Recommandation pour le traitement de base par la colchicine

REMARQUE PRÉLIMINAIRE

Les patients atteints d'une affection rhumatismale inflammatoire chronique qui ont besoin d'un traitement de base devraient voir au moins une fois par an un rhumatologue pour avis. En effet, l'établissement de l'indication en vue du choix de l'agent thérapeutique à utiliser pour le traitement de base, ainsi que toute modification de ce dernier, requièrent la consultation d'un spécialiste.

EXAMENS DE CONTRÔLE

Anamnèse / examen clinique

- Effets indésirables gastro-intestinaux : diarrhée, nausée, vomissement, douleurs abdominales
- Myalgies, faiblesse musculaire
- Fatigue, céphalées

Analyses de laboratoire

Date	Avant le traitement	Contrôles selon l'examen clinique, facteurs de risque et la comédication*
Examen		
Créatinine	+	+
Tests hépatiques	+	+
Formule sanguine simple	+	+
CK		+

Pas de suivi biologique (contrôles en laboratoire) en l'absence de symptômes, de facteurs de risque ou de comédication (cf. interactions)

POSOLOGIE

La dose recommandée de colchicine varie selon l'indication et **doit systématiquement être adaptée en cas d'insuffisance rénale, hépatique et de la comédication (cf. adaptation de posologie).**
En cas de posologie de > 1mg/j, il est en général préférable de scinder la prise journalière en 2 voire 3 prises.

Indications et posologies reconnues par la FDA

Goutte - traitement de la crise		Goutte- prophylaxie de la crise		Fièvre familiale méditerranéenne	
Dose	**Durée**	**Dose**	**Durée**	**Dose**	**Titration**
si possible dans les 12h après le début de la crise J1 : 1 mg puis 0.5 mg 1h après OU 0.5 mg 3x/j Dès J2 : 0.5 mg 2x/j	Jusqu'à résolution des symptômes (+ 2-3 jours)	0.5mg-1mg/j	3-6 mois après obtention du taux d'urates cible ou 6 mois après début du traitement Goutte tophacée : 6-12 mois	1-1.5 mg/j en 1 à 2 prises Augmenter selon tolérance jusqu'à max 3 mg/j si résistance (>3 poussées les derniers 6 mois, >1 poussée/mois les derniers 3 mois ou si CRP, VS ou SAA élevée entre les poussées)	si >1 crise/3 mois ou marqueurs inflammatoires élevés

© Société Suisse de Rhumatologie (www.rheuma-net.ch)

Indications off label

CPPD (crise ou prévention de la crise : > 3 crise/an)		**Maladie de Behçet**		**Vasculite cutanée leucocytoclasique Syndrome de Sweet (dermatose aiguë fébrile neutrophilique)**	**Péricardite aigue ou récurrente Prévention syndrome post-péricardiotomie**	
		Dose	**Indication**		**Dose**	**Durée**
Idem à la goutte par analogie, mais faible évidence (opinion d'experts)		1-2mg/j en 2 prises	Traitement et prévention des récidives en cas d'atteinte articulaire, lésions cutanées, lésions muco-cutanées	0.5 mg 2x/j (max 3x/j) en cas de non-réponse	0,5 mg 2x/j si >70kg 0.5 mg 1x/j si ≤70kg	3 mois (6 mois si récidive)

Adaptation posologique

Chez les patients atteints de troubles de la fonction rénale ou hépatiques

Il n'y a pas de seuil précis défini d'insuffisance rénale ou hépatique permettant de guider l'adaptation des doses de colchicine dans la plupart des recommandations internationales. Une adaptation des doses est indiquée chez tous patients avec une insuffisance rénale ou hépatique, à déterminer selon la sévérité sur une base individuelle en considérant le rapport risque/bénéfice et sous surveillance étroite

Patients atteints de troubles de la fonction rénale

- Insuffisance rénale modérée (eGFR 30–60 ml/min/1.73 m^2) : diminuer la posologie selon estimation individuelle du risque, lorsque la posologie de colchicine est > 1mg/j. Par exemple, une prophylaxie de la crise de goutte par une dose de 0.5 mg 1x/j peut être maintenue avec monitoring clinique, si pas de comédication avec un inhibiteur du CYP3A4 ou du P-gp
- Insuffisance rénale sévère (eGFR <30 mais >10 ml/min/1.73 m^2) : diminuer la posologie selon estimation individuelle du risque, en général max 0.25 mg/j ou 0.5 mg 1j/2 voire 0.5 mg 1j/3
- Insuffisance rénale sévère (eGFR <10 ml/min/1.73 m^2) : contre-indiqué de manière générale

Patients atteints de troubles sévères de la fonction hépatique

Diminuer la posologie et surveillance étroite

© Société Suisse de Rhumatologie (www.rheuma-net.ch)

EFFETS INDÉSIRABLES ET ATTITUDE

La colchicine a une marge thérapeutique étroite. Une accumulation du médicament peut mener à des conséquences sévères voire fatales. Une surveillance clinique étroite des symptômes/signes de toxicité est obligatoire.

Effets indésirables (EI)	Scinder la prise journalière (2-3x/j)	Réduction de la dose	Interruption momentanée	Arrêt définitif
EI gastro-intestinaux, nausées, douleurs abdominales hautes, diarrhées, etc. (fréquence >10%)	+**	+**	+**	+**
Fatigue (1-4%), céphalées (1-2%)		+		+
Douleurs pharyngées/laryngées		+		+
Myélosuppression (thrombopénie, leucopénie, pancytopénie, neutropénie) ou anémie aplastique				+
Toxicité neuromusculaire : myalgie, myopathie, rhabdomyolyse, myoneuropathie				+

** Attitude à évaluer selon l'intensité/sévérité des symptômes rapportée à la posologie

Toxicité

Un surdosage aigu dépassant 0,5 mg/kg (soit 35 mg pour un adulte moyen de 70 kg) est généralement fatal. Des décès ont été rapportés avec des doses aussi faibles que 7 mg. La première phase de la toxicité aiguë à la colchicine survient typiquement dans les 24 heures suivant l'ingestion et inclut des symptômes gastro-intestinaux tels que des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et de la diarrhée, avec une perte de fluides significative, entraînant une déplétion volumique. Une leucocytose périphérique peut également être observée. La deuxième phase se développe 24 à 72 heures après l'ingestion et est caractérisée par une défaillance multi-organes. Il n'y a pas d'antidote à la colchicine. La dialyse ne permet pas de filtrer la molécule. Le traitement de l'intoxication est symptomatique.

INDICATIONS

Autorisation Swissmedic dans les indications suivantes :

- **Goutte**
- **Fièvre méditerranéenne familiale**
- **Péricardite**

Off-label :

- **Maladie de Behçet (recommandation EULAR)**
- **Arthropathie à cristaux de pyrophosphates de calcium (recommandation EULAR)**

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients
En cas de prise concomitante d'un inhibiteur fort ou modéré du CYP3A4 ou du P-gp **et** d'insuffisance rénale ou hépatique
En cas d'insuffisances rénale et hépatiques combinées
Insuffisance rénale sévère (eGFR <10 ml/min/1.73 m^2)

GROSSESSE ET LACTATION

La colchicine peut être poursuivi pendant la grossesse et la période de fécondation. Il existe un risque chez l'homme d'azoospermie transitoire. L'allaitement n'est pas contre-indiqué.

© Société Suisse de Rhumatologie (www.rheuma-net.ch)

PRÉCAUTIONS

- La posologie doit être adaptée chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou insuffisance hépatique (voir adaptations de la posologie).
- En l'absence d'insuffisance rénale ou hépatique, estimation individuelle du rapport risque/bénéfice et réduction de la dose pour les patients sous inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp et surveillance étroite.
- Estimation individuelle du risque en cas d'insuffisance rénale et de prise concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A4, réduction de la dose et surveillance étroite.
- Estimation individuelle du risque en cas d'insuffisance rénale et prise concomitante de statines.

INTERACTIONS

- **Inhibiteurs forts du CYP3A4 (exemples) :** inhibiteurs des protéases, cobicistat, ritonavir, clarithromycine, itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole, néfazodone
- **Inhibiteurs modérés du CYP3A4 (exemples) :** aprépitant, diltiazem, érythromycine, fluconazole, vérapamil
- **Inhibiteurs du P-gp (exemples) :** amiodarone, itraconazole, kétoconazole, cyclosporine, érythromycine, azithromycine, clarithromycine, ranolazine, vérapamil
- **Inhibiteurs de la HMG-CoA** (statines) : risque d'augmentation des concentrations sériques des statines et du risque de rhabdomyolyse
- **Jus de grapefruit** à éviter

MÉCANISME D'ACTION

- Blocage de la polymérisation des microtubules en se liant aux dimères de tubuline libre lors de leur incorporation. In vitro effet dose-dépendant sur la migration cellulaire, la sécrétion de cytokines, les échanges intracellulaires et la perturbation de l'activité de certaines cellules du système immunitaire.
- La colchicine interfère avec plusieurs voies de l'inflammation notamment les neutrophiles mais aussi les macrophages, en inhibant la production de superoxide, l'activation de l'inflammasome NLRP3 et ainsi la formation et la relargage de l'IL-1 β.
- La biodisponibilité orale de la colchicine d'environ 45%. Absorption dans le jéjunum et iléon.
- Elimination via le cycle entéro-hépatique, excrétion biliaire et via le P-gp, par filtration glomérulaire (10-20%) sous forme inchangée.
- La colchicine est un substrat de transport par la P-glycoprotéine (MDR1 ou ABCB1). Cette dernière est exprimée au niveau des hépatocytes (excrétion biliaire), des tubules rénaux proximaux (excrétion rénale), des cellules intestinales (excrétion intestinale), des monocytes et des cellules de la barrière hémato-encéphalique. Il a été démontré que 15 à 50% de la colchicine absorbée peut être excrété par le foie via ce mécanisme. La colchicine est en outre partiellement métabolisée par le cytochrome P450 (CYP3A4) au niveau intestinal et hépatique et catalyse la déméthylation de la colchicine en un métabolite inactif avant son excrétion hépatobiliaire
- Demi-vie d'élimination 27-31 h (CAVE : diminuée en cas d'insuffisance rénale et hépatique)

PRÉPARATIONS

- COLCTAB® 1 mg comprimés sécables
- COLCTAB® 0.5 mg comprimés non sécables

Prix (liste des spécialités) : http://www.spezialitätenliste.ch/ShowPreparations.aspx

© Société Suisse de Rhumatologie (www.rheuma-net.ch)