



HAL
open science

Interactions médicamenteuses avec la colchicine, les contre-indications sont-elles bien respectées? Étude descriptive des prescriptions en Bretagne à partir des données de l'Assurance maladie

Marion Girard de Courtilles, Frédéric Balusson, Claudine Queric, Stéphanie Bouric, Dominique Carlhant-Kowalski, Lucie-Marie Scailteux, Elisabeth Polard

► **To cite this version:**

Marion Girard de Courtilles, Frédéric Balusson, Claudine Queric, Stéphanie Bouric, Dominique Carlhant-Kowalski, et al.. Interactions médicamenteuses avec la colchicine, les contre-indications sont-elles bien respectées? Étude descriptive des prescriptions en Bretagne à partir des données de l'Assurance maladie. *Thérapie*, 2020, 75 (6), pp.675-679. 10.1016/j.therap.2020.06.003 . hal-02931633

HAL Id: hal-02931633

<https://hal.science/hal-02931633>

Submitted on 10 Sep 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THERAPIES

HEADING : Pharmacoépidémiologie

Interactions médicamenteuses avec la colchicine, les contre-indications sont-elles bien respectées ? Étude descriptive des prescriptions en Bretagne à partir des données de l'Assurance Maladie.

Drug interactions with colchicine, are the contraindications well respected? A descriptive study of prescriptions in Brittany based on data from the French National Health Data System

Interactions médicamenteuses avec la colchicine

Marion Girard de Courtilles^a, Frédéric Balusson^b, Claudine Queric^c, Stéphanie Bouric^c, Dominique Carlhant-Kowalski^d, Lucie-Marie Scailteux^{a,b,*}, Elisabeth Polard^{a,b}

^a Centre régional de Pharmacovigilance, pharmacoépidémiologie et information sur le médicament, CHU Rennes, 35000 Rennes, France

^b Univ Rennes, EA 7449 REPERES, 35000 Rennes, France

^c Coordination régionale gestion du risque (GDR) Bretagne, CPAM Ille-et-Vilaine, 35000 Rennes, France

^d Centre régional de pharmacovigilance, pharmacoépidémiologie et information sur le médicament, CHU Brest, 29609 Brest, France

Texte reçu le 25 février 2020 ; accepté le 14 avril 2020

***Auteur correspondant.** Centre régional de pharmacovigilance, pharmacoépidémiologie et information sur le médicament, CHU Rennes, rue Henri Le Guilloux, 35000 Rennes, France.

Adresse e-mail : luciemarie.scailteux@chu-rennes.fr (L.-M. Scailteux)

Summary

Although the French Health Authority “ANSM” widely informed healthcare professionals about the risk factors for colchicine overdose, its impact and suitable dosages, cases of potentially fatal preventable overdose continue to be reported in France. Using the French National Health Insurance of the Brittany area, we quantified the proportion of prescriptions presenting an absolute drug contraindication (CI) to colchicine (according to the ANSM Drug Interactions ‘Thesaurus’) and its impact in terms of hospitalisation. Between 2013 and 2016, nearly 77,000 patients (mean age, 66 ± 15 years) were reimbursed for at least one colchicine-based drug (Colchimax[®], Colchicine Opocalcium[®]), representing nearly 205,000 prescriptions. General practitioners were the main prescribers (93%). Among the prescriptions, 0.5% had absolute IC with colchicine:

in 51% of cases with pristinamycin, followed by azithromycin (15.6%), clarithromycin (15.2%) and roxithromycin (11.9%). In the 15 days following the simultaneous prescription of colchicine and a contraindicated drug, 53 hospital stays were recorded. However, using only the primary diagnosis of hospitalization was not sufficiently relevant to conclude that there was no potential overdose of colchicine. Over the study period, the Thésaurus contained inconsistencies that confused clinicians: mention of absolute IC with colchicine in the “macrolide” and “pristinamycin” sections but not in the sections of ‘potent CYP inhibitors’ or macrolide class molecules. Overall, very few prescriptions included absolute IC with colchicine. Regular training and information of healthcare professionals remains essential to limit the risk of colchicine overdose and to remind them of the potentially fatal consequences.

Keywords : Colchicine; Drug interaction; CYP3A4

Résumé

Bien que l’Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ait largement communiqué autour des facteurs de risque de surdosage en colchicine, des posologies recommandées et des conséquences, des cas de surdosages évitables potentiellement fatals continuent d’être rapportés en France. Utilisant le système national d’information inter-régimes de l’Assurance maladie sur la région Bretagne, nous avons quantifié la proportion de prescriptions présentant une contre-indication (CI) médicamenteuse absolue avec la colchicine (selon le Thésaurus des interactions médicamenteuses de l’ANSM) et son impact en termes d’hospitalisation. Entre 2013 et 2016, près de 77 000 patients (âge moyen, 66 ± 15 ans) ont eu au moins un remboursement d’une spécialité de colchicine (Colchimax[®], Colchicine Opocalcium[®]), représentant près de 205 000 ordonnances. Les médecins généralistes étaient les principaux prescripteurs (93 %). Parmi les ordonnances, 0,5 % présentaient une CI absolue avec la colchicine : dans 51 % des cas avec la pristinamycine, suivi par l’azithromycine (15,6 %), la clarithromycine (15,2 %) et la roxithromycine (11,9 %). Dans les 15 jours suivant la prescription simultanée de colchicine et d’un médicament contre-indiqué, 53 séjours hospitaliers ont été recensés. Cependant, le seul diagnostic principal d’hospitalisation était insuffisant pour pouvoir conclure à l’absence d’un éventuel surdosage en colchicine. Sur la période d’étude, le Thésaurus comportait des incohérences sources de confusion pour les cliniciens : mention de la CI absolue avec la colchicine dans la section des macrolides et de la pristinamycine mais pas dans les sections des inhibiteurs puissants du CYP ni des molécules de la classes des macrolides. Au total, très peu de prescriptions comportaient une CI absolue avec la colchicine. Une formation et information régulière des professionnels de santé reste primordiale pour limiter le risque de survenue de surdosage à la colchicine et rappeler les conséquences potentiellement fatales.

MOTS CLÉS

Colchicine ; Interactions médicamenteuses ; CYP3A4.=

Abréviations

ANSM : Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé

ATC : classification anatomique, thérapeutique et chimique

CI : contre indication

CIM-10 : classification internationale des maladies 10^e édition

IAM : interactions médicamenteuses

IR : insuffisance rénale

P-gp : glycoprotéine P

PMSI : programme de médicalisation des systèmes d'information

SNIIRAM : système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie

Introduction

La colchicine est un médicament d'usage banalisé possédant diverses indications dont la prophylaxie et le traitement des accès aigus d'arthropathies microcristallines ainsi que les péricardites aiguës idiopathiques. Présentant une marge thérapeutique étroite, les premiers symptômes de surdosage sont les douleurs abdominales, les diarrhées profuses, les nausées et les vomissements. En cas de surdosage massif, l'évolution fatale est rapidement attendue dans un contexte de défaillance multiviscérale avec notamment une pancytopenie, une insuffisance rénale (IR) et hépatique [1]. Non dialysable, ce poison du fuseau mitotique est métabolisé par le foie via le CYP 3A4 et substrat de la glycoprotéine P (P-gp) ; son élimination est rénale. Les principaux facteurs de risque de surdosage en colchicine concernent les antécédents d'IR ou hépatique et les interactions médicamenteuses (IAM) avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp [2]. Selon le Thesaurus des IAM de l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM) [3], l'association avec les macrolides (hors spiramycine) ou la pristinamycine est contre-indiquée et peut conduire à une situation de surdosage toxique en colchicine potentiellement mortelle. Bien que l'ANSM ait largement communiqué autour des facteurs de risque de surdosage, des posologies recommandées et des conséquences [4–6], des cas de surdosages évitables potentiellement fatals continuent d'être rapportés dans la base nationale de pharmacovigilance et publiés [7,8]. Devant le regain d'intérêt que connaît la colchicine faible dose (0,5 mg/j) en prévention secondaire de certaines maladies cardiovasculaires ou dans le post-infarctus du myocarde [9,10], l'objectif de cette étude était de quantifier la proportion de prescriptions présentant une contre-indication (CI) médicamenteuse absolue avec la colchicine en Bretagne et son impact en termes d'hospitalisation. Les associations type « déconseillées » et « précautions d'emploi » n'ont pas été intégrées dans l'étude considérant qu'elles n'étaient pas formellement proscrites.

Méthode

Données source

Nous avons utilisé le système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie (SNIIRAM), comprenant les données individuelles pseudo-anonymes exhaustives de près de 99% de la population française. Le SNIIRAM [11] contient : 1/ les données de remboursements des dépenses de santé (DCIR) relatives à la réalisation d'actes médicaux (biologie, radiologie...), aux consultations chez des professionnels de santé, aux prescriptions de médicaments remboursés et au statut vital ; 2/ via le programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI), les données relatives aux séjours hospitaliers avec entre-autre les dates de séjours et les codes diagnostics.

Sélection de la population

Nous avons inclus tous les patients âgés de plus de 18 ans résidant en Bretagne, quelle que soit leur caisse d'affiliation à l'Assurance maladie, ayant au moins un remboursement d'une spécialité contenant de la colchicine (Colchicine Opocalcium[®] et Colchimax[®], classification anatomique, thérapeutique et chimique [ATC], M04AC01) entre le 01/01/2013 et le 31/12/2016.

Critère de jugement principal

Nous avons identifié les prescriptions médicamenteuses remboursées délivrées en officine associant la colchicine à un médicament contre-indiqué avec celle-ci (même ordonnance et dates de dispensation identiques = co-prescription), en accord avec le Thesaurus des IAM de l'ANSM (aucune modification du Thesaurus n'a été recensée sur la période d'étude concernant les IAM de la section « colchicine »). Les médicaments ont été identifiés selon la classification ATC. La spécialité du prescripteur a également été identifiée.

Critère de jugement secondaire

Les hospitalisations toutes causes survenant dans les 15 jours suivant la co-prescription de médicaments contre-indiqués avec la colchicine ont été identifiées. Les motifs d'hospitalisation retenus en diagnostic principal ont été recueillis via la classification internationale des maladies, 10^e édition (CIM-10).

Analyse statistique

Seule une analyse descriptive a été réalisée. La proportion des prescriptions contenant une CI avec la colchicine a été estimée. Parmi ces prescriptions, le taux d'hospitalisation survenant dans les 15 jours suivant la délivrance a été évalué et les motifs d'hospitalisation identifiés.

Les caractéristiques de la population (sexe, âge moyen \pm écart-type) ont été décrites.

Résultats

Entre le 01/01/2013 et le 31/12/2016, 76 873 patients ont eu au moins un remboursement de colchicine, représentant 204 841 ordonnances. L'âge moyen des patients était de 66 ± 15 ans. Il s'agissait majoritairement d'hommes (71 %). La prescription émanait essentiellement des médecins généralistes (93 %) puis des

rhumatologiques (3 %). Le nombre de patients exposés par année et par spécialité apparaissait stable dans le temps et essentiellement représenté par des remboursements de la spécialité Colchimax®.

Parmi les 204 841 ordonnances, 1 021 (0,5 %) présentaient au moins une CI médicamenteuse. La majorité (51 %) de celles-ci concernait une IAM avec la pristinamycine, le reste étant représenté par les macrolides (Tableau 1). Aucun médicament appartenant à autre classe pharmacologique n'a été identifié parmi les prescriptions avec CI.

Dans les 15 jours suivant la dispensation d'une ordonnance associant la colchicine à un médicament contre-indiqué, 53 séjours hospitaliers ont été recensés. Un cas de choc septique a été identifié, ainsi qu'un cas de malaise et un cas de syncope avec collapsus. L'ensemble des autres diagnostics ne semblaient pas pouvoir être reliés à un surdosage en colchicine (cataracte, tumeur maligne...).

Discussion

Sur une période de 4 ans incluant tous les patients bretons avec un remboursement de colchicine, seules 0,5 % des prescriptions comportaient une CI, représentée à part égale par la pristinamycine et les macrolides.

Du point de vue pharmacologique, une interaction pharmacocinétique impliquant le CYP 3A4 et la P-gP peut conduire à un surdosage massif de colchicine [12,13], pouvant être d'évolution fatale [14]. En effet, la déméthylation de la colchicine, médiée par le CYP3A4, peut faire l'objet d'une interaction par inhibition de son métabolisme par des médicaments biotransformés par cette même isoforme. La P-gp, un transporteur membranaire d'efflux, est présent notamment au niveau des entérocytes, des cellules tubulaires rénales et des hépatocytes. Les inhibiteurs de la P-gp sont susceptibles d'augmenter la biodisponibilité de la colchicine et de réduire sa clairance essentiellement biliaire mais également rénale.

Le Thesaurus des IAM de l'ANSM fait apparaître quelques incohérences sources de confusion pour les cliniciens : entre 2013 et 2017, le Thesaurus indiquait clairement la CI avec la colchicine dans la section des « macrolides » et de la « pristinamycine ». En revanche, elle n'était mentionnée ni dans la section des « inhibiteurs puissants du CYP 3A4 (dont macrolides) » ni dans les sections respectives des molécules de la classes des macrolides, hors spiramycine (azithromycine, clarithromycine, érythromycine, josamycine, midécamycine, roxithromycine, télithromycine). En 2018, le Thesaurus a intégré cette CI dans la section des « inhibiteurs puissants du CYP 3A4 » mais pas dans les sections respectives des molécules de type macrolide. À noter par ailleurs que les associations de la colchicine à d'autres inhibiteurs puissants du CYP 3A4 +/- P-gP (ciclosporine, fluconazole, vérapamil...) sont considérées comme « déconseillées », bien qu'un risque de surdosage en colchicine ou de majoration de ses effets indésirables soit mentionné. Ces associations n'ont pas été recherchées dans la présente étude.

En représentant plus de la moitié des prescriptions contre-indiquées, la pristinamycine se distingue par sa CI plus récente [15] par rapport aux autres médicaments et semble moins intégrée dans les pratiques. Il s'agit d'un antibiotique de la famille des synergistines (streptogramines), classe apparentée aux macrolides.

Elle possède un spectre d'activité et un mécanisme d'action proche des macrolides mais son métabolisme n'est pas clairement établi. Une interaction pharmacocinétique avec la colchicine via l'inhibition des CYP 3A4 +/- de la P-gP est évoquée. Cette hypothèse est celle retenue par des auteurs ayant rapporté un cas de décès après co-prescription de colchicine et pristinamycine, objectivé 3 jours après l'instauration de la pristinamycine [16].

L'analyse des diagnostics d'hospitalisation dans les 15 jours suivant la dispensation d'une ordonnance associant la colchicine à un médicament contre-indiqué est plutôt rassurante : elle ne fait en effet pas apparaître de prise en charge qui pourrait être reliée à un éventuel surdosage en colchicine, sans pour autant que l'on ne puisse totalement l'exclure. L'une des hypothèses serait que les prescripteurs indiquent à leur patient de suspendre la prise de colchicine pendant le traitement par macrolides ou pristinamycine.

Parmi les limites de cette étude, nous retenons que les données de remboursement des médicaments ne reflètent pas forcément la prise réelle du médicament ni l'observance du patient. Utilisant uniquement le SNIIRAM, cette étude ne permettait pas de recenser les patients détenteurs de boîtes de colchicine dans leur armoire à pharmacie domestique ; les utilisant à la demande et sans avis médical, une contre-indication absolue pouvait être présente avec un traitement concomitant sans que nous puissions l'identifier. Le nombre de prescriptions contre-indiquées n'a par ailleurs pas été rapporté au volume total de dispensation de chacune de ces spécialités. Ainsi la plus grande prévalence des CI avec la pristinamycine pourrait être simplement le reflet d'une plus large utilisation de l'antibiotique et non d'un plus grand mésusage avec cette association. Une autre limite concerne les antécédents d'IR ou hépatique qui n'ont pas été recherchés chez les patients inclus. A noter qu'aucune donnée clinique ni biologique n'étant disponible dans le SNIIRAM, l'identification de certains antécédents (en particulier le stade d'une IR) ou de symptômes (nausées, vomissements, diarrhées...) peut s'avérer complexe voire impossible. Concernant les séjours hospitaliers, le seul diagnostic principal est insuffisant pour pouvoir conclure à l'absence d'un éventuel surdosage en colchicine. Enfin, ces résultats concernent uniquement la région Bretagne, limitant ainsi l'extrapolation au niveau national.

Conclusion

Compte tenu d'un usage banalisé et du regain d'intérêt de la colchicine en cardiologie, la population exposée pourrait devenir plus importante à l'avenir. Une formation et information régulière des professionnels de santé reste primordiale pour limiter le risque de survenue de surdosage à la colchicine et rappeler les conséquences potentiellement fatales, notamment chez des patients avec de nombreuses comorbidités et co-médications pouvant interagir.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Financement

Aucun.

Références

- [1] Finkelstein Y, Aks SE, Hutson JR, Juurlink DN, Nguyen P, Dubnov-Raz G, et al. Colchicine poisoning: the dark side of an ancient drug. *Clin Toxicol (Phila)* 2010;48:407–14.
- [2] Putterman C, Ben-Chetrit E, Caraco Y, Levy M. Colchicine intoxication: clinical pharmacology, risk factors, features, and management. *Semin Arthritis Rheum* 1991;21:143–55.
- [3] ANSM. Thesaurus des interactions médicamenteuses. 2019. https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0002510e4ab3a9c13793a1fdc0d4c955.pdf. [Consulté le 12 juin 2020 (249 pp.)].
- [4] ANSM. Mise en garde pour les spécialités à base de colchicine - Point d'information. 2011. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Mise-en-garde-pour-les-specialites-a-base-de-colchicine-Point-d-information>. [Consulté le 12 juin 2020].
- [5] ANSM. Surdosage avec les spécialités contenant de la colchicine : Importance du respect des règles de bon usage - Point d'information. 2013. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Surdosage-avec-les-specialites-contenant-de-la-colchicine-Importance-du-respect-des-regles-de-bon-usage-Point-d-information%20>. [Consulté le 12 juin 2020].
- [6] ANSM. Risques de surdosage grave de la colchicine - Rappel des règles de bon usage - Point d'Information. 2016. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Risques-de-surdosage-grave-de-la-colchicine-Rappel-des-regles-de-bon-usage-Point-d-Information>. [Consulté le 12 juin 2020].
- [7] Saviuc P, Pulce C. Intoxications sévères par la colchicine d'après les données issues des Centres antipoison et de toxicovigilance français janvier 2000–juin 2011 - Groupe de travail « Médicament » - Rapport fait à la demande de l' Afssaps (saisine du 24/06/2011) 2014. http://www.centres-antipoison.net/CCTV/CCTV_Colchicine_rapport_VF_octobre_2014.pdf. [Consulté le 12 juin 2020 (74 pp.)].
- [8] Grossenbacher F, Giodarno Orsini G, Cazaubon Y, Fouret P, Djerada Z, Mégarbane B. Myocardial infarction in relation to colchicine poisoning: A precipitating cause of refractory toxic cardiogenic shock. *Therapies* 2020;S0040-5957(20)30002-0. doi:10.1016/j.therap.2019.12.012
- [9] Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:404–10.
- [10] Tardif J-C, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2019 26;381(26):2497-505.
- [11] Bezin J, Duong M, Lassalle R, Droz C, Pariente A, Blin P, et al. The national healthcare system

claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;26:954–62.

[12] Rollot F, Pajot O, Chauvelot-Moachon L, Nazal EM, Kélaïdi C, Blanche P. Acute colchicine intoxication during clarithromycin administration. *Ann Pharmacother* 2004;38:2074–7.

[13] Haj Yahia S, Ben Zvi I, Livneh A. Colchicine intoxication in familial Mediterranean fever patients using clarithromycin for the treatment of *Helicobacter pylori*: a series of six patients. *Rheumatol Int* 2018;38:141–7.

[14] Hung IFN, Wu AKL, Cheng VCC, Tang BSF, To KW, Yeung CK, et al. Fatal interaction between clarithromycin and colchicine in patients with renal insufficiency: a retrospective study. *Clin Infect Dis* 2005 Aug 1;41(3):291-300.

[15] Résumé des caractéristiques du produit - Pyostacine 500 mg. 2019. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=63728481&typedoc=R&ref=R0336869.htm>. [Consulté le 12 juin 2020].

[16] Nisse P, Arab T, Garat A, Descamps IM, Canevet C, Gressier B. Décès après co-prescription de pristinamycine et de colchicine. *Presse Med* 2012;41:441–2.

Tableau 1. Détail des prescriptions comportant un médicament contre-indiqué avec la colchicine.

Nombre de prescriptions comportant un médicament contre-indiqué avec la colchicine			
Médicaments contre-indiqués avec la colchicine	Toutes spécialités de colchicine confondues N (%)	Colchimax® N	Colchicine Opocalcium® N
pristinamycine	524 (51,3)	416	108
azithromycine	159 (15,6)	118	41
clarithromycine	155 (15,2)	122	33
roxithromycine	121 (11,9)	92	29
josamycine	40 (3,9)	34	6
télithromycine	13 (1,3)	12	1
érythromycine	8 (0,8)	7	1
midécamycine	1 (0,1)	1	0
Total	1021	802 (78,6 %)	219 (21,4 %)

Journal Pre-proof