

# **COMITE DE COORDINATION DE TOXICOVIGILANCE**

Président : Dr Robert GARNIER (CAP Paris) ; Vice-président : Dr Philippe SAVIUC (CTV Grenoble)

Secrétariat scientifique : Amandine COCHET (InVS)

CAP Angers, CAP Bordeaux, CTV Grenoble, CAP Lille, CAP Lyon, CAP Marseille, CAP Nancy, CAP Paris, CTV Reims,  
CAP Rennes, CTV Rouen, CAP Strasbourg, CAP Toulouse, MSA  
Afssa, Afssaps, Afsset, InVS, DGS

## **Exposition à la colchicine : recueil des cas à partir des centres antipoison et de toxicovigilance**

**rapport fait à la demande  
du service de réanimation médicale de Lariboisière**

**Décembre 2008**

### **Rapporteur**

**Philippe Saviuc** (CTV de Grenoble), **Gaëtan Guyodo** (CAPTV Paris)

Correspondance : tél. 04 76 76 59 46 ; mël : PSaviuc@chu-grenoble.fr

### **Groupe de travail « Médicament »**

Coordination : Dr Philippe Saviuc (CTV Grenoble) / Dr Anne Castot (Afssaps)

Coordination technique : Sylvie Lerebours (Afssaps)

Experts : Irène Bidault (Afssaps), Claudine Cabot (CAP Toulouse), Luc De Haro (CAP Marseille),  
Luc Ferrari (CAP Nancy), Vincent Gazin (Afssaps), Laurence Lagarce (CRPV Angers),  
Hervé Lelouet (CRPV Créteil), Michel Mallaret (CEIP Grenoble),  
Corine Pulce (CAP Lyon), Antoine Villa (CAP 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 prises en charge de cas d'intoxication et de suivi de dossiers.

## **Validation**

Ce rapport a été :

- relu par : Robert Garnier, Sylvie Lerebours, Vincent Gazin, Patrick Harry, Amandine Cochet
- validé par le Comité de coordination de toxicovigilance : le 12/12/08

## **Diffusion**

DGS, CAPTV Angers, CAPTV Bordeaux, CTV Grenoble, CAPTV Lille, CAPTV Lyon, CAPTV Marseille, CAPTV Nancy, CAPTV Paris, CTV Reims, CAPTV Rennes, CTV Rouen, CAPTV Strasbourg, CAPTV Toulouse, Afssa, Afssaps, Afsset, InVS, MSA.

## SOMMAIRE

<b>1. CONTEXTE</b> .....	<b>4</b>
<b>2. MATERIEL ET METHODES</b> .....	<b>4</b>
<b>3. RESULTATS</b> .....	<b>4</b>
3.1. DENOMBREMENT DES EXPOSITIONS HUMAINES.....	4
3.2. DENOMBREMENT DES EXPOSITIONS SYMPTOMATIQUES .....	5
3.3. DENOMBREMENT DES DECES.....	6
<b>4. DISCUSSION</b> .....	<b>6</b>
<b>REFERENCES</b> .....	<b>6</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>7</b>
ANNEXE 1. DEMANDE INITIALE .....	7
ANNEXE 2. PERIODES DE CONTRIBUTION DES DIFFERENTS CAPTV AU SICAP .....	8
ANNEXE 3. DETAIL DES RESULTATS.....	9

## 1. Contexte

Le traitement des intoxications aiguës graves par la colchicine peut s'avérer problématique : il n'existe pas d'antidote spécifique, et la mortalité de l'intoxication peut être élevée. Un cas unique d'utilisation avec succès d'anticorps anticolchicine lors du traitement d'une intoxication a été rapporté dans le passé [1].

Le développement éventuel d'une production d'anticorps anticolchicine nécessite de connaître une estimation du nombre d'intoxiqués susceptibles de pouvoir en bénéficier. Une demande a été faite en ce sens (Annexe 1).

L'objectif de cette extraction est uniquement de dénombrer les cas d'exposition à la colchicine recensés par les centres antipoison et de toxicovigilance français (CAPTV). L'analyse des circonstances d'exposition, des symptômes et de l'imputabilité ne faisait pas partie de la demande.

## 2. Matériel et méthodes

L'interrogation de la Base Nationale des Produits et Composition (BNPC) du système d'information commun des CAPTV (SICAP) a permis de sélectionner les substances et préparations présentes dans la base. L'interrogation de la Base nationale des cas d'intoxication (BNCI) a permis de dénombrer les cas d'exposition reliés aux agents sélectionnés sur la période 2000 - 2008. Neuf centres antipoison ont contribué au recueil de cas. Les données du centre antipoison de Lille n'ont pas été sollicitées. Ce centre représente habituellement environ 20% des cas de la statistique nationale.

Ont été recueillis par année pour chacune des molécules sélectionnées :

- nombre de dossiers avec exposition humaine ;
- nombre de dossiers avec symptômes ;
- nombre de dossiers avec décès.

Le nombre annuel de dossiers d'exposition tous toxiques confondus et tous médicaments confondus ont été recensés pour prendre en compte la montée en puissance du système d'information (voir Annexe 2). La comparaison des variables qualitatives a été réalisée avec un test du Chi2.

## 3. Résultats

### 3.1. Dénombrement des expositions humaines

Quatre entrées ont été identifiées en BNPC : Colchicine, Colchicine Houdé, Colchimax et Colchicine - ATC M04AC1.

Le nombre annuel de dossiers individuels d'exposition à la colchicine, tous toxiques confondus et tous médicaments est rapporté Tableau 1. Le détail par agents (colchicine, Colchicine Houdé<sup>®</sup>, Colchimax<sup>®</sup> et la substance « colchicine - ATC M04AC1<sup>1</sup> ») est repris en Annexe 3.

**Tableau 1. Nombre annuel de dossiers d'exposition humaine à la colchicine, tous médicaments et tous toxiques confondus.**

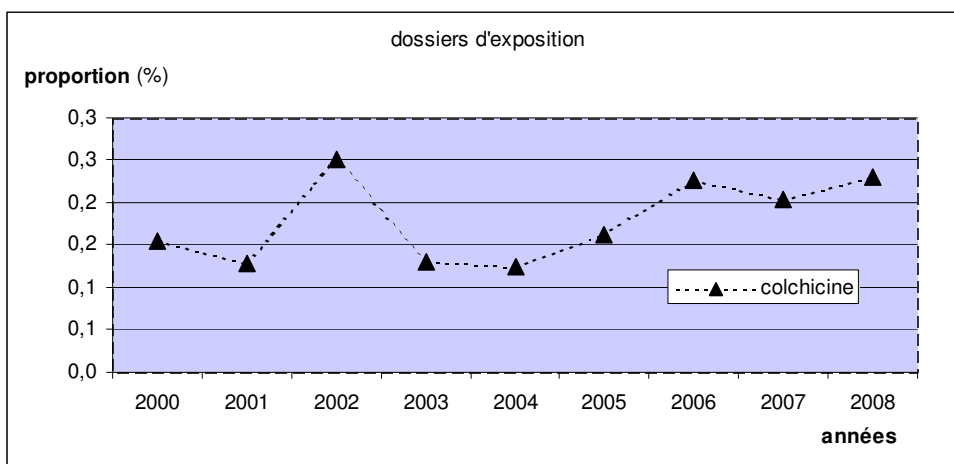
n	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	total
<b>colchicine</b>	62	49	117	60	55	70	93	99	101	706
<b>tous médicaments</b>	39 974	38 424	46 775	45 846	44 192	43 278	41 173	48 685	43 989	392 336
<b>tous toxiques</b>	104 031	101 935	123 453	121 358	121 249	119 900	118 681	131 984	118 980	1 061 571

Durant ces 9 années de recueil, 1 061 571 dossiers d'exposition humaine ont été recensés et 392 336 impliquaient au moins un médicament.

<sup>1</sup> Le système de Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC) est utilisé pour classer les médicaments. C'est le Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology de l'OMS qui le contrôle. La première publication remonte à 1976.

La colchicine était présente dans 706 dossiers soit 0,18% des dossiers tous médicaments. Le nombre annuel d'exposition varie de 55 à 117, la proportion annuelle de 0,12% à 0,25% (Figure 1).

**Figure 1. Part de la colchicine parmi les expositions tous médicaments.**



Les expositions à la colchicine fluctuent dans le temps du simple au double selon les années.

### 3.2. Dénombrement des expositions symptomatiques

Les dossiers d'exposition avec symptômes sont mentionnés Tableau 2.

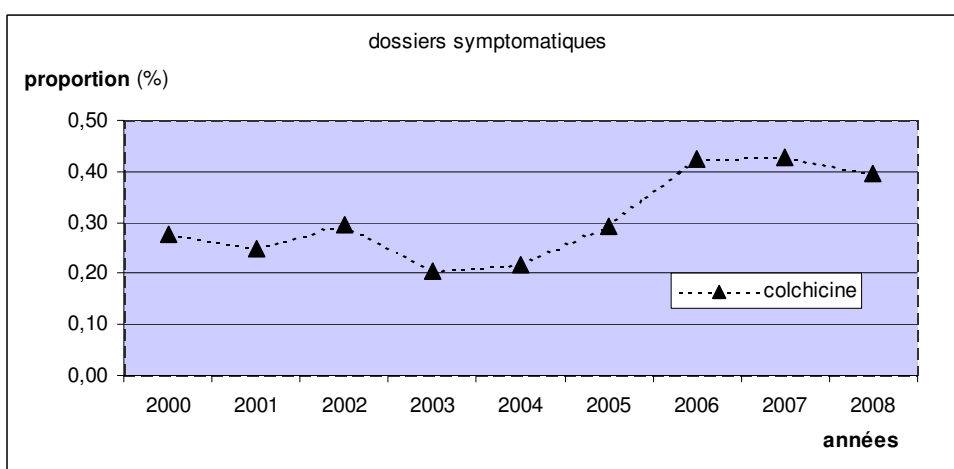
**Tableau 2. Nombre annuel de dossiers de cas symptomatiques après exposition par colchicine, tous médicaments et tous toxiques confondus.**

n	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	total
<b>colchicine</b>	39	31	48	31	31	41	55	67	57	400
<b>tous médicaments</b>	14 016	12 549	16 184	15 127	14 292	13 971	12 989	15 638	14 439	129 205
<b>tous toxiques</b>	38 964	37 496	48 521	46 757	46 466	45 253	45 451	51 119	47 614	407 641

La colchicine était présente dans 400 dossiers avec symptômes (soit 0,31% des dossiers symptomatiques dans lesquels un médicament est impliqué, de 0,20% à 0,43% selon les années, voir Figure 2).

Le nombre annuel de dossiers avec symptômes varie de 31 à 67 selon les années. Ils représentent 56,7% des expositions par colchicine (de 41,0% à 67,7% selon les années).

**Figure 2. Part de la colchicine parmi les expositions symptomatiques tous médicaments.**



### 3.3. Dénombrement des décès

Le nombre annuel de dossiers avec décès dans lesquels la colchicine est présente (mais pas forcément responsable) est rapporté Tableau 3.

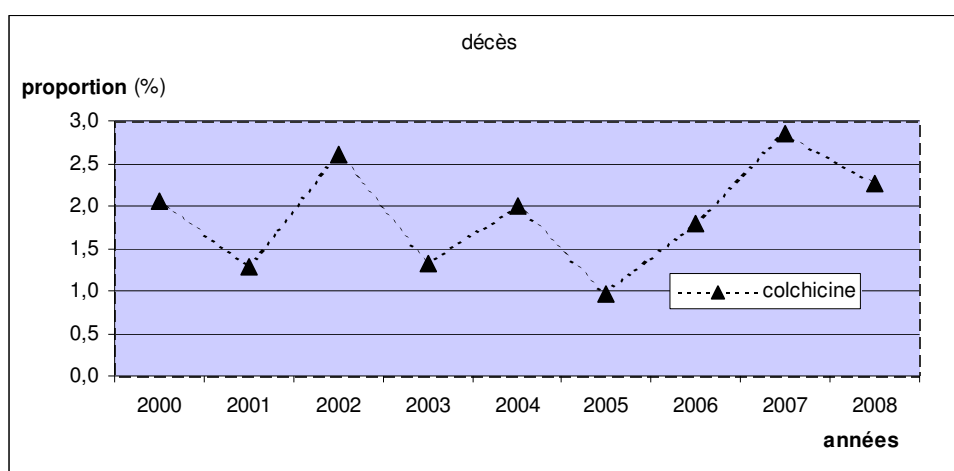
**Tableau 3. Nombre annuel de dossiers avec décès après exposition à la colchicine, tous médicaments et tous toxiques confondus.**

n	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	total
<b>colchicine</b>	2	1	2	1	2	1	2	3	2	16
<b>tous médicaments</b>	97	78	77	76	100	104	111	105	88	836
<b>tous toxiques</b>	216	193	189	188	240	254	212	218	186	1896

1896 décès ont été enregistrés dans le SICAP ; 836 impliquaient au moins un médicament, et 16 la colchicine (soit 1,9% des décès tous médicaments, de 1,0 à 2,9% selon les années, voir Figure 3).

Le nombre de décès varie de 1 à 3 par an selon les années.

**Figure 3. Part de la colchicine parmi les décès tous médicaments.**



La mortalité des intoxications associées à la prise de colchicine est de 2,3% (de 1,4% à 3,6% selon les années).

## 4. Discussion / Conclusion

706 expositions dans lesquelles la colchicine est impliquée ont été recensées (0,18% des médicaments), dont 400 avec symptômes (soit 0,31% des médicaments) et 16 avec décès (soit 1,9% des décès tous médicaments). Ces données traduisent une surmortalité dans les dossiers d'exposition dans lesquels la colchicine est impliquée ( $p < 0,001$ ).

L'interrogation de données agrégées n'a pas permis une analyse dossier par dossier de l'imputabilité de la colchicine. La présence concomitante d'autres toxiques est possible. Ainsi les dossiers peuvent regrouper des cas où la colchicine :

- a pu être directement responsable du décès ;
- a pu contribuer au décès ;
- n'est pas responsable du décès.

Dans les dossiers sélectionnés, la colchicine intervient comme agent impliqué et non comme agent responsable. C'est pourquoi les 16 cas avec décès représentent une vraisemblable surestimation des effets des expositions à la colchicine.

## Références

1. Baud FJ, Sabouraud A, Vicaut E, Taboulet P, Lang J, Bismuth C, Rouzioux JM, Scherrmann JM. Brief report: treatment of severe colchicine overdose with colchicine-specific Fab fragments. N Engl J Med 1995; 332(10): 642-645.

## Annexes

### Annexe 1. Demande initiale

De : Secrétaire REA [<mailto:secretariat.rea-med-tox@lrb.aphp.fr>]  
Envoyé : mercredi 12 novembre 2008 17:06 À : COCHET Amandine; garnier robert  
Cc : baud frederic  
Objet : Mail à l'attention du Dr Garnier -  
Président du comité de coordination de toxicovigilance

Monsieur le Président et Cher Ami,

Dans un partenariat Assistance Publique-Hôpitaux de Paris et les Laboratoires SERB, nous sommes en train de développer des Fragments Fab anti-colchicine.

Pour construire le dossier d'enregistrement, il nous faut démontrer qu'il s'agit d'une maladie rare, aussi serait-il possible d'avoir les données nationales concernant les intoxications par la colchicine sur les années antérieures (l'année écoulée peut répondre à la question, une réponse sur plusieurs années serait appréciée).

Les critères retenus sont : intoxication par la colchicine

- intoxication aiguë
- surdosage
- nombre de patients asymptomatiques
- nombre de décès

En te remerciant de l'attention que tu porteras à ce courrier,

Très cordialement

Pr BAUD

## Annexe 2. Périodes de contribution des différents CAPTV au SICAP

Base nationale des cas d'intoxication (BNCI) : antériorité des données par centre antipoison

Centre antipoison et de toxicovigilance	Période d'alimentation de la BNCI
Angers	novembre 1999 – aujourd'hui
Bordeaux	septembre 2007 – 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 – 10/06/2008
Strasbourg	février 2007 – aujourd'hui
Toulouse	janvier 2000 – aujourd'hui



### Annexe 3. Détail des résultats

#### **COLCHICINE**

Année	Libellé agent	Nombre de personne exposée	Nombre de personne exposée symptomatique	Nombre de décès
Année 2000	COLCHICINE	1	2	0
	COLCHICINE HOUDE	21	14	1
	COLCHIMAX	40	23	1
<b>Année 2000</b>		<b>62</b>	<b>39</b>	<b>2</b>
Année 2001	COLCHICINE	1	1	0
	COLCHICINE HOUDE	23	15	1
	COLCHIMAX	25	15	0
<b>Année 2001</b>		<b>49</b>	<b>31</b>	<b>1</b>
Année 2002	COLCHICINE HOUDE	50	28	2
	COLCHIMAX	67	20	0
<b>Année 2002</b>		<b>117</b>	<b>48</b>	<b>2</b>
Année 2003	COLCHICINE	2	2	0
	COLCHICINE HOUDE	28	13	1
	COLCHIMAX	30	16	0
<b>Année 2003</b>		<b>60</b>	<b>31</b>	<b>1</b>
Année 2004	COLCHICINE HOUDE	26	15	2
	COLCHIMAX	29	16	0
<b>Année 2004</b>		<b>55</b>	<b>31</b>	<b>2</b>
Année 2005	COLCHICINE	5	5	0
	COLCHICINE HOUDE	19	11	0
	COLCHIMAX	46	25	1
<b>Année 2005</b>		<b>70</b>	<b>41</b>	<b>1</b>
Année 2006	COLCHICINE	11	8	1
	COLCHICINE HOUDE	18	16	0
	COLCHIMAX	64	31	1
<b>Année 2006</b>		<b>93</b>	<b>55</b>	<b>2</b>
Année 2007	COLCHICINE	26	18	1
	COLCHICINE - ATC M04AC01	1	1	0
	COLCHICINE HOUDE	9	6	1
	COLCHIMAX	63	42	1
<b>Année 2007</b>		<b>99</b>	<b>67</b>	<b>3</b>
Année 2008	COLCHICINE	20	10	1
	COLCHICINE - ATC M04AC01	4	2	0
	COLCHICINE HOUDE	13	7	0
	COLCHIMAX	64	38	1
<b>Année 2008</b>		<b>101</b>	<b>57</b>	<b>2</b>
<b>Récapitulatif</b>		<b>706</b>	<b>400</b>	<b>16</b>