

GOSPEL 2 - La colchicine dans le traitement de la crise de goutte en France - analyse d'un sous-groupe de l'étude GOSPEL.

Doses utilisées en pratique courante sans considération de l'insuffisance rénale et de l'âge

Tristan Pascart^{1,2}, Sylvie Lancrenon³, Sabine Lanz⁴, Catherine Delva³, Pascal Guggenbuhl^{5,6,7}, Charles Lambert⁸, Jean-Pierre Aubert⁹, Alain Sarau¹⁰, Hang-Korng Ea^{11,12,13}, Frédéric Lioté^{11,12,13}

1. Service de rhumatologie, Université Catholique de Lille, Hôpital Saint-Philibert, 59160, France ;
2. Université Lille 2, Service de Rhumatologie, Hôpital Roger Salengro, 59037, France
3. Sylia-Stat, 92340 Bourg-La-Reine, France
4. Laboratoires Mayoly-Spindler, 78400 Chatou, France ;
5. Service de rhumatologie, CHU de Rennes, 35000 Rennes, France
6. INSERM UMR 991, 35000 Rennes, France
7. Université de Rennes 1, 35000 Rennes, France
8. Laboratoires Ipsen Pharma, 92100 Boulogne, France
9. Université Paris-Diderot, Sorbonne Paris-Cité, EA Recherche Clinique Coordonnée Ville-Hôpital, Méthodologies et Société (REMES), 75018 Paris, France
10. Service de Rhumatologie, Université de Bretagne Occidentale, CHU de la Cavale-Blanche, 29200 Brest, France
11. Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, F-75205 Paris, France ;
12. pôle appareil locomoteur, service de Rhumatologie, centre Viggo Petersen, hôpital Lariboisière, AP-HP, 2, rue Ambroise Paré, 75010 Paris, France ;
13. Inserm, UMR 1132, hôpital Lariboisière, 75010 Paris, France.

Auteur correspondant : Prof. Frédéric Lioté, centre Viggo Petersen, hospital Lariboisière, 2, rue Ambroise Paré, 75010 Paris, France.

frederic.liote@lrb.aphp.fr

Tel : 0033149956291

Fax : 0033149958631

Abstract

Objectifs : Cette étude a eu pour objectif d'évaluer l'utilisation de la colchicine dans le traitement de la crise de goutte, en pratique quotidienne, dans la cohorte GOSPEL et suite aux recommandations de prise en charge de la goutte publiées par l'EULAR en 2006.

Méthodes : Ont été inclus dans cette étude épidémiologique transversale nationale des patients ambulatoires, considérés comme goutteux, recrutés en médecine générale (n = 398 MG) ou en rhumatologie libérale (n = 109 rhumatologues), entre octobre 2008 et septembre 2009 en France. Les données relatives aux caractéristiques des patients et au traitement qui leur était prescrit, ont été recueillies par chaque médecin. Le débit de filtration glomérulaire (DFG) a été estimé selon la formule de Cockcroft-Gault. Les patients inclus dans cette étude pour une crise de goutte ont rempli un auto-questionnaire renseignant notamment les posologies de colchicine et l'amélioration de la douleur (échelle numérique).

Résultats : Cette analyse portait sur 349 patients pris en charge pour une crise de goutte et traités par la colchicine. La posologie moyenne (\pm ET) de colchicine au cours des 24 premières heures était de 2,8 (\pm 0,7) mg et la dose cumulée sur les trois premiers jours de traitement était de 6,9 (\pm 1,8) mg. La posologie initiale prescrite aux patients atteints d'une maladie rénale chronique (IRC) légère (DFG estimé 60-80 ml/min) était de 2,8 mg (\pm 0,8) mg (n = 58), de 2,7 (\pm 0,8) mg aux patients avec une IRC de stade 3 (n = 43) et de 2,5 (\pm 0,7) mg aux patients avec une IRC de stade 4 (n = 2). Les doses cumulées de colchicine ne tenaient pas compte de l'insuffisance rénale ou de l'âge.

Conclusions : Cette étude souligne les erreurs de prescription de la colchicine en pratique quotidienne et l'administration de doses excessives, notamment en cas d'insuffisance rénale. L'estimation du DFG doit être calculée en pratique quotidienne.

Mots-clés : colchicine ; goutte ; maladie rénale chronique ; vieillissement ; posologie ; prise en charge

Accepted Manuscript

1. Introduction

La colchicine est le traitement historique de la crise de goutte aiguë et son utilisation, jusqu'aux récentes publications, reposait essentiellement sur des habitudes empiriques et non pas sur des données probantes. En effet, jusqu'en 2006 en France, les manuels médicaux et le résumé des caractéristiques du produit (RCP) prônaient une dose de trois milligrammes le premier jour du traitement de la crise de goutte, deux milligrammes les deux jours suivants et un milligramme pour la suite du traitement. Au cours de l'étude AGREE (*Acute Gout Flare Receiving Colchicine Evaluation*), Terkeltaub et al ont apporté une information de première importance concernant l'utilisation de la colchicine à faible dose (1,8 mg dans les 12 premières heures de la crise) [1]. La première étude randomisée contrôlée sur l'utilisation de la colchicine dans la crise de goutte aiguë [2] a ainsi mis en évidence la bonne efficacité du traitement mais la faible tolérance liée aux posologies élevées (dose moyenne de colchicine de 6,7 mg le premier jour). Si son niveau de preuve a récemment été discuté [3], l'étude AGREE a montré que la colchicine à faible dose avait une efficacité comparable à de fortes doses pour un meilleur profil de tolérance.

Ces données confirment les recommandations EULAR (*EUropean League Against Rheumatism*) 2006 [4] selon lesquelles de petites doses de colchicine de l'ordre de 1,5 mg par jour permettent de contrôler un accès goutteux. Suite à cette étude, des recommandations internationales ont été formulées par l'ACR (*American College of Rheumatology*) en 2012 [5] et l'EULAR en 2014, encourageant vivement la prescription de faibles doses de colchicine dès les premières heures de la crise en raison des effets indésirables déclenchés par des doses plus élevées. Une étude de pharmacovigilance en France a entraîné la préconisation de réduire les doses journalières de colchicine à 3 mg maximum à partir de 2009.

Cependant, plusieurs études ont attiré l'attention sur la grande discordance entre les recommandations émises et les habitudes de prescription en pratique courante [6-9]. Par ailleurs, les données disponibles concernent uniquement la posologie de colchicine les premières 24 heures du traitement mais ne précisent pas les modalités de poursuite du traitement en pratique quotidienne.

Les événements indésirables de la colchicine, en particulier la pancytopenie, la rhabdomyolyse ou la neuromyopathie [10] peuvent s'avérer graves voire mortels [11-13]. Les interactions médicamenteuses [14] et les comorbidités, en particulier l'insuffisance rénale [15], peuvent modifier considérablement la pharmacocinétique de la colchicine et accélérer de tels effets indésirables. De précédentes études ont mis en évidence la connaissance relativement restreinte qu'ont les médecins de la goutte, de ses comorbidités et de sa prise en charge thérapeutique, y compris la colchicine [8-9]. Aucune étude à ce jour n'avait été menée sur l'adaptation posologique de la colchicine par les médecins en fonction du profil des patients, notamment chez le sujet insuffisant rénal.

Cette étude avait pour objectif d'évaluer l'utilisation de la colchicine en France dans la prise en charge de la crise de goutte en pratique quotidienne après les recommandations EULAR 2006 et avant la publication de l'étude AGREE et des mises à jour nationales françaises.

2. Méthodes

2.1. Conception de l'étude

Ce travail entre dans le cadre de l'étude GOSPEL, achevée en 2009, dont la conception et les caractéristiques des patients ont déjà été publiées ailleurs [16].

Cette étude épidémiologique nationale transversale incluait des patients âgés de plus de 18 ans, ambulatoires et présentant une goutte connue selon le diagnostic de leur médecin. Cette étude a mobilisé des médecins généralistes et des rhumatologues libéraux dont la répartition démographique et géographique était représentative de la population générale des médecins en charge des patients gouteux en France métropolitaine. Les médecins ont été invités à recruter chacun deux patients consécutifs atteints de goutte pour participation à cette étude. Chaque patient a été examiné à deux reprises, à l'inclusion au cours de la visite initiale et à la visite de suivi ou par entretien téléphonique (selon le choix du médecin) trois à six mois plus tard. Les caractéristiques des patients, les antécédents de goutte et les traitements prescrits ont été recueillis par chaque médecin à la fin de la première visite. Les patients ont été invités à remplir deux auto-questionnaires dont une partie de l'un était consacrée aux sujets souffrant d'accès de goutte, incluant des données portant sur l'évaluation quotidienne de la douleur, à retourner dans les 15 jours qui suivaient la première visite.

Le projet de recherche a été approuvé par la CNIL (*Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés*) et les modalités de rémunération des investigateurs ont été validées par le *Conseil National de l'Ordre des Médecins*.

2.2. Fonction rénale

L'évaluation de l'insuffisance rénale chronique (IIRC) [17 ;18] se limitait à une altération significative du débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé. L'IIRC de stade 2 n'a pas été déterminée en raison de l'absence de protéinurie, d'image rénale ou d'éléments d'histologie rénale. L'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG estimé) a été réalisée à partir du dosage de la créatininémie selon la formule

de Cockcroft-Gault. Un DFG légèrement diminué était compris entre 60 et 80 ml/min, une IRC modérée de stade 3 était définie par un DFG compris entre 30 et 60 ml/min, une IRC sévère de stade 4 était définie par un DFG compris entre 15 et 30 ml/min, et une IRC terminale de stade 5 était définie par un DFG inférieur à 15 ml/min [17].

2.3. Posologie de la colchicine

Pour chaque patient en crise de goutte, le médecin notait la dose de colchicine prescrite par jour de traitement. Les doses cumulées de colchicine des trois premiers jours de traitement ont été obtenues en additionnant chaque dose journalière. La dose ajustée sur l'âge a été évaluée en comparant les doses journalières et les doses cumulées entre chaque groupe d'âge (moins de 55 ans, entre 55 et 65 ans, entre 65 et 75 ans et plus de 75 ans). L'adaptation posologique à l'IRC a été évaluée en comparant les doses journalières et les doses cumulées de colchicine. Les doses prescrites le premier jour du traitement ont été comparées aux doses autorisées en France au moment de l'étude GOSPEL et ultérieurement, selon les limites d'emploi de la colchicine fixées en 2011 (maximum 3 mg le premier jour) et en considérant qu'une posologie supérieure à 2 mg chez le sujet âgé de plus de 75 ans ou l'insuffisant rénal de stade 3 était inappropriée.

2.4. Efficacité du traitement

L'efficacité du traitement a été estimée en se basant sur l'évaluation quotidienne par le patient de la douleur sur une échelle numérique allant de 0 (absence de douleur) à 6 (douleur sévère perturbant les activités quotidiennes et le sommeil) et en utilisant la méthode LOCF d'imputation de données manquantes. Le soulagement de la douleur était considéré comme atteint lorsque le niveau de douleur était de 0 ou de 1 (douleur modérée supportable).

2.5. Analyse statistique

L'analyse statistique descriptive a été réalisée à l'aide du logiciel SAS version 8.2 (SAS Institute, Cary, NC, USA). Les variables qualitatives ont été reportées sous la forme de nombres et de pourcentages (%) de chaque modalité de réponse. Les variables quantitatives ont été rapportées sous forme de nombres, de moyennes \pm ET.

3. Résultats

3.1. Traitement de la crise et caractéristiques des patients

Un total de 349 patients souffrant d'une crise de goutte au moment de la visite et traités par la colchicine a été inclus dans cette sous-étude, parmi lesquels 313 étaient suivis par un MG et 36 par un rhumatologue libéral (Figure 1). Les caractéristiques globales de la cohorte GOSPEL ont été décrites ailleurs [16]. Les patients étaient âgés en moyenne de 63,1 ($\pm 11,4$) ans et 86,5 % étaient des hommes. Parmi les 349 patients, 23,3 % avaient moins de 55 ans, 33,1 % entre 55 et 65 ans, 26,5 % entre 65 et 75 ans et 17,2 % 75 ans ou plus. La fonction rénale n'a été évaluée que chez 264 (75,6 %) de ces patients, parmi lesquels 158 (59,8 %) avaient une fonction rénale normale, 59 (22,3 %) un léger déclin du DFG estimé, 45 (17 %) une IRC de stade 3 et deux patients une IRC de stade 4 (Tableau 1). Dans cette population, 17,6 % des patients présentaient une goutte tophacée et 69,5 % souffraient d'au moins trois crises de goutte chaque année.

Les crises de goutte étaient traitées par de la colchicine en monothérapie par 79,7 % des médecins tandis que les autres associaient la colchicine à des AINS (19,2 % des MG et 30,6 % des rhumatologues). Un seul médecin a prescrit de la colchicine en

association à des corticoïdes. La colchicine était le seul composé (Colchicine[®]) dans 23.2 % des cas, ou associée à du méthylsulfate de tiémonium et de la poudre d'opium (Colchimax[®]) pour 76,8 % des patients (78,0 % des patients suivis par un MG et 66,7 % par un rhumatologue).

3.2. Prescription de colchicine

3.2.1. Dose initiale de colchicine au cours des 24 premières heures

Comme montré dans la Figure 2, la dose initiale était de 1 mg pour 8,6 % des médecins dans les 24 premières heures de traitement, 2 mg pour 6,5 % et 3 mg pour 80,6 % des prescripteurs. Des doses supérieures ont été rarement prescrites : La dose de 4 mg n'a été prescrite que par 2,5 % des médecins et 1,8 % ont prescrit une dose d'attaque de 5 ou 6 mg (chez six patients). La dose moyenne habituellement administrée par les médecins le premier jour du traitement était de 2,8 ($\pm 0,7$) mg. Les posologies étaient différentes entre les MG et les rhumatologues et s'élevaient respectivement à 2,9 ($\pm 0,6$) mg et 2,0 ($\pm 0,9$) mg. Toutes les prescriptions supérieures à 3 mg ont été émises par les MG. De plus, un tiers des rhumatologues (35,3 %) n'ont pas administré de dose d'attaque (comparativement à 5,5 % des MG) et ont limité la dose initiale à 1 mg de colchicine (Figure 2).

3.2.2 Doses cumulées de colchicine les trois premiers jours de traitement de la crise de goutte

La dose cumulée moyenne de colchicine au cours des trois premiers jours de traitement était de 6,9 ($\pm 1,8$) mg, et variait de 3 à 18 mg. Les patients ont reçu une dose cumulée de 7 mg dans 56 % des cas, de 6 mg dans 16 % des cas, de 8 mg dans 13 % des cas et de 9 mg dans 5 % des cas. La dose cumulée moyenne

administrée par les rhumatologues était de 5,3 ($\pm 1,6$) mg, et de 7,0 ($\pm 1,7$) mg par les MG.

3.2.3. Prescription de colchicine durant la première semaine de traitement

Les prescriptions journalières de colchicine pendant la première semaine de traitement sont détaillées à la Figure 2 pour les patients suivis à la fois par un MG et par un rhumatologue. Au 4^e jour, 28,2 % des médecins prescrivait une dose quotidienne d'au moins 2 mg, 13,9 % et 5,0 % d'entre eux maintenaient une posologie de 2 mg et plus au 5^e et 7^e jour respectivement. Si l'on compare les deux groupes de médecins, de plus faibles doses de colchicine ont été administrées par les rhumatologues et aucune dose journalière n'excédait 3 mg, contrairement aux patients traités en médecine générale qui ont pu recevoir des doses prolongées supérieures à 3 mg par jour durant toute la semaine.

3.3. Adaptation posologique en fonction de l'âge et de l'insuffisance rénale.

3.3.1 Age

La dose de colchicine prescrite par les médecins durant les premières 24 heures était de 2,9 ($\pm 0,9$) mg pour les patients de moins de 75 ans et de 2,6 ($\pm 0,7$) mg pour les patients plus âgés. Une proportion de 75,5 % des patients de plus de 75 ans a reçu une dose d'au moins 3 mg le premier jour. Les doses cumulées des trois premiers jours de traitement étaient équivalentes pour tous les âges (Figure 3a).

3.3.2 Insuffisance rénale

Une dose journalière initiale moyenne de 2,8 mg ($\pm 0,8$) mg était administrée en cas de léger déclin du DFG estimé, de 2,7 ($\pm 0,8$) mg en cas de IRC de stade 3 et de 2,5 ($\pm 0,7$) mg en cas de IRC de stade 4. Les patients ne souffrant d'aucune insuffisance

rénale ont reçu une dose moyenne de 2,9 ($\pm 0,6$) mg de colchicine le premier jour du traitement. Les doses cumulées de colchicine durant les trois premiers jours du traitement en cas d'insuffisance rénale sont rapportées à la Figure 4. Parmi les 17,8 % de patients souffrant d'une IRC de stade 3 ou plus, 75,6 % ont reçu une dose d'au moins 3 mg de colchicine au cours des 24 premières heures. Cependant, 86,0 % des patients souffrant d'une IRC de stade 3 ont reçu une dose d'attaque de colchicine comparativement à 95,1 % des patients du groupe avec une fonction rénale normale. Néanmoins, les doses cumulées durant les trois premiers jours de traitement ont été similaires avec respectivement 6,5 ($\pm 1,8$) mg et 7,0 ($\pm 1,5$) mg de colchicine (Figure 3b).

3.3.3 Combinaison de l'âge et de l'insuffisance rénale

Si l'on combine l'âge et la fonction rénale, les patients de moins de 65 ans avec un DFG estimé supérieur à 60 ml/min ont reçu une dose cumulée moyenne de colchicine de 7,0 ($\pm 1,6$) mg ($n = 132$) durant les trois premiers jours de traitement. Les patients de 65 ans et plus ont reçu une dose moyenne de 6,6 ($\pm 1,7$) mg de colchicine lorsque le DFG estimé était inférieur à 60 ml/min ($n = 42$) et de 6,9 ($\pm 1,4$) mg lorsque le DFG était supérieur à ($n = 68$) 60 ml/min. Le premier jour du traitement, les patients âgés d'au moins 65 ans souffrant d'une IRC de stade 3 ont reçu 4 mg de colchicine dans un cas et 3 mg dans 76,2 % ($n = 32$) des cas. La Figure 4 illustre la proportion de patients pour lesquels la posologie, le premier jour du traitement, était supérieure aux doses limites définies en 2011. Dans 18,6 % des cas, la prescription était inappropriée si l'on tenait compte de l'âge et de l'insuffisance rénale.

3.4. Efficacité du traitement

En moyenne, le traitement par colchicine a été instauré 40 (± 55) heures après le début de la crise. Les patients suivis par un MG ont débuté leur traitement de manière plus précoce (37 [± 40] heures, médiane 24 heures) comparativement à ceux suivis par un rhumatologue (73 [± 126] heures, médiane 48 heures).

Avant l'instauration du traitement, la douleur moyenne était de 4,9 ($\pm 0,9$) cm sur l'échelle numérique. La douleur moyenne au 2^e jour était de 3,6 ($\pm 1,3$) cm, 2,7 ($\pm 1,4$) le 3^e jour, 1,4 ($\pm 1,2$) cm le 5^e jour et 0,8 ($\pm 1,0$) cm le 7^e jour. Le soulagement de la douleur était obtenu pour 4,5 % des patients le 2^e jour, pour 20,4 % le 3^e jour, pour 56,6 % le 5^e jour et pour 79,0 % le 7^e jour. À la fin de la première semaine, 42,4 % des patients traités par un rhumatologue se plaignaient de douleurs chroniques comparativement à 18,5 % de ceux traités par un MG.

3.5. Tolérance

Parmi les événements indésirables rapportés par les patients, la dyspepsie concernait 49,7 % des patients (sévère dans quatre cas), 40,4 % se plaignaient de nausées (sévères chez 4 patients), 10,0 % rapportaient des vomissements (sévères chez un patient), 10,5 % souffraient de constipation et des douleurs intestinales ont été rapportées dans 69,5 % des cas (sévères chez 10 patients), des maux d'estomac dans 38,0 %, un pyrosis dans 26,2 % des cas (sévère chez deux patients). 76,1 % des patients souffraient de diarrhée (légère pour 98, modérée pour 129 et profuse pour 31 patients). À la dernière visite, le traitement avait été interrompu en raison des effets indésirables dans seulement cinq cas et la dose réduite dans un cas (68 patients manquants).

4. Discussion

Cette étude offre un aperçu de l'utilisation de la colchicine dans la prise en charge de la crise de goutte aiguë. Les résultats marquants concernent les doses élevées de colchicine habituellement prescrites par les médecins en France, y compris chez le sujet âgé et l'insuffisant rénal.

Cette étude a été menée trois ans après les recommandations EULAR 2006 pour la prise en charge de la goutte [4], et un an avant la publication de l'étude AGREE [1]. Les modalités de prescription, au moment de l'étude, étaient conformes aux directives des agences françaises et européennes de réglementation qui prônaient une dose journalière d'attaque de 3 mg et autorisaient jusqu'à 4 mg de colchicine par jour. C'est pourquoi, seuls 1,8 % des patients ont reçu des doses de colchicine supérieures à la posologie maximum autorisée en France à cette époque et seulement 4,3 % des cas auraient été en non-conformité stricto sensu avec les recommandations nationales en 2015. La posologie journalière maximale a finalement été réduite à 3 mg en France en septembre 2011 (à la suite d'une *lettre aux médecins (Dear Doctor letter)* émanant des autorités françaises de pharmacovigilance) ainsi que les doses recommandées pour les patients de plus de 75 ans et ceux atteints d'une IRC de stade 3.

Sur la base des nouvelles recommandations ACR 2012 et EULAR 2014 récemment présentées [19], seulement 14 % des patients ont reçu une dose inférieure à 2 mg de colchicine le 1er jour du traitement, comme suggérée par l'étude AGREE et les nouvelles recommandations FDA. L'efficacité de la colchicine dans le contrôle de l'accès goutteux a été confirmée sous réserve de débiter le traitement dès les premières 36 heures (si possible dans les 12 premières heures de la crise). Cela pourrait justifier la différence des doses initiales prescrites par les MG puisque les rhumatologues, en tant que spécialistes, ne voient généralement leurs patients

qu'après la survenue de la crise. Cependant, compte tenu du délai d'initiation médian de 48 heures pour les rhumatologues, on aurait donc pu s'attendre à une proportion plus élevée de patients dont la dose d'attaque ne dépassait pas 1 mg. L'instauration tardive de la colchicine pourrait également expliquer pourquoi les crises affectant les patients suivis par un rhumatologue ont moins bien évolué durant la première semaine du traitement que chez les patients suivis par un MG. Par ailleurs, les patients traités par un rhumatologue étaient en moyenne plus âgés et souffraient d'une insuffisance rénale plus sévère ce qui pourrait également expliquer les meilleurs résultats obtenus chez les patients suivis en médecine générale.

Aucune donnée probante n'a à ce jour été apportée concernant les modalités de poursuite du traitement les jours suivants, bien que de récentes directives plaident en faveur d'une réduction de la posologie [5]. Les doses recommandées à l'époque par l'agence française de sécurité du médicament (ANSM) et publiées dans le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) pour le traitement de la crise de goutte étaient de 2 mg/jour de colchicine le deuxième et le troisième jour du traitement puis d'1 mg les jours suivants. Les doses excessives de 6 mg prescrites le premier jour et le maintien de doses élevées les jours suivants, comme c'est le cas dans notre cohorte, sont un sujet de préoccupation. De telles posologies peuvent s'avérer dangereuses pour les patients. Cependant, par chance, aucune intoxication sérieuse n'a été rapportée dans cette cohorte au regard des doses élevées administrées aux patients.

Cette étude souligne également l'usage rarement isolé de la colchicine en France. Ce traitement a été presque systématiquement utilisé en association à des agents anticholinergiques et opioïdes (en France le méthylsulfate de tiémonium et l'opium). Le méthylsulfate de tiémonium est associé à la colchicine afin d'éviter les effets

indésirables gastro-intestinaux (GI) et donc améliorer le maintien du traitement. L'utilisation de tels composés chez les patients à risque de développer des événements indésirables graves reste à préciser avec le risque de négliger une diarrhée comme premier signe de toxicité de la colchicine [20], même si ces données sont encore à discuter puisque le risque de toxicité dans une telle situation pourrait ne pas être aussi grave. Dans notre étude étaient inclus de nombreux patients souffrant d'une IRC et donc à risque de développer une intoxication plus sévère à la colchicine. L'usage abusif de traitements anti-cholinergiques dans notre cohorte aurait pu également provoquer de graves effets indésirables chez les patients pour lesquels le traitement a été poursuivi et les symptômes GI ignorés.

L'analyse des doses journalières et cumulées révèle très nettement la discordance entre les doses de colchicine traditionnellement prescrites dans la crise de goutte et les faibles doses qui se sont avérées suffisantes dans l'étude AGREE un an plus tard [1], même si ces résultats ont fait l'objet d'un récent débat dans une revue Cochrane [3]. Toutefois, ces faibles doses (de l'ordre de 1,5 mg le premier jour) avaient déjà été recommandées par l'EULAR trois ans auparavant mais sans être appliquées, en particulier en pratique générale [4]. Ce point soulève la question du processus de diffusion des directives internationales [5 ; 21] aux différents pays et des changements effectifs que leur application peut générer en pratique quotidienne.

L'utilisation de la colchicine chez l'insuffisant rénal n'est pas clairement établie [5]. Il est cependant reconnu qu'elle est à l'origine de modifications pharmacocinétiques majeures et susceptible de déclencher de graves effets indésirables aux doses habituelles [15 ;22]. L'information la plus frappante qu'apporte cette sous-étude GOSPEL 2 reste le décalage entre les doses inappropriées de colchicine utilisées et l'insuffisance rénale. De plus, la colchicine a été prescrite dans deux cas d' IRC de

stade 4, sans tenir compte des recommandations françaises. L'étude GOSPEL 1 avait déjà montré que chez seulement 5,2 % des patients goutteux une IRC avait été identifiée par le médecin tandis qu'après calcul de la clairance de la créatinine (selon la formule de Cockcroft-Gault) il existait en fait minimalement une baisse légère du DFG chez 42 % d'entre eux. Ces données renforcent l'hypothèse selon laquelle les médecins n'ont pas recours aux formules permettant d'estimer le DFG, méthodes pourtant faciles d'accès aujourd'hui. Les données GOSPEL ne précisant pas l'appartenance ethnique, la fonction rénale n'a pas été évaluée selon l'équation MDRD (*Modification of diet in renal disease*), ce qui aurait probablement révélé la présence d'IRC plus sévères que celles estimées par la formule de Cockcroft-Gault. L'équation CKD-EPI, la formule la plus précise pour l'estimation du DFG [24] n'a pas pu être utilisée pour les mêmes raisons. De plus, près d'un quart des patients n'a pas bénéficié d'un contrôle de la fonction rénale. Les résultats actuels corroborent l'idée selon laquelle nos résultats relatifs au surdosage de la colchicine par rapport à l'insuffisance rénale, sont probablement sous-estimés.

Notre étude plaide en faveur d'une prescription généralisée de l'estimation du DFG en laboratoire plutôt qu'un calcul exclusivement basé sur la concentration sérique de créatinine ; heureusement de nos jours, de nombreux laboratoires disposent d'une à trois des techniques mentionnées ci-dessus pour estimer le DFG. Cet aspect est essentiel pour assurer une évaluation précise la fonction rénale et ainsi identifier les patients atteints d'une IRC fin d'adapter la dose de colchicine en conséquence. Cependant, des progrès semblent avoir été réalisés, les rhumatologues ayant déjà réduit la posologie de la colchicine. Une telle considération est rassurante puisque les rhumatologues sont en charge de patients atteints d'insuffisances rénales plus sévères.

Récemment, les agences françaises de régulation ont recommandé de réduire les doses de colchicine chez le patient âgé de plus de 75 ans, ce qui ne semble pas toujours respecté en pratique quotidienne. La corticothérapie orale constitue une alternative à la colchicine notamment en cas d'IRC mais cette option semblait encore sous-exploitée au moment de l'étude GOSPEL.

Une des limitations de notre étude réside dans le fait que les données concernent uniquement le mode de prescription d'un seul pays. Des données comparatives entre les différents pays voisins [25 ;26] ont révélé des disparités de prescriptions pharmacologiques. Nous aurions sans doute obtenu des résultats relativement différents si l'étude avait été menée ailleurs. Plusieurs études ont toutefois traité des connaissances insuffisantes qu'ont les médecins de la goutte et de sa prise en charge [6-9], ce qui indique que les résultats auraient probablement été similaires si cette même étude avait été réalisée dans d'autres pays. Il convient de rappeler que les AINS restent le traitement de première ligne de la crise de goutte dans de nombreux pays du nord de l'Europe comparativement à ceux du sud de l'Europe.

L'interaction médicamenteuse est un problème majeur lorsque la colchicine est administrée à des patients présentant de telles comorbidités. En effet, la colchicine est susceptible de potentialiser la toxicité musculaire des statines [27 ;28]. Les macrolides et la pristinaamycine doivent être absolument évités comme indiqué dans l'étude de Terkeltaub [14] du fait du risque d'agranulocytose et ce point important a été rappelé aux médecins par les autorités françaises de pharmacovigilance. Ce problème spécifique n'a pas été abordé dans l'étude GOSPEL.

Les habitudes de prescription de la colchicine par les médecins français en 2009 mettent en évidence les progrès décisifs apportés par l'étude AGREE [1] et les recommandations internationales qui ont suivi. Notre étude met l'accent sur les effets indésirables potentiellement néfastes de la colchicine, d'autant plus qu'ils sont sous-estimés par les médecins. Notre recherche attire également l'attention sur l'efficacité de la colchicine à faible dose, comme préconisé par Terkeltaub et al [1] ainsi que les recommandations ACR et EULAR [4 ;5]. Souscrire à cette approche pourrait conduire à une réduction profitable du surdosage de la colchicine. Cependant, la discordance entre la pratique quotidienne et les recommandations EULAR 2006, conjointement aux avertissements des agences françaises de réglementation aux médecins sur la prescription de la colchicine (2011 et 2013) montrent que les habitudes thérapeutiques n'ont guère changé. Cette étude plaide pour la nécessité d'un contrôle concernant la prescription de colchicine, récemment mise à jour par les recommandations s internationales. L'application de ces recommandations et la présence d'indicateurs de qualité sont indispensables dans la pratique quotidienne. Il reste toutefois peu probable que les médecins généralistes soient informés des directives internationales publiées uniquement dans des revues spécialisées. Les agences nationales de sécurité ont un rôle essentiel à jouer dans la diffusion de ces recommandations. En 2009 en France, il n'était appelé à aucune prudence particulière dans la prise en charge des patients de plus de 75 ans et des insuffisants rénaux. Le résumé des caractéristiques du produit de 2014 autorise toujours une dose de 3 mg le premier jour du traitement et la conduite à tenir en cas d'insuffisance rénale et chez le sujet âgé demeure imprécise. Si cette étude met en lumière un usage de la colchicine en pratique clinique très éloigné des recommandations internationales et des données publiées, il est rare néanmoins que les praticiens

dépassent le seuil des doses autorisées par leur agence de santé. Nous sommes convaincus qu'une mise à jour des recommandations émises par les agences de santé est indispensable pour garantir une meilleure utilisation de la colchicine, en particulier chez le patient âgé et l'insuffisant rénal.

Accepted Manuscript

Remerciements

Nous remercions le Dr Marie-Christine Andro-Delestrain (*Laboratoires Mayoly-Spindler*) pour son soutien et sa participation au projet ; le Dr Pierre Chiarelli et Mr Samy Sahbane (*Vivactis Etudes Cliniques, Courbevoie*) pour avoir préparé, mis en œuvre et mené les contrôles qualité de cette étude ; les médecins généralistes et les rhumatologues pour le recueil des données de cette étude et enfin les patients qui ont accepté de participer à cette étude. Le manuscrit a été édité par un service d'édition professionnel (NextExpert).

Financement : Ce projet a vu le jour grâce au soutien institutionnel de la société LGV, groupe Mayoli-Spindler, et des Laboratoires Ipsen Pharma. Les pharmaciens et médecins qui représentent les sponsors ont contribué à la conception de l'étude, l'analyse des données et la révision du manuscrit. Les organismes financeurs n'ont joué aucun rôle dans la décision de soumettre ce manuscrit à publication.

Conflits d'intérêts :

F. Lioté : Honoraires de consultation et d'expertise ; participation aux sessions CME/CPD sur la goutte : Ipsen Pharma, Menarini France et Global, Mayoly-Spindler, Novartis France, Novartis Global ; Des subventions sans restriction ont été allouées par les compagnies pharmaceutiques suivantes pour l'organisation de cinq workshops annuels européens sur la goutte et les pathologies microcristallines chez l'Homme (responsables : Prof. Frédéric Lioté et Prof. Alexander So, Lausanne, Suisse), organisés à Paris, France, Mars 2009-2014: Ipsen Pharma, Menarini France et International, Mayoly-Spindler, Novartis France et Global, SOBI France et International, Savient, Astra-Zeneca et Ardea.

S. Lanz : employé chez Mayoly-Spindler.

P. Guggenbuhl : participation à des sessions CME sur la goutte : Ipsen Pharma, Menarini France.

C. Lambert : employé chez Ipsen Pharma.

T. Pascart, A. Saraux, P. Chiarelli, C. Delva, J-P. Aubert, S. Lancrenon, et H-K Ea : aucun conflit d'intérêt.

Références

- [1] Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, Kook KA, Crockett RS, Davis MW. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: Twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. *Arthritis Rheum* 2010 ;62:1060–8.
- [2] Ahern MJ, Reid C, Gordon TP, McCredie M, Brooks PM, Jones M. Does colchicine work? The results of the first controlled study in acute gout. *Aust N Z J Med* 1987 ;17:301–4.
- [3] Van Echteld I, Wechalekar MD, Schlesinger N, Buchbinder R, Aletaha D. Colchicine for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 ;8:CD006190.
- [4] Zhang W, Doherty M, Bardin T, Pascual E, Barskova V, Conaghan P, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2006 ;65:1312–24.
- [5] Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, Singh MK, Bae S, Neogi T, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res* 2012 ;64:1447–61.
- [6] Spencer K, Carr A, Doherty M. Patient and provider barriers to effective management of gout in general practice: a qualitative study. *Ann Rheum Dis* 2012 ;71:1490–5.
- [7] Doherty M, Jansen TL, Nuki G, Pascual E, Perez-Ruiz F, Punzi L, et al. Gout: why is this curable disease so seldom cured? *Ann Rheum Dis* 2012 ;71:1765–70.
- [8] Harrold LR, Mazor KM, Negron A, Ogarek J, Firreno C, Yood RA. Primary care providers' knowledge, beliefs and treatment practices for gout: results of a physician questionnaire. *Rheumatology (Oxford)* 2013 ;52:1623–9.
- [9] Pascart T, Flipo R-M. Gout: from international guidelines to current practice. Results from a physician questionnaire. *Clin Rheumatol* 2013 ;32:1693–4.
- [10] Boomershine KH. Colchicine-induced rhabdomyolysis. *Ann Pharmacother* 2002 ;36:824–6.
- [11] Maxwell MJ, Muthu P, Pritty PE. Accidental colchicine overdose. A case report and literature review. *Emerg Med J* 2002 ;19:265–7.
- [12] Blackham RE, Little M, Baker S, Augustson BM, MacQuillan GC. Unsuspected colchicine overdose in a female patient presenting as an acute abdomen. *Anaesth Intensive Care* 2007 ;35:437–9.
- [13] 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 Pa* 2010 ;48:407–14.
- [14] 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. *Arthritis Rheum* 2011 ;63:2226–37.
- [15] Curiel RV, Guzman NJ. Challenges associated with the management of gouty arthritis in patients with chronic kidney disease: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2012 ;42:166–78.

- [16] Lioté F, Lancrenon S, Lanz S, Guggenbuhl P, Lambert C, Saraux A, et al. GOSPEL: prospective survey of gout in France. Part I: design and patient characteristics (n = 1003). *Joint Bone Spine* 2012 ;79:464–70.
- [17] Levey AS, Eckardt K-U, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005 ;67:2089–100.
- [18] Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011 ;80:17–28.
- [19] Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Coyfish M, et al. SAT0531 Updated Eular Evidence-Based Recommendations for the Management of Gout. *Ann Rheum Dis* 2014 ;73:783–783.
- [20] Bulletin d'Informations de Pharmacologie, BIP3.Fr, 24 May 2013 n.d.
- [21] Jordan KM, Cameron JS, Snaith M, Zhang W, Doherty M, Seckl J, et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout. *Rheumatology (Oxford)* 2007 ;46:1372–4.
- [22] Wallace SL, Singer JZ, Duncan GJ, Wigley FM, Kuncl RW. Renal function predicts colchicine toxicity: guidelines for the prophylactic use of colchicine in gout. *J Rheumatol* 1991 ;18:264–9.
- [23] Matsushita K, Selvin E, Bash LD, Astor BC, Coresh J. Risk Implications of the New CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Equation as Compared With the MDRD Study Equation for Estimated GFR: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis* 2010 ;55:648–59.
- [24] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009 ;150:604–12.
- [25] Annemans L, Spaepen E, Gaskin M, Bonnemaire M, Malier V, Gilbert T, et al. Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2000-2005. *Ann Rheum Dis* 2008 ;67:960–6.
- [26] Scire CA, Manara M, Cimmino MA, Govoni M, Salaffi F, Punzi L, et al. Gout impacts on function and health-related quality of life beyond associated risk factors and medical conditions: results from the KING observational study of the Italian Society for Rheumatology (SIR). *Arthritis Res Ther* 2013 ;15:R101.
- [27] Tufan A, Dede DS, Cavus S, Altintas ND, Iskit AB, Topeli A. Rhabdomyolysis in a patient treated with colchicine and atorvastatin. *Ann Pharmacother* 2006 ;40:1466–9.
- [28] Alayli G, Cengiz K, Cantürk F, Durmuş D, Akyol Y, Menekşe EB. Acute myopathy in a patient with concomitant use of pravastatin and colchicine. *Ann Pharmacother* 2005 ;39:1358–61.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients de la cohorte GOSPEL, des patients consultant pour une crise de goutte et traités par colchicine dans la cohorte GOSPEL et des patients suivis respectivement par des médecins généralistes et des rhumatologues pour une crise de goutte. IMC : Indice de Masse Corporelle ; IRC : Insuffisance Rénale Chronique ; clairance de la créatinine estimée par la formule de Cockcroft et Gault, MG : médecin généraliste,.

Caractéristiques des patients	Cohorte GOSPEL (N = 1003)	Patients souffrant d'une crise de goutte et traités par colchicine (n = 349)	Patients traités par un MG (n = 313)	Patients traités par un rhumatologue (=36)
Homme	87.8 % (879)	86.5 % (302)	87.2 % (273)	80.6 % (29)
Antécédents familiaux de goutte	19.2 % (191)	17.6 % (61)	17.4 % (54)	19.4 % (7)
Obésité (IMC \geq 30kg/m ²)	28.7 % (286)	29.6 % (103)	30.7 % (96)	20.0 % (7)
Hypertension	54.5 % (543)	49.7 % (173)	50.2 % (157)	45.7 % (16)
Maladie coronarienne	8.8 % (87)	5.5 % (19)	5.1 % (16)	9.1 % (3)
Diabète	14.9% (148)	14.3% (49)	15.2% (47)	6.1% (2)
Dyslipidémie	47.2 % (468)	48.7 % (169)	50.2 % (157)	35.3 % (12)
Accident vasculaire cérébral	3.1 % (31)	2.9 % (10)	2.9 % (9)	3.0 % (1)
<i>Age (années)</i>				
<55	24.2% (241)	23.3% (80)	24.3% (75)	14.3% (5)
[55-65[33.0%(328)	33.1% (114)	33.7% (104)	28.6% (10)
[65-75[26.1% (259)	26.5% (91)	25.6% (79)	34.3% (12)
>=75	16.7% (166)	17.2% (59)	16.5% (51)	22.9% (8)
<i>Clairance de la créatinine : IRC % (n)</i>				
< 15 ml/min : IRC stade 5	0.1 % (1)	0 % (0)	0 % (0)	0 % (0)
[15 - 30[ml/min : IRC stade 4	1.3 % (9)	0.8 % (2)	0.4 % (1)	5.0 % (1)
[30 - 60[ml/min : IRC stade 3	18.2 % (127)	17.0 % (45)	16.4 % (40)	25.0 % (5)
[60 - 80[ml/min : IR modérée	23.4 % (163)	22.3 % (59)	20.9 % (51)	40.0 % (8)
>= 80 ml/min : absence de IRC	57.0 % (397)	59.8 % (158)	62.3 % (152)	30.0 % (6)

Légendes des figures

Figure 1 : Représentation graphique des patients inclus dans la population de la sous-étude. MG = Médecins généralistes.

Figure 2 : Proportion de patients pour lesquels chaque dose journalière de colchicine durant les sept premiers jours du traitement de la crise de goutte a été administrée par : a. un médecin généraliste (n = 313) et b. un rhumatologue (n = 36).

Figure 3 : Doses cumulées de colchicine prescrites les trois premiers jours du traitement de la crise de goutte en fonction de (a.) l'âge et (b.) de l'insuffisance rénale. IIRC : insuffisance rénale chronique ; DFG estimé : débit de filtration glomérulaire estimé. *= posologie habituelle de 3 mg le premier jour et de 2 mg les deux jours suivants en 2009 en France.

Figure 4 : Proportion de patients ayant reçu des doses de colchicine au cours des 24 premières heures du traitement supérieures aux limites recommandées en 2011 en France sans tenir compte de i) l'âge (> 75 ans) ou ii) de l'insuffisance rénale (IIRC), en tenant compte de l'un de ces éléments seulement ou des deux. IIRC : insuffisance rénale chronique, à savoir IIRC < 60 ml/min.







