement sur l'activité des CAPTV et les ventes de colchicine**

Les volumes de vente varient au cours du temps et pourraient expliquer l'augmentation du nombre de cas ajusté sur l'activité des CAPTV. Aussi, les nombres annuels de cas d'exposition, de cas symptomatiques, de cas graves et de décès à la colchicine ont été ajustés simultanément sur l'activité des CAPTV (nombre annuel de cas tous médicaments confondus) et sur le volume des ventes (million de boîtes). Une analyse des volumes de vente a été conduite pour les 2 spécialités. Elle objective une très importante rupture dans la série des valeurs pour le Colchimax® en 2002 et 2003 et pour la Colchicine Opocalcium® entre 2002 et 2004. Ces ruptures ont été attribuées à des modifications de marketing (vente/rachat de spécialités, suspension de commercialisation de quelques mois en 2002, cf. annexe 3) et pourraient être expliquées par des déclarations de vente incomplètes pour l'une et un retard de déclarations avec rattrapage ultérieur pour l'autre (la série des moyennes lissées sur 3 ans ne présente pas d'accident). Les données de ventes ne sont donc utilisables qu'à partir de l'année 2005. Elles sont indiquées sur la figure 1 en annexe 3 en utilisant un index (base pour les 2 séries : Colchimax®, indice 1 en 2005). Entre 2005 et 2010, l'augmentation des ventes de Colchimax® apparaît plus importante que celles de Colchicine Opocalcium®. Pour l'année 2011, le calcul a été établi sur le seul 1^{er} semestre, et à partir de données d'une source différente (données EGB), ce qui pourrait expliquer la cassure de la courbe.

De ce fait, le double ajustement n'a été réalisé qu'à partir de l'année 2005 (Tableau 5).

Tableau 5. Evolution annuelle du nombre de cas d'exposition, de cas symptomatiques, graves et avec décès rapporté à l'activité des CAPTV (nombre de cas tous médicaments confondus) et sur les ventes (nombre de boîtes vendues)*

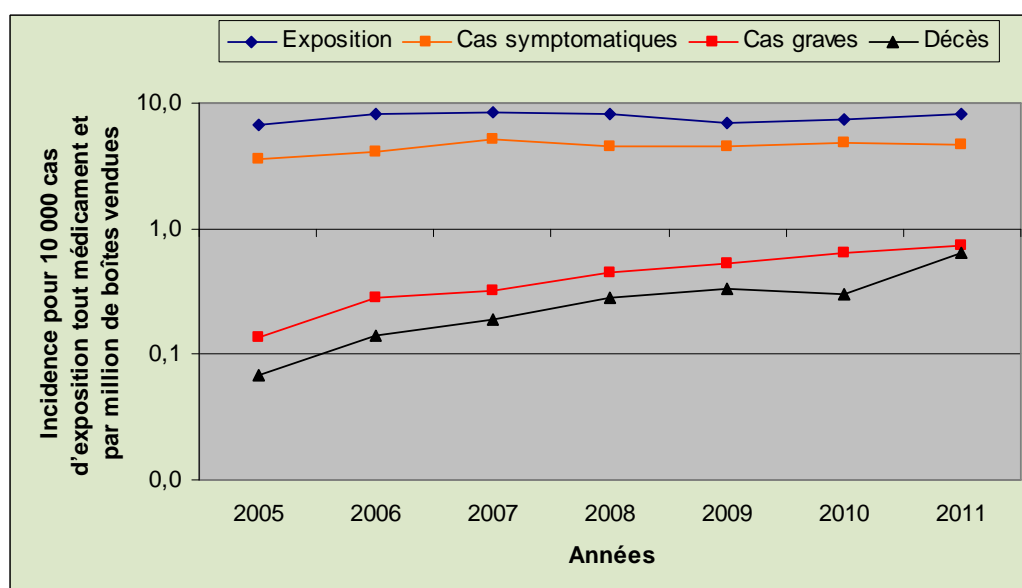
Année	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011**
Cas							
Exposition	6,8	8,1	8,3	8,2	7,0	7,4	8,1
Cas symptomatiques	3,5	4,1	5,1	4,5	4,5	4,8	4,7
Cas graves	0,1	0,3	0,3	0,4	0,5	0,7	0,7
Décès	0,1	0,1	0,2	0,3	0,3	0,3	0,6

* pour 10 000 cas d'exposition tous médicaments confondus et par million de boîtes vendues

** recueil durant le seul 1^{er} semestre

L'évolution du nombre ajusté des différents indicateurs montre une tendance à l'augmentation depuis 2005 (Figure 3), notamment des cas symptomatiques, graves et avec décès.

Figure 3. Evolution annuelle du nombre de cas d'exposition, de cas symptomatiques et de décès dans lesquels la colchicine est présente pour 10 000 cas d'exposition tous médicaments confondus et par million de boîtes vendues*.



* 2011, recueil durant le seul 1^{er} semestre

3.2.2. Répartition des expositions à Colchimax[®], Colchicine Opocalcium[®] et à la colchicine sans spécialité précisée

Le Colchimax[®] était impliqué dans 866 expositions (65,2% ; extrêmes annuels 53,9 - 71,3%, Tableau 6), la Colchicine Opocalcium[®] dans 260 expositions (19,6%) et la colchicine dont le nom commercial exact de la spécialité n'est pas connu dans 203 cas (15,3%).

Tableau 6. Répartition annuelle des expositions dans lesquelles le Colchimax[®], la Colchicine Opocalcium[®] et la colchicine sans spécialité précisée sont présents.

Année	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011*	Total
Colchimax [®]	57	52	85	41	49	68	79	91	102	99	90	53	866
Colchicine Opocalcium [®]	21	23	50	28	26	22	18	10	16	16	21	9	260
Colchicine spécialité non précisée	2	8	9	7	4	10	19	30	30	32	37	15	203
Total cas	80	83	144	76	79	100	116	131	148	147	148	77	1 329

* recueil durant le seul 1^{er} semestre

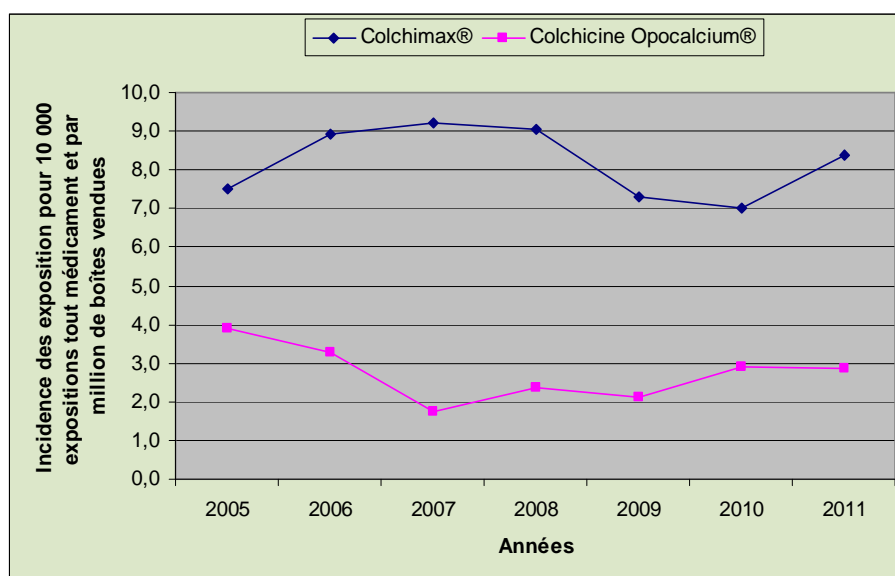
Les volumes de vente du Colchimax[®] et de la Colchicine Opocalcium[®] différaient. Aussi, pour en apprécier l'incidence (Tableau 7), le nombre de cas de chaque spécialité a été ajusté simultanément sur l'activité des CAPTV (nombre annuel de cas d'exposition tous médicaments confondus) et sur le volume des ventes de chaque spécialité (million de boîtes).

Tableau 7. Répartition annuelle du nombre de cas d'exposition au Colchimax[®] et à la Colchicine Opocalcium[®] pour 10 000 cas d'exposition tous médicaments confondus et par million de boîtes vendues de chaque spécialité*.

Année	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011*
Colchimax [®]	7,5	8,9	9,2	9,0	7,3	7,0	8,4
Colchicine Opocalcium [®]	3,9	3,3	1,7	2,4	2,1	2,9	2,9

La Figure 4 montre que, après un double ajustement, l'incidence d'exposition est plus élevée pour le Colchimax[®] que pour la Colchicine Opocalcium[®]. L'incidence des expositions est relativement stable dans le temps pour le Colchimax[®] et en légère diminution pour la Colchicine Opocalcium[®].

Figure 4. Evolution annuelle du nombre de cas d'exposition au Colchimax[®] et à la Colchicine Opocalcium[®] pour 10 000 cas d'exposition tous médicaments confondus et par million de boîtes vendues de chaque spécialité*.



*2011, recueil durant le seul 1^{er} semestre

3.2.3. Répartition des cas d'exposition symptomatique à colchicine, Colchimax® et Colchicine Opocalcium®

La colchicine était présente dans 750 cas d'exposition symptomatique, parmi lesquels 492 cas avec le Colchimax® (soit 66 %) et 144 cas avec la Colchicine Opocalcium® (soit 19 %). Le Tableau 8 montre la répartition annuelle de ces intoxications et la figure 5 montre l'évolution annuelle des intoxications par colchicine. Les courbes ont une allure superposable à celles des expositions (Figure 4).

Tableau 8. Répartition annuelle des cas d'exposition symptomatiques au Colchimax®, à la Colchicine Opocalcium® et à la colchicine sans spécialité précisée.

Année	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011*	Total
Colchimax®	33	32	32	22	30	34	35	56	62	70	55	31	492
Colchicine Opocalcium®	13	14	27	12	14	11	15	6	6	9	11	6	144
Colchicine spécialité non précisée	1	4	1	6	3	7	9	18	14	15	29	7	114
Total cas	47	50	60	40	47	52	59	80	82	94	95	44	750

* recueil durant le seul 1^{er} semestre

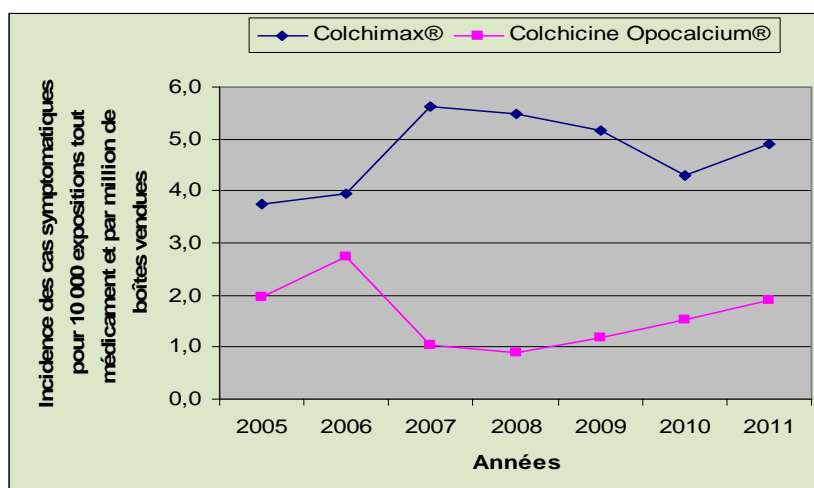
Le nombre annuel de cas d'exposition symptomatique au Colchimax® et à la Colchicine Opocalcium® a lui aussi été rapporté au nombre annuel d'exposition tous médicaments confondus et au nombre de boîtes de chaque spécialité vendues chaque année (Tableau 9). Les nombres ajustés de cas d'exposition symptomatique sont plus élevés pour le Colchimax®.

Tableau 9. Répartition annuelle du nombre de cas d'exposition symptomatique au Colchimax® et à la Colchicine Opocalcium® pour 10 000 cas d'exposition tous médicaments confondus et par million de boîtes vendues de chaque spécialité*.

Année	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011*
Colchimax®	3,7	4,0	5,6	5,5	5,2	4,3	4,9
Colchicine Opocalcium®	2,0	2,7	1,0	0,9	1,2	1,5	1,9

L'évolution du nombre ajusté des cas symptomatiques montre, pour les dernières années, une tendance à la diminution pour le Colchimax® et à l'augmentation pour la Colchicine Opocalcium® (Figure 5).

Figure 5. Evolution annuelle du nombre de cas d'exposition symptomatique au Colchimax® et à la Colchicine Opocalcium® pour 10 000 cas d'exposition tous médicaments confondus et par million de boîtes vendues de chaque spécialité*.



*2011, recueil durant le seul 1^{er} semestre

La proportion de cas symptomatiques est identique pour les 3 groupes, à savoir 56,8 % pour le Colchimax®, 55,4 % pour la Colchicine Opocalcium® et 56,4 % pour le groupe dont la spécialité n'est pas précisée.

3.2.4. Répartition des cas graves par colchicine, Colchimax® et Colchicine Opocalcium®

La présence de colchicine était mentionnée dans 64 intoxications graves soit 4,8% des expositions. Le Colchimax® est présent dans 30 de ces intoxications graves, soit 47 % et la Colchicine Opocalcium® dans 17 intoxications graves soit 26%. Le Tableau 10 montre la répartition annuelle de ces cas graves d'intoxication.

Tableau 10. Répartition annuelle des cas graves où le Colchimax®, la Colchicine Opocalcium® et la colchicine sans spécialité précisée sont présents

Année	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011*	Total
Colchimax®	4	1	1		1	1	1	3	4	4	6	4	30
Colchicine Opocalcium®		1	4	1			1	1	1	4	2	2	17
Colchicine spécialité non précisée					1	1	2	1	3	3	5	1	17
Total cas	4	2	5	1	2	2	4	5	8	11	13	7	64

* recueil durant le seul 1^{er} semestre

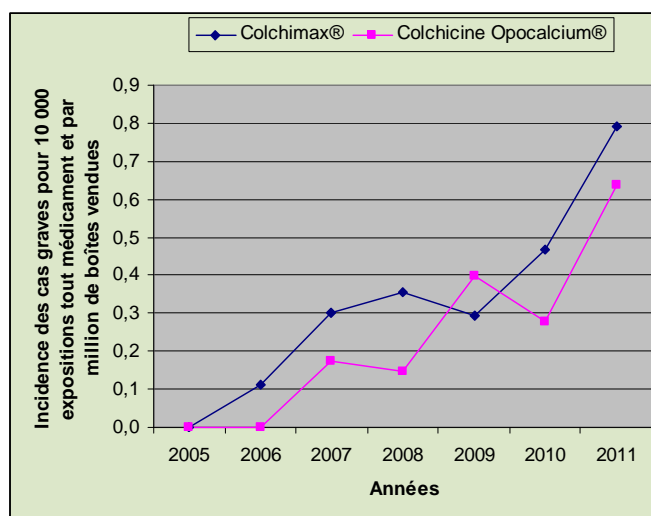
Le nombre annuel de cas graves lors d'exposition au Colchimax® et à la Colchicine Opocalcium® a lui aussi été ajusté simultanément sur l'activité des CAPTV (nombre annuel de cas d'exposition tous médicaments confondus) et sur le volume des ventes de chaque spécialité (million de boîtes) dans le Tableau 11.

Tableau 11. Répartition annuelle du nombre de cas graves au Colchimax® et à la Colchicine Opocalcium® pour 10 000 cas d'exposition tous médicaments confondus et par million de boîtes vendues de chaque spécialité*.

Année	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011*
Colchimax®	0,0	0,1	0,3	0,4	0,3	0,5	0,8
Colchicine Opocalcium®	0,0	0,0	0,2	0,1	0,4	0,3	0,6

Le nombre ajusté de cas graves augmente depuis les années 2005 ou 2006, pour Colchimax® et Colchicine Opocalcium®. La Figure 6 montre des courbes à peu près superposables pour le Colchimax® et la Colchicine Opocalcium®, alors que les expositions (nombre absolu comme ajusté) sont plus fréquentes avec le Colchimax®.

Figure 6. Evolution annuelle du nombre de cas graves avec le Colchimax® et la Colchicine Opocalcium® ajusté pour 10 000 cas d'exposition tous médicaments confondus et par million de boîtes vendues de chaque spécialité*.



*2011, recueil durant le seul 1^{er} semestre

Ainsi, en termes de proportions de cas graves, une différence statistiquement significative ($p=0,005$) est constatée entre les 3 groupes, avec des proportions de cas graves égales à 3,5 % pour le Colchimax®,

6,5 % pour la Colchicine Opocalcium® et 8,4 % lorsque la spécialité n'est pas précisée. Ce sont les cas graves du groupe « spécialité non précisée » qui contribuent le plus à la significativité. Toutefois en retirant ces cas, la différence de proportion de cas graves entre Colchimax® et Colchicine Opocalcium® demeure significative (p=0,03).

La proportion globale de cas graves (6,5% versus 3,5%) montre une sévérité plus élevée avec la Colchicine Opocalcium® et moindre avec le Colchimax® (Tableau 12).

Tableau 12. Dénombrement et proportions des cas symptomatiques, graves et des décès selon la spécialité

Agent	Exposition		Exposition symptomatique		Intoxication grave		Décès	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Colchimax®	866	(100)	492	(56,8)	30	(3,5)	18	(2,1)
Colchicine Opocalcium®	260	(100)	144	(55,4)	17	(6,5)	11	(4,2)
p value	-		0,69		0,03		0,055	

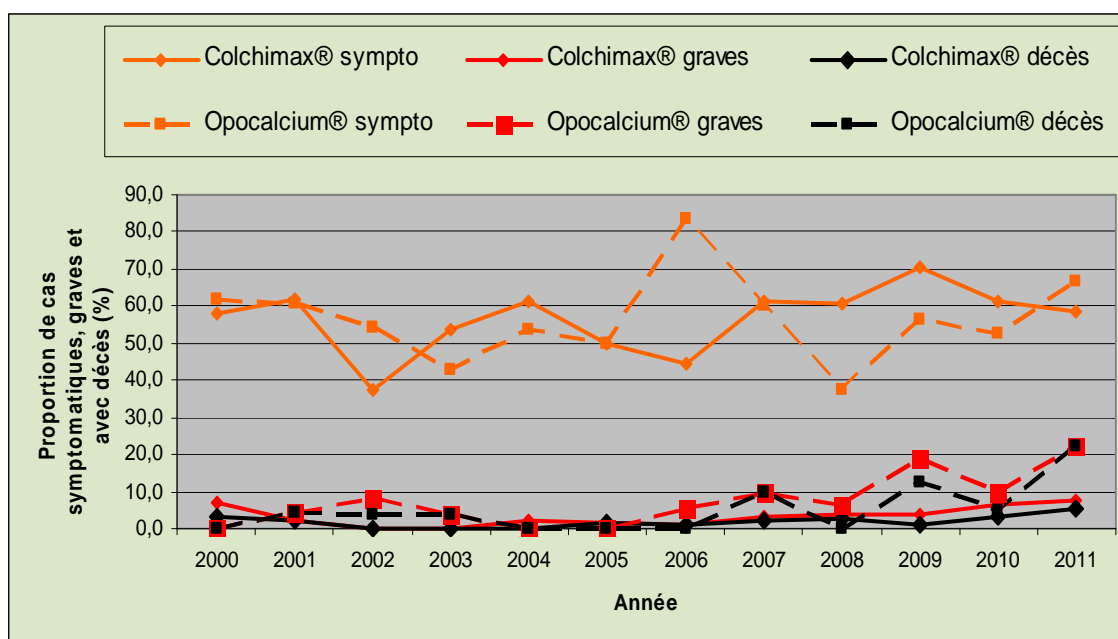
La proportion annuelle de cas symptomatiques, de cas graves et de décès, selon la spécialité, est mise en évidence dans le Tableau 13.

Tableau 13. Proportion annuelle des cas symptomatiques, graves et mortels selon la spécialité*.

Année	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Colchimax® symptomatiques	57,9	61,5	37,6	53,7	61,2	50,0	44,3	61,1	60,8	70,7	61,1	58,5
Colchimax® graves	7,0	1,9	0,0	0,0	2,0	1,5	1,3	3,3	3,9	4,0	6,7	7,5
Colchimax® décès	3,5	1,9	0,0	0,0	0,0	1,5	1,3	2,2	2,9	1,0	3,3	5,7
Opocalcium® symptomatiques	61,9	60,9	54,0	42,9	53,8	50,0	83,3	60,0	37,5	56,3	52,4	66,7
Opocalcium® graves	0,0	4,3	8,0	3,6	0,0	0,0	5,6	10,0	6,3	18,8	9,5	22,2
Opocalcium® décès	0,0	4,3	4,0	3,6	0,0	0,0	0,0	10,0	0,0	12,5	4,8	22,2

L'évolution annuelle de ces proportions selon la spécialité montre une augmentation des proportions de cas graves et de décès pour la Colchicine Opocalcium® (Figure 7).

Figure 7. Evolution annuelle de la proportion des cas symptomatiques, graves et mortels selon la spécialité*.



*2011, recueil durant le seul 1^{er} semestre

3.2.5. Répartition des décès par Colchimax® et Colchicine Opocalcium®

La colchicine était impliquée dans 39 décès (1 à 7 par an) soit 2,1% des cas d'exposition. Le Colchimax® était mentionné dans 18 de ces décès soit 46% et la Colchicine Opocalcium® dans 11 décès soit 28%. La spécialité n'a pas pu être précisée dans 10 cas. Le Tableau 14 montre la répartition annuelle de ces décès. Malgré la présence de très petits effectifs, on peut noter un nombre de décès plus important dans les années récentes (la question d'un rôle éventuel du recueil actif de cas graves dans certains centres peut se poser).

Tableau 14. Répartition annuelle des cas de décès où le Colchimax®, la Colchicine Opocalcium® et la colchicine sans spécialité précisée sont présents

Année	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	208	2009	2010	2011*	Total
Colchimax®	2	1	1			1	1	2	3	1	3	3	18
Colchicine Opocalcium®		1	2	1				1		3	1	2	11
Colchicine spécialité non précisée					1		1		2	3	2	1	10
Total cas	2	2	3	1	1	1	2	3	5	7	6	6	39

* recueil durant le seul 1^{er} semestre

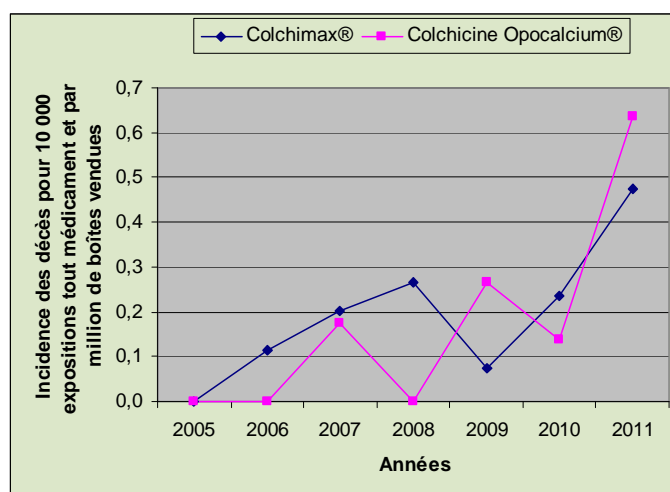
Le nombre annuel de décès dans lesquels le Colchimax® ou la Colchicine Opocalcium® était présent parmi les agents mentionnés a lui aussi été ajusté simultanément sur l'activité des CAPTV (nombre annuel d'exposition tous médicaments confondus) et sur le volume des ventes de chaque spécialité (million de boîtes), cf. Tableau 15.

Tableau 15. Proportion annuelle du nombre de décès au Colchimax® et à la Colchicine Opocalcium® ajusté pour 10 000 cas d'exposition tous médicaments confondus et par million de boîtes vendues de chaque spécialité*.

Année	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011*
Colchimax®	0,0	0,1	0,2	0,3	0,1	0,2	0,5
Colchicine Opocalcium®	0,0	0,0	0,2	0,0	0,3	0,1	0,6

Comme pour les cas graves, le nombre de cas avec décès ajusté augmente depuis 2007, d'une façon à peu près superposable pour le Colchimax® et la Colchicine Opocalcium® (Figure 8).

Figure 8. Evolution annuelle du nombre de décès au Colchimax® et à la Colchicine Opocalcium® ajusté pour 10 000 cas d'exposition tous médicaments confondus et par million de boîtes vendues de chaque spécialité*.



*2011, recueil durant le seul 1^{er} semestre

De fait, la proportion de décès est plus élevée avec la Colchicine Opocalcium® (Figure 7, trait pointillé noir et Tableau 15). Les expositions au Colchimax® évolueraient 2 fois moins souvent vers le décès (différence à la limite de la significativité ($p=0,055$), alors que les effectifs sont peu élevés).

3.3. Répartition en fonction des circonstances d'exposition d'intérêt

Les cas d'exposition à la colchicine, les cas symptomatiques, les cas graves et les décès sont détaillés en fonction des différentes classes de circonstances : expositions volontaires (EV), accidents domestiques (AD), expositions dans un contexte thérapeutique (ET) qui sont nos circonstances d'expositions d'intérêt et autres circonstances. Ils sont ainsi résumés dans le Tableau 16.

Tableau 16. Répartition des cas d'exposition, des cas symptomatiques, graves et avec décès en fonction des circonstances d'exposition.

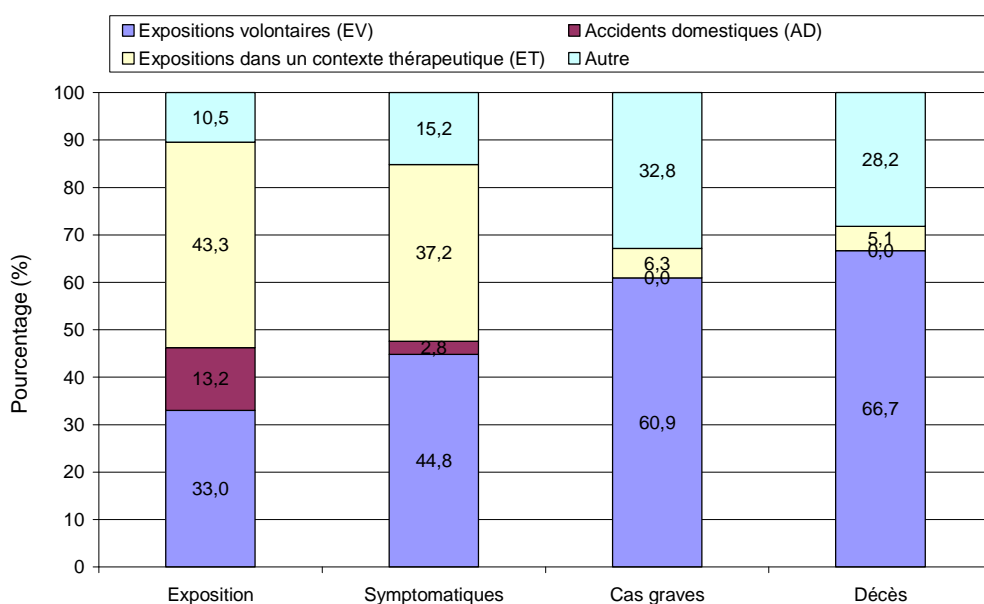
Circonstances	Exposition		Cas Symptomatiques		Cas graves		Décès	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Expositions volontaires (EV)	439	(100)	336	(76,5)	39	(8,9)	26	(5,9)
Accidents domestiques (AD)	176	(100)	21	(11,9)	0	(0)	0	(0)
Expositions dans un contexte thérapeutique (ET)	575	(100)	279	(48,5)	4	(0,7)	2	(0,3)
Autre	139	(100)	114	(82,0)	21	(15,1)	11	(7,9)
Total	1329	(100)	750	(56,4)	64	(4,8)	39	(2,9)

* recueil durant le seul 1^{er} semestre

Pour nos circonstances d'intérêt en termes d'exposition, les expositions dans un contexte thérapeutique (ET) sont les plus fréquentes (43% des expositions), suivies des expositions volontaires (EV) représentant 33% des expositions, puis des accidents domestiques (13%) et enfin les autres circonstances représentent 11% des expositions (Figure 9).

Si le nombre d'expositions dans un contexte de type ET était majoritaire (43% des expositions), c'est à la suite d'une exposition volontaire que les cas symptomatiques (45%), les cas graves (61%) et les décès (67%) étaient les plus fréquents (Figure 9). Les circonstances autres, qui ne faisaient pas, *a priori*, parti de nos circonstances d'intérêt car correspondant pour la plupart à des expositions à dose thérapeutique, ont, du fait de leur forte proportion de cas graves et de décès, été traitées (cf. 3.4.4. Expositions liées à d'autres circonstances).

Figure 9. Répartition des circonstances considérées (en %) pour les cas d'exposition, les cas symptomatiques, les cas graves et les décès.



3.4. Analyse stratifiée par circonstances

Cette analyse envisage particulièrement les cas graves et les décès confirmés (i.e. d'imputabilité non exclue), détaillés pour chacune des circonstances. Le Colchimax[®] était présent dans 46% des intoxications graves et 46 % des décès *versus* respectivement 27% et 28% pour la Colchicine Opocalcium[®].

3.4.1. Exposition volontaire (EV)

3.4.1.1. Cas issus des CAPTV

Les expositions volontaires par colchicine sont au nombre de 439, soit 5,3 cas pour 10 000 expositions médicamenteuses (Tableau 17). Elles sont symptomatiques dans 336 cas, soit 77% des cas d'exposition volontaire. La proportion d'expositions volontaires symptomatiques à la colchicine pour 10 000 expositions symptomatiques tous médicaments confondus est égale à 11,6.

Les intoxications volontaires par la colchicine sont graves dans 39 cas, soit 9% des cas d'exposition volontaire. L'ajustement n'a pas pu être réalisé en raison de l'absence de décompte de cas graves pour l'ensemble des intoxications médicamenteuses. Les intoxications mortelles au nombre de 26 correspondent à 6 % des expositions volontaires à la colchicine.

Tableau 17. Evolution annuelle des expositions volontaires, des expositions volontaires à la colchicine avec symptômes et avec décès : dénombrement et ajustement sur les nombres de cas d'exposition, cas symptomatiques et décès pour tous médicaments confondus (quelles que soient les circonstances).

Année	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011*	Total
Exposition (n)	38	45	43	22	34	27	33	39	50	38	46	24	439
pour 10000 expositions médicamenteuses	5,7	6,9	5,9	3,1	4,9	3,9	5,1	5,5	6,5	4,7	6,2	9,0	5,3
Cas symptomatiques (n)	27	32	33	19	26	20	23	30	40	32	35	19	336
pour 10000 expositions médicamenteuses symptomatiques	11,3	14,0	12,6	7,7	10,8	8,5	10,7	12,6	14,9	10,8	12,6	13,1	11,6
Cas graves (n)	1	2	5	1	1	0	2	5	4	8	6	4	39
Décès (n)	1	2	3	1	0	0	1	3	3	6	3	3	26
pour 100 décès médicamenteux	0,7	1,7	2,8	0,8	0,0	0,0	0,6	1,9	1,3	1,6	0,7	2,1	1,1

* recueil durant le seul 1^{er} semestre

La répartition annuelle des cas d'exposition volontaire et des cas symptomatiques montre un fléchissement en 2003. Les cas graves et les décès sont moindres dans les années 2003 à 2006. Les proportions annuelles de cas graves et de décès sont plus hétérogènes, et les petits effectifs en rendent l'interprétation difficile.

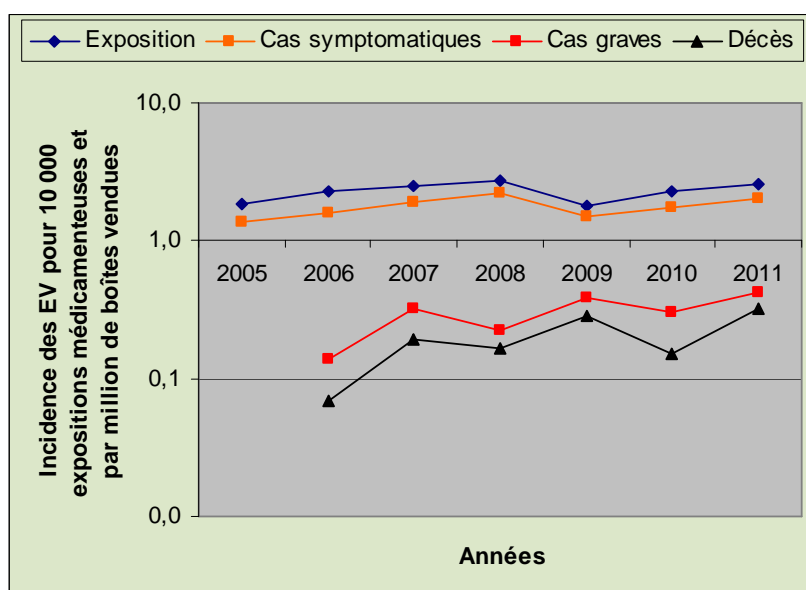
L'évolution annuelle du nombre de cas ajusté sur l'activité des CAPTV et les ventes tend à montrer une augmentation régulière des cas graves et des décès (Tableau 18 et Figure 10).

Tableau 18. Evolution annuelle du nombre de cas d'exposition volontaire, de cas symptomatiques, graves et avec décès rapporté à 10 000 expositions tous médicaments confondus et par million de boîtes vendues.

Année	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011*
Exposition (n)	27	33	39	50	38	46	24
pour 10000 expositions médicamenteuses et million de boîtes	1,9	2,4	2,5	2,8	1,8	2,3	2,3
Cas symptomatiques (n)	20	23	30	40	32	35	19
pour 10000 expositions médicamenteuses et million de boîtes	1,4	1,6	1,9	2,2	1,5	1,8	2,0
Cas graves (n)	0	2	5	4	8	6	4
pour 10000 expositions médicamenteuses et million de boîtes	0,0	0,1	0,3	0,2	0,4	0,3	0,4
Décès (n)	0	1	3	3	6	3	3
pour 10000 expositions médicamenteuses et million de boîtes	0,0	0,1	0,2	0,2	0,3	0,2	0,3

* recueil durant le seul 1^{er} semestre

Figure 10. Evolution annuelle du nombre des cas d'exposition volontaire, des cas symptomatiques, graves et avec décès rapporté à 10 000 expositions tous médicaments confondus et par million de boîtes vendues*.



*2011, recueil durant le seul 1^{er} semestre

Parmi les 39 cas graves, l'évolution connue (n=36) s'est faite vers la guérison dans 8 cas, le décès dans 26 cas et la persistance de séquelles dans 2 cas. L'évolution vers le décès est plus fréquente chez les femmes (74 versus 56 %, Tableau 19), mais la différence n'est pas statistiquement significative (p=0,25).

Tableau 19. Evolution des intoxications volontaires graves en fonction du sexe

Sexe/Evolution	Décès	Séquelles	Guérison	Inconnu	Total grave
Féminin	17	1	4	1	23
Masculin	9	1	4	2	16
Total	26	2	8	3	39

L'âge est connu dans 38 des 39 cas graves. L'âge moyen est de 44 ans (âges extrêmes de 16 et 69 ans). L'âge médian est de 47 ans pour l'ensemble des 38 cas, de 46 ans pour les femmes et de 52 ans pour les hommes. Les médianes d'âge pour les expositions tous médicaments confondus sont respectivement de 29,7 pour les femmes et 35,5 pour les hommes.

La répartition des EV par agent montre une prédominance du Colchimax[®] (61%). La proportion des cas symptomatiques est à peu près comparable pour le Colchimax[®] (77,2%) et pour la Colchicine Opocalcium[®] (73,5%, Tableau 20). Les proportions de cas graves sont respectivement de 5,6 et 14,3%, soit deux fois et demi plus élevées pour la Colchicine Opocalcium[®] (p=0,007). De même, les proportions de décès sont respectivement de 3,4 et 10,2%, soit trois fois plus élevées pour la Colchicine Opocalcium[®] que pour le Colchimax[®] (p=0,009).

Tableau 20. Dénombrement et proportions des cas symptomatiques, graves et des décès selon la spécialité

Agent	Exposition		Exposition symptomatique		Intoxication grave		Décès	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Colchimax [®]	267	(100)	206	(77,2)	15	(5,6)	9	(3,4)
Colchicine Opocalcium [®]	98	(100)	72	(73,5)	14	(14,3)	10	(10,2)
Colchicine autre	74	(100)	58	(78,4)	10	(13,5)	7	(9,5)
Total	439	(100)	336	(76,5)	39	(8,9)	26	(5,9)

3.4.1.2. Cas issus des CRPV

Durant la même période, après exclusion d'un doublon, 4 cas répondant aux critères de gravité définis dans cette étude ont été notifiés au CRPV. Ils sont résumés en annexe 7. Pour l'ensemble de ces cas, la spécialité de colchicine n'est pas précisée. Trois sont décédés.

Au total, ce sont donc 47 cas graves dont 29 décès qui ont été notifiés aux structures chargées de la pharmacovigilance et de la toxicovigilance. Du fait de la qualité de l'information disponible, seuls les cas des CAPTV ont été détaillés.

3.4.1.3. Analyse détaillée des cas des CAPTV

Seuls sont envisagés ici les 39 cas graves et 26 décès, survenus à la suite d'une intoxication aiguë (tentative de suicide) et recensés par les CAPTV. La répartition par spécialité selon l'âge, le sexe, l'association à d'autres agents et la DSI est indiquée dans le Tableau 21.

Tableau 21. Répartition des cas graves et des décès par spécialité et selon l'âge, le sexe, l'association à d'autres agents et la DSI

	Colchimax®		Colchicine Opocalcium®		Non précisé		Total	
	grave [décès]		grave [décès]		grave [décès]		grave [décès]	
Expositions volontaires (n)	14	[8]	12	[9]	13	[9]	39	[26]
Sexe (n)								
Féminin ¹	5	[3]	9	[7]	9	[7]	23	[17]
Masculin	9	[5]	4	[2]	3	[2]	16	[9]
Age								
Moyenne	42,3	[39,8]	47,6	[50,7]	43,7	[47,3]	44,5	[46,2]
Médiane ²	44	[39]	51,0	[52]	46,5	[47]	47,0	[49]
Proportion > 50 ans ³	43%	[38%]	54%	[66%]	33%	[33%]	44%	[46%]
Agents (n)								
Unique ⁴	5	[2]	6	[3]	3	[2]	14	[7]
Association	9	[6]	7	[6]	9	[7]	25	[19]
Quantité (mg)								
Moyenne	34,4	[35]	43,6	[43,8]	82,6	[99,2]	51,8	[60,3]
Médiane ⁵	40	[40]	40	[40]	40	[52,5]	40	[40]
DSI (n)								
< 0,5 (mg/kg)	4	[1]	4	[3]	2	[2]	10	[6]
0,5-0,8 (mg/kg)	6	[4]	3	[2]	3	[1]	12	[7]
> 0,8 (mg/kg) ⁶	-	[-]	4	[3]	3	[3]	7	[6]
Moyenne (mg/kg)	0,48	[0,48]	0,75	[0,78]	1,1	[1,2]	0,75	[0,86]
Médiane ⁷ (mg/kg)	0,49	[0,52]	0,66	[0,58]	0,7	[0,9]	0,57	[0,57]

¹ : entre Colchimax® et colchicine Opocalcium®, p=0,08 (cas graves), p=0,15 (décès)

² : entre Colchimax® et colchicine Opocalcium®, p=0,54 (cas graves), p=0,39 (décès)

³ : entre Colchimax® et colchicine Opocalcium®, p=0,56 (cas graves), p=0,34 (décès)

⁴ : entre Colchimax® et colchicine Opocalcium®, p=0,58 (cas graves), p=1 (décès)

⁵ : entre Colchimax® et colchicine Opocalcium®, p=0,36 (cas graves), p=0,65 (décès)

⁶ : >0,8 mg/kg vs ≤ 0,8 mg/kg, entre Colchimax® et colchicine Opocalcium®, p=0,09 (cas graves), p=0,23 (décès)

⁷ : entre Colchimax® et colchicine Opocalcium®, p=0,57 (cas graves), p=0,35 (décès)

▪ **Analyse clinique selon la dose supposée ingérée (les dossiers sont détaillés en annexe 6)**

- Dans 10 cas la DSI n'était pas connue (4 femmes âgées de 23 à 57 ans, médiane 47,5 ans ; 6 hommes âgés de 23 à 69 ans, médiane identique) :
 - Dans l'un de ces cas, la prise de digoxine (DSI inconnue) a pu participer à la gravité.

Le patient, âgé de 62 ans (cas 22), aux antécédents de dépression, d'HTA, de dyslipidémie (non traité par digoxine) a fait une tentative de suicide avec possiblement de la digoxine, de la codéine et de la colchicine. A l'admission : ACFA à 85 bpm, PA autour de 80 mm Hg, kaliémie 5,2 puis 4,8 mmol/L. Il a reçu 6 flacons de Digidot®. Une coronographie était normale. Le soir même, BAV et arrêt cardiaque récupéré. Le lendemain, 2e arrêt cardiaque, réanimation avec adrénaline et noradrénaline ; il a reçu alors 2 flacons de Digidot®, a été mis sous assistance circulatoire. Récupération d'une PA à 100 mm Hg mais défaillance multiviscérale et décès à h48. La concentration de colchicine était de 48 µg/L.

Cette concentration attestait une prise importante de colchicine. La prise au long cours d'un inhibiteur de la P-gp (venlafaxine) a aussi pu majorer son effet. La participation de la digoxine (concentration de 23 µg/L (N < 1,5 µg/L), nécessité de 8 flacons de Digidot®) est vraisemblable.

- Dans deux cas, l'évolution était inconnue.
 - Le patient a été retrouvé inconscient (GCS 3) avec une lettre annonçant la « prise d'une dose létale » de colchicine. La présence d'un choc, d'un arrêt cardiaque récupéré, d'une atteinte multiviscérale avec IRA et dépression des lignées sanguines, d'un TP/Fv ≤ 20% pouvaient laisser redouter une issue défavorable (cas 9) ;
Le patient a présenté une altération de l'état général, un coma, une acidose lactique (pH 7,27, lactates 4,72 mmol/L), une hépatite cytolitique (ASAT/ALAT 8277-2193 UI/L, TP 22%, facteur V 18%), une insuffisance rénale, une atteinte des lignées sanguines, une encéphalopathie à h24 et une CIVD. La prise en charge a consisté en une intubation/ventilation, une diurèse alcaline, une hémodialyse, une transfusion sanguine de PFC. Des complications graves (embolie pulmonaire) à J11 ont été à déplorer. La concentration sanguine de colchicine était de 3,8 µg/L donc peu élevée, mais le moment du prélèvement était vraisemblablement tardif (cas 47).
- Dans un cas l'évolution s'est faite vers la guérison (cas 24).
La patiente a présenté un coma (GCS 3), et a été intubée à domicile. La recherche de toxique a mis en évidence la présence de benzodiazépines. Le tableau était typique d'une intoxication à dose non massive de colchicine, avec l'apparition dans les 24 heures d'une insuffisance rénale (ayant nécessité 2 séances de dialyse), d'une acidose lactique et d'un diabète insipide (probablement néphrogénique, avec hypernatrémie à 150 mmol/L) et à j4 d'une aplasie médullaire (nécessitant 3 transfusions de plaquettes et l'utilisation de Neupogen® durant 3 jours). A j8, l'aplasie s'est améliorée ; la patiente a été transférée en service de néphrologie où elle a présenté une alopécie, sans signe de polynévrite. Une prise au long cours de fénofibrate était notée. Aucun facteur pronostique de gravité n'était présent.
- Dans les 6 derniers cas, les patients sont décédés, dans un tableau de choc dans 3 cas (participation cardiogénique objectivée dans 1 cas : FEVG 10%), à la suite d'une nécrose digestive dans 1 cas, d'arrêts cardiaques itératifs dans 1 cas et d'une hémorragie intracrânienne dans le dernier cas (patient sous AVK). L'un d'entre eux a par ailleurs présenté une aplasie médullaire. Parmi les facteurs de risques identifiés, l'un prenait 2 inhibiteurs de la P-gp (lopéramide et venlafaxine) et cinq autres avaient une colchicine sanguine élevée. Parmi les facteurs pronostiques de gravité, 2 avaient un TP/Fv ≤ 20% ;
 - Dans 2 cas, aucune description clinique n'était disponible, le décès étant intervenu avant ou au moment de la prise en charge. Des dosages de colchicine ont été réalisés : dosage sanguin (385 µg/L) chez le premier (cas 28) et tissulaires post mortem chez le second (cœur 113,6 ng/g ; foie 91,2 ng/g ; muscle 126,4 ng/g et rein 121,3 ng/g) (cas 25) ;
 - Dans 1 cas le dosage de colchicine n'a pas été réalisé (cas 49) : le patient a présenté un tableau de choc hémodynamique avec une acidose lactique (pH 7,21, lactate 10,2 mmol/L) associé à une insuffisance rénale (créatininémie 461 µmol/L) et une atteinte hépatique sévère (TP 21%, facteur V 7%). Il est décédé d'une ischémie digestive (nécrose extensive, de l'intestin grêle au rectum) ;
 - Dans 3 cas un dosage de colchicine a été réalisé ;
 - La première patiente (cas 19) a été hospitalisée pour des douleurs abdominales diffuses évoluant depuis 24 heures avec conservation de l'état général. Le bilan biologique montrait une cytolyse modérée (ASAT/ALAT 738/196 UI/L) avec cholestase, insuffisance hépatocellulaire (TP 30%, facteur V 13%) et une insuffisance rénale modérée, une acidose métabolique compensée (RA 18 mmol/L) ; il existait une discordance nette entre l'état général et les paramètres biologiques. L'interrogatoire a mis en évidence une prise régulière de colchicine (crampes) et un surdosage la veille de l'hospitalisation. Le tableau clinique s'est complété par des vomissements, une CIVD, un arrêt cardiorespiratoire (ACR) à j2, récupéré, puis décès à j3 lors d'un nouvel ACR. La colchicinémie à h36 était de 6,3 µg/L ;
 - Le deuxième patient (cas 23) a présenté une insuffisance rénale, une aplasie compliquée d'une hémorragie intracérébrale. Il n'y a pas de suspicion de co-ingestion. La concentration plasmatique de colchicine sur un prélèvement déjà tardif était de 18 µg/L ;
 - Le troisième patient, âgé de 52 ans (cas 43), traité par Lopressor®, Colchimax®, Coversyl®, Coaprovel® et Lioréal® est retrouvé à domicile, avec des troubles de conscience (GCS 9), une mydriase, une pression artérielle de 90/60 mm Hg. Il ne présentait pas de troubles digestifs à la prise en charge, mais une hémococoncentration. Aux urgences, le patient présentait un score de Glasgow de 4, une tachycardie à 100 bpm, une PA à 94/74 mm Hg, une mydriase bilatérale, une hypothermie à 33,5°C. Il a été intubé,

ventilé et rempli. La PA a diminué, malgré le remplissage et la mise sous noradrénaline (1 mg/h). En réanimation, le GCS était à 3 sans sédation, il n'y avait aucun trouble digestif à ce moment là. L'évolution a été défavorable, avec apparition d'un choc cardiogénique, d'une bradycardie brutale et sévère et deux ACR nécessitant MCE, adrénaline et Glucagon® au PSE (3 mg/h) qui ont permis une amélioration de l'état hémodynamique. Biologiquement, étaient notées une insuffisance rénale (créatininémie 233 µmol/L) et une acidose métabolique importante (pH 7,13). Au matin, nouvel ACR nécessitant 5 min de MCE, adrénaline et alcalinisation, avec aggravation de l'acidose (pH 6,98, lactates 9 mmol/L). L'échographie cardiaque montrait une fonction du VG altérée (FEV 10%). Une hémofiltration veineuse en continu a été mise en place. Après un nouvel arrêt cardiaque, MCE de 15 min, amines et alcalinisation, reprise d'une activité circulatoire précaire, puis nouvel arrêt cardiaque non récupéré conduisant au décès à j2. Les dosages toxicologiques à partir d'un prélèvement réalisé au moment de la prise en charge ont montré : colchicinémie 45 µg/L (N<3), métoprolol 1,2 mg/L (N<0,6), citalopram 0,5 mg/L (N<0,09 mg/L) et concentration de tiémonium élevée (dosage semi quantitatif). La NFS a montré des globules blancs à 9 G/L le 1er jour, et à 17,7 G/L le second. Le décès avait été imputé à la colchicine et aux bêtabloquants.

● L'analyse a ensuite portée sur les cas graves avec une DSI supérieure à 0,8 mg/kg quand le poids était connu ; à 40 mg chez les femmes quand le poids n'était pas précisé (à partir d'un poids estimé à 50 kg) et à environ 50 mg chez les hommes (à partir d'un poids estimé à 60 kg). Sept cas correspondaient à cette définition (5 femmes âgées de 32 à 64 ans, médiane 50 ans, toutes décédées ; 2 hommes âgés de 57 et 62 ans dont l'un est décédé). Tous ont présenté un choc avec une participation cardiogénique objectivée dans 5 cas ; 6 d'entre eux, ceux qui sont décédés, ont présenté une défaillance multiviscérale. Un dosage était disponible dans 4 cas. Quatre avaient un TP/Fv ≤ 20% et tous sont décédés :

- Dans 2 cas, une association a pu participer au tableau clinique, l'un est décédé, l'autre a guéri.
 - Chez le premier patient était associée une prise de metformine, mais la DSI de 2 mg/kg de colchicine pouvait cependant à elle seule expliquer l'évolution fatale (décès dans un tableau de choc et de défaillance multiviscérale). Cette patiente avait ingéré une DSI de 100 mg de colchicine et 24 g de metformine. Elle a bénéficié d'un lavage gastrique à h6, de charbon activé, d'une hémofiltration, d'un traitement symptomatique. Elle est décédée dans les 36 heures dans un tableau de choc cardiogénique avec échographie cardiaque pathologique et défaillance multiviscérale (hépatite, CIVD), pH 7. L'intervention de la metformine dans la sévérité de l'acidose est à prendre en compte (cas 45) ;
 - Dans le second cas, le patient a guéri. Il s'agissait d'un patient de 57 ans (cas 27), sans antécédent qui a pris de l'alcool à 90°, du Lasilix® et une DSI de 60 mg de Colchicine Houdé®. Il a bénéficié d'un lavage gastrique et du charbon à h3, puis a présenté des troubles de conscience (GCS 3). L'alcoolémie était à 4,2 g/L. Le lendemain le patient était dans un état stable, toujours intubé et ventilé. Une atteinte hépatique est alors apparue (ASAT 7 N, TP 37%, facteur V 25%). Le rôle participatif de l'alcool dans ces atteintes neurologique et hépatique peut être discuté. La PA était à 100 mm Hg sous noradrénaline. L'échographie cardiaque a mis en évidence une fraction d'éjection à 50%. A j7 le patient était toujours intubé, mais s'améliorait sur le plan neurologique. Le bilan hépatique, le TP et le bilan hématologique (leucocytes 23,8 G/L, plaquettes 133 G/L) se sont normalisés. La colchicine de h11 était à 5,6 µg/L, concentration relativement modeste. La DSI a possiblement été surestimée.
- Dans les 5 autres cas les patients sont décédés.
 - Patiente de 32 ans aux antécédents rhumatologiques, ayant ingéré une DSI de 70 mg de Colchicine Houdé®. Elle a reçu du charbon et a bénéficié d'un lavage gastrique à h2. A h4, elle a présenté une discrète acidose, une légère dyspnée, des diarrhées modérées. La colchicine plasmatique était à 40 µg/L. En soirée est apparu un œdème lésionnel nécessitant la mise sous O2. Le TP était à 90%. Le lendemain, la patiente était dyspnéique, hypoxémique, en hypocapnie, avec une légère acidose métabolique (pH 7,30 et lactate 2,6 mmol/L), un oedème pulmonaire et une oligurie. L'échographie cardiaque a montré une fraction d'éjection à 40%. La PA était normale. La colchicine plasmatique de h10 était à 35 µg/L. A h30, la patiente a été intubée et ventilée du fait de l'épuisement respiratoire. A h36, elle a fait 2 arrêts cardiaques récupérés avec adrénaline ; elle était toujours anurique (hémodiafiltration). Puis sont survenus un choc cardiogénique réfractaire malgré l'adrénaline à posologie croissante (PA 20 mm Hg malgré 20 mg/h d'adrénaline) et le décès à h42 (cas 10) ;
 - Patient de 62 ans, aux antécédents de valvulopathie et de pontage aorto-coronarien, qui a fait une tentative de suicide avec 1 plaquette de Lexomil® et 80 mg de colchicine. Il a présenté initialement des troubles digestifs, avec diarrhées et vomissements. A h12 se sont installées une hypotension et une acidose métabolique. Il a fait un arrêt cardiaque récupéré par MCE, adrénaline (2 mg/h) et dobutamine (20 gamma/kg/min). Le TP était à 19%, les lactates ont augmenté. Il était en insuffisance rénale anurique. L'échographie cardiaque a mis en évidence un choc mixte. Il est décédé après quatre arrêts cardiaques à h24 (cas 11) ;
 - Patiente sans antécédent, qui a fait une tentative de suicide. Elle aurait pris, la veille de sa découverte paracétamol, Valium®, Gardénal® en IM, digoxine et 65 mg de colchicine. La patiente a été intubée, ventilée, sans signe de gravité spécifique, avec une fonction rénale normale, sans hyperleucocytose.

L'hémodynamique était stable avec une FC à 120 bpm. La patiente a rapidement présenté un état de choc vasoplégique avec PA systolique à 70 mm Hg, contrôlé par 0,2 µg/kg/min de noradrénaline, remplissage par du bicarbonate puis adrénaline à 0,3 µg/kg/min, ce qui a permis de maintenir la PA artérielle à 90 mm Hg et la diurèse. Sur le plan biologique, le TP était à 45% avec un facteur V et des facteurs vitamine K dépendants diminués. Les plaquettes étaient à 60 G/L. Le lendemain sont survenues une CIVD, une défaillance hépatique (facteur V 12%, TP 16%) et une hypovolémie nécessitant un remplissage important. Le pH était à 7,20 et les lactates à 13 mmol/L. L'évolution s'est faite vers le décès. Des dosages toxicologiques ont mis en évidence une digoxinémie à 6 µg/L, de la morphine à 0,1 mg/L et une colchicinémie à l'entrée à 23,1 µg/L (cas 34) ;

- Patiente de 40 ans aux antécédents de maladie de Behcet traitée par Solupred[®], Colchimax[®] et alprazolam, qui a pris Colchimax[®] (9 boîtes vides), colchicine Opocalcium[®] (9 boîtes vides), Normison[®] et Xanax[®]. A la prise en charge à h4, la patiente était somnolente, la PA à 140/100 mm Hg la FC à 92 bpm et la SaO₂ 92% en air ambiant. Un lavage gastrique a été effectué et du charbon activé administré. Un prélèvement pour dosage de colchicine était fait à h6. Le lendemain, les leucocytes étaient à 15,6 G/L, le TP à 100%. Elle a présenté des diarrhées importantes, une somnolence, une PAS à 90 mm Hg, une bradypnée, un myosis et une tachycardie, puis a été intubée. Un test à l'Anexate[®] était positif, le Narcan[®] n'a pas été essayé (opiacés détectés dans les urines). A h40 est survenue une défaillance multiviscérale avec anurie, acidose métabolique, CIVD, choc cardiogénique et épanchements pleuraux. Elle a reçu des corticoïdes pour suspicion d'insuffisance surrénalienne aiguë ; la vasoplégie a été traitée par noradrénaline (1 mg/heure) et remplissage. La patiente était marbrée. L'échographie a mis en évidence un profil hyperkinétique, avec des résistances vasculaires basses. Elle était en insuffisance rénale oligurique avec des lactates élevés. A h72 elle a présenté une défaillance multiviscérale avec défaillance cardiaque (noradrénaline à 40 mg/h, dobutamine à 20 gamma/min et adrénaline à 20 mg/h), TP et facteur V à 9%, CIVD, une anémie à 60 g/L, des épanchements pleuraux. Elle est décédée à j5. La colchicinémie de h6 était à 92 µg/L, celle de h48 à 9,9 µg/L (cas 35) ;
 - Patiente de 57 ans, aux antécédents dépressifs et de maladie de Still traitée par colchicine qui a fait une tentative de suicide avec 60 mg de colchicine, 750 mg de Stablon[®] et du Cortancyl[®]. A l'admission, à h14, elle présentait des douleurs abdominales, une tachycardie à 140 bpm, une PAS à 110 mm Hg. Elle avait eu des troubles digestifs à domicile. A j2, elle a présenté un état de choc réfractaire au remplissage avec une tension imprenable, une dégradation respiratoire (cyanose, hypoxie, SaO₂ 89% sous O₂), et un état de choc mixte (hypovolémique et cardiogénique). L'échographie cardiaque a montré une FEVG < 30 % et une hypovolémie. La patiente a été intubée et ventilée, traitée par Dobutrex[®] et adrénaline. Le TP était à 61%, les ASAT à 79 UI/L, la CRP à 42 mg/L. Une amélioration transitoire de l'hémodynamique était notée permettant une mutation en soins intensifs cardiologiques pour ECMO. La créatininémie était à 180 µmol/L, le TP à 10%, le facteur V < à 10%, le pH à 7,15 puis à 7, les lactates à 17 mmol/L. Le cœur était akinétique, avec dégradation des débits sous ECMO. Elle a reçu 4 CGR et 4 PFC. L'évolution s'est faite vers une défaillance multi-viscérale sévère et décès à j3 (cas 48).
- L'analyse a ensuite porté sur les cas ayant une DSI entre 0,5 et 0,8 mg/kg inclus ou une dose comprise entre 25 et 40 mg chez la femme et de 35 et 50 mg chez l'homme. Treize (13) cas répondaient à cette définition (9 femmes âgées de 17 à 62 ans, médiane 40 ans, 4 sont décédées ; 4 hommes âgés de 18 pour 2 d'entre eux et 19 ans et 58 ans pour les 2 autres ; 2 sont décédés).
 - Une association de plusieurs toxiques a pu participer à la gravité dans 1 cas, décédé.
 Cette patiente de 30 ans (cas 3), sans antécédent, qui a ingéré 40 g de paracétamol, 1,8 g de dextropropoxyphène (DXP), du lopéramide, du Mobic[®] (méloxicam) et 40 mg de Colchimax[®] (0,58 mg/kg). Elle a présenté des vomissements et a été hospitalisée. Elle a bénéficié d'un lavage gastrique et d'un protocole N-acétylcystéine. En réanimation, elle était consciente, sans troubles digestifs. L'hémodynamique était stable. Une hyperleucocytose à 20 G/L a été notée de même qu'un ionogramme normal et un bilan hépatique légèrement perturbé (TP 60%, ASAT/ALAT 79/33 UI/L). La paracétamolémie de h10 est à 126 mg/L, traduisant une concentration toxique et une vraisemblable dose toxique de DXP. L'évolution est ensuite catastrophique avec syndrome de défaillance multiviscérale à h24 associant un choc mixte (cardiogénique et vasoplégique), résistant aux amines pressives, une insuffisance rénale anurique nécessitant une hémodialyse, une acidose métabolique, des troubles de conscience, un OAP et une CIVD (TP 18%, facteur V 8% et fibrinogène 0,5 g/L) nécessitant l'administration de plasma frais congelé et de fibrinogène. L'hyperleucocytose persiste (33 G/L). Le décès à j2 est attribué à la colchicine (cytolyse hépatique peu importante, NAC précoce). La patiente était traitée au long cours par un inhibiteur modéré de la P-gp (lopéramide).
 - Dans un cas, l'évolution était inconnue.
 Cette patiente de 25 ans avait absorbé 40 mg de colchicine (0,72 mg/kg). A j2, elle avait une hyperleucocytose à 26 G/L, une acidose lactique, sans hypokaliémie. A j3, la patiente était stable, les troubles digestifs étaient en diminution, les leucocytes à 12 G/L, le reste de la NFS étant normal. L'acidose lactique était associée à une hypokaliémie. Le TP était à 50%. L'échographie cardiaque a montré une hypokinésie globale (cas 8).
 - Une guérison est intervenue dans 4 cas (2 femmes de 40 et 54 ans, 2 hommes de 19 et 58 ans).
 Les 4 ont présenté une dépression des lignées sanguines. L'un prenait un inhibiteur de la P-gp au long cours. Un autre (0,63 mg/kg) a présenté une alopécie et un SIADH. 3 ont guéri à la suite de

l'absorption d'une dose supposée de 0,5 ; 0,63 et 0,7 mg/kg. Les leucocytes dépassaient 20 G/L dans 1 cas.

- Ce patient de 40 ans avait ingéré 40 mg de colchicine (0,52 mg/kg) associée à une dizaine de comprimés de Sactal 200[®]. Admis en réanimation, il présentait des diarrhées profuses, une bradycardie à 40 bpm, une hypotension modérée à 90 mm Hg et était déshydraté. Une amélioration a été obtenue avec remplissage et isoprénaline. Dès j2 ont été constatés une diminution modérée des lignées, un TP à 60%, une dégradation hémodynamique, une dyspnée, une hypotension, un œdème pulmonaire lié à une défaillance cardiaque, une surcharge hydro électrolytique et une oligurie. A j5 les plaquettes se sont stabilisées à 45 G/L et les polynucléaires neutrophiles à 2,6 G/L (cas 20) ;
- Une patiente de 40 ans, aux antécédents de rhumatisme articulaire aigu dans l'enfance (sans séquelle), de crise convulsive, d'éthylisme chronique (30-40 g d'alcool/j) et de syndrome anxio-dépressif est hospitalisée à h12 après l'absorption volontaire de 40 comprimés de Colchimax[®], avec des signes digestifs (douleurs abdominales, diarrhées, et vomissements). L'examen clinique et le bilan biologique étaient sans particularité. Elle a été surveillée et réhydratée. La colchicinémie était à 3,43 µg/L. A h36, apparition de troubles de la conscience et transfert en réanimation. L'évolution s'est faite vers une insuffisance hépatocellulaire (TP 45% à h48), un syndrome biologique infectieux (CRP 78 mg/L), une surinfection respiratoire (staphylocoque doré à la bronchoscopie de j6 ; aérosols de Fungizone[®] et Colimycine[®]), des troubles hématologiques (neutropénie à 3 G/L [administration de 3 Neupogen[®]], hyperleucocytose maximale à 25 G/L à j5, thrombopénie à 40 G/L à J4 avec saignements aux points de ponction) conduisant à la transfusion de 2 concentrés plaquettaires. La patiente est sortie de réanimation à j7. A j9, apparition brutale d'une hyponatrémie à 114 mmol/L, résolutive sous restriction hydrique et apports sodés. Un SIADH est évoqué devant l'absence de déshydratation et l'absence d'insuffisance rénale, surrénalienne, thyroïdienne et cardiaque, la natriurie à 33 mmol/L (>20 mmol/L) inappropriée au contexte de l'hyponatrémie, l'hypo-osmolalité plasmatique à 252 mmol/kg d'eau. Le dosage de l'ADH n'a pas pu être réalisé. A j12 a débuté une alopecie (cas 36) ;
- Intoxication polymédicamenteuse associant à une dose de 60 mg de Colchimax[®] (3 boîtes vides, 0,75 mg/kg), du Dépamide[®], Séroplex[®], Xanax[®], Mogadon[®] et de l'éthanol, chez une patiente de 54 ans (cas 52). A la prise en charge, elle avait des troubles de conscience et a été intubée et ventilée. L'ECG était normal. Elle a présenté une leucocytose à 3,3 G/L, une acidose lactique (pH non connu, lactates 5 mmol/L). L'analyse toxicologique a montré : acide valproïque 97 mg/L, éthanolémie 1,9 g/L, colchicinémie 16,3 µg/L. A j2, la patiente a fait une pneumopathie d'inhalation. Elle a été extubée à j3 et a quitté l'hôpital à j8 ;
- Patient de 19 ans (cas 21) ayant fait une IMV avec 30 mg de Colchimax[®] (0,5 mg/kg), 7 cp de Cardensiel[®], associé à quelques comprimés de Ténormine[®], Modopar[®], Vastarel[®], Elisor[®], Amarel[®] et Préviscan[®]. Pratiquement asymptomatique à h5 (en dehors de quelques diarrhées pendant 48 heures), il a bénéficié d'un lavage gastrique et de l'administration de charbon. Le patient était agité. Le TP a été maintenu entre 60-75 % sous vitamine K. L'agitation a été traitée par sédatifs. La CPK était supérieure à 5000 UI/L. La PAS entre 70 et 80 a été améliorée par remplissage puis l'hémodynamique est restée stable malgré 2 épisodes de bradycardie à 45 bpm ne réagissant pas à l'atropine. Une baisse des plaquettes a été notée à j4 (20 G/L versus 265 à j1). La colchicinémie était à 33,5 µg/L.
- Une patiente a présenté des séquelles (atteinte des noyaux gris centraux), après l'absorption de 0,6 mg/kg de colchicine. Aucun facteur de risque (insuffisance rénale, prise au long cours d'un inhibiteur de la P-gp) n'a été noté :
Cette patiente de 17 ans (cas 46), aux antécédents de malposition cardiaque des gros vaisseaux, a ingéré 26 mg de colchicine. Elle avait une hyperleucocytose et un TP à 36%. Elle a été transférée en réanimation en incompetence myocardique, avec un choc septique à point de départ digestif et une aplasie. Elle a présenté ensuite un arrêt circulatoire à j3 sur choc hémorragique et incompetence myocardique, une pneumopathie, une péritonite sur fuite de la gastrostomie, une aplasie médullaire et une alopecie. L'IRM a objectivé les séquelles neurologiques.
- Six patients sont décédés (2 hommes de 18 ans, 4 femmes de 39, 43, 48 et 62 ans). Les DSI étaient de 20 mg (1 cas), 40 mg (4 cas) ; elle n'était pas précisée sous forme massique dans 1 cas. Tous ont présenté un choc dont la composante cardiogénique a été objectivée dans 2 cas. Le dosage sanguin était disponible dans 2 cas (12 et 21 µg/L). Le décès est survenu dans un tableau de défaillance multiviscérale dans 4 cas et à la suite d'arrêts cardiaques répétés dans 1 cas. Les leucocytes dépassaient 20 G/L dans 4 cas ; le TP/Fv était ≤ 20% dans 3 cas. Aucun cas ne présentait un facteur de risque comme une insuffisance rénale ou la prise au long cours d'un inhibiteur de la P-gp :
 - Patiente de 18 ans (cas 7) aux antécédents de mucoviscidose (traitement non précisé) qui a ingéré 40 mg de Colchimax[®]. Elle a présenté des douleurs abdominales, un choc cardiogénique, une dyspnée, une anurie, un coma (GCS 6) et une acidose métabolique (pH 7,22). La kaliémie était à 5,3 mmol/L, la créatinine à 164 µmol/L, les leucocytes à 47 G/L. Le bilan hépatique était perturbé (ASAT/ALAT 865/280 UI/L, TP à 10%) ;
 - Femme de 48 ans (cas 29), éthylique et dépressive, qui a ingéré 20 mg de Colchimax[®] (0,5 mg/kg), associé à un antidépresseur tricyclique (Laroxyl[®]) et à de l'alcool. Elle est retrouvée avec des troubles de conscience, avait vomi et la PA était imprenable. Elle est intubée et ventilée. Elle a présenté ensuite une

défaillance multiviscérale, avec une atteinte myocardique (échographie cardiaque très perturbée, VG akinétique et VD très hypokinétique). La PA était difficilement remontée à 80 mm Hg sous dobutamine (10 γ). Biologiquement : TP à 14%, leucocytes à 20 G/L, troponine T à 0,298. A j4, la patiente en insuffisance rénale anurique, avec une acidose métabolique (pH 7,11, lactates 9 mmol/L), était traitée par hémodialyse. Elle décède à j5 en défaillance multiviscérale avec CIVD, défaillance cardiaque, acidose lactique, insuffisance rénale aiguë ;

- Ingestion volontaire de 40 mg de colchicine Opocalcium[®] (0,66 mg/kg) par une patiente de 62 ans (cas 38), associée à du paracétamol, du Médrol[®] et du Permixon[®]. A l'admission, elle était somnolente, la PA était à 120/80 mm Hg et la FC à 68 bpm. Des troubles digestifs ont été notés. L'échographie cardiaque était normale. Le bilan biologique a mis en évidence une paracétamolémie à 150 mg/L (traitement par NAC). On assiste ensuite à une dégradation clinique rapide, avec instabilité hémodynamique, rhabdomyolyse, pancréatite, acidose lactique, anurie, défaillance multiviscérale. Le TP était à 18% et le facteur V à 15%. Elle décède à j4 dans un tableau de choc cardiogénique réfractaire ;
- Patient de 18 ans (cas 39), ingérant 40 mg de colchicine (0,56 mg/kg), associée à Hexaquine[®] 4 comprimés, Lamaline[®] (paracétamolémie nulle à H12), Stresam[®] et Tétrazépam[®]. Il a vomi 2 heures après la prise, était conscient, avec des vomissements persistants. A j4, aggravation avec survenue d'une insuffisance hépatocellulaire (TP 29%, facteur V 20%, facteur II 62%), choc cardiovasculaire, stabilisé par noradrénaline (0,2 μ g/kg/min) et expansion volémique (1000 mL). Il est intubé, ventilé du fait d'une défaillance respiratoire avec poumon blanc. La fraction d'éjection du VG était à 35-40%. Les leucocytoses initialement à 28 G/L ont diminué pour atteindre 5 G/L. Il était oligoanurique avec une créatinine à 140 μ mol/L (urée 6,9 mmol/L). Les lactates étaient à 4,8 mmol/L. Le laboratoire Serb a été contacté pour une éventuelle immunothérapie par Colchifab[®]. Le screening toxicologique a mis en évidence dans le plasma : quinine 1 mg/L à h11 (concentration thérapeutique basse), paracétamol 5 mg/L à h11, colchicine 12 μ g/L à h11 et 10 μ g/L à h40 (demi vie 112 heures). Le patient est décédé à j10 ;
- Femme de 43 ans (cas 51), retrouvée 10h après avoir quitté son domicile. Elle avoue la prise de 40 mg de Colchicine Opocalcium[®] (soit 0,5 mg/kg), associée à Klipal[®], Atarax[®], et Tétrazépam. Elle est admise en réanimation, a présenté vomissements et diarrhées, a reçu du charbon, a été réhydratée et mise sous antibiothérapie préventive. Un prélèvement est réalisé pour pratiquer un dosage de colchicine. L'hémodynamique était stable, la diarrhée de faible intensité. Le lendemain, la patiente était toujours hémodynamiquement stable, le bilan biologique a mis en évidence des leucocytes à 32 G/L et une CRP à 40 mg/L. Dans la nuit est survenue une décompensation nécessitant intubation, ventilation et dialyse. Elle était en acidose lactique (lactates à 5,9 mmol/L). Elle a fait un ACR récupéré, puis est décédée à j3 suite à un deuxième ACR. Le dosage de la colchicine était à 21 μ g/L ;
- Patiente de 39 ans (cas 12), ayant ingéré 20 comprimés de Colchimax[®] et 20 de Colchicine Opocalcium[®], associé à 140 mg de Stilnox[®]. Elle a présenté une CIVD, un choc cardiocirculatoire, un OAP, une insuffisance rénale et un SDRA, avant la survenue du décès.

● L'analyse a enfin porté sur les cas dont la DSI n'atteignait pas 0,5 mg/kg quand le poids était connu ou n'atteignait pas 25 mg chez la femme et 35 mg chez l'homme. Neuf cas répondaient à cette définition (5 femmes âgées de 16 à 65 ans, médiane 46 ans, dont 4 sont décédées ; 4 hommes âgés de 40 à 81 ans, médiane 54 ans, dont 2 sont décédés).

- Une association de plusieurs toxiques ingérés a pu participer à la gravité dans 2 cas, tous les 2 décédés :
 - Dans le premier cas, le décès par choc réfractaire d'origine cardiogénique (hypokinésie du ventricule gauche) pouvait être relié à la prise conjointe de méprobamate pour la phase précoce et de colchicine pour la phase tardive.
Cette patiente de 46 ans (cas 30), traitée par Dépamide[®] et Solian[®], avec notamment des antécédents psychiatriques et de TS (Mépronizine[®] et colchicine) a fait une nouvelle TS avec une DSI de 10 mg de colchicine (0,18 mg/kg), 150 mg de Valium[®] et 8 grammes de, méprobamate. Elle est prise en charge à h5 avec des troubles de conscience (GCS à 11), une hypotension (PA 92/60 mm Hg) et une fréquence cardiaque normale (FC 70 bpm). Elle est intubée et mutée en réanimation. L'hémodynamique est stable, le bilan biologique est normal. Elle n'a pas de troubles digestifs. La méprobamatémie est à 94 mg/L. La patiente est extubée à j1, mais persiste une PA à 60 mm Hg, améliorée par adrénaline. La patiente s'aggrave à j2 avec un choc cardiogénique (PA 60 mm Hg, sous noradrénaline). Les diarrhées apparues à h36 sont profuses. Elle est réintubée, ventilée. L'échocardiographie objective une hypokinésie globale du VG. Elle présente une acidose métabolique mixte (pH 7,03, lactates 6,8 mmol/L), une CIVD nécessitant des PFC. Le TP est à 16% (41% la veille), les ASAT/ALAT à 255/75 UI/L, la créatinine à 96 μ mol/L, et une formule sanguine perturbée (GB 17 G/L la veille puis 6,6 G/L à j2, neutrophile 62%, plaquettes 200 puis 142 G/L, et Hb 16,0 g/L). Un état de choc réfractaire (noradrénaline et dopamine) empêchant la mutation pour ECMO évoluera vers le décès de la patiente à j2. La colchicinémie probablement prélevée le deuxième jour, est à 9,9 μ g/L. Ce taux est difficile à interpréter, des conglomerats de méprobamate ainsi que la phase de coma initiale, attribuable au méprobamate, ont pu ralentir l'absorption de la colchicine. L'évolution en deux temps, ainsi que le dosage plaide en faveur de la responsabilité de la colchicine dans le décès. Cependant la phase initiale attribuable au carbamate a probablement fragilisé la fonction cardiaque ;

- Dans le second cas, 2 inhibiteurs de la P-gp avaient été pris au long cours (lopéramide et dompéridone), alors que le geste suicidaire associait à la colchicine (DSI 0,3 mg/kg) la prise d'une demi douzaine de psychotropes à faibles doses :
 Cette patiente de 52 ans (cas 32) aux antécédents d'hépatite médicamenteuse aux sels d'or, éthylisme chronique, syndrome dépressif, algodystrophie du poignet droit, polyarthrite rhumatoïde, traitée par Actiskénan[®], colchicine, Efferalgan[®], a fait une tentative d'autolyse médicamenteuse 48 heures plus tôt, avec des DSI de 30 mg (6 comprimés) d'Actiskenan[®], 3 grammes d'Efferalgan[®], Spasfon[®] (dose non déterminée), 10 mg de Noctamide[®], 900 mg de Miansérine[®], 50 mg de Laroxyl[®], 20 mg de dompéridone, 4 mg de lopéramide et 20 mg de Colchicine Opocalcium[®] soit 0,28 mg/kg. Elle refuse l'hospitalisation pendant les 48 premières heures, mais devant la dégradation de l'état respiratoire, le SAMU est sollicité. A la prise en charge la patiente se plaint de douleurs abdominales, elle est polypnéique (SpO2 88 % sous masque à haute concentration), tachycarde (FC 150/min) et hypotendue (PA à 90/70 mm Hg). La conscience est bien conservée (GCS 15). Elle est sédaturée, intubée et ventilée, mise sous scope. Elle ne présentera pas de troubles de conduction, mais un état de choc justifiant une expansion volémique, la mise sous dobutamine puis noradrénaline. Elle est admise en réanimation en choc et insuffisance respiratoire aiguë, sédaturée, curarisée, sous dobutamine et noradrénaline. Elle a une hyperthermie (40°C), une tachycarde (FR 142/min), la PA est à 99/61 mm Hg, la saturation à 90 % sous FiO2, un choc avec marbrures des membres inférieurs, bruits du cœur réguliers, assourdis. Le murmure vésiculaire est symétrique sans foyer. Hépatomégalie ferme à 3 travers de doigt. Pas de manifestation hémorragique ou cutanéomuqueuse. L'évolution se fera vers le décès.
- Une guérison est intervenue dans 2 cas dont l'un après une défaillance myocardique.
 - Un patient de 52 ans (cas 37), éthylique, a ingéré une DSI de 20 mg de Colchimax[®], soit 0,3 mg/kg, associé à de l'alcool. Aux urgences, il a vomi, a présenté une hyperthermie à 39°C sans leucopénie et a reçu du charbon activé. A j1, il a présenté des diarrhées profuses et une pneumopathie. Les polynucléaires neutrophiles étaient à 15 G/L, les plaquettes à 20 G/L, le TP à 49% et les enzymes hépatiques à 4 fois la normale. La créatinine et l'ECG étaient normaux et le patient toujours hyperthermique (38,6°C). Les D dimères étaient à 124. A j3, le patient allait bien et n'avait plus de diarrhées. La CRP était à 250, le TP à 95%, les leucocytes à 8 G/L, la natrémie à 138 mmol/L et le bilan hépatique s'était normalisé. Le patient a été mis sous Noroxine[®] et Flagyl[®]. Il est muté en pneumologie à j5 et regagnera son domicile à j10. Deux colchicinémies réalisées montrent des taux à 7,2 µg/L puis 10,8 µg/L ;
 - Une patiente de 39 ans (cas 40), traitée par colchicine Opocalcium[®] pour une maladie de Behcet a ingéré une DSI de 30 mg, soit 0,3 mg/kg. 36 heures après, elle a présenté une diarrhée, une IRA, une hypotension artérielle répondant difficilement au remplissage, une hyperleucocytose. A j2, elle a présenté un épisode cardiogénique avec une FE du VG à 32% puis à 8% dans la soirée, stabilisé par noradrénaline puis dobutamine. Les lactates étaient à 5,5 mmol/L, la réserve alcaline à 19 mmol/L et le TP à 47%. A j3, une demande d'ATU pour Colchifab[®] n'a pas été satisfaite. La thrombopénie a duré 4 jours et la patiente est sortie de réanimation à j5.
- Un patient a présenté des séquelles d'amputation digitale après la prise de 0,33 mg/kg de colchicine et la prise au long cours de 2 inhibiteurs de la P-gp (télithromycine et lopéramide) :
 Ce patient de 40 ans (cas 17), aux antécédents psychiatriques, a ingéré une DSI de 20 mg de Colchimax[®]. Il est admis à l'hôpital en médecine (GB 1,4 G/L). Au 3^e jour étaient présents des diarrhées profuses, une déshydratation, une anurie et un choc. Le TP était à 43% et les leucocytes à 11 G/L. Le malade a été rempli puis dialysé. A j4, il a présenté un choc cardiogénique traité par Dobutrex[®] et adrénaline, une CIVD nécessitant une transfusion de plaquettes. A j10, on observait une diminution des leucocytes et une aplasie médullaire. A j11, une épidermolyse avec décollement cutané au niveau du dos a été traitée par vancomycine, Tazocilline[®], Triflucan[®] et Zovirax[®]. A j12, la NFS a mis en évidence une thrombopénie à 5 G/L, des leucocytes à 0,5 G/L (polynucléaires neutrophiles 0,2 G/L). A j16, le patient était conscient et a présenté une neuropathie majeure des 4 membres (tétraparésie), une CIVD avec séquelle ischémique des pieds aboutissant à une amputation partielle à j19 et une alopécie. A j19, la tétraparésie a régressé et un sevrage du respirateur a été possible, mais la fraction d'éjection restait effondrée avec hypokinésie diffuse. A j20, l'échographie montrait une cardiopathie dilatée avec fraction éjection < 30%. Une polyurie de reprise de fonction rénale est survenue, qui n'était pas un diabète insipide à la colchicine (natrémie normale malgré la polyurie de 10L/jour et la restriction hydrosodée relative).
- Un décès est intervenu dans 4 autres cas qui ont tous présenté un choc avec une participation cardiogénique à l'échocardiographie objectivée dans 1 cas. Le décès est survenu dans un tableau de défaillance multiviscérale dans 1 cas avec ischémie mésentérique, d'arrêts cardiaques répétés dans 1 cas, et d'hémorragie intracérébrale dans un cas présentant une aplasie médullaire. Les leucocytes dépassaient 15 G/L dans 1 cas ; le TP/Fv était ≤ 20% dans 1 autre cas ;
 - Ce patient de 81 ans (cas 5), 90 kg, aux antécédents d'hémiplégie droite, HTA, orchite, traité habituellement par Permixon[®], Loxen 20[®], colchicine, Aspégic 500[®] et Mucomyst[®], a fait une TS avec une DSI de 20 mg de Colchicine Opocalcium[®] soit 0,2 mg/kg. Il est hospitalisé aux urgences et, devant une aggravation modérée, transféré en réanimation. Il a présenté une polypnée avec une saturation à 100% sous 6 L d'O2 et une PA à 150 mm Hg. Dans la soirée, il a présenté une chute brutale de la PA à 60/40 mm Hg et une majoration de

sa polypnée. Les troubles de la conscience se sont majorés. L'intubation s'est faite sans difficulté, puis la survenue brutale d'une hypotension a été suivie d'un arrêt cardiaque. Le patient est décédé malgré les mesures de réanimation ;

- Une jeune fille de 16 ans (cas 14) a ingéré les médicaments de la pharmacie familiale, Lamaline[®], tétrazépam et une DSI de 20 milligrammes de colchicine Opocalcium[®]. Elle a présenté en phase initiale un choc cardiogénique puis l'évolution s'est compliquée d'une aplasie médullaire, une CIVD et une défaillance multiviscérale avec atteinte hépatique et rénale. Le TP était à 22 %. A j7, elle a développé une hémorragie cérébrale massive avec souffrance cérébrale aiguë qui a évolué vers la mort cérébrale (EEG plat, doppler transcranien : 0). Le décès a été prononcé à j9. Les dosages toxicologiques qualitatifs standard ont mis en évidence des benzodiazépines et des opiacés ++ ;
- Un patient de 56 ans (cas 33), aux antécédents de goutte, d'HTA et de hernie discale opérée, traité par Voltarène[®], Amlor[®] et colchicine en cas de goutte a fait une TS avec une DSI de 20 mg de colchicine (0,33 mg/kg), 300 mg d'Amlor[®] et 1500 mg de Voltarène[®]. Il est pris en charge à h5 avec des vomissements répétés et une PA 100/55 mm Hg. La SaO2 en air ambiant était à 93%, la créatinine à 123 µmol/L. Malgré une bonne hydratation, la fonction rénale s'est aggravée (créatinine 153 µmol/L, protidémie 82 g/L, Na 135 mmol/L et réserve alcaline 15 mmol/L). Le bilan hématologique était normal 24 heures après l'ingestion, et l'hémodynamique stable. Les vomissements ont persisté, associés à des diarrhées et à une déshydratation. A h22, la PA était diminuée à 95 mm Hg et des convulsions (de 3 min de durée) ont été suivies d'un ACR en asystolie. La réanimation (MCE, intubation, ventilation, adrénaline, 5 mg en IVD) a permis une reprise de l'activité cardiaque en 5 min, mais la PA est restée imprenable malgré l'adrénaline au PSE à 2 puis 5 mg/h et le remplissage par 250 mL Voluven[®] sur 20 min. Un nouvel ACR est survenu 15 minutes plus tard après un épisode de bradycardie. Le MCE et l'adrénaline sont restés inefficaces et le patient en asystolie persistante et mydriase bilatérale aréactive est décédé ;
- Une patiente de 65 ans (cas 50), aux antécédents psychiatriques, a fait une TS avec une DSI de 20 mg de colchicine soit 0,3 mg/kg, associée à 200 mg de prazépam. Elle était somnolente, n'a pas vomi et a présenté une tachycardie sinusale avec une PAS à 170 mm Hg. Le lendemain, la patiente avait un GCS à 9, une dyspnée, une SpO2 92%, une pancréatite biologique (lipase à 172 UI/L), des ASAT à 106 UI/L, un TP à 11% et une créatinine à 77 µmol/L. Le surlendemain, la température était à 39°5. Elle a reçu 2 ampoules d'Anexate[®]. Les leucocytes étaient à 19 G/L, la kaliémie à 3 mmol/L. A j3, la patiente était en hypothermie à 35,8°C, avec des troubles de conscience qui se sont aggravés (GCS 6), une acidose métabolique (pH 7,05) et une troponine à 1,19 mg/L ; la CRP était à 182 mg/L. Elle a présenté un ACR récupéré en 15 minutes, puis une dépression respiratoire, une cytolysé hépatique, une insuffisance rénale, un choc cardiogénique, une pneumopathie, une ischémie mésentérique. Elle est décédée le même jour.

▪ **Analyse selon la DSI**

La DSI était connue dans 29 des 39 cas. Les DSI connues varient entre 10 et 360 mg. La DSI rapportée au poids était connue dans 22 cas et extrapolable dans 7 cas.

Dans 22 cas la DSI était inférieure ou égale à 0,8 mg/kg, parmi lesquels :

- 13 décès ont été observés. Dans 5 de ces cas, une co-ingestion a pu participer à la gravité et dans un cas l'âge et les antécédents cardiovasculaires ont pu jouer un rôle. Des dosages toxicologiques ont été réalisés dans 3 de ces 13 cas. Les concentrations retrouvées étaient de 9,9 (prélèvement à j2), 12 (prélèvement à h11) et 21 µg/L (prélèvement probablement vers h11) ;
- 2 patients ayant ingéré 0,33 et 0,6 mg/kg ont présenté des séquelles, neurologiques dans un cas (ischémie des noyaux gris centraux après un arrêt circulatoire à J3 sur choc hémorragique et incompétence myocardique), amputation suite à une CIVD dans l'autre ;
- 6 patients ayant des DSI rapportées aux poids de moins de 0,8 mg/kg ont guéri ;
- 1 évolution est restée inconnue.

Dans 7 cas, les DSI rapportées au poids étaient supérieures à 0,8 mg/kg, et 6 patients sont décédés. Les dosages sanguins réalisés dans deux cas étaient de 23,1 (délai de prélèvement non spécifié) et 92,9 µg/L (à h6).

Sept des 10 patients dont la DSI rapportée au poids n'était pas connue sont décédés. Un dosage de colchicine plasmatique a été réalisé dans 6 cas : la colchicinémie était de 6,3 µg/L (prélevé à plus de h36), 18 µg/L (prélèvement tardif), 45 µg/L (délai de prélèvement inconnu), 48 µg/L (délai de prélèvement non spécifié) et 385 µg/L (délai de prélèvement inconnu) ; des concentrations de 91, 114 et 126 ng/g ont été objectivées, respectivement dans le foie le cœur et les muscles dans un cas (délai de prélèvement inconnu).

▪ **Analyse selon le nombre de boîtes absorbées**

Parmi les 29 expositions graves sur 39 pour lesquelles la DSI est connue (Tableau 22) celle-ci était :

- de 1/2 boîte (10 mg de colchicine) dans 1 cas qui a évolué vers le décès ;
- comprise entre ½ boîte et 1 boîte (soit 11 à 20 mg de colchicine) dans 8 cas parmi lesquels 6 décès et un cas avec séquelles ont été observés.

- comprise entre 1 et 2 boîtes dans 12 cas, ayant conduit pour moitié vers le décès.
- strictement supérieure à 2 boîtes dans 8 cas, parmi lesquels 6 ont évolué vers un décès.

Globalement, plus du tiers (37%) des décès a donc fait suite à l'ingestion d'une boîte ou moins.

Tableau 22. Répartition des intoxications volontaires graves en fonction des DSI

Evolution Dose [boîte] (mg)	Décès	Séquelles	Guérison	Inconnue	Total cas graves
0 - ½] (0-10)	1	0	0	0	1
]½ - 1] (11-20)	6	1	1	0	8
]1 - 2] (21-40)	6	1	4	1	12
]2 et + (41 et +)	6	0	2	0	8
Total	19	2	7	1	29

▪ **Analyse selon la gravité et la présence de facteurs de risque autres que la DSI**

Parmi les 39 cas correspondant à l'ingestion volontaire unique d'une dose supra thérapeutique (conduite suicidaire), 26 sont décédés (17 femmes âgées de 16 à 65 ans, médiane 48 ans ; 9 hommes âgés de 13 à 81 ans, médiane 53 ans).

- Quand la cause de décès était précisée, il s'agissait :
 - d'une défaillance multiviscérale dans 10 cas ;
 - d'un état de choc dans 8 cas, associé à un SDRA dans 2 cas ;
 - d'arrêts cardiaques itératifs (> 1 ACR) dans 5 cas ;
 - d'une hémorragie intracérébrale dans 2 cas, dont l'une chez un patient prenant des AVK au long cours ;
- Quand l'information était disponible :
 - des leucocytes ≥ 20 G/L ont été notés dans 6 cas ;
 - un TP ou un facteur V $\leq 20\%$ était présent dans 12 cas ;
 - un retentissement cardiaque, objectivé à l'échocardiographie, a été noté dans 9 cas ;
 - une dépression d'une ou plusieurs lignées sanguines a été notée dans 1 cas et une aplasie médullaire dans 2 cas ;
 - une association de plusieurs toxiques ayant pu participer à la gravité a été notée dans 5 cas (dextropropoxyphène, digoxine, méprobamate, metformine, grand nombre de psychotropes) ;
 - la présence d'un inhibiteur de la P-gp, absorbé d'une façon concomitante (ayant potentiellement pu contribuer à la gravité) a été notée dans 5 autres cas (inhibiteur puissant : venlafaxine 2 cas, statines 1 cas ; inhibiteur modéré : lopéramide 3 cas, dompéridone 1 cas).

Treize cas ne sont pas décédés (mais dans 2 de ces cas l'évolution était inconnue, et la gravité du tableau clinique ne permettait pas d'exclure cette modalité) ; 2 cas présentaient des séquelles (atteinte des noyaux gris centraux, amputation digitale).

Quand l'information était disponible, ont été notés :

- un choc dans 7 cas ;
- un retentissement cardiaque, objectivé à l'échocardiographie, dans 4 cas ;
- un arrêt cardiaque dans 1 cas ;
- une hémorragie de topographie non précisée dans 1 cas ;
- des leucocytes ≥ 20 G/L dans 4 cas ;
- un TP ou un facteur $5 \leq 20\%$ dans 2 cas ;
- une dépression d'une ou plusieurs lignées sanguines dans 11 cas dont 2 avec une aplasie médullaire ;
- une alopecie dans 4 cas ;
- une tétraparésie dans 1 cas ;
- un diabète insipide dans 1 cas ;
- un SIADH dans un cas.
- la présence d'un inhibiteur de la P-gp, absorbé d'une façon concomitante (ayant potentiellement pu contribuer à la gravité) dans 3 cas (fénofibrate 1 cas, statines 1 cas, association lopéramide - téli-thromycine 1 cas).

3.4.2. Exposition accidentelle de type accident domestique (AD)

Cent-soixante-seize (176) cas d'exposition lors d'un AD ont été dénombrés dont 21 étaient symptomatiques (11,9%) (Tableau 23).

Les expositions lors d'un AD sont plus souvent rapportées avec le Colchimax[®] (64% des cas), tout comme pour les cas toutes circonstances d'exposition confondues et les cas d'exposition volontaire. Par contre les expositions accidentelles au Colchimax[®] apparaissent moins souvent symptomatiques (8,8%) en comparaison avec la Colchicine Opocalcium[®] (14,3%), sans que cette différence soit statistiquement significative ($p=0,35$). L'ajustement sur l'activité des CAPTV montre que les expositions accidentelles représentent 2,1 cas d'exposition pour 10 000 expositions tous médicaments confondus alors que les cas symptomatiques ne représentent que 0,3 cas pour 10 000 expositions symptomatiques. Aucune intoxication sévère ni aucun décès n'est survenu dans ces circonstances.

Tableau 23. Répartition des agents responsables d'accidents domestiques en fonction des cas d'expositions, des cas avec symptôme et des décès

Agent	Exposition		Exposition symptomatique	
	n	(%)	n	(%)
Colchimax [®]	113	(100)	10	(8,8)
Colchicine Opocalcium [®]	35	(100)	5	(14,3)
Colchicine et autre	28	(100)	6	(21,4)
Total	176	(100)	21	(11,9)

L'ajustement sur l'activité des CAPTV ne montre pas de tendance à l'augmentation des cas durant la période d'étude (Tableau 24).

Tableau 24. Evolution annuelle du nombre d'accidents de type domestique et des cas avec symptôme rapporté à 10 000 expositions par tous médicaments confondus.

Année	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	Total
Expositions (n)	10	4	45	14	14	16	9	13	19	9	16	7	176
pour 10000 expositions médicamenteuses	1,5	0,6	6,1	2,0	2,0	2,3	1,4	1,8	2,5	1,1	2,1	1,7	2,1
Cas symptomatiques (n)	2	1	1	2	1	3	0	1	3	4	1	2	21
pour 10000 expositions médicamenteuses	0,3	0,2	0,1	0,3	0,1	0,4	0,0	0,1	0,4	0,5	0,1	0,5	0,3

Aucun cas grave ou de décès n'a été notifié aux CRPV.

3.4.3. Exposition dans un contexte thérapeutique (ET) (à dose supra-thérapeutique)

3.4.3.1. CAPTV

Cinq-cent-soixante-quinze (575) cas d'exposition survenant dans un contexte d'erreur thérapeutique (erreur thérapeutique et mésusage médicamenteux non suicidaire) ont été dénombrés (Tableau 25), soit 43% de l'ensemble des circonstances d'exposition. Ils sont symptomatiques dans presque la moitié des cas (48,5%), ce qui est élevé, puisque les erreurs thérapeutiques tous médicaments confondus sont symptomatiques dans environ 35% des cas ($p<0,001$). La conséquence de l'erreur thérapeutique a été considérée comme grave dans 4 cas (annexe 8) ; l'évolution s'est soldée par un décès dans 2 cas. Dans les deux autres cas graves, l'évolution finale est inconnue, mais l'un au moins des patients était en phase d'amélioration lors de la dernière prise de nouvelle. La proportion de décès par rapport au nombre d'exposition lié à une erreur thérapeutique est élevée, 0,3% contre 0,06% pour les ET à la suite d'une exposition tous médicaments confondus (ceux le plus souvent mentionnés lors de décès dans ce contexte sont la digoxine (9 cas) et le paracétamol (8 cas)).

Tableau 25. Répartition des agents responsable d'accidents à dose supra-thérapeutique en fonction des cas d'exposition, des cas avec symptôme et des décès

Agent	Exposition		Exposition symptomatique		Intoxication grave		Décès	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Colchimax®	410	(100)	208	(50,7)	3	(0,7)	1	(0,2)
Colchicine Opocalcium®	102	(100)	46	(45,1)	0	(-)	0	(-)
Colchicine et autre	63	(100)	25	(40,6)	1	(1,6)	1	(1,6)
Total	575	(100)	279	(48,5)	4	(0,7)	2	(0,3)

L'ajustement de ces dénombrements sur l'activité des CAPTV montre une augmentation du nombre de cas d'exposition et des cas symptomatiques depuis 2006 (Tableau 26).

Tableau 26. Répartition des expositions à doses supra-thérapeutiques en fonction des cas d'expositions, des cas avec symptôme, des décès, de l'activité des CAPTV.

Année	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011*	Total
Expositions (n)	25	26	48	30	22	43	62	59	68	89	66	37	575
pour 10000 expositions médicamenteuses	3,7	4,0	6,5	4,2	3,2	6,3	9,6	8,3	8,9	11,1	8,8	9,2	7,0
Cas symptomatiques (n)	13	11	21	13	10	18	27	33	32	48	38	15	279
pour 10000 expositions médicamenteuses	1,9	1,7	2,9	1,8	1,4	2,6	4,2	4,7	4,2	6,0	5,1	3,7	3,4
Cas graves	2									1	1		4
Décès	1									1			2

* recueil durant le seul 1^{er} semestre

Un double ajustement, sur l'activité des CAPTV et les ventes, a été réalisé afin de savoir si l'augmentation des ET susmentionnée pouvait être expliquée par une augmentation des ventes. Le Tableau 27 montre l'évolution du nombre de cas d'exposition, de cas symptomatiques, de cas graves et de cas de décès à la colchicine doublement ajusté sur l'activité des CAPTV (pour 10 000 cas d'exposition) et le nombre de boîtes (par million).

Tableau 27. Evolution annuelle du nombre de cas d'exposition à dose supra thérapeutique et des cas avec symptômes rapporté à 10 000 expositions tous médicaments confondus et par million de boîtes.

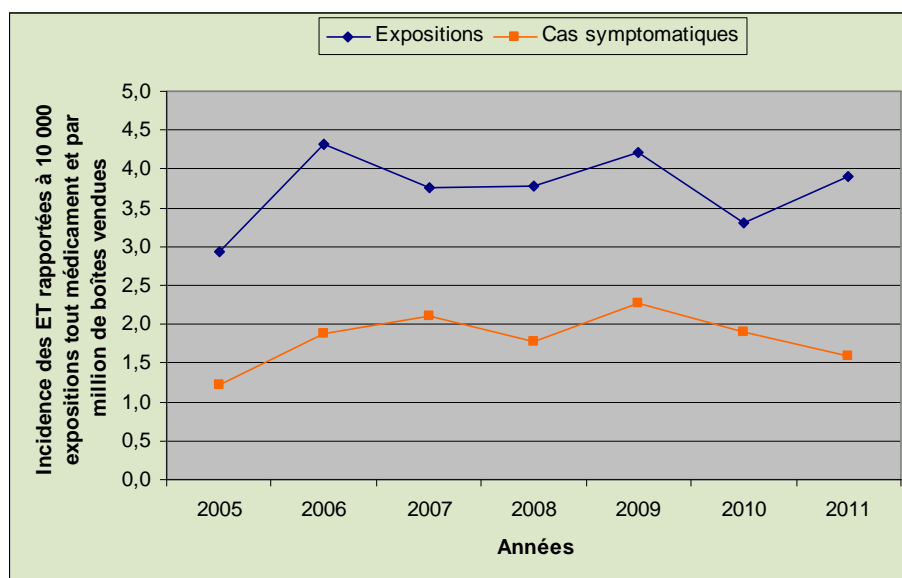
Année	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011*
Expositions (n)	43	62	59	68	89	66	37
pour 10000 expositions médicamenteuses et million de boîtes	2,9	4,3	3,8	3,8	4,2	3,3	3,9
Cas symptomatiques (n)	18	27	33	32	48	38	15
pour 10000 expositions médicamenteuses et million de boîtes	1,2	1,9	2,1	1,8	2,3	1,9	1,6

* recueil durant le seul 1^{er} semestre

Depuis 2005, le nombre ajusté de cas d'exposition, de cas symptomatiques, de cas graves et de décès apparait stable (

Figure 11), une fois pris en compte les volumes de vente.

Figure 11. Evolution annuelle du nombre de cas d'exposition à dose supra thérapeutique et des cas avec symptômes rapporté à 10 000 expositions tous médicaments confondus et par million de boîtes.



3.4.3.2. CRPV

Dans le même temps, les CRPV ont recueilli 44 cas d'intoxication grave par surdosage accidentel. Parmi ces cas, 10 doublons ont été détectés. Pour beaucoup (une vingtaine), les critères de gravité pris en compte étaient propres à la pharmacovigilance (décès, hospitalisation, prolongation d'hospitalisation, séquelles, mise en jeu du pronostic vital et autre situation médicale grave), plus larges que ceux de cette étude (critères de gravité uniquement cliniques). Au total, 12 cas répondaient aux critères de gravité définis dans cette étude dont 2 décès ont été retenus. Ils sont résumés en annexe 9.

3.4.3.3. Analyse détaillée

Ce sont donc 16 cas graves et 4 décès qui ont été inclus dans cette partie de l'analyse. Il s'agissait de 11 hommes et de 5 femmes, âgés de 36 à 92 ans et d'âge médian de 68,5 ans :

- ils avaient absorbé une dose excessive de colchicine selon différentes modalités : plusieurs doses de charge, dose croissante de colchicine, automédication en sus d'une prise de 2 comprimés par jour, dose dépassant 3 comprimés par jour sur plusieurs jours, « dose excessive » non précisée ;
- l'indication était une crise de goutte (5 cas), une maladie périodique (1 cas) ; elle n'était pas précisée dans 6 cas ;
- quatre avaient une insuffisance rénale préalable (dont 1 après transplantation et qui était dialysé) ;
- un avait absorbé de façon concomitante un inhibiteur de la P-gp (ciclosporine).

Parmi les conséquences cliniques de l'ET ont été relevées :

- une insuffisance rénale aiguë consécutive aux pertes digestives et à la déshydratation dans 3 cas ;
- une dépression médullaire dans 7 cas avec une aplasie dans 1 cas ; ayant conduit à un décès dans 1 cas ;
- une atteinte multiviscérale dans 6 cas, qui a conduit au décès dans 3 cas.

Les dossiers sont détaillés en annexes 8 et 9.

3.4.4. Expositions liées à d'autres circonstances

Les « autres expositions » correspondaient pour la plupart à des expositions à dose thérapeutique ayant entraîné des effets indésirables. Ces cas graves ont été résumés en annexe 10.

Les cas d'effets indésirables notifiés aux CRPV ont fait l'objet d'un rapport séparé, et ne sont pas repris dans cette étude.

Ainsi, 21 cas d'intoxication grave ont été signalés à un CAPTV, 3 cas à la suite d'expositions volontaires (suspicion d'intoxication criminelle, syndrome de Münchhausen par procuration et automédication (180 comprimés en 6 mois)), les 18 autres cas sont des intoxications accidentelles suite à la prise d'une dose thérapeutique.

Les 3 cas hors contexte thérapeutique ont impliqué 2 femmes (31 et 74 ans) et un enfant de 3 ans. L'une des femmes est décédée, dans un tableau d'insuffisance rénale aiguë et de défaillance multiviscérale. La seconde femme a présenté une dépression médullaire après une automédication. L'enfant de 3 ans a présenté une atteinte de plusieurs organes et une alopecie.

Parmi les 18 cas d'effets indésirables, il s'agissait dans 2 cas d'hommes âgés de 57 et 83 ans victimes d'une décompensation rénale induite par les troubles digestifs et la déshydratation, qui a été l'élément déclenchant dans l'enchaînement des événements qui a conduit au décès (défaillance multiviscérale dans 1 cas, choc cardiogénique dans l'autre). Dans ces 2 cas, des inhibiteurs de la P-gp avaient été absorbés simultanément (Daktarin[®] et Mopral[®] dans l'un, 2 statines et un inhibiteur de la pompe de proton dans l'autre).

Parmi les 16 cas restants :

- il s'agissait de 7 femmes (58 à 93 ans, médiane 75 ans) et 9 hommes (45 à 87 ans, médiane 78 ans) ;
- ils présentaient comme facteurs de risque un antécédent d'insuffisance rénale dans 7 cas et/ou la prise de 1 à 3 inhibiteurs plus ou moins puissants de la P-gp dans 12 cas : amiodarone (2 cas), ciclosporine (2 cas), statines (5 cas), clarithromycine (3 cas), IPP (2 cas) et (pyostacine 1 cas). Dans l'un des cas un antibiotique non précisé pouvait être potentiellement en cause. Dans 5 cas, un antécédent d'insuffisance rénale et une prise d'un inhibiteur de la P-gp étaient simultanément notés ;
- ils ont présenté :
 - une insuffisance rénale aiguë dans 12 cas ;
 - une dépression médullaire dans 8 cas (aplasie dans 1 cas) ;
 - une atteinte multiviscérale dans 8 cas ;
 - un collapsus ou un choc cardiogénique dans 8 cas, avec une objectivation à l'échocardiographie dans 4 cas ;
 - une alopecie (2 cas), une neuropathie (3 cas ; sensitive dans 1 cas, polyradiculonévrite dans 2 cas), une suspicion de SIADH (1 cas ; natrémie 112 mmol/L), une hépatite cytolytique aiguë isolée (ASAT/ALAT à 40 N) ;
 - un dosage objectivant la présence de colchicine dans 6 cas ;
 - un décès dans 8 cas.

4. Discussion

4.1. Bilan

4.1.1 Cas d'exposition

Les expositions à la colchicine recueillies dans les CAPTV ont été rares et ont représenté moins de 0,2% de leur activité quand un médicament était en cause. Cependant, cette étude rétrospective réalisée sur une période de 11 ans et demi a permis de recenser 1 329 cas d'exposition. Elle a mis en évidence la forte proportion d'expositions symptomatiques (56,4%), plus élevée que pour l'ensemble des expositions à des médicaments (35,2%). La proportion de décès, de 2,9% contre 0,3% pour tous médicaments confondus, était elle aussi plus élevée. Ainsi, dès lors que de la colchicine figurait dans la liste d'agents auxquels un patient a été exposé, le risque de développer des symptômes était 1,6 fois plus élevé (RR = 1,6 avec un intervalle de confiance (IC) à 95 % de 1,53 - 1,68) et le risque de décès environ 10 fois plus élevé (RR = 10,6 [IC 95 % : 7,8 - 14,5], Ces constatations sont en accord avec le profil toxicologique connu de la molécule et ce résultat était donc attendu.

L'incidence de ces expositions (cas pour 1 000 000 d'habitants) n'était pas homogène sur le territoire français. Elle était plus élevée en Provence-Alpes-Côte-d'Azur (22,8), en Bourgogne (36,7) et dans Nord-Pas-de-Calais (40,8), alors que l'incidence nationale était de 20,4. En l'absence de données de ventes régionales, ces disparités régionales n'ont pu être expliquées.

Les nombres annuels de cas d'exposition, de cas symptomatiques, de cas graves et de décès, de mêmes que leur ajustement sur l'activité des CAPTV ont lentement mais régulièrement augmenté durant la période d'étude. L'ajustement concomitant sur les ventes de boîtes de spécialités à base de colchicine réalisé à partir de 2005 (les données 2002 à 2004 n'étaient pas interprétables) n'a pas confirmé l'accroissement du nombre de cas d'exposition ($p=0,58$), ni celui des cas d'exposition symptomatique ($p=0,46$), mais a montré en revanche que les nombres ajustés de cas graves ($p=0,005$) et de décès ($p=0,002$) avaient quant à eux augmenté. Les cas graves, ainsi que les décès, seraient donc plus fréquents ces cinq dernières années, indépendamment des fluctuations d'activité des CAPTV et des ventes de ces médicaments. De fait, les proportions de cas graves et de décès ont augmenté depuis 2005. L'analyse de l'évolution temporelle des RCP de ces spécialités, en termes de schéma thérapeutique, de galénique ou d'indications, ne permet pas d'expliquer l'augmentation de la gravité des cas constatée depuis 2005.

Les expositions au Colchimax[®] étaient plus fréquentes que celles à la Colchicine Opocalcium[®] (866 *versus* 260, ratio 3,3). L'ajustement sur l'activité des CAPTV et sur les ventes (nombre de boîtes vendues) a confirmé le plus grand nombre de cas en relation avec le Colchimax[®]. Un ajustement à partir du nombre de patients traités aurait sans doute mieux pris en compte les importantes différences de durée des traitements par la colchicine (crise aiguë de goutte *versus* maladie chronique). Cependant, ces chiffres ne sont disponibles que pour les trois dernières années (données EGB). Le ratio entre Colchimax[®] et Colchicine Opocalcium[®] était de 1,7 pour le nombre de boîtes vendues entre 2005 et juin 2011, et de 3,1 en ce qui concerne le nombre de patients traités entre 2009 à 2011 (données EGB) ; ce dernier ratio était très proche de celui retrouvé entre les expositions de cette série (3,1 *versus* 3,3). Les données d'utilisation de spécialités à base de colchicine ont été extraites de l'EGB et de l'Etude Permanente de la Prescription Médicale (EPPM), pour les années 2010-2013¹. Parmi les variables étudiées (sexe, âge, nombres et durées de prescription, nombre de délivrance, nombre de boîtes remboursées, posologies moyennes journalières et motifs de prescription), il semble que le profil des patients traités et le profil d'utilisation entre la Colchicine Opocalcium et le Colchimax soient très proches, si ce n'est un pourcentage supérieur de femmes traitées par Colchicine Opocalcium (44 % *versus* 33 %) et de légères différences en termes d'âge médian (64 *versus* 67 ans) et de durée moyenne de prescription (50 *versus* 36 jours), pour les patients traités par Colchicine Opocalcium *versus* Colchimax.

Le nombre de cas symptomatiques (492 pour le Colchimax[®] *versus* 144 pour la Colchicine Opocalcium[®]), de cas graves (30 *versus* 17) et de décès (18 *versus* 11) étaient plus élevés avec le Colchimax[®]. En outre, si les proportions respectives de cas symptomatiques étaient voisines pour les deux spécialités (57% *versus* 55%), les proportions de cas graves et de décès étaient bien plus faibles avec le Colchimax[®] (respectivement 3,5% et 2,1%) que pour la Colchicine Opocalcium[®] (6,5% et 4,2%). Finalement, dans cette étude rétrospective, les expositions au Colchimax[®] sont moins graves et évoluent moins fréquemment vers le décès.

Ce résultat va à l'encontre de l'effet masquant et aggravant attribué à la présence de tiémonium et de poudre d'opium dans la spécialité Colchimax[®]. Les données pharmacocinétiques mentionnées dans le RCP des 2 spécialités sont identiques (annexe 11). Cependant, on peut s'attendre à ce que la cinétique des deux médicaments soit différente, celle du Colchimax[®] pouvant être modifiée du fait de la présence d'opiacés, avec une absorption retardée, plus lente et un pic sérique peut être moins élevé. Du fait de la faible marge thérapeutique du produit, ces différences même modestes auraient pu expliquer une différence de profil toxicologique.

L'âge médian des exposés est plus grand lors des expositions par ET (médiane = 68,5 ans) que lors des EV (médiane = 44 ans).

4.1.2 Expositions volontaires

En ce qui concerne les circonstances volontaires, 439 expositions ont été dénombrées, parmi lesquelles 336 symptomatiques, 39 cas graves et 26 cas ayant conduit à un décès. En termes de

¹ Requête réalisée en Juin 2013 par l'ANSM.

répartition entre les spécialités pharmaceutiques, il ressort que le Colchimax[®] était près de 3 fois plus fréquemment impliqué dans les expositions que la Colchicine Opocalcium[®] (dans 61 % *versus* 22 % des cas), mais que le nombre de cas graves et de décès était sensiblement le même pour les deux spécialités (respectivement 15 contre 14 pour les cas graves, et 9 contre 10 pour les décès), ce qui s'est traduit par une proportion d'intoxications graves et de décès en lien avec le Colchimax[®] 2,5 à 3 fois moins élevée (5,6% contre 14,3% pour les cas graves, 3,4% contre 10,2% pour les décès). Certains facteurs ont été analysés pour essayer d'expliquer ces différences :

- l'âge était plus élevé avec Colchicine Opocalcium[®] (proportion de patients âgés de plus de 50 ans de 44% *versus* 21% pour le Colchimax[®]) ;
- la DSI moyenne était plus élevée avec la Colchicine Opocalcium[®] (44 mg *versus* 33 mg pour le Colchimax[®]). En corollaire, le nombre d'exposés ayant ingéré une DSI rapportée au poids corporel dépassant 0,8 mg/kg était plus important pour la Colchicine Opocalcium[®] (5 *versus* 0 pour le Colchimax[®]).

Pris isolément, aucun de ces facteurs n'était statistiquement significatif.

Parmi les 29 cas d'exposition volontaire grave pour lesquels la DSI était connue :

- celle-ci était inférieure ou égale à 1 boîte (20 mg) dans près du tiers des cas (9 cas) et l'évolution s'est alors faite vers le décès dans 7 de ces 9 cas ;
- elle était comprise entre 1 et 2 boîtes dans environ 40% des cas (12 cas), et l'évolution s'est faite vers le décès pour 12 d'entre eux ;
- elle était de plus de 2 boîtes dans près de 60% (8 cas), et l'évolution s'est faite vers le décès dans 5 cas.

Des intoxications volontaires graves sont donc survenues dès l'absorption d'une boîte, avec une évolution vers le décès aussi fréquente dans cette classe de doses que pour les DSI plus importantes, mais cette approche ne tient compte ni de co-facteurs de risque (terrains des patients), ni des co-ingestions. De façon corollaire, la DSI rapportée au poids du patient a pu être estimée dans 29 des 39 cas graves : un décès a été relevé dès la dose de 0,18 mg/kg et 13 pour des doses inférieures à 0,8 mg/kg, ce qui va à l'encontre des facteurs pronostiques établis auparavant. Dans 5 de ces cas, une co-ingestion a pu participer à la gravité tandis que dans un cas, l'âge et les antécédents cardiovasculaires ont pu jouer un rôle. Pourtant, des décès sont survenus pour des DSI < à 0,8 mg/kg, sans qu'un facteur favorisant soit toujours détecté.

Une association de plusieurs toxiques a pu participer à la gravité dans 5 cas (dextropropoxyphène, digoxine, méprobamate, metformine, grand nombre de psychotropes). Un inhibiteur de la P-gp a été absorbé d'une façon concomitante dans 8 cas (venlafaxine, statines, fénofibrate, dompéridone, lopéramide, association lopéramide-télithromycine).

4.1.3 Erreurs thérapeutiques

Concernant les contextes d'erreur thérapeutique (surdosage), quatre cas graves et deux décès ont été enregistrés par les CAPTV, auxquels se sont ajoutés 12 cas graves et 2 décès issus de la pharmacovigilance. Différentes causes de surdosage ont été identifiées : plusieurs doses de charge, dose croissante de colchicine, automédication en *sus* de la prescription, dose dépassant 3 mg/j plusieurs jours de suite. D'autres facteurs de risque ont été retrouvés : insuffisance rénale dans 4 cas et utilisation concomitante d'un inhibiteur de la P-gp dans 1 cas (ciclosporine). Compte tenu de la marge thérapeutique étroite, ces mécanismes ont pu décompenser un équilibre précaire et engendrer une toxicité.

4.1.4 Expositions accidentelles

S'agissant des expositions accidentelles de type accident domestique, parmi les 176 cas d'exposition recueillis par les CAPTV, dont 21 étaient symptomatiques, aucun cas grave ou de décès n'a été notifié.

4.1.5 Autres circonstances

Dix-huit cas (18) d'intoxication grave sont survenus à la suite d'une circonstance autre (ni exposition volontaire, ni erreur thérapeutique, ni exposition accidentelle). Une insuffisance rénale pré-existante a été notée dans 7 cas, et la prise d'un inhibiteur de la P-gp dans 14 cas (oméprazole, miconazole, statines, inhibiteur de la pompe de proton non précisé, amiodarone, ciclosporine, statines, clarythromycine, pyostacine).

4.2. Hypothèses

Plusieurs hypothèses pourraient expliquer la survenue de cas graves et de décès et/ou leur augmentation :

- notification plus systématique des cas graves aux CAPTV ;
- prise de Colchicine Opocalcium[®], encore qu'un profil de patient différent pourrait expliquer un sur risque ;
- association plus fréquente avec des agents susceptibles d'aggraver la toxicité, et notamment les médicaments inhibiteurs du CYP3A4² et de la P-gp [4] (présence d'un inhibiteur de la P-gp relevée dans 26 cas au total), cette association pouvant résulter d'une prescription concomitante ou de prescriptions successives ;
- survenue des intoxications chez des patients plus âgés, ayant comme facteurs de risque des pathologies sous-jacentes en particulier une insuffisance cardiaque et/ou une insuffisance rénale (cette dernière a été notée au total dans 8 cas ; elle est susceptible d'entraîner une accumulation de colchicine) ;
- prescription hors AMM (péricardite, vascularite cutanée des vaisseaux de petit calibre, purpura rhumatoïde...). A noter qu'en 2005 a été publié le premier article sur l'intérêt de la colchicine pour la prévention des récurrences de péricardites [12].

L'analyse de l'évolution temporelle des RCP de ces spécialités, en termes de schéma thérapeutique, de galénique ou d'indications, ne permet pas d'expliquer l'augmentation de la gravité des cas constatée depuis 2005.

En ce qui concerne la différence observée des toxicités intrinsèques des deux spécialités (qui va à l'encontre de ce qui se disait jusque là), il n'a pas été observé de différence, sur la période de l'étude, en termes de posologie, d'indications et d'information sur les interactions entre les deux spécialités, qui aurait pu expliquer les différences constatées (les évolutions au cours du temps ayant été concomitantes pour les deux spécialités). La encore plusieurs hypothèses pourraient expliquer la différence :

- non homogénéité des patients traités par l'une et l'autre des spécialités.
- intensité et précocité des troubles digestifs possiblement plus importants avec Colchicine Opocalcium[®] et risque de déséquilibre hydroionique plus important dans ce cas.
- excipients différents, cinétique d'absorption différente.
- le nombre de données manquantes concernant la spécialité (27 % de cas graves sans spécialité précisée).

4.3. Recommandations

Une demande de ré-évaluation de la balance bénéfico-risque de la colchicine est une prérogative de pharmacovigilance, avec ré-évaluation des indications (goutte) et des posologies actuellement en cours (RCP, annexe 11), notamment au regard des indications et des posologies utilisées dans certains pays anglo-saxons, et une simplification du schéma thérapeutique.

Pour limiter le risque d'intoxication grave que ce soit lors d'un traitement ou lors d'un geste suicidaire, des mesures peuvent être recommandées :

* Modification du RCP et de la notice :

- Clarification du schéma thérapeutique dans le traitement de l'accès aigu de la goutte avec mise en avant des posologies plus faibles en traitement précoce (2 mg le premier jour, puis dose dégressives les 2^o et 3^o jours, en deux prises par jour) ;
- Encadré mettant en exergue la marge thérapeutique étroite ;
- Renforcement des informations sur les associations dangereuses et la nécessité d'adaptation des doses thérapeutiques ;
- Modification de la rubrique 4.9 « Surdosage » du RCP (annexe 11), notamment :

² Principaux inhibiteurs du CYP3A4 : jus de pamplemousse, amiodarone, diltiazem, vérapamil, kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, fluconazole, miconazole, ritonavir, nelfinavir, amprénavir, indinavir, atazanavir (...), érythromycine, clarithromycine, josamycine, telithromycine. Source ANSM, disponible sur [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1)

- en supprimant le pourcentage de mortalité, qui peut être incitatif ;
- en supprimant que le surdosage est « surtout volontaire » puisqu'il peut également être involontaire (lié à la marge thérapeutique étroite et aux interactions médicamenteuses) ;
- en réorganisant les troubles observés par ordre chronologique ;
- en ajoutant au tableau clinique, parmi les troubles digestifs la notion de choc cardiogénique, comme par exemple : « [...] des troubles circulatoires (hypotension) voire choc cardiogénique » ;
- en remplaçant la fin du tableau clinique « Evolution imprévisible. Mort, en général le 2ème ou 3ème jour par déséquilibre hydro-électrolytique, choc septique ou arrêt respiratoire (paralysie ascendante) ou collapsus cardio-vasculaire. » par « L'évolution peut être fatale avec notamment un tableau de défaillance multiviscérale, qui survient en général le 2ème ou 3ème jour » ;
- en ajoutant les facteurs pronostics péjoratifs ;
- en ajoutant la possibilité, selon le contexte, d'utiliser du charbon activé ;
- en limitant le traitement par lavage gastrique aux cas de surdosages aigus récents, pour lesquels le contenu de l'estomac contient encore une quantité de colchicine suffisante pour rendre le lavage gastrique utile.

* Modification des conditionnements :

- Limitation du conditionnement à 10 mg susceptibles de limiter les quantités ingérées lors d'un geste suicidaire (moindre disponibilité résiduelle de la colchicine dans l'armoire à pharmacie après un traitement court, limitation de fait de la DSI quand le conditionnement est réduit, ce qui a été montré avec le paracétamol) ;
- Comprimés dosés à 0,5 mg, utiles pour des posologies réduites et une adaptation posologique ;

* Renforcement des informations aux professionnels de santé :

- Renforcement de l'information des prescripteurs sur l'efficacité de doses plus faibles dans le traitement de l'accès aigu de la goutte ;
- Renforcement de l'information des prescripteurs et dispensateurs sur les marges thérapeutiques étroites, la nécessité d'adaptation thérapeutique [13] et les risques de surdosage en cas :
 - d'interactions médicamenteuses (parfois négligées du fait de l'ancienneté de cette molécule), avec systèmes d'alerte sur les logiciels de délivrance ;
 - de prescription chez le patient insuffisant rénal connu ou susceptible de le devenir au décours d'une pathologie aiguë ;
 - d'erreur de posologie, même minime, dans le schéma thérapeutique ;

* Renforcement des informations aux patients :

- sur les premiers signes de surdosage que sont les diarrhées et les vomissements ;
- par exemple *via* la remise d'un feuillet patient au moment de la délivrance ;

* La mise à disposition d'anticorps anticolchicine pour le traitement antidotique des intoxications graves est aussi une mesure qui pourrait limiter le nombre de cas graves et de décès.

Des études complémentaires visant à valider et à comprendre la différence entre Colchimax® et Colchicine Opocalcium® devraient être conduites. Un suivi prospectif des nouveaux cas avec une meilleure documentation de ceux-ci en termes de :

- connaissance de la spécialité pharmaceutique incriminée ;
- connaissance du traitement suivi par le patient au moment des faits, un traitement concomitant avec des inhibiteurs de la P-gp pouvant expliquer la survenue de cas graves à des doses plus faibles que celles classiquement reconnues pour en donner ;
- dosages de la colchicine afin d'obtenir des données toxicocinétiques ;
- surveillance prolongée et détection des signes retardés tels que les SIADH.

5. Références

1. Saviuc P, Guyodo G. Exposition à la colchicine : recueil des cas à partir des centres antipoison et de toxicovigilance, Comité de coordination de toxicovigilance, Institut de veille Sanitaire, 2008. Disponible sur : http://www.centres-antipoison.net/CCTV/rapport_CCTV_Colchicine_2008.pdf
2. Bruneton J. Plantes toxiques, 3e ed. Lavoisier, Paris, 2005 : 389.
3. Darby R.A, Callaghan R, Mc R.M. P-glycoprotein Inhibition: The Past, the Present and the Future. *Current Drug Metabolism*, 2011, 12 : 1-7.
4. Balayssac D, Authier N, Cayre A, Coudoré F. Does inhibition of P-glycoprotein lead to drug–drug interactions? *Toxicology Letters*, 2005, 156 : 319–329.
5. Mégarbane B, Baud F. Colchicine dans Urgences toxicologiques de l'adulte 2009. Editions Arnette ; Rueil – Malmaison, 131-137.
6. Riou B, Méry B, Lecarpentier Y. Cardiotoxicité de la colchicine. *Annales françaises d'anesthésie réanimation*, 1993, 12 : 106.
7. Sauder P, Kopferschmitt J, Jaeger A, Mantz JM. Hemodynamic studies in eight cases of acute colchicine poisoning. *Human Toxicology*, 1983, 2: 169-173.
8. Gaultier M, Bismuth C, Autret A, Pillion M. Antidiurèse inapproprié après intoxication aigue par la colchicine. *Nouvelle Presse Médicale*, 1975, 4 : 3132-3134.
9. Payen C, Vial T. La colchicine (fiche technique). *Vigitox*, 2010, 45.
10. Schermann JM, Urtizberea M, Pierson P, Terrien N. The effect of colchicine active immunization on colchicine toxicity and disposition in the rabbit. *Toxicology*, 1989, 56 : 213-222.
ou Bruno Mégarbane, Dabor Resière, Dany Goldgram-Tolédano, Richard Galliot, Papa Gueye, Jean-Michel Guérin, Frédéric Baud. Intoxication aiguë grave à la Colchicine. *Médecine thérapeutique* 1999, 8 : 669-674.
11. Baud FJ, Sabouraud A, Vicaut E, Taboulet P, Lang J, Bismuth C, Rouzioux JM, Schermann JM. Brief report: treatment of severe colchicine overdose with colchicine-specific Fab fragments. *New England Journal of Medicine*, 1995, 332 : 642-645.
12. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, Demarie D, Pomari F, Moratti M, Ghisio A, Belli R, Trincherio R. Colchicine as first-choice therapy for recurrent pericarditis: results of the CORE (COlchicine for REcurrent pericarditis) trial. *Archives Internal Medicine*, 2005 165:1987-1991.
13. Terkeltaub RA, Furst DE, DiGiacinto JL, Kook KA, Davis MW. Novel Evidence-Based Colchicine Dose-Reduction Algorithm to Predict and Prevent Colchicine Toxicity in the Presence of Cytochrome P450 3A4/P-Glycoprotein Inhibitors, 2011,8 : 2226-2237.

ANNEXES

Annexe 1 : Saisine Afssaps du 24 juin 2011



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

Direction de l'Évaluation des Médicaments
et des Produits Biologiques
Service de l'Évaluation et de la Surveillance du Risque
et de l'Information
Département de Toxicologie

Unité de Toxicologie Clinique
Vincent Garin
Tél: 01 55 87 35 57
vincent.garin@afssaps.sante.fr

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Saint Denis, le 24 JUIN 2011



Institut de Veille Sanitaire
Département Santé Environnement
Secrétariat du Comité de Coordination de Toxicovigilance
12, rue du Val d'Osne
94415 St Maurice Cedex France

Monsieur le Président du Comité de Coordination de
Toxicovigilance

Objet: saisine relative aux intoxications à la colchicine

En raison d'un nouveau cas grave de surdosage volontaire signalé au réseau de pharmacovigilance en décembre 2010 le CRPV de Saint Etienne, en charge du suivi, a présenté au comité technique de pharmacovigilance du 8 février 2011 un point concernant les surdosages volontaires ou accidentels en Colchimax® et Colchicine Opocalcium®, comprimés pelliculés à 1 mg de colchicine utilisés comme anti-inflammatoires antigoutteux. Au total 47 cas de surdosages incluant 10 décès ont été rapportés (cas BNPV jusqu'au 24 janvier 2011).

Il est rappelé que dans le cadre de l'évaluation de la pertinence du développement d'antidotes anti-colchicine pour la prise en charge des intoxications aiguës, le comité de coordination de toxicologie a rendu, en décembre 2008, un rapport sur les cas concernant la colchicine recueillis par les centres antidépistage et de toxicovigilance. Au total, 35 400 dossiers de cas symptomatiques après exposition à la colchicine ont été enregistrés dans la base nationale des cas d'intoxication de 2000 à 2008 (soit 0,31% des dossiers symptomatiques dans lesquels un médicament est impliqué). Seize décès avaient été identifiés (4%), l'analyse préliminaire étant cependant uniquement quantitative et ne permettant pas d'attribuer formellement les décès à la colchicine.

L'ensemble de ces éléments a conduit le comité technique de pharmacovigilance à ouvrir une enquête officielle de pharmacovigilance concernant les spécialités Colchicine Opocalcium® et Colchimax®.

L'Afssaps saisit le Comité de Coordination de la Toxicovigilance afin de recueillir une analyse des cas d'intoxication impliquant les spécialités Colchicine Opocalcium® et Colchimax® dans le but de caractériser ces intoxications en termes de circonstances de survenue (type de patient, cause impliquée...), de gravité, de prise en charge et de relevé, le cas échéant, les différences entre Colchicine Opocalcium® et Colchimax®. Il est souhaité que la mise à disposition de ces données soit effective pour le comité technique de pharmacovigilance de décembre 2011.


Dr Evelyn Fallp
Responsable du service de l'évaluation
et de la surveillance du risque

Annexe 2 : Médicaments inhibiteurs de la P-gp [4]

Table 1

Representative P-glycoprotein substrates

Analgesics	Asimadoline, morphine
Antibiotics	Erythromycin, valinomycin, gramicidin D, rifampicin, grepafloxacin
Anticancer drugs	
Vinca alkaloids	Vinblastine, vincristine, vindesine, vinorelbine
Taxanes	Paclitaxel, docetaxel
Anthracyclines	Doxorubicin, daunorubicin, epirubicin, idarubicin
Anthracenes	Bisanthrene, mitoxanthrone
Epipodophyllotoxins	Etoposide, teniposide
Others	Actinomycin D, mitomycin C, dactinomycin, topotecan, irinotecan, tamoxifen, methotrexate, trimetrexate, amsacrine, imitinib
Antidepressants	Venlafaxine, paroxetine
Antidiarrheal agents	Loperamide, antiemetics, domperidone, ondansetron
Antiepileptics	Carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, lamotrigine, felbamate
Antifongic	Itraconazole
Anti-gout agents	Colchicine
Beta blockers	Talinolol
Calcium channel blockers	Verapamil
Cardiac glycosides	Digoxin
Corticoids	Dexamethasone, hydrocortisone, corticosterone, triamcinolone, aldosterone
Curare	Vecuronium
Diagnostic dyes	Rhodamine 123, hoechst 33342
HIV protease inhibitors	Saquinavir, ritonavir, nelfinavir, indinavir, lopinavir, amprenavir
H1-receptor antagonists	Fexofenadine
H2-receptor antagonists	Cimetidine
Immunosuppressive agents	Cyclosporin A, tacrolimus, FK506
Proton pump inhibitors	Omeprazole, lansoprazole, pantoprazole
Pesticides, anthelmintics, acaricides	Ivermectin, abamectin
Statin	Lovastatin

Table 2

Representative P-glycoprotein inhibitors

Antiarrhythmics	Amiodarone, quinidine, verapamil
Anticancer drugs	Actinomycine D, doxorubicin, vinblastine
Antibiotics	Clarithromycin, erythromycin
Antidepressants	Paroxetine, sertraline, desmethylsertraline
Proton pump inhibitors	Esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole
Others	Cyclosporin A, colchicines, fenofibrate, propafenone, reserpine, trifluoperazine, progesterone, ritonavir

Annexe 3 : Les différentes spécialités contenant de la colchicine et leur statut réglementaire

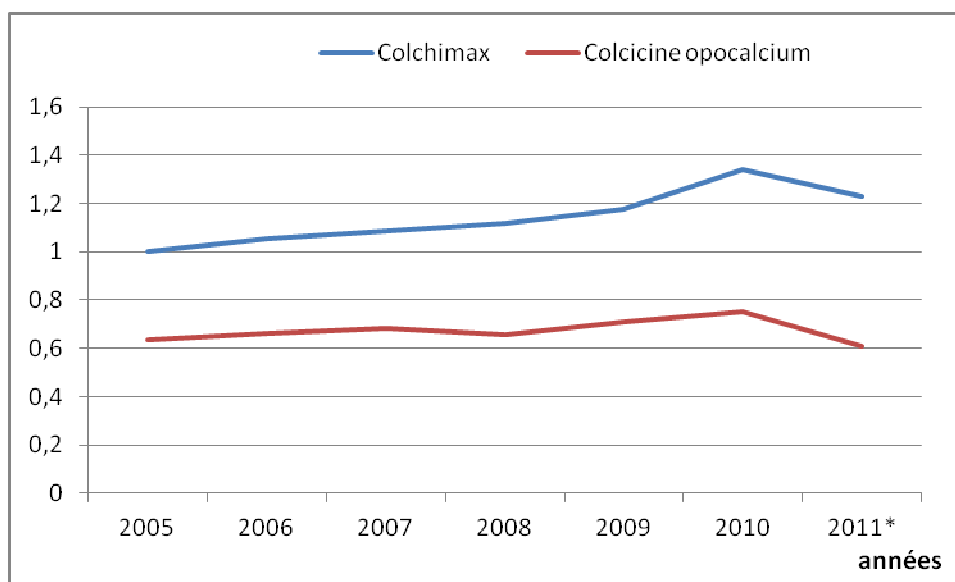
Nom de la spécialité	Titulaire de l'AMM actuel	Date de l'AMM	Evénements administratifs ou réglementaires
COLCHICINE OPOCALCIUM 1 mg, comprimé® (boite de 20 cp à 1 mg)	Laboratoires GALENIQUES VERNIN	03/02/1995 sous la dénomination Colchicine Houdé® (changement de nom de Colchicine Houdé à Colchicine Opocalcium® le 14/10/2003)	Galéniques Vernin titulaire de l'AMM depuis 2009
COLCHIMAX, comprimé pelliculé® (boite de 20 cp à 1 mg)	Laboratoires GALENIQUES VERNIN	03/02/1995	Galéniques Vernin titulaire de l'AMM depuis 2009 + Suspension de commercialisation 12/02/2002 + Déclaration de commercialisation 14/07/2002

- COLCHICINE HOUDE 1 mg®, comprimé : date d'AMM 1995, changement de nom en 2003 remplacé par COLCHICINE OPOCALCIUM 1 mg®, comprimé par un rectificatif d'AMM.

AMM archivées :

- ARTHREX® : abrogation autorisation 1998
- COLCHICINE 0,10 POUR CENT, PODOPHYLLINE 2 POUR CENT HOUE, POMMADE® :
abrogation autorisation 1998
- COLCHINEOS, soluté injectable : ABROGATION d'autorisation 1998
- VITALGONAL VIT C® : ABROGATION d'autorisation 1998
- SOLVODOL COLCHICINE®, COMPRIME : ABROGATION d'autorisation 10/05/1999
- COLCHIDOL, COMPRIME® : ABROGATION d'autorisation 10/05/1999
- COLCHIFLEXOL®, COMPRIME ENROBE : ABROGATION d'autorisation 10/05/1999

Figure I. Evolution annuelle des ventes de Colchimax® et de Colchicine Opocalcium®
(sous la forme d'un index d'indice 1 en 2005 pour le Colchimax®)



*2011, recueil durant le seul 1er semestre

Annexe 4 : Disponibilité des données dans les différents CAPTV

Centre antipoison et de toxicovigilance	Période de disponibilité
Angers	Novembre 1999 – aujourd'hui
Bordeaux	Septembre 2007 – aujourd'hui
Lille	Janvier 1988 – aujourd'hui
Lyon	Novembre 1999 – aujourd'hui
Marseille	Janvier 2002 – aujourd'hui
Nancy	Novembre 1999 – aujourd'hui
Paris	Août 1999 – aujourd'hui
Rennes	Janvier 1999 – octobre 2013
Strasbourg	Février 2007 – aujourd'hui
Toulouse	Janvier 2000 – aujourd'hui

Annexe 5 : Résumés des cas graves (cas CAPTV) non retenus (car survenus à l'étranger ou avec une spécialité de colchicine provenant d'un pays étranger ou pour lesquels une autre cause pouvait expliquer à elle seule le tableau clinique).

(1, 2, 6, 13, 15, 16, 31, 41, 42, 44, 65, 77, 79 soit 13 cas) (cas 1 à cas 13)

Cas N°	Sexe Age	Evolution	Spécialité DSI Dose/poids	Traitement associés	Symptômes, délai, unité	Examens réalisés Pathologiques	Colchicine (µg/L)	TTT effectué	Lieu de TTT effectué	Commentaires
1	Féminin 15	Décès	COLCHICINE OPOCALCIUM® 10 cp 0,2 mg/kg	ATHYMIL® 1 cp	Saignement sauf digestif Somnolence h40 Vomissements h20 Douleur abdominale h20	CPK 800 UI/L TP 20 % Calcémie 1,75 mmol/L Globules blancs 21000/mm ³ GB 6000 j2 Créatininémie 19 mg/L Globules rouges 3,5 T/L	Non faisable	Vitamine K PFC Transfusion	Réanimation	Jeune fille de 15 ans qui a fait une TS avec 10 mg de Colchicine Houdé® soit 0,2 mg/kg de colchicine. Evolution : décès à j2 dans un tableau hémorragique, malgré PFC et transfusion.
2	Masculin 54	Guérison	COLCHIMAX® 10 cp	RODOGYL® 19 cp IMODIUM® 10 cp SPIRAMYCINE® 9 suppo ZINNAT® 4 cp MOTILIUM® 56 cp GELUPRANE® 11 cp à 500 mg	Hypotension artérielle COMA : GCS entre 4 et 8 Syndrome extra-pyramidal / syndrome parkinsonien Agitation Douleur abdominale	ECG Médicaments : Autres	Positif dans les urines	Surveillance médicale	Réanimation	Homme de 54 ans aux antécédents rhumatologiques et psychiatriques ayant fait une TS polymédicamenteuse et qui a présenté un syndrome extrapyramidal, des troubles de la conscience avec un score Glasgow à 8, des troubles de repolarisation atypiques et un BBD incomplet. Les dosages urinaires ont mis en évidence la présence de colchicine, dompéridone et ses métabolites et métronidazole. Tableau non en relation avec la prise de colchicine. Rôle de la dompéridone.
6	Féminin 20	Inconnue	COLCHICINE 50 cp 0,6 mg/kg		Hyperthermie entre 38° et 41° h64 Vomissement h17 Hémoglobinurie h64 Protéinurie h64	Kaliémie 3,1mmol/L TP 20 % Globules blancs 2,2 G/L Calcémie 77 mg/L			Réanimation	Femme de 20 ans qui a fait une TS avec 50 mg de colchicine. La question porte sur la disponibilité des anticorps.
13	Féminin 63	Décès	COLCHIMAX® 10 cp	EQUANIL® 46 cp DAFALGAN® 15 cp CORENITEC® 8 cp SOPROL® 14 cp	Coma (GCS 3) Choc			Lavage gastrique Charbon activé Intubation et ventilation Hémodialyse	Réanimation	Intoxication par cardiotropes, en l'absence de plus d'information.
15 7 g de vérapamil	Masculin 72	Décès	COLCHICINE OPOCALCIUM® Inconnu	ISOPTINE® 7,2 g TRANXENE® ETHANOL	Hypotension artérielle inférieure à 80mm Hg Hypothermie inférieure ou égale à 35°C Acidose métabolique Choc cardio-vasculaire Arrêt cardiaque	pH 6,90		Substitué du plasma Intubation et ventilation PEEP Dobutamine Dopamine Adrénaline GSF	Réanimation	Patient de 72 ans, aux antécédents cardiovasculaire (pontages sur artérite) et psychiatrique, retrouvé dans la matinée, dans la campagne, en hypothermie, rhabdomyolyse et collapsus cardiovasculaire. Ne semble pas avoir eu de troubles digestifs. Transféré en réanimation, arrêt cardiocirculatoire récupéré, au cours de la nuit. La PA reste basse malgré adrénaline, dobutamine, dopamine à dose élevée. Le pH est à 6,90, il est ventilé avec PEEP 8 à 10. Décès sur choc réfractaire avec acidose lactique. Intoxication pure par cardiotropes
16	Féminin 40	Décès	COLCHICINE OPOCALCIUM® 34 cp 0,5 mg/kg		Troubles neurologiques Insuffisance rénale Cytolyse hépatique	TP 16 % Leucocytes 40 G/L Plaquettes 170 G/L Créatinine 40 mg/L Enzymes hépatique > 1000 UI/L		Lavage gastrique Intubation-ventilation	Réanimation	Femme de 40 ans qui aurait pris 34 mg de colchicine. Elle est hospitalisée en réanimation. Elle s'aggrave 24 heures après la prise, elle est intubée ventilée. 48 h après, aggravation avec un TP à 16 %, des leucocytes à 40 G/L, des plaquettes à 170 G/L, une créatininémie à 40 mg/L, des enzymes hépatique > 1000 UI/L. Décès de la patiente à h60 environ.
79	Masculin 61	Guérison	COLCHICINE		Altération état général Hyperthermie > 38°C Syndrome inflammatoire Thrombopénie Insuffisance rénale Pneumopathie SDRA Hypoxémie Anémie	pH 7,3, PO ₂ 7 kPa Lactate 2 mmol/L Créatinine 338 µmol/L Urée 25 mmol/L Hb 95 g/L, TP 60 % Plaquettes 16 G/L CRP 372 mg/L Fibrinogène > 7 g/L Leucocytes 6,3 G/L Neutrophile 5,1 G/L ASAT/ALAT 82/45 UI/L Calcémie 1,8 mmol/L Glycémie 17 mmol/L		Oxygène normobare Antibiotique Noradrénaline Corticoïdes	Réanimation	Patient de 60 ans aux antécédents de DNID, goutte, colique néphrétique, ayant pris 7 comprimés de colchicine (dosage non connu) sur 3 j (3 cp 2 j puis 1 cp le lendemain) pour des douleurs du pied. A j3, sensation de malaise, hyperthermie et hypotension artérielle. Hospitalisé à j6 pour pneumopathie fébrile avec hypotension artérielle et insuffisance rénale, traité par Rocéphine® et Rovamycine®. A j7, aggravation, muté en réanimation. A l'admission : PA 120/65 mm Hg sous noradrénaline (1 mg/h), oligurie, SDRA. Biologie pH 7,3, lactate 2 mmol/L, hypoxie (PO ₂ 7kPa) sous O ₂ , créatinine 338 µmol/L (la veille 226), urée 25 mmol/L, Hb 95 g/L (la veille 127), plaquettes 16 G/L, CRP 372 mg/L, TP 60 %, fibrinogène > 7 g/L, leucocytes 6,3 G/L, polynucléose modérée (neutrophiles 5,1 G/L), ASAT/ALAT 82/45 UI/L, calcémie 1,8 mmol/L, glycémie 17 mmol. Il reçoit : double antibiothérapie, noradrénaline et oxygénothérapie. Amélioration lente de l'état clinique (14 j de réanimation). Anémie à 86 g/L. Bilans bactériologique, virologique et immunologique négatifs. Pas de dosage de colchicine.

Identifiant du dossier	Sexe Age	Evolution	Spécialité DSI Dose/poids	Traitement associés	Symptômes, délai, unité	Examens réalisés Pathologiques	Colchicine (µg/L)	TTT effectué	Lieu de TTT effectué	Commentaires
31	Féminin 35	Inconnue	COLCHICINE OPOCALCIUM® Inconnu	VALIUM® ? IMOVANE® ? LAROXYL® ?	GCS 3 Convulsions j1 CIVD Hémolyse avec ictère à bilirubine libre			Intubation, ventilation Symptomatique	Réanimation	Hémolyse sans plus d'information.
65	Féminin 80	Guérison	COLCHICINE		Diarrhée Somnolence, obnubilation Arrêt cardiaque j3			Surveillance médicale	Hôpital / clinique	Patiente de 80 ans, traitée par digoxine et par colchicine (goutte ; dose inconnue, depuis 3 j et présentant une diarrhée depuis 3 j (ou 3 semaines ?) et des troubles de la vigilance. A l'arrivée du SAMU, arrêt ACR pendant 2 minutes, récupéré par coup de poing sternal. A l'arrivée aux urgences, patiente ralentie, non déshydratée. Dosages toxicologiques conseillés. A j4, l'état de la patiente n'est pas inquiétant. Elle a été transférée en médecine. Elle aurait déjà fait un ACR quelques j auparavant, constaté par le médecin traitant sur syncope et absence de pouls. Pas d'autre donnée.
41 Tableau non colchicine	Féminin 57	Guérison	COLCHICINE - ATC M04AC01 Inconnu	BETABLOQUANTS LEXOMIL® TEMESTA®	Vomissements Coma GCS entre 4 et 8 Hypotension artérielle Pneumopathie d'inhalation et de surinfection			Charbon activé Intubation et ventilation assistée Remplissage Noradrénaline Sédatif Antibiotique	Réanimation	Patiente aux antécédents chirurgicaux, traitée par Lexomil®, Téresta® et Théralène®, retrouvée comateuse dans ses vomissements, au matin, après dispute la veille. Une intoxication par colchicine et bêtabloquants est évoquée, sans que l'on ne sache pourquoi. Prise en charge par SAMU avec intubation difficile puis transfert en réanimation. Un collapsus est traité par noradrénaline et remplissage. Il n'y a pas d'anomalie ECG. Une pneumopathie sévère nécessitant ventilation sous sédation sera à l'origine d'un séjour de 4 j en réanimation et 5 j en unité de soins continus. Pas d'éléments orientant vers une intoxication par colchicine.
42 Tableau corrosif	Féminin 47	Décès	COLCHIMAX® 3 cp	DESTOP® STABLON® EQUANIL 400®	COMA (GCS 3) Mydriase Dyspnée CIVD Lésion corrosive digestive Hématémèse Arrêt cardiaque	Bronchoscopie oedème diffus Plaquettes 88 G/L Fibrine 150 µg/mL Hb 7 0 g/L D dimères 102 mg/L TP < 10 % Facteur V < 10 % ASAT 579 UI/L ECG : dissociation électromécanique Oesogastroskopie j1 : . oesophage 2B . estomac 3B		Intubation et ventilation assistée Substitut du Remplissage Noradrénaline Adrénaline Chirurgie digestive MCE	Réanimation	Antécédent hépatique et psychiatrique. Ingestion de Destop®, Colchimax®, Equanil® et Stablon®. Arrêt cardiaque lors de la prise en charge, récupéré. La laparotomie montre un aspect nécrotique grêle et colique. Décès précoce. Tableau pur d'ingestion de corrosifs.
44	Masculin 49	Guérison	COLCHICINE® Inconnu	DI-ANTALVIC GELULE®	Vomissements GCS entre 4 et 8 Pneumopathie d'inhalation et de surinfection	ECG : trouble de la repolarisation		Intubation-ventilation Tranquillisant	Réanimation	Bilan SMUR : score de Glasgow 7, PA 13 mm Hg stable. Inhalation, intubé ventilé, ECG : onde T négative en D3 Vf En réa, antécédents hernie discale et dépression ; contexte : conflit conjugal, prise des médicaments devant son épouse. Score de Glasgow à 7, bonnes constantes, ECG normal, intubé et ventilé en réanimation. Evolution : pneumopathie d'inhalation, mis sous Augmentin, sortie au bout de 48 h. Pas en relation avec une intoxication par colchicine.
77	Féminin 72	Inconnue	COLCHIMAX ?	LEVOTHYROX COMPRIME 50 µg SERESTA COOLMETEC 20 MG/25 MG METFORMINE ATC A10E MOPRAL 20 MG GEL	Insuffisance rénale aiguë Acidose métabolique Choc cardio-vasculaire	Leucocytes 2 G/L Lactates 5,2 mmol/L Créatinine 348 µmol/L		Surveillance médicale Antibiotique Noradrénaline remplissage par cristalloïdes	Hôpital / clinique	Femme de 72 ans, aux antécédents de DNID, HTA, kyste hépatique, hypothyroïdie et obésité morbide, traitée par Colchimax®, Biproférid®, Mopral®, Imodium®, Coolmetec®, metformine, lévothyrox et Séresta, est admise aux urgences pour AEG et douleurs abdominales. A l'examen, polypnée à 30/min, hyperthermie 39,5°C, hypotension à 80 mm Hg. A la biologie, CRP 466 mg/L, insuffisance rénale aiguë (créatinine 348 µmol/L), lactate 5,2 mmol/L. A la TDM, dilatation des cavités pyélocalicielles en amont d'un calcul de 13 mm. Traitée par remplissage, puis noradrénaline. Drainage d'une collection purulente lors de la montée d'une sonde urétérale. Au total sepsis sévère à point de départ urinaire. Acidose lactique pouvant être liée à la metformine ; leucopénie à 2 G/L pouvant être liée à la prise de Colchimax, sans notion de diarrhées.

Annexe 6 : Cas graves lors des expositions volontaires (cas CAPTV)

(3, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 17 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 43, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52 soit 39 cas)

Identifiant du dossier	Sexe Age	Evolu-tion	Spécialité DSI Dose/poids	Toxiques associés	Symptômes, délai, unité	Examens réalisés Pathologiques	Colchi-cine (µg/L)	TTT effectué	Lieu de TTT effectué	Commentaires
3	Féminin 30	Décès	COLCHIMAX® 40 cp 0,58 mg/kg	DI-ANTALVIC® 60 cp DOLIPRANE® 32 cp IMODIUM® 40 cp ANTALVIC® 40 cp	Vomissements Diarrhée Hyperleucocytose h24 Hypotension artérielle < à 80 mm Hg h24 Choc, OAP Insuffisance rénale aiguë Acidose métabolique Trouble de conscience CIVD h24	ASAT/ALAT 161/46 UI/L Leucocytes 3,3 G/L TP 18 % Facteur V 8 % Paracétamolémie 126 mg/L (h10) Fibrinogène 0,5 g/L		Lavage gastrique Charbon activé Intubation ventilation Remplissage NAC (h10), PFC Fibrinogène Hémodialyse Sympathicomé- tiques	Réani- mation	Patiente de 30 ans, sans antécédent, ingestion vers 13 h de paracétamol (40 g), dextropropoxyphène (1,8 g), lopéramide, Mobic® et Colchimax® (40 mg). Elle présente des vomissements et est hospitalisée dans la soirée. A h10 elle ne présente aucun trouble neurologique. Elle a lavage gastrique et protocole N-acétyl-cystéine (NAC). En réanimation, elle est consciente, sans troubles digestifs. L'hémodynamique est stable. Elle a une hyperleucocytose à 20 G/L, un ionogramme normal, un bilan hépatique légèrement perturbé (TP 60 %, ASAT/ALAT 79/33 UI/L); La paracétamolémie de h10 est à 126 mg/L. L'évolution est rapidement catastrophique avec syndrome de défaillance multiviscérale à h24 associant un choc mixte (cardiogénique et vasoplégique), résistant aux amines pressives, une insuffisance rénale anurique nécessitant une hémodialyse, une acidose métabolique, des troubles de conscience, un OAP, une CIVD (TP 18 %, facteur V 8 % et fibrinogène 0,5 g/L) nécessitant l'administration de plasma frais congelé et de fibrinogène. L'hyperleucocytose persiste (33 G/L). Le décès à j2 est attribué à la colchicine (cytolyse hépatique peu importante, NAC précoce).
5	Masculin 81	Décès	COLCHICINE OPOCALCIUM® 20 cp 0,2 mg/kg		Nausées Vomissements Douleur abdominale Polypnée Collapsus h23 Troubles de la conscience Arrêt cardiorespiratoire			Oxygène normobare Intubation Surveillance médicale	Réani- mation	Patient de 81 ans, aux antécédents d'hémiplégie droite, HTA, orchite, traité habituel par Permixon®, Loxen 20®, colchicine, Aspégic 500® et Mucomyst®, hospitalisé aux urgences et qui devant une aggravation modérée est transféré en réanimation. Il présente une polypnée avec une saturation à 100 % sous 6 L d'O ₂ et une PA à 150 mm Hg, puis une chute brutale de la PA à 60/40 mm Hg et majoration de la polypnée. Les troubles de la conscience se majorent. L'intubation se fait sans difficulté, puis brutalement hypotension suivi d'un arrêt cardiaque. Le patient est décédé malgré les mesures de réanimation.
7	Masculin 18	Décès	COLCHIMAX® 40 cp		Vomissements Douleurs abdominales Choc cardiogénique Dyspnée Anurie GCS à 6	Kaliémie 5,3 mmol/L Créatinine 164 µmol/L Leucocytes 47 G/L ASAT/ALAT 865/280 UI/L TP 10 %, pH 7,22		Lavage gastrique Intubation ventilation Remplissage Médicaments inotropes	Réani- mation	Patient de 18 ans aux antécédents de mucoviscidose.
8	Féminin 25	Inconnue	COLCHICINE OPOCALCIUM® 40 cp 0,72 mg/kg		Diarrhée Acidose métabolique Pancréatite Hyperleucocytose	Lactate augmenté Amylase 1200 UI/L Leucocyte 26 G/L TP 50 %				Patiente de 25 ans, DSI de 40 mg de colchicine. A j2, hyperleucocytose à 26 G/L, acidose lactique, sans hypokaliémie. A j3, patiente stable, troubles digestifs en diminution, leucocytose à 12 G/L (reste de la NF normale), acidose lactique, associé à une hypokaliémie. L'échographie cardiaque montre une hypokinésie globale.
9	Masculin 42	Inconnue	COLCHICINE OPOCALCIUM® Inconnu		GCS à 3 Choc cardio-vasculaire	ECG GB 1,4 G/L TP 45 % Facteur V 20 %				Homme de 42 ans, retrouvé inconscient avec une lettre annonçant une dose létale de colchicine®. La PA systolique est à 80 mm Hg. Le patient, intubé ventilé, présente une hyperthermie à 41°C, une neutropénie à 1,4 G/L. L'hypotension répond initialement au remplissage puis apparition d'une insuffisance hépatocellulaire (TP 45 %, facteur V 20 %) et d'une anurie. Evolution réalisée au moment d'un arrêt cardiaque.
10	Féminin 32	Décès	COLCHICINE OPOCALCIUM® 70 cp		Vomissements h2 Bradycardie h4 Diarrhée h8 Dyspnée h8 Acidose métabolique h12 Oligurie h8 Oedème aigu du poumon h12	Radiographie thorax : oedème pulmonaire Echographie cardiaque : FE 40 %	Sang 40 µg/L à h5, 35 µg/L à h10	Lavage gastrique Charbon Intubation et ventilation assistée Remplissage Adrénaline Hémofiltration	Réani- mation	Patiente de 32 ans, antécédents rhumatologiques, DSI de 70 mg Colchicine Houdé®. A eu charbon et lavage gastrique à h2. A h4, elle présente une discrète acidose, une légère dyspnée, des diarrhées modérées. La colchicine plasmatique est à 40 µg/L. En soirée, apparition d'un oedème lésionnel nécessitant O ₂ . Le TP est à 90 %. Le lendemain, dyspnée, hypoxémie, hypocapnie, légère acidose métabolique (pH 7,30 et lactate 2,6 mmol/L), oedème pulmonaire, oligurie. L'échographie cardiaque montre une fraction d'éjection à 40 %. La PA est normale. La colchicine plasmatique de h10 est à 35 µg/L. A h30, intubation ventilation liée à l'épuisement respiratoire. A h36, elle fait 2 arrêts cardiaques récupérés avec adrénaline, est toujours anurique et en hémodiafiltration, puis choc cardiogénique malgré adrénaline à posologie croissante. Décès par choc réfractaire à h42 (PA 20 mm Hg malgré 20 mg/h d'adrénaline).
11	Masculin 62	Décès	COLCHICINE OPOCALCIUM® 80 cp 1,3 mg/kg	LEXOMIL®	Vomissements, diarrhée Pâleur des téguments et des conjonctives Acidose métabolique Arrêt cardiaque	TP 20 %		Consultation médicale Surveillance médicale	Hôpital / clinique	Patient de 62 ans, aux antécédents de valvulopathie et de pontage aorto-coronarien, qui fait une TS avec 1 plaquette de Lexomil® et 80 mg de colchicine. Initialement troubles digestifs, diarrhées et vomissements. A h12 hypotension, acidose métabolique, arrêt cardiaque (MCE, adrénaline 2 mg/h), dobutamine (20 gamma/kg/min). Le TP est à 19 %, les lactates augmentent ; elle est en insuffisance rénale anurique. A l'échographie cardiaque, choc mixte. Asystolie après quatre arrêts cardiaques. Décès dans la soirée soit h24 heures.

Identifiant du dossier	Sexe Age	Evolu-tion	Spécialité DSI Dose/poids	Toxiques associés	Symptômes, délai, unité	Examens réalisés Pathologiques	Colchicine (µg/L)	TTT effectué	Lieu de TTT effectué	Commentaires
12	Féminin 39	Décès	COLCHICINE OPOCALCIUM® 20 cp COLCHIMAX® 20 cp	STILNOX® 140 mg	CIVD, choc, OAP Insuffisance rénale SDRA	TP 55 % TCA 35 s Cytolyse hépatique		Lavage gastrique Charbon activé Remplissage Drogues inotropes	Réani-mation	
14	Féminin 16	Décès	COLCHICINE OPOCALCIUM® 20 cp	TETRAZEPAM® LAMALINE®	Diarrhée h6 Vomissements h6 Insuffisance rénale h6 Choc cardio-vasculaire	TP 22 % EEG plat		Remplissage Intubation et ventilation Adrénaline Hémodifiltration / Hémodialyse	Réani-mation	Jeune fille de 16 ans ayant ingéré les médicaments de la pharmacie familiale (colchicine, Lamaline® et tétrazépam). Patiente en choc cardiogénique initiale puis évolution vers l'aplasie médullaire, CIVD et défaillance multiviscérale avec atteinte hépatique et rénale. Le TP est à 22 %. A j7 hémorragie cérébrale massive avec souffrance cérébrale massive et immédiate; mort cérébrale (EEG plat, doppler transcranien : 0). Décès à j9. Dosages toxicologiques : BDZ et opiacés : ++.
17	Masculin 40	Séquelles (amputation)	COLCHIMAX® 20 cp	URBANYL® 150 mg CYCLADOL® 280 mg ARESTAL® 20 cp APRANAX® 20 cp SPASFON® 10 cp CORTANCYL® 400 mg TOPALGIC LP® 4500 mg KETEK® 4000 mg	Agitation / excitation h2 Diarrhée h24 Insuffisance rénale aiguë h24, anurie Choc cardiovasculaire h24 CIVD j2 Pétéchies et purpura j2 Neuropathie périphérique Alopécie	CPK 11138 UI/L Plaquettes 35 G/L TP 37 % Leucocytes 1,9 G/L Créatinine 260 µmol/L Echographie cardiaque cardiopathie dilatée Leucocytes 0,5 G/L Natrémie 130 mmol/L Plaquettes 5 G/L	Sang 63 µg/L	Charbon activé Lavage gastrique Substitut du plasma / soluté de remplissage Chirurgie cutanée Hémodifiltration / Hémodialyse Antibiotique Tranquillisant / sédatif	Réani-mation	Patient de 40 ans, antécédents psychiatriques, ayant ingéré 20 mg de Colchimax®. Il est admis à l'hôpital en médecine (GB 1,4 G/L). Le 3° jour, diarrhées profuses, déshydratation, anurie et choc. Le TP est à 43 %. Le malade est rempli et déchoqué avec succès, puis dialysé. Les GB sont à 11 G/L. A j4 il présente un choc cardiogénique traité par Dobutrex® et adrénaline, une CIVD nécessitant une transfusion de plaquettes. A j10 chute des GB et aplasie médullaire. A j11 décollement cutané au niveau du dos (épidermolyse), traité par vancomycine, Tazocilline®, Triflucan® et Zovirax®. A j12, thrombocytes 5 G/L, leucocytes 0,5 G/L avec neutrophile 0,2 G/L. A j16, le patient est conscient, neuropathie majeure des 4 membres (tétraparésie), CIVD avec séquelle ischémique des pieds qui vont aboutir à une amputation partielle à j19, alopécie. A j19, régression de la tétraparésie, sevrage du respirateur, mais la fraction d'éjection est effondrée avec hypocinésie diffuse. J20, cardiopathie dilatée avec fraction éjection < 30 %. Polyurie (10 L) de reprise de fonction rénale qui n'est pas un diabète insipide à la colchicine puisque la natrémie est normale malgré une polyurie de 10L/jour compensée et supporté grâce à une restriction hydrosodée relative.
19	Féminin 57	Décès	COLCHICINE Inconnu	EFFEXOR® 25 mg IMODIUM®	Vomissements Douleur abdominale basse CIVD Hépatite Arrêt cardiaque	TP 30 % Facteur V 13 % Bicarbonates 18 mmol/L SAT/ALAT 738/196 UI/L	Sang 6,3 µg/L (h36 ou plus)	Surveillance médicale MCE Adrénaline	Hôpital / clinique	Femme de 57 ans, colopathie et dépressive traitée par Effexor® et Imodium®. Hospitalisation pour douleurs abdominales diffuses depuis 24 h avec conservation de l'état général. Le bilan biologique retrouve une cytolysé hépatique modérée (ASAT/ALAT 738/196 UI/L) avec cholestase et insuffisance hépatocellulaire (TP 30 %, facteur V 13 %), une petite insuffisance rénale, une tendance à l'acidose (RA 18 mmol/L), avec une discordance nette entre l'état général et les paramètres biologiques. Question : relation avec Effexor® et Imodium®. Le patient n'aurait pas fait de surdosage en paracétamol. Un nouvel interrogatoire mettra en évidence prise régulière de colchicine (crampes), et un surdosage caché la veille de l'hospitalisation. Le tableau clinique se complète par des vomissements, une CIVD, un arrêt cardiorespiratoire à j2, récupéré, puis décès à j3 d'un nouvel arrêt. La colchicinémie de h36 est à 6,3 µg/L.
20	Masculin 58	Guérison	COLCHICINE 40 cp 0,52 mg/L	SECTRAL® 10 cp	Diarrhée Vomissements h10 Asthénie h10 Bradycardie PA inférieure à 80mm Hg	TP 60 % ASAT/ALAT à 4/5 N Plaquettes 45 G/L		Charbon Remplissage Diurétique Isoprénaline Adrénaline	Hôpital / clinique	Patient de 58 ans ayant fait une intoxication à la colchicine (40 mg), associée à 10 cp de Sectral 200®, admis en réanimation. A l'admission, diarrhées profuses, bradycardie à 40 bpm, hypotension modérée à 90 mm de Hg, déshydratation. Amélioration avec remplissage et isoprénaline. Dès j2 diminution des lignées de façon modérée, dégradation hémodynamique, dyspnée, hypotension, œdème pulmonaire lié à une défaillance cardiaque, surcharge hydroélectrolytique et oligurie,
21	Masculin 19	Guérison	COLCHIMAX® 30 cp 0,5 mg/kg	TENORMINE® 7 cp MODOPAR® 80 cp VASTAREL® 1200 mg ELISOR® 14 cp AMAREL® 30 cp PREVISCAN® 1200 mg CARDENSIEL® 8,75 mg	Douleur digestive h2 Vomissements h2 Diarrhées Hypotension artérielle h2 Agitation / excitation h3 PA < 80mm Hg h11 Rhabdomyolyse h48 Bradycardie j4 Thrombopénie j4	CPK 5194 UI/L ASAT 138 UI/L Plaquettes 265 G/L j1 Plaquettes 20 G/L j4	Sang 33,5 µg/L	Antibiotique Tranquillisant / sédatif Vitamine K	Réani-mation	Prise massive de médicaments avec surtout 30 mg de colchicine et 7 cp de Cardensiel®. Pratiquement asymptomatique à h5. A eu lavage gastrique et charbon, peu efficace car patient agité. TP maintenu entre 60-75 % sous vitamine K. Agitation traitée par sédatifs. PAS entre 70 et 80 la première nuit, traité par remplissage. A eu quelques diarrhées pendant 48 h. Baisse des plaquettes à partir de j4. Hémodynamique stable malgré 2 épisodes de bradycardie à 45 bpm ne réagissant pas à l'atropine.

Identifiant du dossier	Sexe Age	Evolution	Spécialité DSI Dose/poids	Toxiques associés	Symptômes, délai, unité	Examens réalisés Pathologiques	Colchicine (µg/L)	TTT effectué	Lieu de TTT effectué	Commentaires
22	Masculin 62	Décès	COLCHIMAX® Inconnu	DIGOXINE® CODEINE BENZODIAZEPINES	COMA (GCS 3) Arythmie, bradycardie Insuffisance respiratoire aiguë, cyanose Insuffisance rénale aiguë Insuffisance hépatocellulaire Arrêt cardiaque	Calcémie 1,6 mmol/L Kaliémie 5,3 mmol/L Glycémie 1,82 g/L Lactacidémie EEG plat Bloc auriculo-ventriculaire	Sang 48 µg/L	Intubation Anticorps antidigitalique Dobutamine Adrénaline Glucagon MCE, EES Epuration	Réanimation	Antécédents de dépression, HTA, dyslipidémie, non traité par digoxine. A l'admission ACFA à 85 bpm, PA autour de 80 mm Hg, kaliémie à 5,2 puis 4,8 mmol/L. A reçu 6 flacons de Digidot®. Une coronographie réalisée était normale. Le soir même BAV et arrêt cardiaque récupéré. Le lendemain, 2e arrêt cardiaque brutal, réanimation avec adrénaline, noradrénaline, reçoit 2 flacons de Digidot® est mis sous assistance circulatoire. Récupération d'une PA à 100 mm Hg mais défaillance multiviscérale décès à h48. Digitaliques 23 µg/mL. Analyse toxicologique : tiémonium, morphine, venlafaxine, bromazépam, zopiclone, zolpidem, codéine. Participation de la colchicine à un choc cardiogénique résistant à l'administration de Digidot.
23	Féminin 51	Décès	COLCHICINE OPOCALCIUM® Inconnu		Douleur digestive Diarrhée Hémococoncentration Insuffisance rénale aiguë Hépatite, CIVD Agranulocytose / Neutropénie	Myélogramme : aplasie médullaire Plaquettes 80 G/L TP 44 %	Sang 18 µg/L (dosage tardif)	Intubation et ventilation Noradrénaline	Réanimation	Femme aux antécédents digestifs, polysuicidaire, ayant déjà fait une TS à la colchicine il y a 3 mois et admise en réanimation il y a 3 j en aplasie et insuffisance rénale et décédée en réanimation d'hémorragie cérébrale intra parenchymateuse. Colchicine plasmatique à 18 µg/L (prélèvement tardif).
24	Féminin 23	Guérison	COLCHICINE Inconnu	FENOFIBRATE OXAZEPAM	Diarrhée COMA : GCS 3 Insuffisance rénale aiguë Acidose métabolique Alopécie	Na 150 mmol/L		Hémofiltration / Hémodialyse Surveillance médicale	Réanimation	Patiente de 23 ans, aux antécédents de TS médicamenteuse, en coma (GCS 3), intubée à domicile. La recherche de toxique montre : benzodiazépines positifs ; opiacés, barbituriques, lithium et acide valproïque négatifs. Dans les 24 h apparition d'une acidose lactique, d'une insuffisance rénale (2 dialyses) et d'un diabète insipide, probablement néphrogénique, avec hypernatrémie à 150 mmol/L. A j3 l'acidose se corrige. A j4 apparition d'une aplasie médullaire (3 transfusion de plaquettes et mise sous Neupogen®, 3 j). A j8 la patiente est sortie d'aplasie. Elle est transférée en service de néphrologie où elle a présenté une alopécie, sans signe de polynévrite. Les dosages de colchicine sont négatifs (prélèvement non protégé de la lumière). Son père était traité par colchicine.
25	Masculin 24	Décès	COLCHIMAX® Inconnu			Colchicine : cœur 113,6 ng/g foie 91,2 ng/g muscle 126,4 ng/g rein 121,3 ng/g	Positif dans plusieurs tissus	Symptomatique : autre traitement	Réanimation	Aucun détail sur le cas. Patient transféré en réanimation pour choc. Les dosages de colchicine tissulaires confirment l'intoxication : colchicine cœur 113,6 ng/g, foie 91,2 ng/g, muscle 126,4 ng/g et rein 121,3 ng/g.
27	Masculin 57	Guérison	COLCHICINE OPOCALCIUM® 60 cp	ALCOOL A 90° 1,5 L LASILIX® 180 mg	COMA (GCS 3) Pneumopathie d'inhalation et de surinfection h3 Choc cardio-vasculaire Hépatite h24	Ethanolémie 4,2 g/L Créatinine 144 µmol/L SGOT/SGPT 347/119 UI/L, TP 37 % Leucocytes 23,8 G/L Plaquettes 133 G/L Echocardiogramme FE 50 %	Sang 5,6 µg/L	Lavage gastrique Intubation et ventilation assistée	Réanimation	Patient de 57 ans, sans antécédent qui a pris de l'alcool et DSI 60 mg de Colchicine Houdé®. A eu un lavage gastrique et du charbon à h3. Le lendemain le patient est stabilisé, toujours intubé ventilé. Il présentera ensuite une atteinte hépatique (ASAT 7 N TP 37 %, facteur V 25 %). La PA est à 100 mm Hg sous noradrénaline. A j7 le patient est toujours intubé, mais il s'améliore sur le plan neurologique. Normalisation du bilan hépatique et du TP. Le bilan hématologique reste normal. A pris aussi de l'alcool à 90° et du Lasilix®. La colchicine de h11 est à 5,6 µg/L.
28	Féminin 44	Décès	COLCHICINE Inconnu				Sang 385 µg/L			Décès d'une femme avec anneau gastrique découverte avec un verre contenant des médicaments à proximité.
29	Féminin 48	Décès	COLCHIMAX® 20 mg 0,5 mg/kg	LEXOMIL® LAROXYL® ETHANOL	Vomissements, diarrhée Coma, cyanose Choc cardio-vasculaire Anurie Acidose métabolique CIVD (Sang) Cardiomyopathie	Lactates 9 mmol/L, pH 7,11, TP 14 % Leucocytes 20 G/L Créatininémie Myoglobininurie / myoglobinémie Fibrinogène 0,06 mg/L		Intubation et ventilation Sédation Sympathicomimétique autre Hémodialyse	Réanimation	Femme de 48 ans, éthylique et dépressive, DSI de 20 mg de Colchimax®, antidépresseurs tricycliques et alcool. Retrouvée le soir avec des troubles de conscience, PA imprenable. Elle est intubée, ventilée. Elle est en défaillance multiviscérale, avec une atteinte myocardique (échographie cardiaque très perturbée, ventricule gauche akinétique, ventricule droit très hypokinétique). La PA est difficilement remontée à 80 mm Hg sous dobutamine (10 γ). Biologiquement : TP 14 %, leucocytes 20 G/L, troponine T 0,298 µg/L. A j4, la patiente est en insuffisance rénale anurique, acidose métabolique (pH 7,11) traitée par hémodialyse. La patiente décède à 13 h le lendemain en défaillance multiviscérale avec CIVD, défaillance cardiaque, acidose lactique, insuffisance rénale aiguë.
30	Féminin 46	Décès	COLCHICINE 10 cp 0,18 mg/Kg	VALIUM 150 mg MEPRONIZINE® 8 g	Diarrhée Coma (GCS entre 9 et 14) Hypotension artérielle Choc cardio-vasculaire Acidose métabolique j2 CIVD	TP 16 % Urémie 7,7 mmol/L Lactates 6,8 mmol/L pH 7,03 ASAT/ALAT 255/75 UI/L Plaquettes 14,2 G/L Leucocytes 17 G/L Carbamates 94 mg/L	Sang 9,9 µg/L	Intubation Noradrénaline Sympathicomimétique autre Remplissage Facteurs de coagulation : PFC	Réanimation	Patiente de 46 ans, antécédents psychiatriques, traitée par Dépamide® et Solian®, antécédent de TS avec Mépronizine® et colchicine. Nouvelle TS avec colchicine 10 mg, Valium® 150 mg, méprobamate 8 g. Elle est prise en charge à h5 avec GCS 11, PA 92/60 mm Hg, FC 70 bpm. Elle est intubée et mutée en réanimation. L'hémodynamique est stable, le bilan biologique est normal. Elle n'a pas de troubles digestifs. La méprobamatémie est à 94 mg/L. La patiente est extubée à j1, mais persiste une PA à 60 mm Hg, améliorée par adrénaline. Aggravation à j2 avec un choc cardiogénique (PA 60 mm Hg, sous noradrénaline). Les diarrhées apparues à h36 sont profuses. Elle est

réintubée, ventilée. L'échocardiographie objective une hypokinésie globale du VG. Elle présente une acidose métabolique mixte (pH 7,03, lactates 6,8 mmol/L), une CIVD nécessitant des PFC. Le TP est à 16 % (41 % la veille), les ASAT/ALAT à 255/75 UI/L et la créatinine à 96 µmol/L, et une formule sanguine perturbée (GB 17 G/L la veille puis 6,6 G/L ce matin, neutrophilie 62 %, plaquettes 200 puis 142 G/L) et Hb 160 g/L. Etat de choc réfractaire (noradrénaline et dopamine) empêchant la mutation pour ECMO. Patiente décédée à j2.

Identifiant du dossier	Sexe Age	Evolu-tion	Spécialité DSI Dose/poids	Toxiques associés	Symptômes, délai, unité	Examens réalisés Pathologiques	Colchi-cine (µg/L)	TTT effectué	Lieu de TTT effectué	Commentaires
32	Féminin 52	Décès	COLCHICINE OPOCALCIUM® 20 cp 71 kg	ACTISKENAN® ^{180 mg} EFFERALGAN® 3 g MIANSERINE® 0,9 g SPASFON dose ? NOCTAMIDE 10 mg LAROXYL 50 mg dompéridone 20 mg lopéramide 4 mg	Dyspnée Oxymétrie de pouls 88 % Tachycardie Hypotension Choc SDRA			Intubation et ventilation Médicaments inotropes		Admise en réanimation pour choc et insuffisance respiratoire aiguë chez une patiente de 52 ans, aux antécédents d'hépatite médicamenteuse aux sels d'or, éthyliisme chronique, syndrome dépressif, algodystrophie du poignet droit, polyarthrite rhumatoïde, traité par Actiskénan®, colchicine, Efferalgan®, ayant fait une tentative d'autolyse médicamenteuse 48 h plus tôt, avec Actiskénan® 30 mg (6 cp), Efferalgan® (3 g), Spasfon® (dose non déterminée), colchicine (20 cp), Noctamide® 2 mg (5 cp), Miansérine® 30 mg (30 cp), Laroxyl® 25 mg (2 cp), Dompéridone® 10 mg (2 cp), Lopéramide® 2 mg (2 cp). Aurait refusé que les secours soient prévenus. Devant la dégradation de l'état respiratoire, le SAMU est prévenu. A la prise en charge: polypnée, SpO2 88 % sous masque à haute concentration. Pression artérielle 90/70 mm Hg. Pouls 150/min. Douleur abdominale. Glycémie capillaire 0,7 g/L. Glasgow 15. Pas d'élargissement de QRS. Intubation et ventilation mécanique sous FiO2 1 aboutissant à un état de choc justifiant une expansion volémique, la mise sous dobutamine puis noradrénaline. Admission en réanimation. A l'admission : patiente sédaturée, curarisée, sous dobutamine et noradrénaline. Intubation nasotrachéale. Température 40°C, pouls 142/min, PA 99/61 mm Hg, saturation 90 % sous FiO2 1. Examen clinique : pupilles isocores intermédiaires, choc avec marbrures des membres inférieurs, bruits du coeur réguliers, assourdis. Murmure vésiculaire symétrique sans foyer. Hépatomégalie ferme à 3 travers de doigt. Pas de manifestation hémorragique ou cutanéomuqueuse.
33	Masculin 56	Décès	COLCHICINE - ATC M04AC01 20 cp 0,33 mg/kg	AMLOR® 30 cp VOLTARENE LP® 1500 mg EAU DEMINERALISEE 1 litre	Vomissements h5 Diarrhée h6 Déshydratation Insuffisance rénale aiguë Convulsions / crises cloniques j1 Arrêt cardiaque plus de 24 h plus tard	Créatinine 153 µmol/L Urée 2,6 mmol/L Protidémie 82 g/L Na 135 mmol/L SaO2 93 % (air ambiant) RA 15 mmol/L		Adrénaline Soluté de remplissage Lactate ou assimilé Massage cardiaque externe	Hôpital / clinique	Patient de 56 ans, aux antécédents de goutte, HTA et hernie discale opérée. Traitement par Voltarène®, Amlor® et colchicine en cas de goutte. TS avec DSI de 20 mg de colchicine, 300 mg d'Amlor® et 1500 mg de Voltarène®. Pris en charge à h5 avec PA 100/55 mm Hg, SaO2 93 %, vomissements répétés, créatinine 123 µmol/L, SaO2 en air ambiant à 93 %. Patient hydraté qui aggrave sa fonction rénale (créatinine 153 µmol/L), protidémie 82 g/L, Na 135 mmol/L, réserve alcaline 15 mmol/L. Le bilan hématologique est normal 24 h après l'ingestion. L'hémodynamique est stable. Le patient vomit, a des diarrhées, est déshydraté. A h22, PA 95 mm Hg, convulsion pendant 3 min, suivie d'un ACR en asystolie. Traité par MCE, ventilation, intubation, adrénaline 5 mg en IVD ; reprise de l'activité cardiaque en 5 min, mais PA imprenable malgré adrénaline au PSE à 2 puis 5 mg/h et remplissage Voluven® 250 mL sur 20 min. Nouvel ACR 15 min plus tard sur bradycardie. MCE et adrénaline. Asystolie persistante et mydriase bilatérale aréactive. Décès.
34	Féminin 47	Décès	COLCHICINE 65 cp 1 mg/kg	PARACETAMOL BIOGARAN® 500 MG comprimés en IM VALIUM® en IM GARDENAL INJECTABLE® en IM DIGOXINE NATIVELLE® 0.25		pH 7,20, lactates 3,5 puis 15 mmol/L RA 13 mmol/L Echocardi normale TP et facteur V 12 % Kaliémie 5,2 mmol/l CPK 13000 UI/L D-dimères 7,52 µg/mL ASAT/ALAT 420/100 UI/L Fibrinogène 1,36 g/L Hb 71 g/L Plaquettes 60 G/L	Sang 23,1 µg/L	Charbon activé Lavage gastrique Intubation et ventilation assistée Remplissage Noradrénaline Alcalinisation Facteurs de coagulation Hémodialyse Anticorps antidigitalique	Réani-mation	Patiente sans antécédent, TS, aurait pris paracétamol, Valium®, Gardéнал® en IM, digoxine et colchicine. La patiente est intubée, ventilée, sans signe de gravité, avec une fonction rénale normale, sans hyperleucocytose mais avec des points de compression. L'hémodynamique est stable avec une FC à 120 bpm. La patiente présente rapidement un état de choc vasoplégique avec PA systolique à 70 mm Hg, contrôlé par 0,2 µg/kg/min de noradrénaline, remplissage par du bicarbonate puis adrénaline à 0,3 µg/kg/min, ce qui maintient la PA artérielle à 90 mm Hg et la diurèse. Sont diminués : TP 45 %, facteur V, facteurs vitamine K dépendants et plaquettes 60 G/L. Le lendemain CIVD, défaillance hépatique avec facteur V à 12 %, hypovolémie nécessitant un remplissage important. Digitaliques 6 µg/L et morphine 0,1 mg/L.

Identifiant du dossier	Sexe Age	Evolution	Spécialité DSI Dose/poids	Toxiques associés	Symptômes, délai, unité	Examens réalisés Pathologiques	Colchicine (µg/L)	TTT effectué	Lieu de TTT effectué	Commentaires
35	Féminin 50	Décès	COLCHICINE OPOCALCIUM® 180 cp COLCHIMAX® 180 cp 3 mg/kg	NORMISON® 20 mg XANAX® 0.5 mg	Diarrhée h6 Choc h24 Coma (GCS 3) h24 CIVD h24 Mydriase h24 Pancréatite h24 Oligurie h24, anurie h36 Acidose métabolique h36 Insuffisance cardiaque j2 hépatite j2	Calcémie 1,03 mmol/L Créatinine 180 µmol/L Lactate 20,7 mmol/L pH 7,26 TP et facteur V 9 % CPK 2980 UI/L ASAT/ALAT 4983/ 1896 UI/L Plaquettes 105 G/L Fibrinogène 0,6 g/L Leucocytes 40 G/L Morphiniques positif	Sang à h6 92 µg/L puis à h48 9,9 µg/L	Charbon activé Lavage gastrique Intubation et ventilation assistée Remplissage Irrigation intestinale / purgation Noradrénaline Flumazénil Antibiothérapie	Réanimation	Femme de 40 ans aux antécédents de maladie de Behcet traitée par Solupred® Colchimax® et alprazolam, qui a pris Colchimax® (9 boîtes vides), colchicine (9 boîtes vides), Normison® et Xanax®. A la prise en charge à h4, patiente somnolente, PA 140/100 mm Hg, FC 92 bpm, SaO ₂ 92 % en air ambiant. Un lavage gastrique est effectué ainsi que du charbon et purgation. Prélèvement pour dosage de colchicine à h6. Le lendemain, leucocytes 15,6 G/L, TP 100 %. Elle présente des diarrhées importantes, est somnolente, avec une PAS à 90 mm Hg, une bradypnée, un myosis, une tachycardie ; elle est intubée. Test Anexate® positif, Narcan® pas fait (opiacé dans les urines). A h40 défaillance multiviscérale avec anurie, acidose métabolique, CIVD, choc cardiogénique, épanchements pleuraux (elle reçoit des corticoïdes pour suspicion d'insuffisance surrénalienne aiguë), vasoplégie traitée par noradrénaline (1 mg/heure) et remplissage. La patiente est marbrée. A l'échographie, mise en évidence d'un profil hyperkinétique, avec des résistances vasculaires basses. Elle est en insuffisance rénale oligurique avec des lactates élevés. A h72 elle présente une défaillance multiviscérale dont défaillance cardiaque (noradrénaline à 40 mg/h, dobutamine à 20 gamma/min et adrénaline à 20 mg/h), TP 9 %, CIVD, facteur V à 9 %, anémie 60 g/L, épanchements pleuraux. Décès à j5.
36	Féminin 40	Guérison	COLCHIMAX® 40 cp 0,63 mg/kg		Hyperleucocytose h18 Diarrhée h24 Sécheresse des muqueuses h36 Déshydratation h36 Thrombopénie Déplétion de la crase sanguine Hyponatrémie (SIADH), Alopécie au 12e jour.	TP 45 % h48 Plaquettes 80, 40 et 95 G/L Leucocytes 9.1, 13.3, 15.4, 21.0 G/L Neutrophiles 3 G/L Natrémie 114 j9 Osmolalité plasmatique 252 mmol/kg d'eau Tachycardie sinusale, ondes T plates en v1 à v3 h48		Neupogen Transfusion 2 concentrés plaquettaires.	Réanimation	Patiente aux antécédents de rhumatisme articulaire aigu dans l'enfance (pas de séquelle), crise convulsive 2 ans auparavant, éthylisme chronique (30-40 g d'alcool/j) et syndrome anxio-dépressif. Hospitalisée à h12 d'une IMV avec 40 cp de Colchimax®, avec signes digestifs (douleurs abdominales, diarrhées, et vomissements). Examen clinique et bilan biologique sont sans particularité. Elle est surveillée et réhydratée. La colchicinémie est à 3,43 µg/L. A h36, apparition de troubles de la conscience et transfert en réanimation. L'évolution se fait vers une insuffisance hépatocellulaire (TP 45 % à h48), un syndrome biologique infectieux (CRP 78 mg/L), une surinfection respiratoire (staphylocoque doré à la bronchoscopie de j6, aérosols de Fungizone® et Colimycine®), des troubles hématologiques (neutropénie à 3 G/L ; administration de 3 Neupogen®). Hyperleucocytose maximale à 25 G/L à j5, thrombopénie à 40 G/L à j4 avec saignements aux points de ponction conduisant à la transfusion de 2 concentrés plaquettaires. La patiente sort de réanimation à j7. En service de médecine, on découvre une cystite à <i>E.Coli</i> , traitée par amoxicilline. A j9, apparition brutale d'une hyponatrémie à 114 mmol/L, résolutive sous restriction hydrique et apports sodés (natrémie 114 mmol/L à j14). Un SIADH est évoqué devant l'absence de déshydratation et l'absence d'insuffisance rénale, surrénalienne, thyroïdienne et cardiaque. La natriurie est à 33 mmol/L (>20 mmol/L) inappropriée au contexte de l'hyponatrémie, l'hypo-osmolalité plasmatique à 252 mmol/kg eau. Le dosage de l'ADH n'a pas pu être réalisé. A j12 débute une alopécie.
37	Masculin 52	Guérison	COLCHIMAX® 20 cp 0,3 mg/kg		Hyperthermie > 38° h18 Vomissements h25 Diarrhée h36 Pneumopathie	TP 49 % D-dimères 124 Leucocytes 15 G/L Plaquettes 29 G/L Ethanolémie 1,09 g/L	Sang 7,2 µg/L puis 10,8 µg/L	Charbon activé	Hôpital clinique	Patient de 52 ans, éthylisme, TS 20 mg de colchicine. Aux urgences il vomit et présente une hyperthermie à 39°C sans leucopénie. Il reçoit du charbon activé. A j1 : diarrhées profuses, neutrophiles 15 G/L, TP 49 %, enzymes hépatiques 4N, créatinine normale, ECG normal, patient toujours hyperthermique (38,6°C). Les D Dimères sont à 124. A j3, le patient va bien, n'a plus de diarrhées. La CRP est à 250 mg/L, le TP est à 95 %, les leucocytes sont à 8 G/L et le bilan hépatique normalisé, la natrémie est à 138 mmol/L. Le patient, apyrétique, a été mis sous Noroxine® et Flagyl®. Il est muté en pneumologie à j5 et regagnera son domicile à j10.
38	Féminin 62	Décès	COLCHICINE OPOCALCIUM® 40 cp 0,66 mg/kg	PARACETAMOL MEDROL® PERMIXON®	Diarrhée Rhabdomyolyse Pancréatite Acidose lactique, anurie Choc cardiogénique	ASAT/ALAT 200/60 UI/L Paracétamolémie 150 mg/L, TP 18 % facteur V 15 %		NAC Surveillance médicale	Réanimation	IMV avec une DSI de 40 mg de colchicine chez une patiente de 62 ans, ainsi que paracétamol, Médrol® et Permixon®. A l'admission, somnolence, PA 120/80 mm Hg, FC 68 bpm. L'échographie cardiaque est normale. Le bilan biologique montre ASAT/ALAT à 200/60 UI/L, paracétamolémie à 150 mg/L (mise sous NAC). Dégradation clinique rapide, avec instabilité hémodynamique, rhabdomyolyse, pancréatite, acidose lactique, anurie, défaillance multiviscérale, TP 18 % et facteur V 15 %. Décès à j4 dans un tableau de choc cardiogénique réfractaire.
39	Masculin 18	Décès	COLCHIMAX® 40 cp 0,56 mg/kg	LAMALINE GELULE® STRESAM® 50 MG HEXAQUINE® 4 cp TETRAZEPAM MERCK®	Vomissements h12 Choc h36 Œdème aigu du poumon h48 CIVD h48, Anémie h72 Thrombopénie h72	Facteur V 16 %, TP 29 % Radio : poumon blanc h48 Lactates 4,8 mmol/L pH 7,22 Créatinine 140 µmol/L	Sang 12 µg/L puis 10 µg/L	Intubation et ventilation assistée Noradrénaline Adrénaline Substitut du plasma / soluté de	Réanimation	Patient de 18 ans, DSI de 40 mg de colchicine associé à Hexaquine® 4 cp, Lamaline® (paracétamolémie 0 à h12), Stresam® et Tétrazepam®. Il vomit 2 h après la prise. Il est conscient, avec des vomissements persistants. A j4, le patient s'aggrave, avec survenue d'une insuffisance hépatocellulaire (TP 29 %, facteur V 20 %, facteur II 62 %). Il présente un choc cardiovasculaire, stabilisé par noradrénaline (0,2 µg/kg/min) et expansion volémique (1000 mL). Il est intubé, ventilé du fait d'une défaillance

Hépatite, anurie
Hyperthermie > 38°C
Leucopénie j5

Echocardo FEVG
35 %
Plaquettes 67 G/L
Leucocytes 28 G/L
ASAT/ALAT 8N/2N

remplissage
Surveillance
médicale

respiratoire, avec poumon blanc. La fraction d'éjection du VG est à 35-40 %. L'hyperleucocytose initiale à 28 G/L s'inverse, avec des leucocytes à 5 G/L. Il est oligoanurique avec une créatinine à 140 µmol/L (urée 6,9 mmol/L). Les lactates sont à 4,8 mmol/L. Le laboratoire Serb est contacté pour une éventuelle immunothérapie par Colchifab. Le screening toxicologique met en évidence dans le plasma : quinine 1 mg/L à h11 (concentration thérapeutique basse), paracétamol 5 mg/L à h11, colchicine 12 µg/L à h11 et 10 µg/L à h40 (demi vie théorique 112 heures). Le patient est muté. Il décède à j10.

Identifiant du dossier	Sexe Age	Evolu-tion	Spécialité DSI Dose/poids	Toxiques associés	Symptômes, délai, unité	Examens réalisés Pathologiques	Colchi-cine (µg/L)	TTT effectué	Lieu de TTT effectué	Commentaires
40	Féminin 39	Guérison	COLCHICINE OPOCALCIUM® 30 cp 0,3 mg/kg		Diarrhée j1 Hypotension artérielle inférieure à 80mm Hg Choc cardio-vasculaire j2 Thrombopénie j4 Hépatite	Créatinine 157 µmol/L Leucocytes 27,5 G/L Plaquettes 107 G/L Lactates 5,5 mmol/L ASAT/ALAT 125-44 UI/L, réserve alcaline 19 mmol/L, TP 52 %, facteur V 47 % Echocardo FEVG 8 %		Substitut du plasma / soluté de remplissage Noradrénaline Sympathicomiméti que autre Surveillance médicale	Réani-mation	Patiente de 39 ans, traitée par colchicine pour une maladie de Behcet qui ingère 0,3 mg/kg de colchicine. 36 heures après, elle présente une diarrhée, une IRA, une hypotension, répondant difficilement au remplissage, une hyperleucocytose. A j2, elle présente un épisode cardiogénique avec FE du VG passé de 32 % à 8 % dans la soirée, stabilisé par noradrénaline puis dobutamine. A j3, demande d'ATU pour Colchifab faite, mais pas de transfert pour le moment car TP>25 %. Le TP est remonté à j5, la thrombopénie a perduré 4 j. Sortie de réanimation à j5.
43	Masculin 53	Décès	COLCHIMAX® Inconnu	COVERSYL® SEROPLEX 10® LOPRESSOR® LIORESAL® COAPROVEL® 300MG/25MG	Coma (GCS 3) à h6 Mydriase aréactive Choc cardio-vasculaire h7 Acidose métabolique Bradycardie Anurie	Créatinine 233 µmol/L pH 7,13 puis 6,98 Echographie cardiaque	Sang 45 µg/L	Intubation ventilation Lavage gastrique Remplissage Flumazénil Noradrénaline Glucagon Hémofiltration MCE	Réani-mation	Patient de 52 ans, aux antécédents d'AVC et de dépression. Traitement habituel Lopressor®, Colchimax®, Coversyl®, Coaprovel® et Lioresal®. Retrouvé comateux (GCS 9) à domicile, en mydriase, PA à 90/60 mm Hg ; 2 ampoules d'Anexate IV sont inefficaces. Aux urgences GCS à 4, tachycardie à 100 bpm, PA à 94/74 mm Hg, mydriase bilatérale, hypothermie à 33,5°C. Il est intubé, ventilé, rempli (Voluven 500 mL, NaCl 500 mL). La PA diminue, nouvelle perfusion de NaCl, 500 mL et noradrénaline (1 mg/h). En réanimation, GCS à 3 sans sédation, stabilité hémodynamique (PA 140/100 mm Hg) sous noradrénaline (20 mg/h), aucun trouble digestif, mais hémococoncentration à la prise en charge, sécrétions bronchiques sèches. Evolution défavorable avec choc cardiogénique, bradycardie brutale et sévère et 2 ACR nécessitant MCE, adrénaline et Glucagon® au PSE (3 mg/h) qui permet une amélioration de l'état hémodynamique. Biologiquement, insuffisance rénale (créatinine 233 µmol/L), acidose métabolique profonde (pH 7,13). Au matin, dégradation, nouvel ACR nécessitant 5 min de MCE, adrénaline et alcalinisation. Aggravation de l'acidose (pH 6,98, lactates à 9 mmol/L), kaliémie normale. L'échographie cardiaque montre une FEVG à 10 %. Mise en place d'une hémofiltration veineuse en continu. Nouvel ACR, MCE de 15 min, amines et alcalinisation, reprise d'une activité circulatoire précaire, nouvel ACR non récupéré, décès à j2. Les dosages toxicologiques de j1 montrent une colchicinémie à 45 µg/L, métoprolol à 1,2 mg/L (N<0,6), citalopram à 0,5 mg/L (N<0,09 mg/L), dosage semi-quantitatif du tiémonium à concentration élevée. Décès par intoxication à la colchicine et aux bétabloquants. La NFP montrait leucocytes à 9 G/L à j1 et à 17,7 G/L à j2.
45	Féminin 64	Décès	COLCHICINE 100 cp	GLUCOPHAGE 850 MG® 24 g	Choc cardio-vasculaire Acidose métabolique (pH 7) CIVD, hépatite	TP et fibrinogène bas ASAT/ALAT diminués		Charbon activé Lavage gastrique Hémofiltration	Réani-mation	Patiente ayant ingéré une DSI de 100 mg de colchicine et 24 g de méformine. Elle bénéficie d'un lavage gastrique (h6), de charbon activé, d'une hémofiltration, d'un traitement symptomatique. La patiente décède dans les 36 h dans un tableau de choc cardiogénique avec défaillance multiviscérale, pH 7.
46	Féminin 17	Séquelles (noyaux gris centraux)	COLCHICINE 26 cp 0,6 mg/kg		Vomissements h7 Diarrhée j3 Choc cardio-vasculaire j3 Pneumopathie Déficit moteur, parésie paralysie Leucopénie, alopécie	EEG : pointes-ondes TP 36 % Leucocytes élevés Echographie cardiaque IRM ischémie des noyaux gris centraux		Remplissage Surveillance médicale	Réani-mation	Patiente de 17 ans, aux antécédents de malposition cardiaques des gros vaisseaux, qui ingère 26 mg de colchicine. Elle a un TP à 36 %. Elle est transférée en réanimation en incompétence myocardique, choc septique à point de départ digestif et aplasie. Elle présentera ensuite un arrêt circulatoire sur choc hémorragique et incompétence myocardique, une pneumopathie, une péritonite sur fuite de la gastrostomie, une aplasie médullaire. L'IRM objective des séquelles neurologiques (ischémie des noyaux gris centraux).
47	Masculin 69	Inconnue	COLCHIMAX® Inconnu		Altération de l'état général Coma, hépatite Insuffisance rénale Encéphalopathie h24 CIVD	Créatinine 38 µmol/L TP 22 %, F 5 18 % Thrombopénie ASAT/ALAT 8277- 2193 UI/L CRP 205 mg/L, pH 7,27 Lactates 4,72 mmol/L	Sang 3,8 µg/L	Charbon activé Intubation ventilation Diurèse alcaline Hémodialyse PFC	Réani-mation	Patient de 69 ans, aux antécédents d'HTA, de diabète, de dyslipidémie d'apnée du sommeil. Complication grave (embolie pulmonaire) à J11. Absence de troubles digestifs.

Identifiant du dossier	Sexe Age	Evolution	Spécialité DSI Dose/poids	Toxiques associés	Symptômes, délai, unité	Examens réalisés Pathologiques	Colchicine (µg/L)	TTT effectué	Lieu de TTT effectué	Commentaires
48	Féminin 57	Décès	COLCHICINE OPOCALCIUM® 60 cp 1,4 mg/kg	STABLON® 30 cp CORTANCYL 5 MG® 19 cp	Vomissement, douleur sous épigastrique h10 Tachycardie h14 Diarrhées h24 Hypoxie Choc h24 Acidose Insuffisance rénale	SaO ₂ 89 % Echocardiogramme FEVG 20 % TP 10 % Facteur V < 10 % pH 7 Lactates 17 mmol/L		Consultation médicale différée Intubation et ventilation assistée Adrénaline Autre sympathicomimétique ECMO PFC et CGR	Réanimation	Patiente de 57 ans, antécédents dépressifs et maladie de Still traitée par colchicine. TS avec 60 mg de colchicine, 750 mg de Stablon® et Cortancyl®. A l'admission à h14 elle présente des douleurs abdominales, une tachycardie à 140 bpm, une PAS à 110 mm Hg. Elle a eu des troubles digestifs à domicile. A j2, elle présente un état de choc réfractaire au remplissage avec une tension imprenable, une dégradation respiratoire (cyanose, hypoxie SaO ₂ 89 % sous O ₂), et un état de choc mixte (hypovolémique et cardiogénique). L'échographie cardiaque montre une FEVG < 30 % et une hypovolémie. La patiente est intubée et ventilée, traitée par Dobutrex® et adrénaline. Le TP est à 61 %, les ASAT à 79 UI/L, la CRP à 42 mg/L. Amélioration transitoire de l'hémodynamique et mutation en soins intensifs cardiologique pour ECMO. La créatininémie est à 180 µmol/L, le TP à 10 %, le facteur V < à 10 %, le pH à 7,15 puis à 7, les lactates à 17 mmol/L. Le coeur est akinétique, avec dégradation des débits sous ECMO. Le membre inférieur droit à un aspect ischémique, malgré la reperfusion sur l'ECMO. Transfusion de 4 CGR et 4 PFC. Evolution vers une défaillance multi-viscérale sévère et décès au 3 ^e jour.
49	Masculin 23	Décès	COLCHICINE - ATC M04AC01 Inconnu		Hépatodigestif : autre signe Déshydratation Ventre chirurgical Choc cardio-vasculaire	TP 21 % Facteur V 7 % pH 7,21 Lactates 10,2 mmol/L Créatinine 461 µmol/L Urée 13 mmol/L		Intubation et ventilation assistée NAC Chirurgie digestive Surveillance médicale	Réanimation	Patient de 23 ans, qui aurait ingéré du whisky, pris en charge pour un état de choc. Le lendemain, diarrhées importantes et rectorragies, douleurs abdominales, pâleur. Le patient est hospitalisé à h39 et son état de conscience se dégrade rapidement avec apparition d'un choc hémodynamique, d'une crise convulsive généralisée. Il est sédaté, intubé. Sa mère retrouve des comprimés roses identifiés comme de la colchicine, et une bouteille avec un liquide rose. En réanimation l'hémodynamique est instable, PA < 60 mm Hg, FC 110 bpm, sans troubles du rythme. Il est mis sous dobutamine (10 µg/kg/mn). Biologiquement, on a une acidose métabolique (pH 7,21, lactates à 10,2 mmol/L). La créatinine est à 461 µmol/L, l'urée à 13 mmol/L. Le patient a un TP à 21 %, facteur V à 7 %, facteur II à 34 %, fibrinogène à 1 g/L. Il présente un pneumopéritoine et une ischémie mésentérique. L'hémodynamique est toujours instable (TA 68/32 mm Hg), associé à un SDRA avec désaturation. Il reçoit de la noradrénaline (10 mg/h), 6 PFC et 6 flacons de fibrinogène, permettant une amélioration de l'hémodynamique. Il est transféré en bloc chirurgical, la nécrose du colon et du grêle est étendue, au delà des possibilités chirurgicales. Le patient décède.
50	Féminin 65	Décès	COLCHIMAX® 20 cp 0,3 mg/kg	PRAZEPAM® 200 mg	Somnolence h1, Nausées h5 Tachycardie h5 Dyspnée, hypothermie Arrêt cardiaque Pneumopathie inhalation Insuff. rénale aiguë j1 Arrêt cardiaque j2 GCS entre 4 et 8 j2 Ischémie mésentérique	Plaquettes 91 G/L Leucocytes 19 puis 15 G/L Kaliémie 3 mmol/L Créatinine 77 µmol/L TP 11 % pH 7,05 Benzodiazépines et apparentés et opiacés positifs		Charbon activé Intubation Noradrénaline Adrénaline Remplissage Flumazénil CE Tranquillisant Antibiotique	Réanimation	Patiente de 65 ans, aux antécédents psychiatriques. TS avec 20 mg de colchicine. Elle est somnolente, n'a pas vomi, en tachycardie sinusale et PAS à 170 mm Hg. Le lendemain la patiente à un GCS à 9, une dyspnée, une SpO ₂ 92 %, une pancréatite biologique (lipase à 172 UI/L), des ASAT à 106 UI/L, un TP à 11 % et une créatinine à 77 µmol/L. Le surlendemain, la température est à 39°5. Elle reçoit 2 ampoules d'Anexate®. Les leucocytes sont à 19 G/L, la kaliémie à 3 mmol/L. A j3, la patiente est dans un état critique avec hypothermie à 35,8°, GCS à 6, acidose métabolique à 7,05. Sur le plan biologique, la troponine est à 1,19 mg/L, la CRP à 182 mg/L. Elle présente un ACR récupéré en 15 min, puis une dépression respiratoire, une cytolysé hépatique, une insuffisance rénale, un choc cardiogénique, une pneumopathie, une ischémie mésentérique, des marbrures au niveau des genoux. Décès le même jour.
51	Féminin 43	Décès	COLCHICINE OPOCALCIUM® 40 cp 0,5 mg/kg	KLIPAL CODEINE 300 MG / 25 MG® ATARAX 25 MG® 23 cp TETRAZEPAM® 17 cp	Vomissements Diarrhée Somnolence/obnubilation Dyspnée Acidose métabolique Choc cardio-vasculaire Arrêt cardiaque	Leucocytes 32 G/L Lactates 5,9 mmol/L CRP 40 mg/L	Sang 21 µg/L	Charbon activé Intubation et ventilation assistée Remplissage Noradrénaline Adrénaline EER, antibiotique	Réanimation	Femme de 43 ans, retrouvée 10 h après avoir quitté son domicile, avec vomissements et diarrhées. Avoue la prise de 40 mg de colchicine (son traitement). Elle est admise en réanimation, reçoit du charbon, est réhydratée et mise sous antibiothérapie préventive. L'hémodynamique est stable, la diarrhée de faible intensité, elle n'a pas d'hyperthermie, elle est un peu somnolente (prélèvement pour dosage). Le lendemain à 18h30, la patiente est toujours hémodynamiquement stable. Le bilan biologique met en évidence des leucocytes à 32 G/L, une CRP à 40 mg/L. Dans la nuit, décompensation nécessitant intubation, ventilation et dialyse. Elle fait un ACR récupéré, puis décède à j3 vers 16h45 suite à un deuxième ACR.
52	Féminin 54	Guérison	COLCHIMAX® 60 cp 0,75 mg/kg	DEPAMIDE® SEROPLEX® XANAX® MOGADON ETHANOL	Constipation Vomissements Miosis / mydriase GCS entre 4 et 8 Agitation h12 Pneumopathie d'inhalation	Lactates 5 mmol/L Leucocytes 3,3 G/L Acidose métabolique Acide valproïque 97 mg/L Ethanolémie 1,9 g/L	Sang 16,3 µg/L	Intubation et ventilation assistée Flumazénil Intubation Antibiotique	Réanimation	Intoxication polymédicamenteuse associant 60 mg de colchicine (3 boîtes vides) et éthanol, chez une patiente de 54 ans. Elle est prise en charge, intubée ventilée. L'ECG est normal. Des prélèvements pour dosages sont envoyés au laboratoire de toxicologie. A j2, la patiente a fait une pneumopathie d'inhalation. La patiente est extubée à j3. Elle quitte l'hôpital à j8.

Annexe 7 : Cas graves lors des expositions volontaires recueillis dans les CRPV)

Patient Sexe/âge Antécédents	Colchicine + traitement autre	Délai d'app	Effets indésirables	Délai de prise en charge	Commentaires	Imputabilité Evolution
M/57 Antécédent de dépression	20 cp Imovane® 1boite Théralène® 1flacon Alcool	J0 J0 J0	Etat confusionnel Hématémèse Méléna	J0	<i>Difficulté d'appréciation de la gravité</i>	C3S1 Favorable
F/60 Antécédent de dépression	40 cp Diantalvic® 10 cp Zyloric® benzodiazépines + alcool	J0 J0 J1 J1 J2 J4	Coma Pancréatite Cytolyse hépatique Myopathie CIVD IRA, urticaire Hypoplasie médullaire	1 heure Intubée et ventilée à h2	Colchicine plasmatique : 13,4 µg/L à j1 3,8 µg/L à j2 Alcoolémie : 3,5 g/L Traitement par Carbomix et Duphalac Gravité selon les critères cliniques	C2S3 Favorable à J9
M/26 Antécédent de dépression	20 cp Panos®, Orelox® Ercéfuryl®, alcool	J1	Diarrhées, vomissement Fièvre Hépatite, thrombopénie	?		C2S2 Favorable
F/50 <i>Antécédent de dépression et de RAA</i>	<i>40 cp</i>	<i>J0 J0 J1 J1 J1 J1</i>	<i>Vomissements, diarrhées Douleurs abdominales Perte de conscience Hyperleucocytose Thrombopénie Hépatite</i>	<i>j0 lavage gastrique j1 service de réa</i>	DOUBLON	<i>C2S2 Favorable</i>
F/17	40 cp à 19h30 prescrite pour aphtes buccaux Diantalvic® 6 cp, Piroxicam® 5 cp Singulair® 14 cp Lopéramide 100 mg	J1 J1 J1 J1	Hyperleucocytose Acidose lactique TP 23 % - ASAT 348 UI/L IRA Défaillance multiviscérale	Hospitalisation > 19h30 j1 service de réa : CEC	Ac anti colchicine ≥ j1 Gravité selon les critères cliniques	C3S3 Décès à J7
F/20	40 cp Tiorfan® 4 g	J6	TP 24 % Hyperleucocytose Défaillance multiviscérale Œdème cérébral	Hospitalisation à h7 Lavage gastrique + charbon actif h17 service de réa	Fab anti colchicine à j3 Gravité selon les critères cliniques	C3S2 Décès à J7
M/68 Goutte Psoriasis	10 à 15 cp le soir Traitement de fond par Novatrex®, Humira®, Xanax®	J0 J1	Nausées, vomissements Diarrhée toute la nuit Détrousse respiratoire IRA, hyperleucocytose Acidose métabolique Acidose lactique Insuffisance hépatocellulaire Tachycardie	Hospitalisation à j1	Gravité selon les critères cliniques	C2S1 Décès à J2
F/44 Maladie de Behcet Dépression TS	50 cp Valium® 40 mg Oxéol® Topalgic® 150 mg Séroplex® 7 cp Noctran® 3 cp	?	↓ TP Fièvre	h14 Lavage gastrique Réanimation	Colchicine plasmatique 7,9 µg/L <i>Difficulté d'appréciation de la gravité</i>	C2S2 Favorable à J2

Le cas en italique est un doublon.

Annexe 8 : Cas graves lors des intoxications à dose supra thérapeutique absolue (cas CAPTV)
(53, 54, 57, 58 soit 4 cas)

Cas N°	Sexe Age	Evolution	Spécialité Dose cumulée	Quantité	Traitements associés	Symptômes, délai, unité	Examens réalisés Pathologiques	Dosage colchicine (mg/L)	TTT effectué	Lieu de TTT effectué	Commentaires
53	Masculin 68	Guérison	COLCHIMAX®	anarchique avec plusieurs doses de charge	Cortancyl et Sandinum	Diarrhée Déficit moteur Syndrome cérébelleux Neuropathie périphérique Rhabdomyolyse Insuffisance rénale aiguë Neutropénie Hyperthermie > 38°	Créatinine 250 µmol/L CPK 1100 UI/L ASAT/ALAT 43/74 UI/L TP 16 % Leucocytes 1,1 G/L	Positif dans les urines	Symptomatique	Néphrologie	Patient aux antécédents de polykystose rénale, transplanté en 1991, traité par Cortancyl® et Sandinum® (créatininémie 150 µmol/L). A l'instauration du traitement, diarrhées et arrêt de la colchicine, mais prise ensuite de doses de charge à plusieurs reprises en 3 semaines. Le patient présente des troubles digestifs, une dégradation de l'état général, une diminution de la force musculaire et des troubles de la déglutition empêchant toute alimentation, un syndrome cérébelleux, un syndrome inflammatoire. Biologie : créatininémie 250 µmol/L, leucopénie 1,1 G/L, neutrophiles 32 %, TP 16 % (facteur V N), CPK 1100 UI/L. La colchicinurie est élevée. Le myélogramme montre une lignée granuleuse pauvre. Le patient présente une pneumopathie de la base droite. L'évolution est favorable avec résolution progressive de la neutropénie. Le patient sort de l'hôpital à j14.
54	Féminin 70	Décès	COLCHIMAX®	15 mg en 12 j	AVK	Leucopénie Hypotension Diarrhée Pneumopathie d'inhalation	Leucocyte 0,7 G/L		Neupogen Antibiotiques	Réanimation	Patiente aux antécédents d'insuffisance rénale (dialysée), de valve cardiaque (sous AVK), d'hyperparathyroïdie, de chondrocalcinose. A été sous colchicine 1 mg/j pendant quelques j puis 2 mg/j pendant 3 j puis 1 mg/j pendant 4 j avant l'hospitalisation. Apparition de diarrhées, arrêt du Colchimax®, à j12. Leucopénie sévère à 0,7 G/L, agranulocytose, hypovolémie. Amélioration sous Neupogen avant apparition d'une pneumopathie (d'inhalation?), d'une détresse respiratoire à j17 ; décès à j20.
57	Féminin 50	Décès	COLCHICINE - ATC M04AC01	2/j durée inconnue	Pentasa Antibiotique	Diarrhée Douleur abdominale basse Insuffisance rénale aiguë Hépatite CIVD Leucopénie Thrombopénie	Créatinine 500 µmol/L TP 35 % ASAT/ALAT 294/60 UI/L Leucocytes 2,2 G/L Lactacidémie élevée Plaquettes 63 G/L		Intubation et ventilation assistée Surveillance médicale Antibiotique Symptomatique : autre traitement	Réanimation	Patiente traitée par 2 cp/j de colchicine pour une maladie périodique, qui en prenait "un peu plus" chaque fois qu'elle avait mal au ventre. Traitée depuis 1 mois par Pentasa® pour une maladie de Crohn (pas de créatininémie depuis l'instauration du traitement). Douleurs abdominales ont induit la prise de colchicine en quantité indéterminée. Hospitalisation quelques jours plus tard en gastroentérologie pour des troubles digestifs et découverte d'une insuffisance rénale fonctionnelle avec une créatininémie à 500 µmol/L et d'une hyperlactacidémie. La patiente est un peu confuse et hypotendue. Dans les suites, apparition d'une neutropénie et d'une thrombopénie qui vont s'aggraver ainsi qu'une atteinte hépatique. Biologiquement, TP 35 %, ASAT 294 UI/L, CRP 360 mg/L. Est posée l'hypothèse diagnostique de sepsis sévère sur pathologie digestive et la patiente est mise sous antibiotique à large spectre. Les biopsies montrent des cellules toutes bloquées en phase de mitose. L'état de la patiente se dégrade rapidement et elle décède.
58	Masculin 65	Inconnue	COLCHIMAX®	3/j durée inconnue		Vomissements Diarrhées Déshydratation Insuffisance rénale aiguë					Patient aux antécédents cardiovasculaires, pulmonaires et métaboliques. A pris par erreur 3 cp/j (durée inconnue) au lieu de 1 cp/j. Il est hospitalisé en néphrologie pour insuffisance rénale aiguë (créatinémie non disponible) dans un tableau de vomissement, diarrhées depuis plusieurs jours. En voie d'amélioration sous hydratation.

Annexe 9 : Cas graves de surdosages accidentels rapportés aux CRPV

	Patient Sexe/âge Antécédent	colchicine + traitement autre	Délai d'app	Effets indésirables	Délai de prise en charge	Commentaires	Imputabilité Evolution
I	M/69 Goutte, DNID	Colchimax® 6 cp/j pendant 8 j	J8	Insuffisance rénale aiguë Anémie	J8		C1S2 Favorable
II	M/62 Goutte, insuffisance rénale	Colchicine Houdé® ¹ 7 cp/j pendant 5 j	J5	Aplasie médullaire	?		C2S1 Favorable
III	M/64 Artérite membres inférieures	Colchimax® 27 cp en 5 j	J1 J2	Diarrhées Altération de l'état général Insuffisance rénale, collapsus circulatoire Perforation intestinale	J2 : hospitalisation		C2S2 Favorable
IV	M/36 VIH Ulcérations buccales	colchicine 2 cp/j	J17	Confusion Anémie, leucopénie CPK ↑	J17	Dosage plasmatique de la colchicine : 6,2 µg/L Présence de dextropropoxyphène et d'un opiacé dans les urines Dossier codé en surdosage pour la colchicine	C2S2 Favorable
V	M/77 Goutte Cancer de la vessie	Colchimax® 90 cp en 1 mois Rivotril BCG thérapie	1 mois	Douleurs abdominales, diarrhée, hypotension et dyspnée, anurie, état de choc, insuffisance rénale, ↓ TP, acidose métabolique, rhabdomyolyse, troubles du rythme ventriculaire Arrêt cardio-respiratoire		Surdosage involontaire ?	Décès à J4 de l'hospitalisation
VI	M/80 Démence Goutte	colchicine « surdosage »	?	Diarrhées Insuffisance rénale Atteinte cardiaque	?	Soins intensifs Transmis par un médecin	?
VII	F/76 Goutte	colchicine 3 cp pendant 3 j 2 cp pendant 10 j 1 cp/j ttt concomitant ?	< 1 mois	Nausées vomissements Diarrhées Thrombopénie Lymphopénie IRA cholestase	?	Hospitalisation Transmis par le pharmacien	?
VIII	F/57 Dépression	colchicine ? pour crampes Puis 7 poso + Effexor®	J8 ?	Douleurs abdominales Cytolyse hépatique Insuffisance hépatique, et rénale modérée CIVD, Arrêt cardiocirculatoire	J8	Dosage plasmatique : 6,3 µg/l	C2S3 Décès à J9
IX	M/86	Colchimax® 6 cp en 3 j	J3	Vomissements, hyperleucocytose ↓ TP et ↑ enzymes hépatiques IR fonctionnelle		Erreur informatique sur l'ordonnance	C2S2 Favorable
X	F/79 HTA FA Arythmie cardiaque Insuffisance respiratoire Hypothyroïdie	Colchicine Opocalcium® 4 cp J1 2 cp/j J2 J3 1 cp/j ↑ poso du Lasilix®	J2 J4 J12	Diarrhée, insuffisance rénale aiguë Bradycardie ASAT 3,5 N ; ALAT 1,9N			C2S2 Favorable
XI	M/92	Colchimax® 6 cp en 4h	J1 J2	Diarrhées, vomissements Fièvre, sepsis bactérien Hépatite cytolytique	J2 aux urgences	Traitement par Ceftriaxone et ciprofloxacine	C2S2 Favorable à J5
XII	M/54 Colchicine au long cours Ethyliisme chronique Hypertriglycéridémie	colchicine 20 cp en 8 j ?	?	Douleurs abdominales Bicytopénie, hyperleucocytose IRA, dyspnée, rectorragies, aplasie médullaire, Alopécie, stéatose hépatique	J3 après les douleurs abdominales	Dosage de la colchicine : 4,5 µg/L à J6 des douleurs abdominales	C2S2 Favorable en 1 mois

¹ devenue Colchicine Opocalcium®

Annexe 10 : Cas graves lors des expositions autres (cas CAPTV respectant le schéma thérapeutique de base ou hors contexte thérapeutique)

(18, 55, 56, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 78 soit 21 dossiers) (cas 57 à 77, soit 21 cas)

Identifiant du dossier	Sexe Age	Evolu-tion	Spécialité DSI Dose/poids	Traitement associés	Symptômes, délai, unité	Examens réalisés Pathologiques	Colchi-cine (µg/L)	TTT effectué	Lieu de TTT effectué	Commentaires
60	Masculin 80	Inconnue	COLCHIMAX® 1 cp / j	CORDARONE	Insuffisance rénale aiguë Diarrhée Acidose métabolique Choc cardio-vasculaire Insuffisance cardiaque					Patient suivi pour insuffisance cardiaque (insuffisance mitrale) et insuffisance rénale (créatinine 30 mg/L), traité par Lasilix® 20 mg et Colchimax® depuis 2 semaines (arrêté la veille). Hospitalisé pour une décompensation cardiaque sur AC/FA réduite par Cordarone®. Depuis une semaine il présente une diarrhée ; à l'examen, puis collapsus et acidose. Le bilan montre Na 132 mmol/L, K 6,2 mmol/L, RA 14 mmol/L, pH 7,28. Reprise de diurèse, NFS normale puis décompensation cardiaque ; intubé / ventilé.
18	Féminin 31	Décès	COLCHICINE Inconnu		Vomissements, diarrhée Hépatite Choc, PAS 70 mm Hg Collapsus, déshydratation	Créatinine 41 mg/L Hyperkaliémie	Sang 6 µg/L	Symptomatique	Hôpital / clinique	Patiente de 31 ans, aux antécédents de cholécystectomie, hospitalisée à multiples reprises pour troubles digestifs.
61	Féminin 58	Guérison	COLCHICINE ?		Diarrhée, myalgies Altération de l'état général, hyperthermie Polyradiculonévrite Leucopénie Thrombopénie Alopécie Choc cardio-vasculaire	Leucocytes 1,8 G/L Plaquettes 20 G/L TP 39 % Hb 89 g/L ASAT/ALAT 230/27 UI/L créatinine 453 µmol/L	Sang 6 µg/L	Intubation et ventilation assistée Neupogen Transfusions Amines pressives Antibiotiques	Réani-mation	Femme de 58 ans, aux antécédents d'allergie à l'iode, hypothyroïdie, cardiomyopathie hypertensive, IRC d'étiologie indéterminée, dialysé depuis 1 an, admise une première fois pour diarrhée, myalgies, bicytopenie (GB, plaquettes) d'allure centrale au myélogramme, puis fièvre. Le reste du bilan est négatif (hémo-cultures, sérologies...). 2 ^e admission pour alopécie, pancytopenie, diarrhée, altération de l'état général, myalgies. 3 ^e admission pour choc, alopécie, doute sur adénopathie axillaire. Moelle désertique mais pancytopenie ; TP 19 %, Hb 89 g/L, hémocultures positives pour <i>Streptococcus oralis</i> . La patiente est traitée par Neupogen avec amélioration spectaculaire de la NFS en 24 h. L'enquête auprès des pharmaciens d'officine après plusieurs mois a montré que la patiente a consommé de la colchicine en automédication pendant 6 mois (dose cumulée de 180 cp, soit une moyenne de 1 cp/j).
62	Masculin 78	Décès	COLCHIMAX® ?	AMLOR PRAXILENE	Diarrhée Hyperthermie > 38°	Créatinine 850 µmol/L TP 41 %	Urines 15 µg/L	Surveillance médicale	Hôpital / clinique	Décès d'un patient de 78 ans, traité par Amlor® et Praxilène®, en choc septique réfractaire, hors contexte de surdosage. Dosage : colchicine dans les urines de 15 µg/L ; un pic pourrait correspondre à l'Amlor® (amlodipine) ; 2 autres pics non identifiés ne correspondent pas au traitement (Praxilène®, amlodipine).
63	Masculin 45	Inconnue	COLCHICINE OPOCALCIUM® 1 MG COMPRIME ?	CICLOSPORINE CORTICOIDES	Neuropathie périphérique	Na 112 mmol/L GB 14 G/L créatinine 60 µmol/L				Patient de 45 ans, aux antécédents chirurgicaux et rénaux (transplantation rénale 9 ans auparavant) et crise de goutte (1 grosse crise tous les 2 ans), traité par ciclosporine et corticoïdes. Hospitalisé 3 semaines auparavant pour un syndrome infectieux avec myalgies et arthralgies diffuses prédominant aux genoux : chikungunya évoqué, mais PCR et IgM négatifs. Il avait des gros genoux ; à la ponction présence de cristaux d'urate évoquant une polyarthrite à acide urique. Traité par colchicine depuis 20 j : 3 puis 2 cp/j puis depuis ce jour 1/j. A j17 diagnostic d'une polyradiculonévrite prédominant aux membres inférieurs avec aréflexie totale, déficit moteur avec peu de troubles sensitifs et ptosis de la paupière gauche. La fonction rénale est normale (créatinémie à 60 µmol/L), leucocytes à 14 G/L, natrémie à 112 mmol/L.
64	Féminin 93	Décès	COLCHIMAX® 2 cp/j pendant 2 j puis 1 cp/j pendant 1 mois	MONONAXY 500 MG COMPRIME	Diarrhée j2 Thrombopénie j7 Leucopénie j7 Insuffisance rénale fonctionnelle j7	Leucocytes 18 puis 4,5 G/L Plaquettes 280 G/L Créatinine 147 µmol/L TP 59 %, FV 99 % Urémie 30 mmol/L	Sang 9,3 µg/L	Symptomatique : autre traitement	Hôpital / clinique	Femme de 93 ans, antécédents d'insuffisance rénale et cardio-vasculaire, auparavant déjà traitée durant 2 mois par colchicine sans problème, adressée aux urgences pour une diarrhée persistante depuis 5 j. Insuffisance rénale fonctionnelle (créatinine 147 µmol/L, urée 30 mmol/L), neutropénie et thrombopénie. Elle est traitée pour une crise de goutte par Colchimax® (2 cp/j pendant 2 j puis 1 cp/j pendant 1 mois). A j0, introduction de Mononaxy® ; à j3 diarrhée : arrêt de la colchicine et du Mononaxy® (relai par la Rocéphine®) ; à j4 réhydratation par perfusion ; à j5 hospitalisation ; à j6 décès.
66	Masculin 87	Guérison	COLCHIMAX® 1 cp/j	COUMADINE 1 cp ZECLAR 500 MG 1 cp	Diarrhée j7, asthénie Insuffisance rénale aiguë j14, anurie j19 Hépatite j14 Leucopénie, thrombopénie j14 Hallucinations, confusion mentale j16 Choc cardio-vasculaire j18 Alopécie j28	Enzymes cytolytiques ASAT 166 UI/L INR>10 Urémie 32 mmol/L Créatinine 311 µmol/L Leucocytes 0,6 G/L Plaquettes 20 G/L	Urine 33 µg/L, sang 3,2 µg/L	Intubation et ventilation assistée Noradrénaline Adrénaline Hémo-filtration / Hémodialyse Antibiotique Surveillance médicale	Réani-mation	Patient aux antécédents cardiovasculaires (cardiopathie ischémique, FA lente, insuffisance ventriculaire gauche), traité par Colchimax® (1 cp/j) pour une crise de goutte (j0). Introduction de Zeclar® (1 cp/j) à j11 pour éradication d' <i>Helicobacter pylori</i> (traitement de 8 jours). Apparition de diarrhées à j17, hospitalisé à j20 pour diarrhées persistantes, AEG, anorexie et biologie perturbée (atteinte hépatique et rénale, thrombopénie et une leucopénie INR > 10, TP 28 %) ; prélèvement toxicologique. A j22, en réanimation, leucocytes 0,6 G/L, non fébrile ; à j23 apparition de troubles neurologiques (confusion, hallucinations) majoration de la thrombopénie, pas de syndrome hémorragique. A j26, état de choc majeur, anurie (créatinine 311 µmol/L), dialysé, sous antibiotique à large spectre. A j33, intubé ventilé, s'améliore sur le plan neurologique. A j40, reprise une diurèse, quasi normalisation de la NFS, début d'alopecie.

Identifiant du dossier	Sexe Age	Evolution	Spécialité DSI Dose/poids	Traitements associés	Symptômes, délai, unité	Examens réalisés Pathologiques	Colchicine (µg/L)	TTT effectué	Lieu de TTT effectué	Commentaires
67	Féminin 85	Guérison	COLCHICINE ?		Douleur abdominale basse Vomissements Hyperleucocytose Insuffisance rénale non précisée Hypotension artérielle Trouble du rythme Cardiomyopathie	Leucocytes 20 G/L TP 20 % Plaquettes 120 G/L Kaliémie 2,5 mmol/L Créatinine 210 µmol/L ASAT/ALAT 7000/6000 UI/L Urémie 24 mmol/L		Antiarythmique Surveillance médicale	Hôpital / clinique	Patiente de 85 ans, antécédent de cardiomyopathie, mise sous colchicine depuis 3 semaines, adressée pour asthénie et troubles digestifs. ASAT/ALAT 7000/6000 UI/L, TP 20 %, insuffisance rénale, améliorée depuis la veille. A j1, état clinique normal, créatininémie 210 µmol/L, urée 24 mmol/L, ASAT/ALAT 1900/4000 UI/L, leucocytes 20 G/L, plaquettes 228 G/L, TP 28 %. A j3, état clinique normal, transfert en néphrologie, plaquettes 120 G/L, leucocytes 20 G/L, créatininémie 137 µmol/L. Sortie de réanimation avec créatininémie 130 µmol/L, ASAT/ALAT 64/587 UI/L, leucocytes 20 G/L, plaquettes 149 G/L, TP 60 %.
56	Féminin 75	Décès	COLCHIMAX®	Pyostacine INEXIUM® XANAX® CARDENSIEL® HEMIDOGOXINE® PROZAC® LASILIX®	Hypotension puis choc Hépatite Anurie Coma	Créatinine 31,9 µmol/L Leucocytes 3 G/L Plaquettes 74 G/L Acidose lactique	Sang 4,6 µg/L	Hémodialyse Intubation Remplissage Médicaments inotropes	Réanimation	Femme de 75 ans hospitalisée pour prise en charge d'œdèmes des membres inférieurs associés à un sub-œdème pulmonaire, traitée par Xanax®, Cardensiel®, Hémigoxine®, Prozac®, Lasilix® et Inexium®. A l'admission, bilan biologique normal : urée 6,68 mmol/L et créatinine 107,9 µmol/L. Le lendemain, devant une éruption cutanée, le diagnostic d'érysipèle était établi et traité par pristinamycine, 3g/j. La CRP était à 23 mg/L. Quatre jours plus tard, elle a eu un épanchement péricardique pour laquelle elle a reçu du Colchimax® (3 mg le 1 ^{er} jour, 2 mg le 2 ^e et 1 mg le 3 ^e . Après 3 j de traitement, survenue d'une insuffisance rénale aiguë anurique, d'un syndrome confusionnel avec agitation, d'un ictère cholestatique, d'une pancytopenie et d'une défaillance respiratoire nécessitant sédation, ventilation contrôlée et hémodialyse. Le décès est survenu en 24h dans un tableau de choc et de défaillance multiviscérale, sans point d'appel infectieux à cette. A la biologie : créatininémie 326,5 µmol/L (clairance estimée à 13,1 mL/min selon la formule du MDRD), urée 21,5 mmol/L, bilirubine totale/conjugée 56/20 µmol/L, thrombocytopenie 74 G/L, leucopénie 3 G/L et acidose lactique (pH 7,16 et lactates 3,96 mmol/L), troponine I 3,2 µg/L (n < 0,1). A l'analyse toxicologique concentration plasmatique de colchicine 4,6 µg/L au 3 ^e j de traitement et à 1,8 µg/L après l'hémodialyse. La digoxinémie (1,62 µg/L) est restée dans les limites thérapeutiques.
55	Féminin 80	Décès	COLCHIMAX® (dose cumulée 9 mg)	NITRIDERM® MODOPAR® Amiodarone KARDESIC® NEBILOX® CRESTOR® ALDACTONE® Furosémide DIAMICRON®	Diarrhée, asthénie Douleur digestive Trouble du rythme Bradycardie, anurie Insuffisance rénale Hyperthermie Polypnée, SDRA, choc	Réserve alcaline 17 mmol/L Kaliémie 7,5 mmol/L Créatinine 430 µmol/L		Adrénaline Sympathicomimétique autre Hémodialyse / Hémodialyse	Réanimation	Patiente de 80 ans traitée pour HTA, cardiopathie ischémique, trouble du rythme et dyslipidémie par Nitriderm®, Modopar®, amiodarone, Kardégic®, Nebilox®, Crestor®, Aldactone®, Furosémide® et Diamicron®. Admise pour dyspnée. L'examen est normal. ECG : troubles du rythme auriculaire, avec pause sinusale, BAV et BIV. A la biologie insuffisance rénale (créatinine 314 µmol/L, kaliémie 7 mmol/L), acidose métabolique compensée, leuconeutropénie. Lactate molaire de sodium, insuline et glucose normalisent kaliémie et ECG. Une arthrite (goutte) motive un traitement par Colchimax. S'installent rapidement une diarrhée et une hyperthermie sans étiologie. Traitement par diurétiques, Augmentin et Ciflox. Apparition d'une hyponatrémie, majoration de l'acidose et de l'hypotension (PAS 100 mm Hg) et oligoanurie motivent le transfert en réanimation et l'introduction de dobutamine (5 γ). L'échocardiographie montre une HVG avec IM, une HTAP, des signes d'hypovolémie ; bradycardie 40 bpm. Le médullogramme est en faveur d'une intoxication à la colchicine. Une pneumopathie bi basale est trouvée, avec hypoxémie, hyperthermie 38°C et CRP 250 mg/L. L'aggravation de l'IR justifie l'augmentation de la dobutamine (10 γ) et des apports. Evolution vers une IRA (hémodialyse), un choc cardiogénique, une acidose métabolique profonde, un SDRA et le décès à j8.
68	Masculin 79	Guérison	COLCHICINE OPOCALCIUM® 1 MG COMPRIME (3 cp j1, 2 cp j2 et j3, et 1 cp/j ensuite)	CATRDENSIEL® COUMADINE® BURINEX® PLAVIX® XYZALL® allopurinol	Diarrhée	ASAT/ALAT 228/198 UI/L Gamma GT 143 UI/L Créatinine 243 µmol/L		Surveillance médicale	Hôpital / clinique	Patient de 79 ans, IRC stable, secondaire à une néphropathie interstitielle toxique aux solvants organiques (créatinine de base 160 µmol/L, clairance 30 mL/min), traité par Cardensiel, Coumadine, Burinex, Plavix, Xyzall et par allopurinol et colchicine (3 cp j1, 2 cp j2 et j3 puis 1 cp/j) pour une crise de goutte. Dans les jours suivants, altération de l'état général, inappétence et diarrhée majeure. Hospitalisé pour poussée d'insuffisance rénale aiguë sur déshydratation liée à une diarrhée imputée à la colchicine. A l'entrée créatinine 243 µmol/L, urée 27 mmol/L, ASAT/ALAT 218/198 UI/L, PAL 143 UI/L, bilirubine conjugué 8 µmol/L, CRP 139 mg/L. Sont prévus échographie hépatique, sérologies virales. PV : augmentation des ASAT/ALAT avec allopurinol, Cardensiel, Coumadine (rares atteintes hépatiques), Burinex, Plavix (anomalies hépatiques), Xyzall (troubles hépato biliaires). Au total, poussée d'insuffisance rénale aiguë sur IRC pré existante chez un patient présentant une diarrhée importante déclenchée par la prise de colchicine.

Identifiant du dossier	Sexe Age	Evolu-tion	Spécialité DSI Dose/poids	Traitement associés	Symptômes, délai, unité	Examens réalisés Pathologiques	Colchicine (µg/L)	TTT effectué	Lieu de TTT effectué	Commentaires
69	Masculin 67	Guérison	COLCHIMAX® 1 cp/j	ZECLAR 500 MG 1 cp CRESTOR	Paresthésie j6 Myalgies j6	ASAT/ALAT 389/345 UI/L CPK 8300 UI/L				Patient de 67 ans aux antécédents cardio-vasculaire et respiratoire, traité habituellement par colchicine 1 mg/j pour crise de goutte depuis plusieurs semaines. Est traité par ailleurs par Crestor® depuis plusieurs mois. A été traité par ailleurs pendant 5 j par Zeclar® Apparition à j4 de paresthésies des extrémités et douleurs musculaires (arrêt du Zeclar® j5). Sont objectivées une rhabdomyolyse (CPK 8300 UI/L) des ASAT/ALAT 389/345 UI/L, sans atteinte rénale. Colchicine et statine sont arrêtées. Retour PV : disparition des douleurs et paresthésies dès j1 ; normalisation progressive des CPK / ASAT.
70	Féminin 71	Décès	COLCHIMAX® 1 cp/j		Diarrhée Choc cardio-vasculaire Insuffisance rénale Agranulocytose / Neutropénie Tachypnée / polypnée / hyperpnée j7 Détrese respiratoire j8	Créatinine 431 µmol/L TP 11 % pH 7,22 Lactates 4 mmol/L Urée 14 mmol/L Leucocytes 17 puis 2,2 G/L VGM 102 µ3 Plaquettes 164 G/L	Demi vie colchicine 112 heures	Intubation et ventilation assistée Vitamine B6 Remplissage Noradrénaline Adrénaline Hémodilution / Hémodialyse Antibiotique Tranquillisant / sédatif Vitamine K	Réani-mation	Femme de 71 ans présentant une douleur du pied gauche, partiellement calmée par la prise de Colchimax®. Elle est hospitalisée à j4 pour un œdème et une douleur de la cheville gauche, une insuffisance rénale, un syndrome inflammatoire et un surdosage en AVK. Episode de delirium tremens en début d'hospitalisation. Diagnostic d'une arthrite microcristalline, traitée par Colchimax® (1cp/j au lieu de 3/j en raison de l'IR), ce qui permet une régression partielle des signes inflammatoires. Colchimax® est arrêté à j7 car augmentation de la créatinémie à 317 µmol/L). Patiente transférée en réanimation du fait de la majoration du syndrome inflammatoire (CRP 505 mg/L) et de l'IR. Dégradation de l'état clinique, intubation à j9 (détresse respiratoire, acidose métabolique, décompensation cardiaque, aigüé avec fraction d'éjection à 40 %). Le cathétérisme met en évidence un choc cardiogénique et vasoplégique. Evolution rapide vers une aplasie médullaire, mais pas de germe retrouvé. Choc réfractaire, décès à j11 dans un tableau de défaillance multi viscérale (TP 11 %). Au total, insuffisance rénale aigüe sur néphrite interstitielle (créatinine 431 µmol/L), déshydratation sur diarrhées sévères, choc cardiogénique sur cardiopathie hypokinétique, œdème lésionnel disséminé avec SDRA, aplasie, CIVD, défaillance multiviscérale et décès.
59	Féminin 62	Décès	COLCHICINE	Ciclosporine Statines	Somnolence Nausées Vomissements Diarrhée Tachycardie 157/min Confusion mentale Insuffisance rénale Acidose métabolique	Créatine 855 µmol/L Urée 2,17 g/L Leucocytes 0,5 G/L Plaquettes 73 G/L CPK 581 UI/L pH 7,13 ASAT/ALAT 463/186 UI/L	Plasma-tique 14 µg/L Globu-laire 13,4 µg/L	Antibiotiques Intubation, ventilation Remplissage vasculaire Adrénaline	Réani-mation	Transfert dans le service de transplantation pour suite de prise en charge. A l'arrivée, l'hémodynamique reste stable (PA 142/106 mm Hg, FC 94 bpm, température 36,1°C, SaO ₂ 99 % en AA. examen clinique inchangé. Biologie : leucopénie 2 G/L, thrombopénie 99 G/L, insuffisance rénale aigüe (créatinine 798 µmol/L, urée 35,9 mmol/L), ASAT/ALAT 336/171 UI/L, LDH 1650 UI/L, CPK 581 UI/L, acidose métabolique (pH 7,15, pO ₂ 81 mm Hg, pCO ₂ 23 mm Hg, bicarbonates 8 mmol/L, lactates 3 mmol/L), trou anionique élevé 37 mmol/L. Prise en charge initiale : hydratation et surveillance hémodynamique et de l'état de conscience. Le lendemain, la patiente devient anurique malgré le remplissage. Persistance de la somnolence. Apparition d'une aplasie (leucocytes 0,5 G/L, Hb 119 g/L, plaquettes 83 G/L, ASAT/ALAT 463/186 UI/L, TP 72 %, Facteur V 96 %, pH 7,19, pCO ₂ 28 mm Hg, bicarbonates 10 mmol/L, lactates 1,4 mmol/L. Puis la patiente présente une altération rapide de la conscience avec bradycardie puis asystolie. Après réanimation (intubation, MCE, 7 mg d'adrénaline), rythme sinusal. La persistance de l'état de choc nécessite la poursuite d'adrénaline. A l'échographie, le ventricule gauche semble dilaté, hypokinétique (FEVG 30-35 %) s'améliorant à 50-55 % sous adrénaline ; il n'existe pas de cœur pulmonaire aigü. La patiente présentera encore 3 ACR asystolique nécessitant la MCE et adrénaline. Transfert en réanimation : PA 120/70 mm Hg sous adrénaline 4 mg/h, apyrexie, marbrures généralisées, myosis, pas de signe de réveil. Sédation/curarisation avec hypothermie thérapeutique. Biologie : pH 6,98, bicarbonates 4,7 mmol/L, lactates 9,5 mmol/L, pCO ₂ 22 mm Hg, créatinine 693 µmol/L, urée 35 mmol/L, ASAT/ALAT 403/153 UI/L, Hb 100 g/L, thrombopénie 73 G/L, leucopénie à 1,4 G/L. ECG : rythme irrégulier non sinusal avec BBG (connu). Evolution dans le service : instabilité hémodynamique imposant d'augmenter les doses d'adrénaline.

Identifiant du dossier	Sexe Age	Evolution	Spécialité DSI Dose/poids	Traitement associés	Symptômes, délai, unité	Examens réalisés Pathologiques	Colchicine (µg/L)	TTT effectué	Lieu de TTT effectué	Commentaires
71	Masculin 83	Décès	COLCHIMAX® 1 cp/j	PROFENID ACETYSALICYLIQUE ACIDE - ATC N02BA01 DAKTARIN MOPRAL TRIFLUCAN KARDEGIC 75 LIPANTHYL 160 APROVEL 150 STILNOX	Altération de l'état général Déshydratation Déresse respiratoire Encombrement / hypersécrétion Oedème aigu du poumon Acidose métabolique COMA (GCS 3) Insuffisance rénale aiguë Anémie, thrombopénie Iléus paralytique	Natrémie 153 mmol/L Kaliémie 5,6 mmol/L Calcium 2,25 mmol/L Urée 48,6 mmol/L Créatinine 292 µmol/L ASAT/ALAT 108/81 Hb 112 g/L Plaquettes 19 G/L		Oxygène normobare Alcalinisation Antalgique Diurétique Tranquillisant / sédatif Aspiration Surveillance médicale	Hôpital / clinique	Patient de 83 ans aux antécédents de chirurgie cardiaque (valve) et rénale (lithiase), allergie à l'iode, adénome prostatique, traité par Daktarin® gel buccal, Triflucan®, Kardégic® 75, Lipanthyl® 160, Aprovel® 150, Stilnox®, Mopral® 20 est hospitalisé pour une lombocruralgie très algue avec impotence fonctionnelle et perte d'autonomie. Il est traité par infiltration lombaire (Xylocaïne®) et Colchimax® (crise de goutte cheville). Secondairement devant absence d'amélioration, prescription de Profénid® et aspirine, ce qui a détérioré sa fonction rénale avec déshydratation extracellulaire importante. Une scintigraphie était compatible avec une spondylodiscite. Sortie contre avis médical. Le médecin traitant note une altération sévère de l'état général avec déshydratation et devant les biologiques l'adresse aux urgences à j7 pour insuffisance rénale aiguë et thrombopénie. Aux urgences (Colchimax® le 1 le soir depuis 1 semaine), patient conscient (GCS 15), douleur de la hanche gauche avec fatigue intense et impotence totale, cruralgie. Présence de quelques sous-crépitations de la base droite. Pas de signe de défaillance cardiaque droite ou gauche. Diurèse faible. Insuffisance rénale aiguë (créatinine 292 µmol/L, urée 48 mmol/L, hyperkaliémie, calcémie normale, acidose métabolique), déshydratation extracellulaire (bouche très sèche, persistance d'un pli cutané); fonction rénale toujours altérée malgré l'hydratation. Arrêt du bicarbonate de sodium devant l'hypernatrémie (153 mmol/L). Abdomen distendu, très tympanique avec rares bruits hydroaériques: à la TDM abdominale iléus fonctionnel (s'améliorant avec le protocole mannitol prostigmine), infarctus splénique d'ancienneté non déterminée, aspect dysmorphique du rein gauche. Thrombopénie isolée (plaquettes 19 puis 30 G/L, sans pétéchie, ni purpura; hémoglobine 112 g/L, leucocytes 8,5 G/L, bilirubine totale 11 µmol/L, PAL 68 UI/L ASAT/ALAT 108/81 UI/L, CRP 199 mg/L. Brutalement coma (GCS 3) puis détresse respiratoire (gasp), râles crépitants et bronchiques diffus, température à 39,3°C. Traitement d'un choc septique et d'un éventuel oedème aigu du poumon. Décès à j12.
73	Masculin 62	Inconnue	COLCHICINE - ATC M04AC01 1	TAHOR FLUDEX NOVONORM	Nausées, diarrhées Douleur abdominale basse Myalgies, asthénie Acidose métabolique Hépatite, pancréatite			Arrêt du traitement / Fenêtre thérapeutique Autre traitement		Patient ayant des antécédents de diabète, néphropathie, goutte, tumeur maligne de la vessie opérée, traité par Tahor®, Fludex®, Novonorm® et colchicine depuis des années. Admis pour asthénie, troubles digestifs, crampes musculaires d'apparition récente. Le bilan met en évidence une acidose métabolique, une hépatite, et une pancréatite.
72	Féminin 74	Guérison	COLCHIMAX® 3 cp (automédication)	CLARITHROMYCINE - 3 cp ZOCOR	Douleur digestive Nausées Vomissements Hépatite	ASAT/ALAT 407/780 puis 3429/1881 UI/L TP 88 % Facteur V 94 % gamma-GT 437 UI/L Leucocytes 2,5 puis 3 G/L Bilirubinémie 20 µmol/L		Surveillance médicale	Hôpital / clinique	Patiente de 74 ans, aux antécédents de crise de goutte et d'allergie (codéine, AINS, bêta-lactamines), traité par Kardégic® 75 et Zocor® est hospitalisée pour hépatite médicamenteuse. Après la prise de Naxy et de Solupred pour une sinusite, elle présente le lendemain une crise de goutte et a pris du Colchimax® (3 cp, automédication). A j2, devant des douleurs abdominales, nausées, vomissements, le bilan montre une cytolyse importante (ASAT 80N et ALAT 45N) et une leucopénie à 2,5 G/L. A l'examen, 99 bpm, PA 130/90 mm Hg, SaO ₂ 97 %, température 36,6°C, le reste sans particularité. Leucocytes 2,5 G/L, ASAT/ALAT 3429/1881 UI/L, gamma-GT 318 UI/L, puis ASAT/ALAT 2560/1796 UI/L, bilirubine totale 20 µmol/L, TP 88 %, facteur V 94 %. Probable hépatite aiguë médicamenteuse (colchicine ?); sérologies des hépatites virales négatives, échographie hépatique normale. A l'arrêt du médicament, diminution des transaminases à 10 fois la normale.
78	Inconnu 3	Inconnue	COLCHICINE - ATC M04AC01 ?		Diarrhée Acidose métabolique Insuffisance cardiaque CIVD, Alopecie					Tableau compatible avec l'hypothèse d'intoxication par colchicine (chute du facteur V... mais quid des lignées sanguine ? Des dosages ? (sérum congelé disponible).

Identifiant du dossier	Sexe Age	Evolution	Spécialité DSI Dose/poids	Traitement associés	Symptômes, délai, unité	Examens réalisés Pathologiques	Colchicine (µg/L)	TTT effectué	Lieu de TTT effectué	Commentaires
74	Masculin 79	Décès	COLCHIMAX® (2 cp j1, 2 cp j2, et 1 cp j3)	AVK BURINEX COVERSYL ZYLORIC CEBUTID INEXIUM	Insuffisance rénale aiguë Choc cardio-vasculaire j3 Hémorragie intestinale / méléna j3 Pneumopathie d'inhalation et de surinfection j5 Myalgies j11 Choc septique avec défaillance multiviscérale j24, secondaire à une pneumopathie à Klebsiella ou une Staphylococcémie.	Créatinine 930 µmol/L	Sang 2,3 µg/L	Adrénaline Antibiotique Eupuration extra- rénale Intubation et ventilation assistée Remplissage Surveillance médicale Vitamine K Facteurs de coagulation Noradrénaline	Réani- mation (1 mois)	Patient de 79 ans aux antécédents d'insuffisance cardiaque, d'ACFA, d'éthylisme chronique et de goutte traité par AVK, Burinex®, Coversyl® et IPP. A l'occasion d'une crise de goutte, prise de Zyloric®, Cebutid® et Colchimax® (5 mg de colchicine sur 3 jours (2, 2, 1) soit DSI de 0,07 mg/kg (versus 0,15 mg/kg). A j1 diarrhée, à j3 méléna et rectorragies. Transport par SMUR au SAU : IRA (créatinine 934 µmol/L, urée 66,1 mmol/L, RA 12 mmol/L), TP < 10 % (INR indosable), pas d'atteinte hépatique. Transfusion et PPSB. Sandostatine et Inexium® maintenus. Fibroscopie : Anneau de Scazki, diverticules coliques, pas de sang ni de lésion. Dégradations successives de l'état hémodynamique : à j3 (pas de cause retrouvée au saignement à la fibroscopie ; possible épistaxis dégluti ; amélioration à h24 avec noradrénaline à 1 mg/h), puis à l'occasion d'un syndrome infectieux et inflammatoire (foyer infectieux bi basal ; <i>Staph aureus</i> ; Claforan et Tavanic ; noradrénaline à 3 mg/h), puis d'origine multiple (sepsis, surdosage relatif en IEC, insuffisance ventriculaire sur ischémie chronique du VD) avant l'apparition d'un OAP à j18, d'une insuffisance rénale aiguë anurique à j28, d'une détresse respiratoire avec nouvelle défaillance hémodynamique nécessitant adrénaline, d'une pneumopathie basale gauche avec épanchement pleural (2 EER) et d'une défaillance multiviscérale (TP 12 %, cytolysé hépatique à 400 N) sous 10 mg/h d'adrénaline. Au total : Choc hémorragique sur méléna, compliqué d'une défaillance rénale nécessitant hémodialyse, puis multiviscérale et d'un choc septique secondaire à une pneumopathie. Hypothèse de surdosage en IEC ou en colchicine évoqués (DSI de 5 cp, mais concentration basse 2,3 µg/mL). En faveur de la colchicine (troubles digestifs, déshydratation, choc hypovolémique, sepsis, dosage + ; en défaveur absence de leuconéutropénie et/ou thrombopénie, pas de rhabdomyolyse, d'alopécie et/ou d'une neuropathie.
75	Masculin/ 57	Décès	COLCHIMAX®	TRIA TEC 2.5 2 cp PLAVIX 75 MG 1 cp KARDEGIC 160 MG 1 cp TEMERIT 5 MG 1 cp FORADIL 2 cp inhalé INEXIUM 40 MG 1 cp LASILIX 40 MG 1 cp TAHOR 80 MG 1 cp LANZOR 1 cp ALDACTONE 1 cp	Anurie Insuffisance rénale aiguë Choc cardio-vasculaire Hépatite	Créatinine 540 µmol/L CPK 412 UI/l Leucocytes 12,4 G/l TP 42 %		Oxygène Hémodilution / Hémodialyse Noradrénaline Dobutamine	Réani- mation	Patient de 57 ans, aux antécédents de cardiopathie ischémique (2 stents), HTA, dyslipidémie, d'alcoolisme, de tabagisme, de cancer bronchique épidermoïde, traité par Lanzor®, Lasilix®, Diffu K®, Triatec®, Aldactone®, Kardégic®, Plavix®, Tahor®, Temerit® et Foradil® et depuis 2 semaines par Colchimax® (3 cp à j1, 2 cp à j2 puis 1 cp/j). Biprofénid®, Inexium® 40. Admis pour une suspicion d'IDM (douleur thoracique, bradycardie à 36 bpm, sous décalage ST, troponine augmentée). Examen : PA à 128/95 mmHg, température 34,8°C, saturation sous O ₂ à 88 %. Administration d'atropine (0,5 mg), Kayexalate, sulfate de Mg, Aspégic, Plavix®, Lovenox®. Transfert en réanimation pour insuffisance rénale aiguë (créatinine 513 µmol/l, kaliémie 5,8 mmol/L). Cœur pulmonaire aigu (HTAP à l'échocardiogramme, ventricule droit dilaté, FA réduite par CEE), hépatalgie (ASAT/ALAT 20 N, TP et facteur V 40 %, cholestase). Choc cardiogénique traité par noradrénaline et de dobutamine, dialyse, NO. Amélioration, puis nouvelle insuffisance rénale aiguë, et décès. Au total, décompensation rénale aiguë (AINS, IEC, déshydratation consécutive à des diarrhées suite à la prise de colchicine et au final produit de contraste), insuffisance respiratoire, décompensation cardiaque (surdosage en B-bloquant et choc cardiogénique). Dosages toxicologiques : 3 pics inconnus sur screening (Temerit ?), colchicine inférieure au seuil de détection ; le Colchimax n'est pas en cause dans la toxicité aiguë mais comme déclencheur d'une décompensation multiviscérale.
76	Masculin 73	Décès	COLCHICINE OPOCALCIUM® 1 MG COMPRIME (2 cp j1, 3 cp j2, et 1 cp/j les suivants)	PREVISCAN 20 MG 1 cp Amiodarone	Diarrhée j2 Déshydratation j6 Insuffisance rénale aiguë j6 Trouble du rythme j6 Cyanose j6 Hématome j6 Alcalose gazeuse j7	Créatinine 340 µmol/L Kaliémie 2,9 mmol/L Fibrillation auriculaire SaO ₂ 86 %	Sang 3,7 µg/L	Oxygène Remplissage Vitamine K Antalgiques	Réani- mation	Suspicion d'intoxication par colchicine d'un patient de 73 ans, éthylique aux antécédents d'insuffisance cardiaque congestive (amiodarone, Préviscan®) et d'insuffisance rénale chronique, traité pour crise de goutte par colchicine depuis le 22/03 (2 cp, 3 cp le jour suivant puis 1 cp/j les 2 jours suivants). Il présente des diarrhées profuses avec déshydratation, majoration de son insuffisance rénale et cyanose. A l'admission, FA paroxystique, hypokaliémie, INR > 12 (hématomes), facteur 5 normal. Est réhydraté par 3 L de sérum physiologique associé à potassium (5 g/j) et vitamine K (arrêt des AVK). En réanimation, l'hypoxie s'aggrave avec PO ₂ à 54,9 mm Hg, SaO ₂ 86 %, leucocytes normaux ; TP à 44 % après l'arrêt des AVK (facteur V normal hier). Amélioration de la fonction rénale (créatinine 164 µmol/L). Pas de signes de choc cardiogénique ou hypovolémique (TA normale), FEVG conservé, pas de signes d'hypoplasie médullaire (leucocytes, plaquettes normales). Le TP effondré est plutôt en lien avec un surdosage en Préviscan® car il remonte rapidement à l'arrêt des AVK.

Annexe 11 : RCP Colchimax® et Colchicine opocalcium®

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

COLCHIMAX, comprimé pelliculé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Méthylsulfate de tiémonium	50,0 mg
Poudre d'opium	12,5 mg
Colchicine cristallisée	1,0 mg

Pour un comprimé pelliculé sécable.

Pour la liste complète des excipients, [voir rubrique 6.1](#).

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé sécable.

Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Accès aigu de goutte,
- Prophylaxie des accès aigus de goutte chez le goutteux chronique notamment lors de l'instauration du traitement hypo-uricémiant,
- Autres accès aigus microcristallins: chondrocalcinose et rhumatisme à hydroxyapatite,
- Maladie périodique,
- Maladie de Behçet.

4.2. Posologie et mode d'administration

Accès aigu de goutte

La posologie doit être adaptée en fonction de l'efficacité obtenue et de la tolérance.

Les prises de COLCHIMAX par comprimé ou demi-comprimé doivent être réparties dans la journée, sans dépasser 1 mg par prise.

La colchicine est plus efficace quand elle est donnée précocement (dans les 12 premières heures de l'accès aigu). En traitement précoce, des posologies faibles de 1 mg à 2 mg de colchicine peuvent être utilisées pour le 1^{er} jour de traitement. La posologie maximale est 3 mg de colchicine le 1^{er} jour de traitement.

La posologie maximale est de 2 mg de colchicine les 2^{èmes} et 3^{èmes} jours de traitement et de 1 mg de colchicine le 4^{ème} jour et les jours suivant.

Dans tous les cas, réduire la posologie en cas de diarrhée.

Patients âgés (en particulier > 75 ans) et patients présentant un facteur de risque de toxicité (voir rubrique 4.4).

Il est recommandé de ne pas dépasser la dose de 2 mg de colchicine (en plusieurs prises) le premier jour, de surveiller la survenue éventuelle de signes d'intolérance et de diminuer la posologie si nécessaire.

Prophylaxie des accès aigus de goutte / autre accès aigus microcristallins/maladie de Behcet

1 mg de colchicine par jour.

Réduire la posologie à 0,5 mg de colchicine (1/2 comprimé) en cas de diarrhée.

Patients âgés (en particulier > 75 ans) et patients présentant un facteur de risque de toxicité (voir rubrique 4.4).

Il est recommandé de commencer à la dose de 0,5 mg de colchicine (1/2 comprimé) par jour et d'adapter la posologie si nécessaire en fonction de la réponse clinique.

Maladie périodique

Adulte

1 mg à 2 mg de colchicine par jour.

Il est recommandé d'augmenter la posologie par palier de 0,5 mg (1/2 comprimé) jusqu'à un maximum de 2 mg de colchicine par jour en fonction de la réponse clinique et biologique.

Enfant

En raison de la présence de sulfate de tiémonium et de poudre d'opium, l'utilisation de COLCHIMAX chez l'enfant n'est pas recommandée.

4.3. Contre-indications

Liées à la colchicine :

- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min),
- insuffisance hépatique sévère,
- association avec un macrolide (sauf spyramicine),
- association avec la pristinamycine.

Liées au méthylsulfate de tiémonium :

- risque de glaucome par fermeture de l'angle,
- risque de rétention urinaire lié à des troubles urétrorostatiques,
- allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en gardes spéciales

La prise de ce médicament est déconseillée en association avec le vérapamil, la ciclosporine, le télaprévir, les inhibiteurs de protéases boostés par le ritonavir, les antifongiques azolés (itraconazole, kétoconazole, voriconazole, posaconazole) (voir rubrique 4.5).

Liées aux excipients:

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Ce médicament contient du glucose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

Liées à la poudre d'opium:

Possibilité de dépendance physique et psychique en usage prolongé et à fortes doses.

Précautions d'emploi

Liées à la colchicine

Avant l'instauration d'un traitement par colchicine :

- il est recommandé, en particulier chez les personnes âgées, d'évaluer la clairance de la créatinine.
- d'apprécier la prescription d'un traitement concomitant susceptible de détériorer la fonction rénale/hépatique, mais aussi d'induire une toxicité médullaire/ musculaire.

En cas d'insuffisance rénale et / ou d'insuffisance hépatique, il est recommandé, au cours du premier mois de traitement :

- d'effectuer une NFS et une numération des plaquettes,
- de réévaluer la clairance de la créatinine,
- de surveiller l'apparition de diarrhées, de nausées et de vomissements, premiers signes de surdosage.

En cas de traitement au long cours, surveiller la NFS.

Liés au méthylsulfate de tiémonium

Utiliser avec prudence en cas de :

- hypertrophie prostatique,
- insuffisance hépatique et/ou rénale,
- insuffisance coronarienne, troubles du rythme, hyperthyroïdie,
- bronchite chronique en raison de l'accroissement de la viscosité des sécrétions bronchiques,
- iléus paralytique, atonie intestinale chez le sujet âgé, mégacôlon toxique.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations contre-indiquées

(Voir rubrique 4.3)

+ **Macrolides (telithromycine, azithromycine, clarithromycine, dirithromycine, érythromycine, josamycine, midécamycine, roxithromycine).**

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

+ **Pristinamycine**

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

Associations déconseillées

(Voir rubrique 4.4)

+ **Ciclosporine**

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**

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.

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.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

En cas de grossesse, le traitement peut être poursuivi jusqu'à la fin de la grossesse si la pathologie le justifie.

Du fait de la présence de méthylsulfate de tiémonium, administrer avec prudence en fin de grossesse: risque d'effets atropiniques chez le nouveau-né (iléus méconiaux).

Allaitement

Ne pas administrer à la femme qui allaite en raison de la diminution de la sécrétion lactée et du passage dans le lait (risque d'effets atropiniques chez l'enfant aux doses thérapeutiques).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Les effets secondaires sont cités ci-dessous, listés par classe organe et par fréquence. Les fréquences sont définies en très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ et $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ et $< 1/1000$) et très rare ($< 1/10000$) y compris les cas isolés. Les effets très fréquents et fréquents ont généralement été décrits dans les essais cliniques. Les effets indésirables rares et très rares sont généralement issus des notifications spontanées après commercialisation.

Liés à la colchicine:

Affections gastro-intestinales

Fréquents: diarrhée, nausées, vomissements. Ce sont les premiers signes d'un surdosage. Réduire les doses ou arrêter le traitement.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquents: troubles neuromyopathiques réversibles à l'arrêt du traitement.

Très rares cas de rhabdomyolyse.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquents: leucopénie, neutropénie, thrombopénie.

De très rares cas de pancytopenies par toxicité médullaire ont été rapportés chez des patients à risque de surdosage en colchicine et/ou chez des patients ayant un traitement susceptible d'induire une toxicité médullaire ([voir rubrique 4.4](#)).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Rares: urticaire et éruptions morbilliformes.

Troubles des organes de la reproduction et du sein

Exceptionnel: azoospermie, réversible à l'arrêt du traitement.

Liés au méthylsulfate de tiémonium:

- sécheresse buccale,
- épaissement des sécrétions bronchiques,
- diminution de la sécrétion lacrymale,

- troubles de l'accommodation,
- tachycardie, palpitations,
- constipation,
- rétention urinaire,
- excitabilité,
- irritabilité,
- confusion mentale chez les personnes âgées.

4.9. Surdosage

Intoxication rare mais gravissime (30 % de mortalité) surtout volontaire.

Clinique

Latence : 1 à 8 heures, en moyenne 3 heures.

Troubles digestifs : douleurs abdominales diffuses, vomissements, diarrhées profuses parfois sanglantes entraînant une déshydratation (acidose métabolique) et des troubles circulatoires (hypotension).

Troubles hématologiques : hyperleucocytose, puis leucopénie et hypoplaquettose par atteinte médullaire, coagulopathie de consommation.

Polypnée fréquente.

Alopécie le 10^{ème} jour.

Toxicité rénale aiguë avec oligurie et hématurie.

Evolution imprévisible. Mort, en général le 2^{ème} ou 3^{ème} jour par déséquilibre hydro-électrolytique, choc septique ou arrêt respiratoire (paralyse ascendante) ou collapsus cardio-vasculaire.

Traitement

Pas d'antidote spécifique de la colchicine.

Inefficacité de l'hémodialyse (volume apparent de distribution élevé).

Surveillance clinique et biologique constante en milieu hospitalier.

Elimination du toxique par lavage d'estomac, puis par aspiration duodénale.

Traitement uniquement symptomatique : rééquilibration hydro-électrolytique, antibiothérapie générale et digestive massive, assistance respiratoire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

ANTIGOUTTEUX.

ANTI-INFLAMMATOIRE.

Code ATC: **M04AC**

La colchicine diminue l'afflux leucocytaire, inhibe la phagocytose des micro-cristaux d'urate et freine donc la production d'acide lactique en maintenant le pH local normal (l'acidité favorisant la précipitation des cristaux d'urate qui est le *primum movens* de la goutte).

Le méthylsulfate de tiémonium (antispasmodique mixte) et la poudre d'opium sont destinés à limiter l'apparition de phénomènes diarrhéiques provoqués par la colchicine.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La colchicine absorbée par voie orale subit un cycle entérohépatique.

Elle se fixe sur tous les tissus, principalement la muqueuse intestinale, le foie, les reins et la rate à l'exception du myocarde, des muscles squelettiques et des poumons.

Elimination urinaire et surtout fécale.

La fixation de la colchicine entraîne une accumulation tissulaire dès que la posologie journalière dépasse 1 mg, pouvant entraîner des effets toxiques.

5.3. Données de sécurité préclinique

Non renseignée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose, amidon de maïs, polyvidone, stéarate de magnésium, hypromellose, glucose anhydre, propylène glycol, dioxyde de titane (E 171), bleu patenté V (E 131).

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

COLCHICINE OPOCALCIUM 1 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Colchicine 1 mg

Pour un comprimé.

Pour la liste complète des excipients, [voir rubrique 6.1](#).

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable rose, cylindrique, légèrement biconvexe, comportant la gravure « 018 » sur une des faces et sur chacune des faces une barre de sécabilité.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Accès aigu de goutte.
- Prophylaxie des accès aigus de goutte chez le goutteux chronique notamment lors de l'instauration du traitement hypo-uricémiant.
- Autres accès aigus microcristallins: chondrocalcinose et rhumatisme à hydroxyapatite.
- Maladie périodique.
- Maladie de Behçet.

4.2. Posologie et mode d'administration

Accès aigu de goutte

La posologie doit être adaptée en fonction de l'efficacité obtenue et de la tolérance.

Les prises de COLCHICINE OPOCALCIUM par comprimé ou demi-comprimé doivent être réparties dans la journée, sans dépasser 1 mg par prise.

La colchicine est plus efficace quand elle est donnée précocement (dans les 12 premières heures de l'accès aigu). En traitement précoce, des posologies faibles de 1 mg à 2 mg de colchicine peuvent être utilisées pour le 1er jour de traitement. La posologie maximale est 3 mg de colchicine le 1er jour de traitement.

La posologie maximale est de 2 mg de colchicine les 2èmes et 3èmes jours de traitement et de 1 mg de colchicine le 4èmes jour et les jours suivant.

Dans tous les cas, réduire la posologie en cas de diarrhée.

Patients âgés (en particulier > 75 ans) et patients présentant un facteur de risque de toxicité (voir rubrique 4.4).

Il est recommandé de ne pas dépasser la dose de 2 mg de colchicine (en plusieurs prises) le premier jour, de surveiller la survenue éventuelle de signes d'intolérance et de diminuer la posologie si nécessaire.

Prophylaxie des accès aigus de goutte / autre accès aigus microcristallins / maladie de Behcet

⋮

1 mg de colchicine par jour.

Réduire la posologie à 0,5 mg de colchicine (1/2 comprimé) en cas de diarrhée.

Patients âgés (en particulier > 75 ans) et patients présentant un facteur de risque de toxicité (voir rubrique 4.4).

Il est recommandé de commencer à la dose de 0,5 mg de colchicine (1/2 comprimé) par jour et d'adapter la posologie si nécessaire en fonction de la réponse clinique.

Maladie périodique

Adulte

1 mg à 2 mg de colchicine par jour.

Il est recommandé d'augmenter la posologie par palier de 0,5 mg (1/2 comprimé) jusqu'à un maximum de 2 mg de colchicine par jour en fonction de la réponse clinique et biologique.

Enfant

La posologie doit être adaptée en fonction de l'âge :

- Enfant ≤ 5 ans : 0,5 mg de colchicine / jour (demi-comprimé),
- Enfant de 5 à 10 ans : 1 mg de colchicine par jour (1 comprimé),
- Enfant ≥ 10 ans : 1,5 mg de colchicine par jour (1,5 comprimé).

La posologie de colchicine sera augmentée de façon progressive par palier de 0,5 mg jusqu'à un maximum de 2 mg/jour. Toute augmentation de la posologie doit être associée à une surveillance de la tolérance.

4.3. Contre-indications

- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min),
- insuffisance hépatique sévère,
- association avec un macrolide (sauf spyramicine),
- association avec la pristinamycine.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en gardes spéciales

La prise de ce médicament est déconseillée en association avec le vérapamil, la ciclosporine, le télaprevir, les inhibiteurs de protéases boostés par le ritonavir, les antifongiques azolés (itraconazole, kétoconazole, voriconazole, posaconazole) (voir rubrique 4.5).

Avant l'instauration d'un traitement par colchicine :

- Il est recommandé, en particulier chez les personnes âgées, d'évaluer la clairance de la créatinine.
- d'apprécier la prescription d'un traitement concomitant susceptible de détériorer la fonction rénale/hépatique, mais aussi d'induire une toxicité médullaire/ musculaire.

En cas d'insuffisance rénale et / ou d'insuffisance hépatique, il est recommandé, au cours du premier mois de traitement :

- d'effectuer une NFS et une numération des plaquettes,
- de réévaluer la clairance de la créatinine,
- de surveiller l'apparition de diarrhées, de nausées et de vomissements, premiers signes de surdosage.

En cas de traitement au long cours, surveiller la NFS.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations contre-indiquées

(Voir rubrique 4.3)

+ **Macrolides (telithromycine, azithromycine, clarithromycine, dirithromycine, érythromycine, josamycine, midécamycine, roxithromycine).**

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

+ **Pristinamycine**

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

Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)

+ **Ciclosporine**

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**

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.

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.

4.6. Grossesse et allaitement

En cas de grossesse, le traitement peut être poursuivi jusqu'à la fin de la grossesse si la pathologie le justifie.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Les effets secondaires sont cités ci-dessous, listés par classe organe et par fréquence. Les fréquences sont définies en très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ et $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ et $< 1/1000$) et très rare ($< 1/10000$) y compris les cas isolés. Les effets très fréquents et fréquents ont généralement été décrits dans les essais cliniques. Les effets indésirables rares et très rares sont généralement issus des notifications spontanées après commercialisation.

Affections gastro-intestinales

Fréquents: diarrhée, nausées, vomissements. Ce sont les premiers signes d'un surdosage. Réduire les doses ou arrêter le traitement.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquents: troubles neuromyopathiques réversibles à l'arrêt du traitement.

Très rares cas de rhabdomyolyse.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquents: leucopénie, neutropénie, thrombopénie.

De très rares cas de pancytopenies par toxicité médullaire ont été rapportés chez des patients à risque de surdosage en colchicine et/ou chez des patients ayant un traitement susceptible d'induire une toxicité médullaire ([voir rubrique 4.4](#)).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Rares: urticaire et éruptions morbilliformes.

Troubles des organes de la reproduction et du sein

Exceptionnel: azoospermie, réversible à l'arrêt du traitement.

4.9. Surdosage

Intoxication rare mais gravissime (30 % de mortalité) surtout volontaire.

Clinique

Latence: 1 à 8 heures, en moyenne 3 heures.

Troubles digestifs: douleurs abdominales diffuses, vomissements, diarrhées profuses parfois sanglantes entraînant une déshydratation (acidose métabolique) et des troubles circulatoires (hypotension).

Troubles hématologiques: hyperleucocytose, puis leucopénie et hypoplaquettose par atteinte médullaire, coagulopathie de consommation.

Polypnée fréquente.

Alopécie le 10ème jour.

Toxicité rénale aiguë avec oligurie et hématurie.

Evolution imprévisible. Mort, en général le 2ème ou 3ème jour par déséquilibre hydro-électrolytique, choc septique ou arrêt respiratoire (paralysie ascendante) ou collapsus cardio-vasculaire.

Traitement

Pas d'antidote spécifique de la colchicine.

Inefficacité de l'hémodialyse (volume apparent de distribution élevé).

Surveillance clinique et biologique constante en milieu hospitalier.

Elimination du toxique par lavage d'estomac, puis par aspiration duodénale.

Traitement uniquement symptomatique: rééquilibration hydro-électrolytique, antibiothérapie générale et digestive massive, assistance respiratoire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

ANTIGOUTTEUX.

ANTI-INFLAMMATOIRE.

Code ATC: M04AC01.

La colchicine diminue l'afflux leucocytaire, inhibe la phagocytose des micro-cristaux d'urate et freine donc la production d'acide lactique en maintenant le pH local normal (l'acidité favorisant la précipitation des cristaux d'urate qui est le *primum movens* de la goutte).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La colchicine absorbée par voie orale subit un cycle entérohépatique.

Elle se fixe sur tous les tissus, principalement la muqueuse intestinale, le foie, les reins et la rate à l'exception du myocarde, des muscles squelettiques et des poumons.

Elimination urinaire et surtout fécale.

La fixation de la colchicine entraîne une accumulation tissulaire dès que la posologie journalière dépasse 1 mg, pouvant entraîner des effets toxiques.

5.3. Données de sécurité préclinique

Non renseignée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**6.1. Liste des excipients**

Saccharose, stéarate de magnésium, polyvidone, laque aluminique d'érythrosine (E127), lactose.