



Centres de pharmacovigilance
BORDEAUX LIMOGES POITIERS



Assurer la sécurité des patients exposés aux médicaments

Cas concret d'un médicament à risque

La colchicine : de la notification d'un cas au plan d'action sanitaire national

CRPV de Limoges : Dr Hélène GENIAUX

OMEDIT Nouvelle-Aquitaine : Dr Myriam ROUDAUT – Thibault GRESSANI

La pharmacovigilance



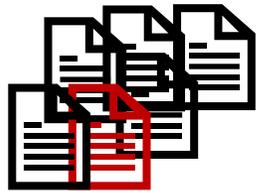
Centres de pharmacovigilance
BORDEAUX LIMOGES POITIERS



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

ansm

Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé



Colchicine

- Poison du fuseau : alcaloïde extrait de la colchique
- Mécanisme : diminue l'inflammation et freine la production d'acide lactique
- **2 spécialités en France :**
 - Seule : **Colchicine Opocalcium** (1 mg)
 - Association avec poudre d'Opium* et Tiémonium* : **Colchimax** (1 mg)
- **Indications**
 - Goutte (accès aigu et prophylaxie), accès aigus microcristallins, maladie de Behcet, péricardite, *etc.*
- **Marge thérapeute étroite**
- **Surdosage en colchicine** → effets indésirables graves, parfois fatals

* *Susceptibles de masquer les premiers signes d'intoxication (diarrhée)*



Historique

Septembre 2011 - Décembre 2013 – Juillet 2016
Point d'information

Nombreux **cas marquants** depuis 2006 impliquant la colchicine à l'origine de plusieurs décès (contexte d'intoxication volontaire, surdosage involontaire, interaction(s) médicamenteuse(s))

Cas marquant : décès par surdosage
Patient âgé (87 ans), IR sévère
Prescription de COLCHIMAX 1mg/j pour « douleur articulaire »
Retard de prise en charge (symptômes de surdosage mais arrêt lors de l'hospitalisation 3j plus tard)

...2006

2011

2012

2013

2016

2019

02/2012 : **modification du RCP** et de la notice.
Schéma : 3-2-2-1 mg à J1,2,3,4 revu → doses d'attaque plus faibles en cas de prise en charge précoce (1 à 2 mg), avec possibilité d'abaissement de la posologie d'entretien à 0,5 mg chez les patients âgés ou avec facteurs de risque

Octroi de la **sécabilité** : COLCHIMAX (05/2012)
C. OPOCALCIUM (09/2013)

2016 : mise à disposition de boîtes de 15 cp

2016 : modification du RCP et de la notice

- **diminution dose de charge**
- **tableau de posologies**

Février 2011

Ouverture enquête officielle sur les surdosages avec la colchicine

Avril 2013

Point Colchicine et diarrhées

Janvier 2020

Ouverture enquête sur les cas graves de surdosage avec la colchicine

CRPV Limoges

Enquête nationale de pharmacovigilance

Méthode :

- Comparaison quantitative et qualitative des cas graves associés à la prise de colchicine lien avec un surdosage entre les périodes 2012-2016 et 2016-2020
- Revue de la littérature sur les recommandations actuelles françaises et européennes sur le traitement de la goutte

Résultats :

- Nombre de surdosages comparables sur les 2 périodes
- Persistance de situations problématiques (au moins 1 usage non conforme dans 80 % des cas)

Discussion :

- Banalisation/méconnaissance du risque en cas d'IR
- Défaut d'information en cas de signe de toxicité, attitude thérapeutique inadaptée
- Inéquation entre RCP et recommandation UE/mondiales
- Forme galénique non adaptée (forme à 0,5 mg + adaptée au schéma)

Janvier 2020

Ouverture enquête sur les cas graves de surdosage avec la colchicine

CRPV Limoges

2020

Mesures

Juin 2022 : communication ANSM



The screenshot shows the ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) website. The header includes the ANSM logo and navigation menus for 'Domaine médical' and 'Produit de santé'. The main content area is a red banner with the title 'Intoxications graves à la colchicine (Colchicine Opocalcium 1 mg et Colchimax) : rappel des règles de bon usage'. It includes a 'Retour' button, breadcrumb navigation, and publication information: 'RISQUES MÉDICAMENTEUX - MÉDICAMENTS - PUBLIÉ LE 29/06/2022 - MIS À JOUR LE 11/08/2022'. A sidebar on the left contains links for 'Qui sommes-nous?', 'Actualités', and 'Bulletin officiel des actes, décisions et avis'.

Octobre 2022 : Mise en adéquation des RCP avec recommandations EULAR/SFR (posologies)

Juillet 2023 : Message d'alerte a été apposé sur les boites de Colchicine Opocalcium et Colchimax



Juin 2024 : Surdosage colchicine → « Never event »



PUBLIÉ LE 05/06/2024 - MIS À JOUR LE 04/07/2024

La liste des « never events » est actualisée

2025 : Mise à disposition d'une forme à 0,5 mg (cardiologie)

Travaux collaboratifs CRPV/OMEDIT

Validation de l'URPS pharmaciens
Relais auprès des professionnels

Intégration dans une démarche globale de prévention des erreurs médicamenteuses et des risques liés aux médicaments à risque

Cohérence avec la démarche de certification

Mise à disposition d'outils sur la gestion des never events



CONTEXTE

- Médicament **antigoutteux, anti-inflammatoire, à marge thérapeutique étroite**
- 2 spécialités disponibles en France : **COLCHICINE OPOCALCIUM** et **COLCHIMAX**

• Indications AMM :



- Accès aigu de la goutte et en prophylaxie des accès aigus en cas de chronicité
- Autres accès aigus microcristallins (chondrocalcinose et rhumatisme à hydroxyapatite), maladie périodique, maladie de Behçet, traitement de la péricardite aiguë idiopathique en association aux traitements anti-inflammatoires conventionnels (AINS ou corticoïdes)



- **Intoxication potentiellement mortelle** : toxicité digestive et hématologique (poison du fuseau)

- **Mobilisation des autorités sanitaires face aux surdosages persistants :**

10/2022 : Diminution de la posologie

05/2024 : Inscription sur la liste des never events

07/2023 : Apposition d'un message d'alerte sur les boîtes



PRESCRIPTION

Contre-indications



- **Hypersensibilité** à la colchicine ou à l'un des excipients
- **Insuffisance rénale sévère / Insuffisance hépatique sévère**
- Interactions : **macrolides** (sauf spiramycine) et **pristinamycine**

Précautions d'emploi



- Diminution de posologie : **IR, IH et sujet âgé**
- Interactions médicamenteuses : **inhibiteurs puissants du CYP3A4 et/ou de la P-gp**

Préalables à la prescription



- **Bilan biologique** à prévoir → évaluer la clairance de la créatinine
- Rechercher un traitement concomitant susceptible de détériorer la fonction rénale/hépatique
- Informer les patients sur les signes évocateurs d'un surdosage → **signes digestifs**
- Pas d'automédication par antiémétique ou antidiarrhéique
- Rappeler aux patients de **signaler la prise de colchicine** à tout professionnel de santé

Schéma posologique de la goutte

	Traitement curatif d'un accès aigu de goutte	Prophylaxie des accès aigus de goutte en cas de goutte chronique notamment lors de l'instauration du traitement hypo-uricémiant
J1	<ul style="list-style-type: none"> • Initier la colchicine le plus rapidement possible • Dose de charge 1 mg • Suivie d'une heure plus tard de 0,5 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • Patients sans insuffisance rénale et/ou hépatique : <ul style="list-style-type: none"> ◦ 0,5 mg à 1 mg par jour ◦ En fonction de l'évolution de la pathologie et de la survenue éventuelle de signes d'intolérance • En cas d'effet indésirable et d'insuffisance rénale modérée : <ul style="list-style-type: none"> ◦ Réduire la posologie de 0,5 mg 1 jour sur 2 • Patients âgés de plus de 75 ans ou atteints d'insuffisance rénale et/ou hépatique légère à modérée : <ul style="list-style-type: none"> ◦ Commencer à 0,5 mg par jour
A partir du J2	<ul style="list-style-type: none"> • 0,5 mg 2 à 3 fois par jour 	



Alternatives médicamenteuses

- AINS, corticoïdes

DISPENSATION

- Spécialités disponibles en ville et en établissement de santé
- ⚠️ COLCHIMAX contient du tiémonium (antispasmodique mixte) et de la poudre d'opium qui peuvent masquer les premiers signes d'intoxication (diarrhées)
- Expertise pharmaceutique pour :



- Détecter la présence de signes évocateurs d'un surdosage → **interrogation du patient**
- Détecter les interactions médicamenteuses et précautions d'emploi
- S'assurer du respect de la bonne indication, du bon schéma posologique et de la bonne durée



SUIVI DU PATIENT

Surveillance des effets indésirables

- **Digestifs** : diarrhées, nausées et vomissements
- Consulter rapidement en cas d'apparition des symptômes
- Pas de traitement symptomatique / automédication
- Hématologiques : **pancytopénie**
- Diminution posologique ou arrêt du traitement
- **Rôle clé de tous les professionnels** : médecin/pharmacien/IDE et patient/entourage



Surveillance biologique

- En cas d'IR et/ou IH, il est recommandé, au cours du premier mois de traitement : **numération formule sanguine (NFS), plaquettes, clairance de la créatinine**



En cas de surdosage

- Si prise en charge précoce → **charbon actif** ou **lavage gastrique possible**
- **Non dialysable**





A vous de jouer !



1 Allez sur wooclap.com

2 Entrez le code d'événement dans le bandeau supérieur

Code d'événement
QHSRRQ

Activer les réponses par SMS

C'est l'histoire de Monsieur J L

Monsieur Jacques L., 79 ans, est vu en consultation par son médecin traitant pour une **crise aiguë de goutte**.

Il a des antécédents :

- de diabète de type 2,
- d'insuffisance rénale chronique stade 3 (clairance de la créatinine à 40 mL/min),
- d'hypertension artérielle, bien contrôlée par un traitement combinant un IEC (inhibiteur de l'enzyme de conversion) et un diurétique thiazidique,
- d'hypercholestérolémie, traitée par atorvastatine.

A l'examen clinique, Monsieur L. présente :

- une douleur intense,
- une inflammation au niveau de la première articulation métatarso-phalangienne droite (gros orteil), associée à un gonflement et une rougeur.

Après avoir confirmé le diagnostic de crise de goutte, le médecin prescrit de la **colchicine** pour traiter la crise inflammatoire.

Le patient est mis sous une **dose initiale de 1 mg de colchicine, suivie de 0,5 mg 12 heures plus tard**.

Le traitement est prescrit à la posologie de **0,5 mg, 3 fois par jour pour 4 jours**.



Quels sont les facteurs de risque d'intoxication à la colchicine chez ce patient ?

- ① L'âge avancé 0% 0 
- ② L'insuffisance rénale chronique 0% 0 
- ③ L'utilisation concomitante d'un IEC et d'un diurétique 0% 0 
- ④ Le diabète de type 2 0% 0 

Quels sont les facteurs de risque d'intoxication à la colchicine chez ce patient ?

1. L'âge avancé
2. L'insuffisance rénale chronique
3. L'utilisation concomitante d'un IEC et d'un diurétique
4. Le diabète de type 2



Préalables à la prescription

- **Bilan biologique** à prévoir → évaluer la clairance de la créatinine
- Rechercher un traitement concomitant susceptible de détériorer la fonction rénale/hépatique
- Informer les patients sur les signes évocateurs d'un surdosage → **signes digestifs** (diarrhées, nausées, vomissement)
 - Pas d'automédication par antiémétique ou antidiarrhéique
- Rappeler aux patients de **signaler la prise de colchicine** à tout professionnel de santé



Précautions d'emploi

- Diminution de posologie : **IR, IH et sujet âgé**
- Interactions médicamenteuses : **inhibiteurs puissants du CYP3A4 et/ou de la P-gp** (statines, vérapamil, antifongiques azolés...)

Traitement curatif d'un accès aigu de goutte

J1	<ul style="list-style-type: none"> • Initier la colchicine le plus rapidement possible • Dose de charge 1 mg • Suivie d'une heure plus tard de 0,5 mg
A partir du J2	<ul style="list-style-type: none"> • 0,5 mg 2 à 3 fois par jour

Parmi les effets indésirables suivants, lesquels sont des effets attendus avec la colchicine ?

- ① Diarrhées 0% 0 
- ② Toxidermie bulleuse 0% 0 
- ③ Myopathie 0% 0 
- ④ Pancytopénie 0% 0 
- ⑤ Néphrotoxicité 0% 0 

Parmi les effets indésirables suivants, lesquels sont des effets attendus avec la colchicine ?

1. Diarrhées
2. Toxidermie bulleuse
3. Myopathie
4. Pancytopénie
5. Néphrotoxicité → indirect sur déshydratation



SURVEILLANCE DES EFFETS INDESIRABLES

- **Digestifs** : diarrhées, nausées et vomissements
- Consulter rapidement en cas d'apparition des symptômes
- Pas de traitement symptomatique / automédication
- Hématologiques : **pancytopénie**

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.

Troubles hépatobiliaires

Fréquence indéterminée : hépatotoxicité.

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 pancytopénies 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.

Source : COLCHICINE OPOCALCIUM 1 mg, comprimé sécable - Résumé des caractéristiques du produit

Après 2 jours de traitement, Monsieur L. se plaint de diarrhées et de douleurs abdominales.
Un bilan biologique montre une altération de la fonction rénale avec une clairance de la créatine en baisse (34 mL/min au lieu de 40 mL/min).... Quelle est l'attitude à adopter ?

- ① Arrêter immédiatement la colchicine 0% 0
- ② Mettre en place une hémodialyse 0% 0
- ③ Administration de loperamide et poursuite du traitement par colchicine à 0,5 mg/j 0% 0
- ④ Administration de charbon activé 0% 0
- ⑤ Arrêt de l'IEC et diminution de la posologie de colchicine à 0,5 mg/j 0% 0

Quelle est l'attitude à adopter ?

1. Arrêter immédiatement la colchicine
2. Mettre en place une hémodialyse
3. Administration de l'opéramide et poursuite du traitement par colchicine à 0,5 mg/j
4. Administration de charbon activé → **Pas utile ici, pas d'intoxication aigue**
5. Arrêt de l'IEC et diminution de la posologie de colchicine à 0,5 mg/j

EN CAS DE SURDOSAGE

- Si prise en charge précoce → **charbon actif** ou **lavage gastrique** possible
- **Non dialysable**



Quelle stratégie aurait pu être adoptée pour éviter cette situation ?

- ① Adapter la dose de colchicine en fonction de la fonction rénale 0% 0
- ② Utiliser un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) à la place de la colchicine 0% 0
- ③ Associer un protecteur gastrique dès le début du traitement 0% 0
- ④ Arrêter le diurétique thiazidique avant d'introduire la colchicine 0% 0
- ⑤ Utiliser des corticoïdes à la place de la colchicine 0% 0

Quelle stratégie aurait pu être adoptée pour éviter cette situation ?

1. Adapter la dose de colchicine en fonction de la fonction rénale
2. Utiliser un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) à la place de la colchicine → Discuter au vu de l'âge
3. Associer un protecteur gastrique dès le début du traitement
4. Arrêter le diurétique thiazidique avant d'introduire la colchicine
5. Utiliser des corticoïdes à la place de la colchicine



Précautions d'emploi

- Diminution de posologie : **IR, IH et sujet âgé**
- Interactions médicamenteuses : **inhibiteurs puissants du CYP3A4 et/ou de la P-gp** (statines, vérapamil, antifongiques azolés...)



Alternatives médicamenteuses

- AINS, corticoïdes

A qui déclarer cet événement ?

POUR TOUTE QUESTION/SIGNALEMENT D'EI → CONTACTER LE CENTRE DE PHARMACOVIGILANCE DONT VOUS DÉPENDEZ :



BORDEAUX (24, 33, 40, 47, 64 ET DROM) : 05.56.79.55.08 PHARMACOVIGILANCE@CHU-BORDEAUX.FR

LIMOGES (19, 23, 87) : 05.55.05.67.43 PHARMACOVIGILANCE@CHU-LIMOGES.FR

POITIERS (16, 17, 79, 86) : 05.49.44.38.36 PHARMACO.CLIN@CHU-POITIERS.FR

SYSTÈME DE DECLARATION INTERNE

GESTION DES RISQUES A PRIORI & A POSTERIORI

! NEVER EVENT

SITUATION A
RISQUES



DECLARATION
INTERNE &
EXTERNE →
ANALYSE

Mesure de prévention des risques