

Crise de goutte : une faible dose de colchicine suffisante ?

Analyse : T. Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent

Référence : Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, et al. 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.

Question clinique

Versus placebo, quelles différences en efficacité et sécurité entre une faible et une forte dose de colchicine pour traiter une arthrite goutteuse aiguë ?

Contexte

La colchicine est largement utilisée et depuis longtemps pour traiter une crise d'arthrite goutteuse. Les preuves scientifiques de son intérêt sont cependant très limitées. Une seule RCT a montré l'efficacité d'une dose élevée de colchicine versus placebo dans cette indication, au prix d'un nombre important d'effets indésirables¹. Pour ce motif, il existe un consensus pour limiter l'administration à une plus faible dose² mais nous ne disposons d'aucune évaluation dans une RCT de l'efficacité et de la sécurité d'une telle attitude.

Résumé de l'étude

Population étudiée

- critères d'inclusion : hommes ≥ 18 ans, femmes ménopausées avec un diagnostic de goutte selon les critères de l'American College of Rheumatology (ACR)³ et ayant présenté ≥ 2 crises de goutte dans les 12 mois précédents
- critères d'exclusion : aucun
- 813 patients recrutés ; 575 patients randomisés ; 185 patients (répartis dans 54 centres étatsuniens) présentent une crise de goutte durant la période d'étude (avril 2007 à octobre 2008) dont 184 ont été confirmées par le Gout Flare Call Center
- caractéristiques des 185 patients : 95% d'hommes, âge moyen de 51 ans, goutte depuis en moyenne 10 ans ; 7 à 14% avec au moins 1 tophus ; poids moyen de 103 kgs et IMC moyen de 33 kg/m² ; 20 à 40% sous allopurinol.

Protocole d'étude

- étude randomisée, contrôlée versus placebo, en double aveugle, en groupes parallèles, multicentrique
- trois bras d'étude (médicaments pris par le patient) :
 - ~ dose faible de colchicine (2 comprimés à 0,6 mg initialement, 1 co 1 heure après, 1 co placebo toutes les heures ensuite durant 5 heures) (n=74)
 - ~ haute dose de colchicine (2 comprimés à 0,6 mg initialement, 1 co toutes les heures ensuite durant 6 heures) (n=52)
 - ~ placebo (2 comprimés initialement, 1 co toutes les heures ensuite durant 6 heures) (n=58)
- médicament de recours : AINS (principalement l'indométacine) en cas de douleur persistant après la prise d'au moins 1 dose de médicament d'étude, recours considéré comme un échec thérapeutique
- suivi assuré par un centre d'appel et via un journalier tenu par le patient (évaluation de la douleur, des symptômes, des effets indésirables, des médicaments de recours).

Mesure des résultats

- critère primaire : nombre de répondeurs : réduction de la douleur $\geq 50\%$ versus score initial dans les 24 heures post première dose (et sans recours à un AINS)
- critères secondaires : score de douleur dans les 32 heures post dose initiale ; diminution de la douleur d'au moins 2 unités dans les 24 heures post dose initiale, ou dans les 32 heures
- score de la douleur sur une **échelle de Likert** à 11 points : 0 = aucune douleur, 10 = douleur maximale possible
- analyse en intention de traiter.**

Résultats

- observance thérapeutique de 94,6% ; pas d'initiation ni d'arrêt de traitement par allopurinol
- critère primaire, réduction de la douleur initiale $\geq 50\%$ dans les 24 h : significativement plus sous colchicine : Odds Ratio de 2,64 (IC à 95% de 1,06 à 6,62) sous colchicine faible dose et OR de 3,31 (IC à 95% de 1,41 à 7,77) sous colchicine haute dose versus placebo
- effets indésirables gastro-intestinaux : OR de 1,5 (IC à 95% de 0,7 à 3,2) sous colchicine faible dose et OR de 9,6 (IC à 95% de 4,2 à 22,1) sous colchicine haute dose versus placebo
- détails du nombre de patients et des pourcentages dans le tableau.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent qu'une faible dose de colchicine permet d'atteindre une concentration plasmatique maximale et une efficacité précoce comparable à celles obtenues avec une forte dose de colchicine, avec un profil de sécurité non différent de celui du placebo.

Tableau. Nombre de patients avec réduction de la douleur initiale $\geq 50\%$, recourant à un AINS dans les 24 h, avec effets gastro-intestinaux indésirables, après prise d'une faible ou d'une forte dose de colchicine ou d'un placebo.

	Haute dose (n=52)	Faible dose (n=74)	Placebo (n=58)
Nombre de patients avec réduction $\geq 50\%$ de la douleur initiale dans les 24 h	17 (32,7%)	28 (37,8%)	9 (15,5%)
Nombre de patients avec recours à un AINS dans les 24 h	17 (32,7%)	28 (37,8%)	29 (50%)
Nombre de patients avec des effets gastro-intestinaux indésirables	40 (76,9%)	19 (25,7%)	12 (20,3%)
Nombre de patients avec diarrhée	40 (76,9%)	17 (23,0%)	8 (13,6%)

Financement de l'étude : URL Pharma

Conflits d'intérêt des auteurs : un des auteurs est employé par la firme URL Pharma et possède des actions de la firme ; 3 autres auteurs ont des liens contractuels avec la firme URL Pharma ; 2 auteurs ont reçu des honoraires à titres divers de plusieurs firmes.

Considérations sur la méthodologie

L'analyse des caractéristiques mentionnées pour les 3 bras d'étude montre quelques différences entre les 3 groupes : nombre de tophi, emploi d'allopurinol. Une prise en compte de ces différences lors de l'analyse des résultats par les auteurs n'est guère évidente. Tous les patients randomisés reçoivent des « blisters » de médicaments semblables. Le caractère réellement aveugle de ce procédé n'est pas ultérieurement évalué. Nous ne savons pas si tous les patients présentant une crise de goutte ont effectivement téléphoné au centre d'appel. Il est possible que certains patients souffrant d'une crise (éventuellement moins forte) n'ont pas pris la peine d'appeler le centre et n'ont donc pas participé à l'étude avec, donc, un risque de biais de sélection.

Au centre d'appel, un personnel médical formé (e.a. des infirmières) décidait si l'événement correspondait bien à une crise de goutte en fonction des critères suivants : début de l'inflammation dans les 12 heures, présence des 4 signes cardinaux d'inflammation ; arthralgie ≥ 4 sur une échelle numérique de 0 à 10 ; pas de recours à des médicaments non autorisés ni modification de l'anamnèse depuis la randomisation. Ces critères sont-ils suffisamment objectifs pour considérer toutes les arthrites signalées comme réellement goutteuses ? L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance au traitement est effectuée par les patients sans évaluation objective par les chercheurs.

Mise en perspective des résultats

L'ampleur d'effet des doses faibles et fortes de colchicine dans la réduction d'au moins 50% de la douleur dans les 24 heures est semblable (OR de 2,64 et 3,31) dans cette étude de Terkeltaub. Cette observation corrobore les données d'une évaluation pharmacocinétique préalablement effectuée, dont les résultats sont rapportés dans la même publication : Cmax identique pour les 2 doses de colchicine. Le pourcentage de patients bénéficiant d'une diminution de la douleur d'au moins 50% (seuil cliniquement pertinent pour les auteurs) n'est cependant que d'environ 33 et 38% (voir tableau). Les intervalles de confiance à 95% pour les OR versus placebo sont également fort larges. Ces éléments mettent en question la pertinence clinique des résultats observés versus placebo. Les auteurs ne donnent pas, dans leur publication, de résultats d'analyse comparative entre les 2 doses de colchicine pour le critère primaire, comparaison pourtant prévue dans le protocole.

Dans la seule RCT avec colchicine versus placebo précédemment effectuée (en 1987 !) une ampleur d'effet semblable a été observée à 24 heures de traitement. Cette étude incluait 43 patients avec crise de goutte, recevant initialement à l'hôpital 1 mg de colchicine, puis 0,5 mg toutes les 2 heures jusqu'à guérison ou intolérance (dose moyenne prise de 6,7 mg). Après 24 heures, 33% des patients sous colchicine sont améliorés. Après 48 heures, ce pourcentage est de 66%. Dans l'étude de Terkeltaub présentée ici, après 24 heures les patients reprennent les soins habituels prodigués par leur médecin traitant. Nous ne savons pas comment évoluent la douleur et les autres paramètres inflammatoires, ni les effets indésirables, au-delà de ce délai de 24 heures. Selon les auteurs, il n'était pas éthique de traiter les patients avec un placebo durant plus d'un jour. Plutôt que versus placebo, une comparaison versus AINS ou cortisone aurait été préférable, ces comparateurs étant efficaces dans le traitement de la crise de goutte⁴. L'intérêt scientifique de cette étude est donc fort relatif. Elle a été effectuée dans le but d'obtenir un enre-

gistrement de la colchicine aux E.-U.. Lors de cet enregistrement, la FDA a octroyé à la firme URL Pharma l'exclusivité de marché pour la colchicine 0,6 mg en comprimés (Colcris®) durant 3 ans pour le traitement de la crise de goutte. La firme a ensuite multiplié son prix par 50 et intenté des procès pour évincer les autres présentations de colchicine sur le marché⁵. Ces faits n'ont pas été démentis par la FDA⁶.

Il faut aussi souligner que les patients inclus dans cette étude étaient atteints de goutte bien identifiée avec au moins 2 crises dans les 12 mois précédents, fait dont nous devons tenir compte dans l'extrapolation des résultats.

Dans la lignée de cette étude-ci, d'autres pourraient être conçues pour évaluer l'intérêt d'un auto traitement chez des patients goutteux connus lors d'une nouvelle crise.

Effets indésirables

Une dose plus forte de colchicine provoque davantage d'effets indésirables gastro-intestinaux versus placebo qu'une dose plus faible. Ce fait est également corrélé avec l'observation pharmacocinétique : les patients recevant une haute dose sont exposés pendant le double du temps, versus dose faible, à la colchicine ($AUC_{0-\infty}$).

Nous ne pouvons rien tirer de cette étude comme conclusion quant aux effets à plus long terme que 24 heures. Il ne faut également pas oublier les interactions médicamenteuses nombreuses de la colchicine. Elle renforce l'effet des anti-vitamines K (risque accru de saignement). Les inhibiteurs du CYP3A4 ou de la glycoprotéine P (macrolides, antimycotiques et antagonistes calciques par exemple) peuvent provoquer une intoxication à la colchicine avec, entre autres, rhabdomyolyse, neuropathie, dépression médullaire, atteinte rénale et hépatique^{7,8}.

Conclusion de Minerva

Cette RCT contrôlée versus placebo montre qu'une dose faible de colchicine est aussi efficace qu'une haute dose en termes de diminution de la douleur d'au moins 50% dans les 24 heures chez des patients goutteux connus et qui font une crise de goutte. Une dose faible provoque moins d'effets indésirables. Cette étude ne permet pas de conclusions quant à la place de la colchicine dans l'arsenal thérapeutique de la crise de goutte.

Pour la pratique

Le NHC-Standaard⁹, les guides de pratique de l'EULAR² et du CKS¹⁰ proposent tous la colchicine en deuxième choix pour le traitement de la crise de goutte, après un AINS ou la cortisone. La dose initiale proposée varie de 0,5 mg à 1 mg avec des doses ensuite de 0,5 mg 2 à 4 fois par jour en fonction de la survenue de plaintes gastro-intestinales. Ces recommandations sont basées sur une ancienne RCT¹ et sur un consensus d'autre part. La RCT analysée ici ne remet pas ces recommandations en cause tout en montrant l'efficacité semblable de doses plus faibles de colchicine.

Nom de marque

colchicine : Colchicine Opocalcium®

Références : voir site web