

Contexte

D'apparition brutale, la crise de goutte aiguë cède généralement sans traitement en 7 à 10 jours. Le diagnostic, le plus souvent clinique, peut être confirmé par dosage de l'acide urique dans le sang et/ ou radiographie de la zone douloureuse, voire ponction intra-articulaire qui confirme la présence de cristaux d'urate de sodium. L'intensité de la douleur, située le plus fréquemment au niveau l'articulation métatarso-phalangienne du gros orteil, incite à traiter.

Dans une étude observationnelle (2010-2011) financée par l'industrie et réalisée auprès de 2812 patients à propos de la prise en charge de la goutte en France la colchicine avait été très majoritairement prescrite chez 92% d'entre eux, un AINS dans 36%, des glucocorticoïdes chez 1% des patients [1]. Ce choix est-il justifié ?

Données de la littérature.

Quelles preuves de l'efficacité de la colchicine en fonction de la dose ?

Dans une mise à jour d'une méta-analyse [2] deux essais contrôlés randomisés ont évalué les effets et le rapport bénéfice/risque de la colchicine à différentes doses et versus placebo sur la résolution de la douleur de 50% entre 32 et 36 heures, de l'inflammation et la survenue des effets indésirables.

Dans un 1er essai (n=43 participants) à faible risque de biais la colchicine était prescrite à la dose de 1 mg suivi de 0,5 mg toutes les 2 heures jusqu'à résolution complète des symptômes (douleur et inflammation) ou la survenue de signes de toxicité. La dose totale n'était pas précisée. Dans un 2e essai (n=184) à risque de biais difficile à évaluer une dose totale de 4,8 mg en 6 heures était comparée à 1,8 mg en 1 heure et au placebo.

Après poolage des résultats sur 124 participants il y a un faible niveau de preuve qu'un plus grand nombre de personnes observent avec la colchicine à forte dose une régression de la douleur $\geq 50\%$ entre 32 et 36 heures comparativement au placebo : 35/74 vs 12/50 ; RR 2,16 (IC 1,28-3,65) avec un nombre nécessaire à traiter pour un bénéfice (NNTB) de 4 (IC 3-12). Mais le nombre d'effets indésirables (diarrhée, nausées, vomissements) est significativement supérieur : 62/74 vs 11/50 ; RR 3,81 (IC 2,28 - 6,38) ; nombre nécessaire à traiter pour un incident (NNTI)= 2 (CI 2-5).

Sur 103 participants la colchicine à faible dose est plus efficace que le placebo : RR 2,43 (1,05-5,64) (NNTB= 5), sans augmentation des effets adverses : RR 1,24 (0,55-2,79).

Sur 126 participants il n'y a pas de bénéfice supplémentaire significatif avec les fortes doses comparativement aux faibles doses : RR 0,87 (0,56-1,36), mais une augmentation significative des effets adverses : RR 3 (1,9 -1,54).

Quelles sont les données de toxico-vigilance ?

A partir des données des cas graves d'intoxication impliquant des spécialités à base de colchicine entre 2000 et 2011 mille trois cent vingt-neuf (1329) cas d'exposition dans lesquels la colchicine était mentionnée ont été identifiés, parmi lesquels 750 étaient symptomatiques (56 % versus 35 % pour tous médicaments confondus, $p < 0,001$). Après

exclusion de doublons 64 cas graves et 39 décès ont été identifiés soit, pour les décès, dix fois la proportion calculée pour les expositions tous médicaments confondus ($p < 0,001$). L'exposition a augmenté régulièrement depuis 2006. Le nombre d'expositions dans un contexte de type erreur thérapeutique était majoritaire, 575 cas (43 %). C'est à la suite d'une exposition volontaire, 439 cas (33 %) que les cas symptomatiques (45 %), les cas graves (61 %) et les décès (67 %) étaient les plus fréquents. Les intoxications volontaires par la colchicine étaient graves dans 39 cas (9 %) et évoluaient vers le décès dans 26 cas (6 %). La dose supposée ingérée (DSI) connue dans 29 de ces 39 cas variait entre 10 et 360 mg. La DSI rapportée au poids, dans 22 cas graves, était inférieure ou égale à 0,8 mg/kg, parmi lesquels 13 décès [3].

Quels sont les principaux signes de surdosage ?

Les premiers symptômes de surdosage et de toxicité de la colchicine sont digestifs (diarrhée, nausées, vomissements). Ils surviennent de 10 à 24 heures après l'ingestion et peuvent ne pas être présents si la colchicine a été injectée par voie veineuse [4].

Il existe une présentation commerciale qui allie colchicine et traitement visant à masquer les signes digestifs à base de poudre d'opium (analgésique opioïde) et méthylsulfate de tiémonium, traitement symptomatique des manifestations douloureuses aiguës liées à des troubles fonctionnels du tube digestif et des voies biliaires. Mais est-il raisonnable de prendre le risque de masquer les signes d'intoxication médicamenteuse ?

Comment limiter les risques de surdosages ?

La colchicine est un médicament à marge thérapeutique étroite. Toute variation de sa concentration dans l'organisme peut ainsi entraîner des effets indésirables potentiellement graves ou d'évolution fatale. L'ANSM **publie de nouveau** une mise en garde sur l'utilisation de la colchicine [5] **rappelle** les contre-indications à respecter lors de la prescription et de la délivrance de la colchicine :

- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min),
- insuffisance hépatique sévère,
- âge > 75 ans

-association avec les macrolides (sauf spiramycine) et la pristinamycine. Ces antibiotiques, notamment par inhibition du transporteur P-glycoprotéine (Pgp), augmentent la concentration plasmatique de la colchicine aboutissant à un surdosage avec des effets toxiques qui peuvent conduire au décès.

Par ailleurs d'autres associations sont déconseillées (ciclosporine, vérapamil, inhibiteurs des protéases..) ou nécessitent des précautions d'emploi (AVK, inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase.....).

Qu'en retenir pour la pratique ?

Dans la pratique devant la **possibilité** d'autres options thérapeutiques **possibles** la place de la colchicine est incertaine. Elle reste cependant le traitement le plus prescrit en France dans le but de diminuer la douleur et raccourcir l'évolution de la crise de goutte aiguë (CGA).

Les études existantes sur l'intérêt de la colchicine contre placebo dans le traitement de la CGA incitent, avec un faible niveau de preuve, à privilégier sa prescription à faible dose, mais nous savons également qu'il existe de nombreux effets adverses. Par contre, nous ne disposons pas d'études comparatives sur l'efficacité de la colchicine versus autres traitements utilisables dans cette indication (AINS, glucocorticoïdes, inhibiteurs de l'interleukine ou traitements physiques locaux) et dont le rapport bénéfice / risque reste également à évaluer.

Nous y consacrerons un autre numéro.

Références.

- [1] Enquête CACTUS sur la goutte en France : profil des patients et prise en charge. Medscape. <http://www.medscape.com/viewarticle/3335499>
- [2] Van Echteld I, Wechalekar MD, Schlesinger N, Buchbinder R, Aletaha D. Colchicine for acute gout. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014 ;8.
- [3] Pulce C, Tournoud C, Garnier R, Picot C, Saviuc P. Intoxications sévères à la colchicine d'après les données issues des centres antipoison et de toxicovigilance français de janvier 2000 à juin 2011. Toxicologie Analytique et Clinique.2015;27(2):128-9.
- [4] Finkelstein Y, Aks SE, Hutson JR, Juurlink DN, Nguyen P, Dubnov-Raz G, et al. Colchicine poisoning: the dark side of an ancient drug. Clin Toxicol (Phila). 2010;48(5):407-14.
- [5] ANSM. Mise en garde pour les spécialités à base de colchicine - Point d'information. 2011.
-

Mots clés :

Goutte ; traitement médicamenteux ; colchicine [*gout ; drug therapy ; colchicine*].

Par qui et comment est écrit Bibliomed ?

Bibliomed est une revue d'analyse critique de la SFDRMG et du Centre de Documentation de l'UNAFORMEC. Cette publication est disponible uniquement sur abonnement. La diffusion se fait par courrier électronique.

[Bibliomed : une revue dédiée médecine générale. Pour en savoir plus ...](#)

Pour contacter les auteurs et pour toute suggestion : sfdrmg@gmail.com