## **PaSAuRA**

# Le Bulletin des Centres de PharmacoSurveillance de la région Auvergne-Rhône-Alpes

N°5 - Juin 2021









#### **Sommaire**

Pharmac	oQuiz	•••••	•••••	1
Cas clinic	que e gare aux i	nteraction	s !	2
De nouv	hématique : l elles indication bles ?	ons et d	e nouve	
	risques /allaitante ?			
19 ?	cine est-elle e			6
Réponse	s aux Pharma	coQuiz		7

## ditoria

Chères lectrices, chers lecteurs,

En cette période printanière d'intoxications classiques par confusion du colchique avec l'ail des ours, nous vous proposons un numéro spécial colchicine.

La colchicine, molécule utilisée depuis des millénaires en médecine dans la crise de goutte, a effectivement fait la une des médias fin janvier dernier après l'annonce de résultats cliniques suggérant son efficacité potentielle dans le traitement de la COVID-19. Elle connaît par ailleurs un regain d'intérêt en raison de résultats positifs dans des pathologies non-rhumatologiques comme l'infarctus du myocarde, la fibrillation auriculaire ou la kératose actinique. Ces nouveaux usages au long cours de la colchicine supposent également une réévaluation de son profil d'effets indésirables.

Nous aborderons donc dans ce numéro les mécanismes d'action de la colchicine récemment mis en évidence, ferons un état des lieux de ses nouvelles indications potentielles et une mise à jour de son profil d'effets indésirables. Nous évoquerons également la question de son utilisation pendant la grossesse et/ou l'allaitement, et rappellerons ses principales interactions médicamenteuses.

Nous remercions également Lucie Renoud pour son aide dans la rédaction du dossier thématique.

Bonne lecture!

Marine Auffret, Florelle Bellet, Chouki Chenaf et Charles Khouri

## harmacoQuiz

#### Les questions!

Dans le cadre de ses missions de formation et d'information, le Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (RFCRPV) propose tous les vendredis, via son compte Twitter® @Reseau\_CRPV, un questionnaire à réponse unique, le #PharmacoQuiz, abordant des thématiques variées dans le domaine de la pharmacologie : des effets indésirables au bon usage des médicaments en passant par l'addictovigilance. La réponse détaillée est publiée le lundi suivant. Un outil novateur pour réviser de façon ludique la pharmacologie!



# Parmi ces molécules, laquelle est CONTRE-INDIQUEE avec la colchicine ? Simvastatine Warfarine Spiramycine Clarithromycine Laquelle de ces molécules ne fait pas actuellement l'objet d'essais cliniques dans le contexte de pandémie COVID19 ? colchicine nicotine



La colchicine : gare aux interactions !

□ tocilizumab□ digoxine

Madame X., patiente de 75 ans aux antécédents d'hypertension artérielle et de goutte chronique respectivement traitées par aténolol 100 mg/j et COLCHIMAX® (colchicine, opium, tiémonium) 1 cp/jour, consulte pour une inflammation douloureuse du pied droit. L'examen clinique conduit au diagnostic d'érysipèle et un traitement par PYOSTACINE® (pristinamycine) est introduit. Cinq jours plus tard, la patiente est hospitalisée pour altération de l'état général et diarrhée profuse évoluant depuis plusieurs jours, avec signes de déshydratation extracellulaire. Le bilan biologique révèle une insuffisance rénale aiguë, une bicytopénie avec neutropénie et thrombopénie et une cytolyse hépatique modérée avec TP conservé. La colchicine et la pristinamycine sont immédiatement arrêtées et un traitement symptomatique avec réhydratation intraveineuse est mis en place. L'évolution clinico-biologique est progressivement favorable en une semaine.

La colchicine est un médicament à **marge thérapeutique étroite**. Sa toxicité, dose-dépendante, est liée à ses propriétés antimitotiques.

Les diarrhées et vomissements constituent les premiers signes de surdosage en colchicine. Leur survenue, qui peut être retardée en cas d'association de l'alcaloïde avec un inhibiteur de la motricité digestive (comme la poudre d'opium et le méthylsulfate de tiémonium présents dans COLCHIMAX®), doit conduire à envisager une diminution de la posologie voire un arrêt du traitement. Ces signes digestifs peuvent être à l'origine d'une déshydratation extracellulaire, d'évolution favorable en 4 à 5 jours si la réhydratation est bien conduite.

A plus forte dose, le tableau digestif peut se compliquer :

- d'une pancytopénie associée à un risque infectieux et/ou hémorragique à l'origine d'un taux de mortalité de l'ordre de 10% (lorsque l'évolution est favorable, la guérison est observée en 7 à 10 jours);
- d'une **défaillance multi-viscérale** avec insuffisance rénale, cytolyse hépatique, coagulation intravasculaire disséminée, rhabdomyolyse, polyneuropathie, œdème cérébral, syndrome de

détresse respiratoire aiguë voire insuffisance circulatoire réfractaire par choc cardiogénique, associée à une létalité de l'ordre de 80% (lorsque l'évolution est favorable, la guérison est différée au-delà du  $10^{\text{ème}}$  jour et peut s'accompagner d'une alopécie complète mais réversible et d'une neuropathie périphérique séquellaire)(1).

La colchicine n'est **pas éliminée par hémodialyse** et n'a **pas d'antidote spécifique**. En cas de surdosage, la prise en charge est donc essentiellement **symptomatique**.

En thérapeutique, différentes circonstances peuvent conduire à un surdosage en colchicine : non-respect du schéma posologique (doses supra-thérapeutiques) ou non-respect des **contre-indications**, ces dernières incluant l'**insuffisance rénale sévère**, l'**insuffisance hépatique sévère** et l'**association avec les macrolides** (sauf spiramycine) et la pristinamycine (cf. Tableau ci-dessous).

Malgré de nombreuses communications de l'ANSM, des cas de **surdosages évitables parfois fatals** en lien avec une interaction entre la colchicine et les macrolides (hors spiramycine) ou la pristinamycine continuent d'être signalés.

L'interaction pharmacocinétique en cause semble résulter de l'inhibition par ces antibiotiques : i) de la P-glycoprotéine (P-gp), transporteur d'efflux modulant l'absorption digestive de la colchicine, sa distribution tissulaire et son élimination biliaire et rénale ; ii) du CYP3A4, isoenzyme impliquée dans l'inactivation métabolique de la colchicine (augmentation de la biodisponibilité de la colchicine et diminution de son élimination).

#### Colchicine: interactions médicamenteuses(2,3)

Colchicine: Interactions medicamenteuses(2,3)				
ASSOCIATIONS CONTRE-INDIQUÉES				
Macrolides (sauf spiramycine) Azithromycine, clarithromycine, érythromycine, josamycine, midécamycine, roxithromycine, télithromycine	Augmentation des effets indésirables de la colchicine, aux conséquences potentiellement fatales.			
Pristinamycine	Augmentation des effets indésirables de la colchicine, aux conséquences potentiellement fatales.			
ASSOCIATIONS DÉCONSEILLÉES				
Antifongiques azolés Fluconazole, itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole	Augmentation des effets indésirables de la colchicine, aux conséquences potentiellement fatales.			
Inhibiteurs de protéase boostés par ritonavir atazanavir, darunavir, fosamprenavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir Cobicistat	Augmentation des effets indésirables de la colchicine, aux conséquences potentiellement fatales.			
Ciclosporine	Risque d'addition des effets indésirables neuromusculaires et augmentation de la toxicité de la colchicine avec risque de surdosage par inhibition de son élimination par la ciclosporine, notamment en cas d'insuffisance rénale préexistante			
Vérapamil	Risque de majoration des effets indésirables de la colchicine, par augmentation de ses concentrations plasmatiques par le vérapamil.			
PRÉCAUTION D'EMPLOI				
Anti-vitamines K Acénocoumarol, fluindione, warfarine	Augmentation de l'effet de l'AVK et du risque hémorragique.  → Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'AVK pendant le traitement par la colchicine et 8 jours après son arrêt			
<b>Fibrates</b> <i>Bézafibrate, ciprofibrate, fénofibrate, gemfibrozil</i>	Risque de majoration des effets indésirables musculaires de ces substances, et			
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines) Atorvastatine, fluvastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine	notamment de rhabdomyolyse. → Surveillance clinique et biologique, particulièrement au début de l'association.			
Ponatinib	Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de la colchicine par augmentation de son absorption intestinale par le ponatinib.  → Surveillance clinique et biologique étroite pendant l'association			

#### Références bibliographiques :

1. CAPTV. Colchicine. Intoxications sévères par la colchicine d'après les données issues des Centres antipoison et de toxicovigilance français - janvier 2000 - juin 2011. <a href="http://www.centres-antipoison.net/CCTV/CCTV\_Colchicine\_rapport\_VF\_octobre\_2014.pdf">http://www.centres-antipoison.net/CCTV/CCTV\_Colchicine\_rapport\_VF\_octobre\_2014.pdf</a> | 2. ANSM. Thesaurus des interactions médicamenteuses (20/10/2020). <a href="https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/27/20201027-thesaurus-referentiel-national-des-interactions-medicamenteuses-20102020.pdf">https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/27/20201027-thesaurus-referentiel-national-des-interactions-medicamenteuses-20102020.pdf</a>. | 3. RFCRPV. Ce qu'il faut savoir sur la colchicine (29/01/2021). <a href="https://www.rfcrpv.fr/ce-quil-faut-savoir-sur-la-colchicine/">https://www.rfcrpv.fr/ce-quil-faut-savoir-sur-la-colchicine/</a>.

## ossier thématique

La colchicine est un alcaloïde extrait du colchique (Colchicum autumnale). L'utilisation thérapeutique de cette plante chez des patients dont l'affection s'apparentait à une crise de goutte est mentionnée dès l'antiquité dans le papyrus d'Ebers au XVIème siècle avant J-C (1). Dès le Vème siècle, le colchique devient un traitement spécifique de l'accès de goutte dans la médecine byzantine. Au début de la Renaissance, son utilisation est abandonnée en raison de sa toxicité digestive. Il est réhabilité au XVIII<sup>e</sup> siècle par des médecins atteints eux-mêmes de goutte. En 1884, Laborde et Houdé parviennent à isoler et cristalliser la colchicine. Enfin, au XXe siècle, la physiopathologie de la goutte, caractérisée par la précipitation de microcristaux d'urates dans les articulations, est mise en évidence et l'utilisation de la colchicine est consacrée.

La colchicine a été commercialisée pour la première fois en France en février 1995. Elle est à ce jour indiquée dans le traitement et la prophylaxie de l'accès aigu de goutte, le traitement d'autres accès aigus microcristallins (chondrocalcinose et rhumatisme à hydroxyapatite), mais aussi dans la maladie périodique et la maladie de Behçet (2). L'indication la plus récente est la péricardite aiguë idiopathique pour laquelle une AMM a

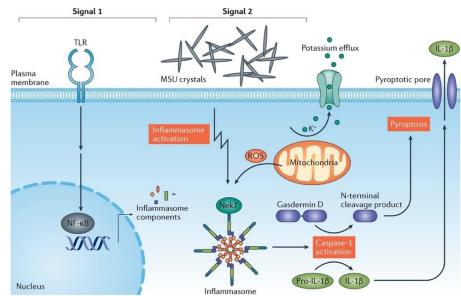
La colchicine est un alcaloïde de la famille des poisons du fuseau. Malgré son utilisation en médecine depuis des millénaires les mécanismes d'action de la colchicine sont toujours à l'étude (3). L'action antigoutteuse, qui a été la plus étudiée jusqu'à présent, est médiée par une diminution de la production d'acide lactique par les

été obtenue le 18 avril 2018 (3).

leucocytes. Cette sécrétion est en effet responsable de la précipitation des cristaux d'urate par diminution du pH local. De plus, la colchicine inhibe la phagocytose des cristaux d'urate par les leucocytes par liaison aux dimères de tubuline, empêchant ainsi la formation des microtubules (action antimitotique) indispensable à la phagocytose, à la dégranulation et au déplacement des leucocytes.

Au-delà de ces effets, la colchicine possède une action anti-inflammatoire. Elle entraîne effectivement une diminution de la production de certains médiateurs de l'inflammation leucotriènes, interleukine 1, ainsi que certaines molécules responsables du chimiotactisme des cellules immunitaires. Elle provoque de plus un blocage de l'activation de la caspase-1 par l'inflammasome NLRP3 (blocage de la maturation de la pro-interleukine 1β en IL-1β), cette dernière étant impliquée dans la production d'autres cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-8 et le Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ). (**Figure 1**)

#### De nouvelles indications...



**Figure 1.** Activation de inflammasome NLRP3 par les cristaux d'urate de sodium (extraite de So, A. K. Inflammation in gout: mechanisms and therapeutic target. Nat. Rev. Rheumatol 2017)

Les utilisations potentielles de la colchicine se sont considérablement élargies au cours des dernières années en raison notamment de ses propriétés anti-inflammatoires. De nouvelles études ont démontré une certaine efficacité de la colchicine dans des pathologies variées en oncologie, immunologie, cardiologie et dermatologie.

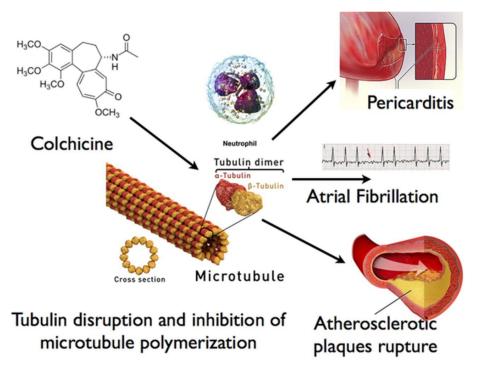
#### Pathologies cardio-vasculaires

Le bénéfice de la colchicine est maintenant bien établi dans les péricardites aiguës et récidivantes (COlchicine (5). L'essai COPE PEricarditis), incluant des patients présentant un premier épisode de péricardite aiguë, a montré que la colchicine réduisait significativement la persistance des symptômes à 72 h ainsi que le taux de récidive(6). Ces résultats ont été confirmés dans l'essai ICAP (Investigation on Colchicine for Acute Pericarditis), où la colchicine a également de manière significative d'hospitalisation pour péricardite récidivante ou récurrente (7). Une posologie adaptée au poids comprise entre 0.5 et 1 mg/jour pendant 3 mois est maintenant recommandée chez les patients atteints de péricardite aiguë, en plus de l'aspirine ou d'un autre AINS (4).

En 2019, les résultats de l'étude COLCOT sont publiés, démontrant une efficacité de la colchicine dans la prévention secondaire de l'infarctus du myocarde en sus du traitement de référence (8). Cet essai clinique randomisé, en double aveugle. étudiait la différence de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs entre un groupe recevant 0.5mg par jour de colchicine et un groupe recevant un placebo. Au total, le critère principal est survenu chez 5,5 % des 2366 patients du groupe colchicine, et chez 7,1 % des 2379 patients du groupe placebo (hazard ratio 0,77, IC95% 0,61-0,96, P=0,02). Des résultats similaires ont ensuite été observés dans l'étude

LoDoCo2 chez des patients atteints de pathologies coronaires chroniques avec ou sans antécédent d'infarctus du myocarde (9). Dans ces essais, la posologie de colchicine était de 0.5mg/jour pendant plus de 2 ans. Plusieurs essais sont encore en cours chez les patients à haut risque d'infarctus du myocarde, après chirurgie non-cardiaque, ou chez les patients diabétiques atteints de pathologie coronaire. (10)

Enfin, plusieurs études suggèrent une efficacité de la colchicine en **prévention de la fibrillation auriculaire post-opératoire ou post-péricardite** (11). En effet, les microtubules contrôlent la localisation et l'interaction des récepteurs adrénergiques dans la membrane cellulaire, en régulant la phosphorylation du calcium. De cette façon, la colchicine influence la réponse auriculaire à la stimulation autonome en réduisant l'activité sympathique, diminuant la possibilité de tachyarythmie induite par une surcharge calcique (**Figure 2**).



**Figure 2.** Mécanisme d'action de la colchicine en cardiologie (extrait de Otto C, Heart 2016;102:567-568)

#### Pathologies dermatologiques

Une revue, publiée dans le British Journal of Dermatology en 2017 répertorie 20 indications potentielles dermatologiques de la colchicine avec des niveaux de preuves variés allant de séries de cas à des essais contrôlés prospectifs (12). Les pathologies pour lesquelles la colchicine a montré une efficacité dans des études contrôlées prospectives par rapport à un groupe placebo sont maladie de Behcet, la vascularite leucocytoclasique, les stomatites aphteuses récurrentes et la kératose actinique. De plus, des études rétrospectives suggèrent un potentiel effet de la colchicine dans l'urticaire chronique, le syndrome de Sweet et dans l'épidermolyse bulleuse acquise. Plusieurs études de phase 2 ou 3 sont en cours dans ces différentes pathologies.

#### *Autres pathologies*

Des données préliminaires sur 84 patients suggèrent une potentielle efficacité de la colchicine dans la prévention de récidive de sténose urothéliale après une urétrotomie interne (13). La découverte de propriétés anti-fibrotiques a également sous tendu le test de la colchicine dans différentes pathologies hépatiques, cirrhoses alcooliques ou non avec des résultats inconsistants dans les essais cliniques ou dans la fibrose pulmonaire (14). La colchicine semble enfin être un des candidats prometteurs pour accroitre l'efficacité des chimiothérapies dans les tumeurs hétérogènes (15). Au total, on recense à l'heure actuelle 66 essais cliniques en cours avec la colchicine dans l'ensemble de ces pathologies.

### Colchicine au long cours, un nouveau profil d'effets indésirables ?

Il est important de garder à l'esprit que la colchicine est un **médicament à marge thérapeutique étroite** (médicament dont la dose efficace et la dose toxique sont très proches), qui est métabolisé par un cytochrome (3A4), cible de nombreux inhibiteurs et inducteurs enzymatiques, modifiant les concentrations plasmatiques de la colchicine. Les effets indésirables de la colchicine

sont bien connus: troubles digestifs (nausées, diarrhées), vomissements, troubles hématologiques (anémie, neutropénie, agranulocytose, voire pancytopénie), atteintes hépatiques, neuromyopathie (notamment en cas rénale) d'insuffisance et d'exceptionnelles urticaires ou éruptions morbilliformes (réversibles à l'arrêt) (3). Il est cependant possible que la modification de l'usage de la colchicine vers une utilisation au long cours modifie son profil d'effets indésirables. Bien que non significative, une augmentation inattendue de la mortalité noncardiovasculaire de près de 50% a par exemple été observée dans l'essai LoDoCo2 (hazard ratio, 1.51; 95% CI, 0.99 to 2.31) (9). Dans ce même essai, les patients qui présentaient des effets indésirables ont été exclus lors d'une phase de run in en ouvert de 30 jours avant d'entrer dans l'essai clinique, mais des myalgies sont apparues chez 21 % des patients du groupe colchicine (9). Dans l'essai COPS, des troubles digestifs ont été observés chez près d'un quart (23 %) des patients traités et pas moins de 7 % de tous les patients ont dû interrompre l'utilisation de la colchicine dans les 30 jours suivant le début du traitement en raison de ce problème (16).

Ces données de sécurité indiquent que les effets indésirables pourraient constituer un obstacle important à l'utilisation généralisée et plus étendue de ce médicament dans la pratique clinique. De plus, il a été signalé que l'association de la colchicine à un traitement par statine pourrait augmenter le risque de myalgie et, très rarement, de rhabdomyolyse aiguë, en particulier chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Outre les effets indésirables, un autre élément qui pourrait entraver une utilisation généralisée de la dans le colchicine cadre d'une maladie cardiovasculaire sont les nombreuses interactions médicamenteuses.

Bien que les preuves disponibles soient globalement orientées vers un effet positif de la colchicine sur les pathologies cardiaques, ischémiques notamment, le compromis entre cet effet bénéfique et le risque d'effets indésirables (voire une augmentation du nombre cumulé de décès non cardio-vasculaires) nécessite et nécessitera une exploration plus approfondie et un suivi attentif après l'autorisation de l'usage chronique colchicine dans ces pathologies.

0,8%

#### LES CHIFFRES CLÉS DE PaSAuRA

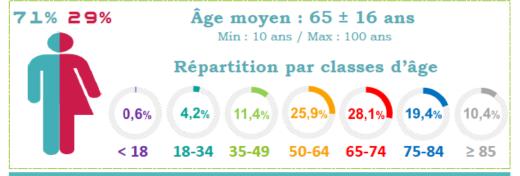
#### PRÉVALENCE en 2018 des délivrances remboursées de <u>colchicine</u> <u>en région Auvergne-Rhône-Alpes\*</u>

Des Auvergnats Rhônalpins avec au moins <u>1 délivrance</u>

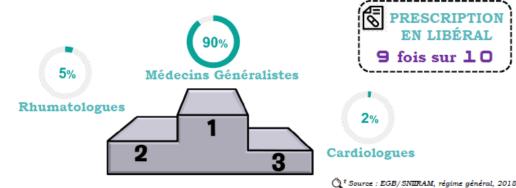
Soit environ 50 000 Auvergnats Rhônalpins



#### CARACTÉRISTIQUES 2018 des patients avec au moins 1 délivrance remboursée de <u>colchicine</u> en région Auvergne-Rhône-Alpes\*



#### SPÉCIALITÉS 2018 des prescripteurs en libéral en région Auvergne-Rhône-Alpes



#### Références bibliographiques :

1. Schlienger J-L. L'histoire des tourments de la podagre (goutte). Médecine Mal Métaboliques. avr 2014;8(2):230-4. [2. Autorisation de mise sur le marché [Internet]. Disponible sur: 3. RCP http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php#result Colchicine [Internet]. Disponible http://agenceprd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=68066715&typedoc=R&ref=R0349297.htm | 4. Le safran, un crocus qui vaut de l'or - Département de Biologie [Internet]. [5. Chiabrando JG, et al. Management of Acute and Recurrent Pericarditis. J Am Coll Cardiol. janv 2020;75(1):76-92. [6. Imazio M, et al. Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis: results of the COlchicine for acute PEricarditis (COPE) trial. Circulation. 27 sept 2005;112(13):2012-6. [7. Imazio M, et al. A Randomized Trial of Colchicine for Acute Pericarditis. N Engl J Med. 17 oct 2013;369(16):1522-8. [8. Tardif J-C, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. N Engl J Med. 26 déc 2019;381(26):2497-505. [9. Nidorf SM, et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. N Engl J Med. 5 nov 2020;383(19):1838-47. [10. D'Amario D, et al. Colchicine in ischemic heart disease: the good, the bad and the ugly. Clin Res Cardiol [Internet]. 13 mars 2021 [cité 5 mai 2021]; Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/s00392-021-01828-9 [11. Deftereos SG, et al. The Role of Colchicine in Treating Postoperative and Post-catheter Ablation Atrial Fibrillation. Clin Ther. janv 2019;41(1):21-9. [12. Dasgeb B, et al. Colchicine: an ancient drug with novel applications. Br J Dermatol. févr 2018;178(2):350-6. | 13. Sinanoglu O, et al. Long-term Effect of Colchicine Treatment in Preventing Urethral Stricture Recurrence After Internal Urethrotomy. :5. [14. Leung YY, et al. Colchicine-Update on mechanisms of action and therapeutic uses. Semin Arthritis Rheum. déc 2015;45(3):341-50. | 15. Duan Y, et al. Targeting Tubulin-colchicine Site for Cancer Therapy: Inhibitors, Antibody- Drug Conjugates and Degradation Agents. Curr Top Med Chem. 2019;19(15):1289-304. | 16. Tong David C., et al. Colchicine in Patients With Acute Coronary Syndrome. Circulation. 17 nov 2020;142(20):1890-900.

#### olchicine: quels risques chez la femme enceinte/allaitante?

La colchicine est embryotoxique et tératogène chez l'animal. Compte tenu de son mécanisme d'action, la survenue d'anomalies chromosomiques chez les enfants de parents traités au moment de la conception a été évoquée, mais n'a pas été confirmée à ce jour. Les données cliniques publiées sont relativement limitées. Une récente méta-analyse (4 études incluses, environ 500 grossesses exposées à la colchicine à tout stade de la grossesse) ne met pas en évidence de risque augmenté de malformations majeures ou de fausses couches spontanées (1). Les recommandations européennes en rhumatologie (EULAR) sont en faveur de la poursuite du traitement par colchicine au cours de la grossesse (2). Il semble prudent de privilégier, au moins à partir du 3ème trimestre de grossesse, l'utilisation de colchicine seule, non associée à du tiémonium et de la poudre d'opium, pour limiter les effets néonataux anticholinergiques ou morphiniques.

Concernant l'allaitement, le passage dans le lait de la colchicine est modéré, jusqu'à 10% de la dose maternelle ajustée au poids pour une dose maternelle de 1,5 mg/j (3). Le suivi de plus de 150 enfants allaités n'a pas retrouvé d'effet indésirable. Les taux lactés de colchicine les plus élevés sont observés entre 2 et 4 heures après la prise, nous conduisant à proposer une prise par la maman juste avant la tétée du soir. Si l'enfant allaité présente des diarrhées, elles peuvent témoigner d'un effet indésirable de la colchicine, et dans ce cas, l'allaitement devra être arrêté puis réévalué. Compte tenu du passage dans le lait de la colchicine, le risque d'interactions médicamenteuses est à considérer aussi chez l'enfant et conduit à déconseiller la prescription de macrolides chez ces enfants allaités. Enfin, comme pour la grossesse, l'utilisation de la colchicine seule non associée à du tiémonium et de la poudre d'opium devra être privilégiée. Les recommandations de l'EULAR sont en faveur de la poursuite de la colchicine en cas d'allaitement maternel, avec les précautions que nous avons citées (2).

En conclusion, à ce jour, la prescription de colchicine au cours de la grossesse et de l'allaitement est possible, en prenant en compte les précautions suivantes :

- colchicine seule (non associée au tiémonium et à la poudre d'opium)
- pour l'allaitement, privilégier la prise juste avant la tétée du soir
- surveillance des troubles digestifs chez l'enfant allaité
- pas de prescription de macrolides chez l'enfant allaité

#### Références bibliographiques :

1.Indraratna PL, Virk S, Gurram D, Day RO. Use of colchicine in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Rheumatology (Oxford). 2018 Feb 1;57(2):382-387. | 2. Colchicine. LACTEMED. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501213/ (consulté le 4 juin 2021) | 3. Götestam Skorpen C et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. Ann Rheum Dis. 2016 May;75(5):795-810.

#### écodeur

#### La colchicine est efficace pour traiter la COVID-19?

L'efficacité de la colchicine dans le traitement de l'infection à COVID 19 est actuellement à l'étude, notamment en raison de ses propriétés anti-inflammatoires, qui pourraient diminuer la sévérité de l'infection. A ce jour, on recense 32 études dans le monde évaluant l'efficacité de cette molécule chez des patients infectés par le Sars-CoV-2, mais peu de résultats ont encore été publiés (voir l'analyse sur metaevidence.org). L'essai RECOVERY a arrêté précocement ses recrutements dans le groupe de traitement par colchicine, selon un communiqué de presse du 5 mars dernier. Cette décision a été prise suite à une analyse préliminaire basée sur 11 162 patients randomisés, parmi lesquels 2 178 décès ont été

observés. Le critère de jugement principal de cette étude était la **mortalité à 28 jours**. 20% de décès ont été observés dans le bras colchicine contre 19% dans le bras de soins standards seuls, ce qui mène aux résultats statistiques suivants : RR = 1,02 (IC95= [0,94-1,11], p = 0,63), soit une absence de différence statistiquement significative entre les deux groupes. Le suivi des patients déjà inclus continue pour permettre la publication des résultats finaux. **Cet arrêt précoce affirme la non-efficacité de la colchicine chez des patients hospitalisés atteints d'une Covid-19 sévère** (1).

Une récente étude, randomisée, contrôlée et multicentrique a comparé l'administration de colchicine par rapport au placebo en prévention de l'hospitalisation chez des patients ayant une infection prouvée ou suspectée à la COVID 19 présentant des facteurs de risques (2). Au total 4488 patients ont été analysés. Concernant le critère de jugement principal (hospitalisation pour infection à la COVID-19 ou survenue de décès à J30) il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes : OR= 0,79 (IC95% [0,61–1,03]).

En l'état actuel des connaissances, nous pouvons conclure à une non-efficacité de la colchicine sur les formes sévères (patients hospitalisés) de la Covid-19. Concernant la prévention ou le traitement de forme légère à modérée (patients en ambulatoire) de la COVID-19, l'efficacité de la colchicine n'a elle non plus pas été démontrée. Son utilisation ne peut donc pas être recommandée au vu des données actuelles pour le traitement de la COVID-19. Toutes les informations mises à jour sont à retrouver sur Pharmacovid ! (https://sfpt-fr.org/covid19-foire-aux-questions/1431-176-la-colchicine-est-elle-efficace-pour-pr%C3% A9venir-ou-traiter-la-covid-19).

#### Références bibliographiques :

1. Horby P, et al. Colchicine in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. MedRxiv. Mai 2021. https://doi.org/10.1101/2021.05.18.21257267. | 2. Tardif JC, et al. Efficacy of colchicine in non-hospitalized patients with COVID-19. Lancet Respir Med 2021. Janvier 2021. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00222-



#### lertes des Autorités de Santé

En cliquant sur le nom du médicament, vous serez automatiquement dirigé vers la page du site ANSM

#### Les vaccins anti-Covid-19...

04/06/2021 - VAXZEVRIA / COVID-19 Vaccine
AstraZeneca : Risque de thromboses en
association avec une thrombocytopénie - Mise
à jour de l'information

VAXZEVRIA / COVID-19 Vaccine
AstraZenecaDivers

05/05/2021 - <u>Prégabaline (Lyrica et ses génériques)</u>: nouvelles conditions de prescription et de délivrance (prescription sur ordonnance sécurisée obligatoire et durée maximale de prescription réduite à 6 mois).

16/04/2021 - <u>Laroxyl 40 mg/mL</u>, <u>solution buvable</u>: changement du dispositif d'administration pour diminuer le risque d'erreur médicamenteuse

14/04/2021 – Estracyt (estramustine): l'ANSM restreint l'indication thérapeutique et modifie les conditions de prescription et de délivrance

29/03/2021 - Xeljanz (tofacitinib): augmentation du risque d'évènements cardiovasculaires et de tumeurs malignes en comparaison aux anti-TNF alpha

15/02/2021 - <u>Baclofène</u>: fin de la RTU dans l'alcoolo-dépendance



#### Les réponses!

1. Parmi ces molécules, laquelle est CONTRE-INDIQUEE avec la colchicine ?

La réponse exacte était la clarithromycine. La colchicine est CONTRE-INDIQUEE avec TOUS les macrolides (sauf la spiramycine) et avec la pristinamycine.

2. Laquelle de ces molécules ne fait pas actuellement l'objet d'essais cliniques dans le contexte de pandémie COVID19 ?

La réponse exacte était la digoxine.

## Pour une information éclairée sur le médicament, pensez à nous déclarer vos effets indésirables !!

#### Pour contacter votre CRPV

**Clermont-Ferrand:** 

Tél.: 04.73.75.48.31 Fax: 04.73.75.48.32

Mail: pharmacovigilance@chu-clermontferrand.fr

**Grenoble:** 

Tél.: 04.76.76.51.45 Fax: 04.76.76.56.55

Mail: <a href="mailto:pharmacovigilance@chu-grenoble.fr">pharmacovigilance@chu-grenoble.fr</a>

Lyon:

Tél.: 04.72.11.69.97 Fax: 04.72.11.69.85

Mail: centre.pharmacovigilance@chu-lyon.fr

Saint-Etienne:

Tél.: 04.77.12.77.37 Fax: 04.77.12.77.74

Mail: pharmacovigilance@chu-st-etienne.fr

#### Pour contacter votre CEIP-A

**Clermont-Ferrand:** 

Tél.: 04.73.75.48.31 Fax: 04.73.75.48.32

Mail: <u>flibert@chu-clermontferrand.fr</u> Site Internet: <u>www.addictauvergne.fr</u>

Grenoble:

Tél.: 04.76.76.51.46 Fax: 04.76.76.56.55

Mail: addictovigilance@chu-grenoble.fr

Lyon:

Tél.: 04.72.11.69.97 Fax: 04.72.11.69.85

Mail: <a href="mailto:ceip.addictovigilance@chu-lyon.fr">ceip.addictovigilance@chu-lyon.fr</a>

Le comité de rédaction de ce bulletin appartient au Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance et à l'Association des CEIP-Addictovigilance

Suivez-nous sur Twitter @reseau crpv

https://www.rfcrpv.fr
http://www.addictovigilance.fr/