

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS
UNIVERSITÉ DE TOURS
FACULTE DE PHARMACIE « Philippe MAUPAS »

Année 2020

N° 26

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

DA SILVA BRITO Patricia Isabel née le 04/05/1993 à Póvoa de Varzim (Portugal)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 03/07/2020

L'utilisation de la colchicine en cardiologie

JURY

Président : Pr. Cécile ENGUEHARD-GUEIFFIER, Professeur de Pharmacognosie, Faculté de Pharmacie – TOURS

Membres : Mme COUHE Isabelle, Pharmacien adjoint en officine – Fondettes
Mme PIERSON Marine, Pharmacien adjoint en officine – Cenon

ANNEE : 2019 - 2020

Directrice : Pr Véronique MAUPOIL

Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS

Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

17 PROFESSEURS

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	PHARMACOGNOSIE
GIRAUDEAU	Bruno	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

2 PROFESSEURS EMERITES

AGAFONOV	Viatcheslav	CHIMIE PHYSIQUE
GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES

38 MAITRES DE CONFERENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BOUVIN-PLY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE

DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALENIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MUNNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Edouard	CHIMIE ORGANIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
RESPAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 DIRECTEUR DE RECHERCHE

CHALON	Sylvie	INSERM
---------------	---------------	--------

2 CHARGES DE RECHERCHE

MEVELEC	Marie-Noëlle	INRA
MOIRE	Nathalie	INRA

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
------------------------	--------------	---------

3 AHU

FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

4 ATER

BILLET	Kevin	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DRIOUCH	Abderrazzak	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
LAKHRIF	Zineb	FORMATIONS BIO3 INSTITUTE
VERGES	Valentin	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Le 03/07/2020

Da Silva Brito Patricia Isabel

*Le Doyen de la Faculté
Mme Véronique Maupoil*

Remerciement :

Je voudrai tout d'abord remercier chacun des membres du jury, pour l'honneur qu'ils m'ont fait de s'intéresser à ce travail.

Merci au Dr Enguehard-Gueiffier, pour avoir accepté de diriger et présider cette thèse. Tous vos conseils ont été d'une grande aide pour moi. Merci encore une fois pour votre temps et vos précieuses recommandations. Je vous suis reconnaissante pour votre implication dans ce travail.

Merci à Madame Couhé Isabelle d'avoir également accepté avec enthousiasme de juger ce travail. J'ai à la fois beaucoup appris et apprécié travailler à tes côtés, merci pour tout.

Merci à Madame Pierson Marine d'avoir accepté si rapidement d'être dans mon jury. C'est un réel honneur pour moi de t'avoir dans mon jury pour évaluer mon travail.

Un grand MERCI également :

A mes parents, si j'en suis là aujourd'hui c'est grâce à vous. Vous avez toujours énormément travaillé et vous vous êtes sacrifiés pour moi et Bruno. Je vous suis reconnaissante pour tout ce que vous avez fait pour moi, sans vous je ne serais rien, ce diplôme c'est un aussi un peu le vôtre. Merci d'avoir toujours cru en moi de m'avoir soutenu et épaulé. J'espère vous rendre fière, en tout cas moi je suis très fière de vous et je vous aime.

A mon petit frère, tu es le plus beau cadeau que j'ai eu bien que parfois un peu chiant. Je t'aime et je suis très fière de toi.

Au reste de ma famille que ce soit en France ou au Portugal, à mes grands-parents pour leurs encouragements et leurs prières. A mes oncles et tantes pour m'avoir toujours encouragé et soutenu. A mes cousins et cousines et plus particulièrement à Sylvie pour ton aide et ton écoute, à Sandra qui sait mieux que quiconque ce que je vis (força !).

A mes amis rencontrés sur les bancs de la fac ou avant : à ma Barka tu es très chère à mes yeux et je suis heureuse de t'avoir dans ma vie, à Karima à tous nos rires et nos galères qui furent nombreuses, à Nathan pour m'avoir supporté toutes ces années ce ne fut pas simple je le sais. A Agnès merci d'être au moins aussi tarée que moi, merci pour les rires, pour les verres et merci pour tes talents de géographes. A la meilleure des internes : Mina je suis tellement heureuse de te compter parmi mes amis, merci pour les fous rires.

A Cassandra, Karim (courage pour la thèse ça va aller !), Chamir, Elysée (mon philosophe préféré j'aurai aimé que tu deviennes un confrère mais tu es déjà un ami ce n'est pas si mal).

A Toto merci d'être au moins aussi névrosé que moi, nous avons partagé nos problèmes à distance et je pense que cela nous a aidé à les dépasser.

A Kelly pour avoir pris le temps de lire ce travail et d'avoir corrigé les fautes (qui furent nombreuses je le sais).

A toutes les pharmacies où j'ai pu travailler et qui m'ont beaucoup appris, à tous mes collègues et plus particulièrement à Isa pour les rires, pour les goûters j'ai beaucoup appris en travaillant avec toi.

A Marine j'ai adoré travailler à tes côtés et j'ai hâte qu'on puisse se revoir pour boire un mojito. Tu es ma « sauveuse », j'espère que l'on pourra qui sait de nouveau travailler ensemble un jour. Nous formions une belle équipe.

A Madame Mazeau qui m'a donné ma chance dès ma 4A.

A ceux que j'ai oubliés (sorry) !

A tous ceux qui ont cru en moi et qui m'ont permis d'être là aujourd'hui : Merci ! Obrigado !

Table des tableaux

Tableau 1 : Teneur en alcaloïdes (en pourcentage de masse sèche) dans les différents organes de <i>Colchicum autumnale</i> . (1)	21
Tableau 2 : Posologie de la colchicine pour traiter l'accès aigu de la goutte (44).....	36
Tableau 3 : Résultat de l'étude CORE. (103).....	66
Tableau 4 : Présentation des résultats de l'étude CORP. (104)	72
Tableau 5 : Comparaison et type d'effets non souhaités dans les deux groupes étudiés.(104)	73
Tableau 6 : présentations et comparaison des résultats de l'étude corp-2 (105).....	76
Tableau 7 : Nombre et type d'effets non souhaités dans les deux groupes de l'étude CORP-2.(105).....	77
Tableau 8 : Résultats et comparaison entre les deux groupes de l'étude. (106)	81
Tableau 9 : Résultats de l'étude.(107)	84
Tableau 10 : Comparaison du taux et du type d'effets non souhaités entre les deux groupes étudiés (107)	85
Tableau 11 : Recommandations de l'ESC de 2015 pour le traitement de la péricardite aiguë(110).....	89
Tableau 12 : Recommandations de l'ESC 2015 pour la prise en charge des récidives de la péricardite(110)	90
Tableau 13 : Résultats de l'étude COLCOT.(136)	109

Table des figures

Figure 1 : Planche botanique du colchique d'automne(4)	18
Figure 2 : les différentes feuilles d'ail des ours, du colchique d'automne et du muguet.(14) .	22
Figure 3 : Structure chimique de la colchicine (23)	25
Figure 4 : Représentation de l'inflammasome NLRP3 (31)	28
Figure 5: Les différents mécanismes d'action de la colchicine sur l'inflammasome NLRP3(32)	30
Figure 6 : les différentes origines et l'élimination de l'acide urique chez l'homme(36).....	32
Figure 7 : Régime alimentaire du patient goutteux. (46)	37
Figure 8 : Anatomie du muscle cardiaque. (82)	54
Figure 9 : L'influx électrique cardiaque et sa visualisation à l'ECG. (83)	56
Figure 10 : Coupe sagittale du péricarde(84).....	57
Figure 11 : Positionnement des électrodes frontales et précordiales. (89)	60
Figure 12 : ECG physiologique. (93).....	60
Figure 13 : Anomalies de l'ECG observable au cours d'une péricardite.(96).....	61
Figure 14 : Taux de survie dans les différents groupes et sous-groupes. (103)	68
Figure 15 : Table SCORE pour la France. (118).....	96
Figure 16 : Niveau de risque cardio-vasculaire (118).....	96
Figure 17 : L'angioplastie coronaire (131).....	104
Figure 18 : Effets indésirables rapportés au cours de l'étude COLCOT(136).....	110

Liste des abréviations :

Afssaps : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

AIT : Accident ischémique transitoire

AVC : Accident vasculaire cérébrale

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament

CANTOS : Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study = étude sur les effets anti-inflammatoires et sur la thrombose du Canakinumab.

CIRT : Cardiovascular Inflammation Reduction Trial = étude sur la réduction de l'inflammation cardiovasculaire

COLCOT : Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial = essai sur l'utilisation de la colchicine dans les pathologies cardiovasculaires

CO₂ : Dioxyde de carbone

COPE : COLchicine for acute Pericarditis = la colchicine pour traiter la péricardite aiguë

CORE : COLchicine for REcurrent pericarditis = la colchicine pour traiter les péricardites récurrentes

CORP : Colchicine for Recurrent Pericarditis = la colchicine pour traiter les péricardites récurrentes

CORP-2 : Colchicine for Recurrent Pericarditis = la colchicine pour traiter les péricardites récurrentes deuxième essai.

CRP : Protéine C réactive

CYP3A4 : Cytochrome P450 3A4

DFG : Débit de filtration glomérulaire

ESC : European Society of Cardiology = Société Européenne de Cardiologie

EULAR : European League Against Rheumatism = Ligue Européenne contre le rhumatisme

FMF : Fièvre méditerranéenne familiale

HAS : Haute Autorité de Santé

HR : Hazard ratio

HTA = hypertension artérielle

IC : Intervalle de confiance

ICAP : Investigation on Colchicine for Acute Pericarditis = enquête sur l'utilisation de la colchicine lors de la péricardite aiguë

IDM : infarctus du myocarde

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LDL : Low Dose Lipoprotein ou lipoprotéine de basse densité

LoDoCo : Low Dose Colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease = faible dose de colchicine en prévention secondaire des pathologies cardiovasculaires

O₂ : Dioxygène = oxygène

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

P-gp : Glycoprotéine P

PNN : Polynucléaires neutrophiles

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

SCA ST+ : Syndrome coronarien aigu avec sus décalage du segment ST

SCA ST- : Syndrome coronarien aigu sans sus décalage du segment ST

VS : Vitesse de sédimentation

1 Table des matières

Introduction	17
Première partie : De la plante au médicament.....	18
1 Le Colchique d'automne (<i>Colchicum autumnale</i>) et la colchicine	18
1.1 Classification et description botanique du Colchique d'automne	18
1.2 Le cycle végétatif du Colchique d'automne (<i>Colchicum autumnale</i>)	19
1.3 Historique de l'utilisation du colchique d'automne	20
1.4 Toxicité de la plante	21
1.5 Les intoxications dues au Colchique d'automne	21
2 La Colchicine.....	23
2.1 Définition d'un alcaloïde	23
2.2 Historique de la découverte de la colchicine.....	24
2.3 Structure de la colchicine	25
3 Les médicaments à base de colchicine	25
3.1 Colchimax®.....	25
3.2 Colchicine opocalcium®.....	25
4 Différentes propriétés pharmacologiques de la colchicine	26
4.1 Propriétés antimitotiques.....	26
4.1.1 L'importance et le rôle des microtubules	26
4.1.2 Action antimitotique.....	26
4.2 Propriétés anti-inflammatoires.....	27
4.3 Propriétés comme antigoutteux.....	30
5 Indications de l'utilisation de la colchicine.....	31
5.1 La goutte	31
5.1.1 Rappel sur l'acide urique et l'hyperuricémie	31
5.1.2 Epidémiologie.....	33
5.2 Les différents facteurs de risques.....	33
5.3 L'accès aigu de la goutte ou crise de goutte.....	33
5.3.1 Phase d'initiation	34
5.3.2 Phase d'amplification	34

5.3.3	Phase de résolution.....	34
5.4	Utilisation de la colchicine dans l'accès aigu	35
5.4.1	Lors de la crise.....	35
5.4.2	Autres traitements non médicamenteux	36
5.4.3	Prévention de la crise.....	37
5.5	Chondrocalcinose et rhumatisme à hydroxyapatite	38
5.5.1	Physiopathologie et épidémiologie	38
5.5.2	Traitement des accès aigus.....	39
5.6	Fièvre méditerranéenne familiale ou maladie périodique :.....	39
5.6.1	Physiopathologie et épidémiologie	39
5.6.2	Manifestations cliniques :	40
5.6.3	Posologie de la colchicine	40
5.7	Maladie de Behçet.....	40
5.7.1	Physiopathologie et épidémiologie	40
5.7.2	Manifestations cliniques :	41
5.7.3	Posologie de la colchicine dans la maladie de Behçet.....	41
5.8	Utilisation dans la péricardite idiopathique.....	41
6	Pharmacocinétique de la colchicine.....	42
6.1	Absorption.....	42
6.2	Distribution	42
6.3	Métabolisme.....	42
6.4	Excrétion	43
7	La colchicine et les autres médicaments	43
7.1	Rappels sur le CYP3A4 et la glycoprotéine P (=P-gp).....	43
7.1.1	Le cytochrome P450 3A4	43
7.1.2	La glycoprotéine P ou P-gp	43
7.2	Les associations contre- indiquées :.....	44
7.3	Les associations déconseillées	44
7.4	Les associations nécessitant des précautions d'emploi.....	44
8	Toxicité de la colchicine.....	45
8.1	Mécanisme de la toxicité de la colchicine	45
8.2	Insuffisance rénale et hépatique.....	45

8.3	Utilisation chez le sujet âgé	45
8.4	Utilisation chez les enfants	46
8.5	Utilisation chez l'adulte en âge de procréer	46
8.5.1	Utilisation chez l'homme :	46
8.5.2	Utilisation chez la femme en âge de procréer	46
8.6	Recommandations avant la mise en place d'un traitement par colchicine	47
8.7	Précautions supplémentaires en cas d'utilisation de Colchimax®	47
9	Les effets indésirables de la colchicine	48
9.1	Atteinte du système digestif et hépatique	48
9.2	Atteinte hématologique	49
9.3	Atteinte cutanée	49
9.4	Atteinte musculo-squelettique	49
9.5	Effets indésirables spécifique à la spécialité Colchimax®	49
10	L'intoxication par la colchicine	49
10.1	Dose de colchicine ingérée et toxicité	49
10.2	Le surdosage en colchicine	50
10.3	Traitement d'un surdosage /intoxication à la colchicine	51
10.3.1	Le lavage gastrique	51
10.3.2	L'utilisation de charbon activé	52
10.3.3	Autres traitements :	52
	Deuxième partie : Lorsque le péricarde s'enflamme	53
1	L'utilisation de la colchicine en cas de péricardite	53
1.1	L'anatomie du cœur	53
1.2	Le cœur droit	54
1.3	Le cœur Gauche	54
2	Le cycle cardiaque :	55
2.1	La vascularisation du cœur	55
2.1.1	L'électrophysiologie du cœur :	55
2.1.2	L'initiation et la propagation de l'influx électrique	55
3	Le péricarde	56
3.1	Les types de péricardite et les critères de diagnostic	57
3.2	Les signes cliniques de la péricardite idiopathique (premier épisode ou récurrence)	58

3.3	Les examens complémentaires à réaliser	59
3.3.1	L'examen clinique du patient.....	59
3.3.2	L'électrocardiogramme.....	59
3.4	Autres examens	61
3.4.1	Radiographie :.....	61
3.4.2	Echographie.....	61
3.4.3	Analyse biologique :	62
3.5	L'étiologie des péricardites récidivantes	62
3.6	Le traitement mis en place lors de la péricardite idiopathique aiguë ou récidivante	62
4	Et la colchicine dans tout cela	63
5	Les différentes études qui ont mené à l'utilisation de la colchicine dans la péricardite récidivante.....	64
5.1	L'essai CORE ou the CORE trial (COLchicine for REcurrent pericarditis).....	64
5.1.1	Caractéristiques de l'essai.....	64
5.1.2	Les critères d'inclusion	65
5.1.3	Les critères de non inclusion	65
5.1.4	Suivi des patients et principaux critères étudiés	66
5.1.5	Les résultats de l'étude CORE	66
5.1.6	Sécurité et effets indésirables	69
5.1.7	Limites et conclusion de l'étude CORE.....	69
5.2	L'essai CORP (Colchicine for Recurrent Pericarditis)	70
5.2.1	Caractéristiques de l'étude CORP.....	70
5.2.2	Critères d'inclusion	71
5.2.3	Critères d'exclusion	71
5.2.4	Suivi des patients et principaux critères étudiés	71
5.2.5	Les résultats de l'étude CORP	72
5.2.6	Sécurité et effets indésirables	73
5.2.7	Limites et conclusion de l'étude.....	73
5.3	L'étude CORP 2 : utilisation de la colchicine chez les patients ayant fait au moins 2 récidives.	74
5.3.1	Caractéristiques de l'étude	74
5.3.2	Les critères d'inclusion	75

5.3.3	Les critères d'exclusion	75
5.3.4	Suivi des patients et principaux critères étudiés	76
5.3.5	Les résultats de l'étude CORP-2	76
5.3.6	Sécurité et effets indésirables	77
5.3.7	Limites et conclusion de l'étude.....	77
6	Les différentes études qui ont mené à l'utilisation de la colchicine dans la péricardite aiguë idiopathique	78
6.1	L'essai COPE (COLchicine for acute PERicarditis).....	78
6.1.1	Caractéristiques de l'essai.....	78
6.1.2	Les critères d'inclusion	79
6.1.3	Les critères d'exclusion	79
6.1.4	Suivi des patients et principaux critères étudiés	80
6.1.5	Résultats de l'étude.....	81
6.1.6	Sécurité et effets indésirables	81
6.1.7	Limites et conclusion de cette étude.....	82
6.2	L'étude ICAP (=Investigation on Colchicine for Acute Pericarditis)	82
6.2.1	Caractéristiques de l'essai.....	82
6.2.2	Les critères d'inclusion	83
6.2.3	Les critères de non inclusion	83
6.2.4	Suivi des patients et principaux critères étudiés	83
6.2.5	Résultats de l'étude.....	84
6.2.6	Sécurité et effets indésirables	85
6.2.7	Limites et conclusion de cette étude.....	86
6.3	Le traitement actuel de la péricardite aiguë ou récidivante idiopathique	86
6.3.1	Qu'est-ce que l'ESC ?	86
6.3.2	Prise en charge et traitement actuel en cas de péricardite aiguë.....	88
6.3.3	Prise en charge et traitement actuel en cas de récurrence de la péricardite.....	89
6.4	L'utilisation de la colchicine dans les syndromes péricardiques après atteinte cardiaque.....	90
	Troisième partie : L'infarctus du myocarde et la colchicine	94
1	Une possible utilisation de la colchicine dans le post-infarctus du myocarde ?.....	94
1.1	Les maladies cardio-vasculaires.....	94

1.2	Les facteurs de risques cardio-vasculaires	94
1.3	L'infarctus du myocarde	97
1.4	L'athérosclérose	97
1.5	La formation d'une plaque d'athérome	98
1.6	Epidémiologie de l'infarctus du myocarde	99
1.7	Les symptômes de l'infarctus du myocarde	99
1.8	Les examens à réaliser en cas de suspicion d'infarctus du myocarde	100
1.8.1	L'électrocardiogramme	100
1.8.2	L'examen clinique du patient	100
1.8.3	Dosage de la troponine	101
1.8.4	Échocardiographie	101
1.9	Prise en charge hospitalière du patient	101
1.9.1	La coronarographie	103
1.9.2	L'angioplastie	103
1.9.3	Traitement médicamenteux et non médicamenteux du post-infarctus du myocarde :	104
2	L'inflammation en cardiologie et les différents actifs étudiés pour lutter contre celle-ci	105
2.1	L'essai CANTOS (Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study) :	105
2.2	L'essai CIRT (Cardiovascular Inflammation Reduction Trial)	106
3	La colchicine et le post-infarctus du myocarde	106
3.1	L'essai LoDoCo (Low Dose Colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease)	106
3.2	L'essai LoDoCo 2	108
4	L'essai COLCOT (Colchicine for cardiovascular outcome)	108
4.1	Critères d'inclusion	108
4.2	Critères d'exclusion	108
4.3	Suivi des patients et principaux critères étudiés	109
4.4	Résultats de l'étude	109
4.5	Sécurité et effets indésirables	110
4.6	Limites et conclusions de l'étude	111
	Conclusion	112

Introduction

Le colchique d'automne est une plante herbacée présente dans les prairies et les montagnes de notre territoire. Connue aussi bien pour sa beauté que sa toxicité, il inspira le poème de Guillaume Apollinaire « Les Colchiques ». C'est à partir de cette plante que la colchicine est extraite et utilisée en médecine.

La colchicine fut utilisée de façon empirique durant des siècles pour traiter des rhumatismes inflammatoires. Ce puissant alcaloïde, extrait du colchique d'automne, est d'ailleurs toujours utilisé en première intention pour traiter la goutte autrefois nommée la « maladie des rois ». Bien que connu et prescrit depuis de nombreuses années, cet actif aux propriétés anti-inflammatoires puissantes, reste quelque peu mystérieux, en effet, tous ses mécanismes d'action ne sont pas encore entièrement compris ni élucidés.

La cardiologie est la branche de la médecine qui s'intéresse à l'étude du cœur et des vaisseaux. Cela nous semble bien loin de l'indication première de la colchicine et pourtant... Depuis une trentaine d'années, de nombreuses études scientifiques sont menées, pour tenter de démontrer l'efficacité et la sécurité de la colchicine pour traiter certaines pathologies cardiaques possédant une composante inflammatoire.

Certaines de ces études ont permis d'étendre l'indication de la colchicine pour traiter la péricardite.

Dans une première partie, je vais vous présenter le colchique d'automne mais également la colchicine, ses propriétés et indications en médecine humaine. Il sera également abordé les conséquences d'une intoxication par ce médicament.

Par la suite son utilisation en cardiologie ainsi que les études qui ont mené à son indication pour traiter la péricardite seront exposées.

Pour finir, je vais vous évoquer le résultat d'études récentes qui suggère que l'emploi de la colchicine pourrait de par ses propriétés anti-inflammatoires être utile chez les patients ayant souffert d'un infarctus du myocarde.

Première partie : De la plante au médicament

1 Le Colchique d'automne (*Colchicum autumnale*) et la colchicine

1.1 Classification et description botanique du Colchique d'automne

Les colchiques appartiennent à la famille des *Colchicaceae* et cela d'après la nouvelle classification phyllogénétique des plantes. Ils étaient auparavant apparentés au *Liliaceae* (1).

La classification des plantes a toujours été très complexe voire même confuse : actuellement dix-neuf genres sont dénombrés dans la famille des *Colchicaceae* (2). Quoi qu'il en soit, nous retrouvons dans cette classification, le genre *Colchicum* qui compte plus d'une centaine d'espèces, dont le colchique d'automne (*Colchicum autumnale*).

C'est cette espèce qui va nous intéresser principalement. En effet, c'est à partir de cette plante que seront extraits différents alcaloïdes, dont la colchicine utilisée en thérapeutique.(3)



Figure 1 : Planche botanique du colchique d'automne(4)

Le Colchique d'automne ou *Colchicum autumnale* est une plante vivace à cormes¹, elle peut atteindre entre 10 à 40 centimètres de hauteur. Les différents organes de la plante sont présentés dans la figure 1 ci-dessus. La fleur est de couleur rose pâle à violette et elle est composée de six tépales. Les étamines, au nombre de six, sont insérées sur deux étages différents. Les feuilles, qui sont en général au nombre de quatre, sont lancéolées, elles entourent le fruit qui est une capsule ovoïde. Celle-ci renferme les graines du colchique. Cette capsule déhiscente est divisée en 3 loges, chacune contenant entre 60 et 80 graines environ. Cette espèce est principalement retrouvée en Europe, dans les plaines et dans certaines zones montagneuses.(5)

1.2 Le cycle végétatif du Colchique d'automne (*Colchicum autumnale*)

Le cycle végétatif du colchique d'automne est particulier. En effet, on peut simplifier ce cycle en deux grandes périodes. La première a lieu d'août à octobre, elle est dite automnale, c'est durant celle-ci que la floraison a lieu ; et la seconde s'étend de fin mars à juin, elle est dite printanière et c'est au cours de cette période que les feuilles sortent de terre et entourent le fruit.

Le colchique d'automne est une plante vivace géophyte, cela signifie qu'elle possède un organe lui permettant de passer l'hiver enfouie sous terre. Les parties aériennes ne seront donc pas visibles pendant cette période de l'année. Dans le cas du colchique d'automne, cet organe est le corme. C'est un organe de réserve pour la plante.

Les différentes phases du cycle végétatif du Colchique d'automne :

- La première phase commence au début du mois d'août et peut s'étendre sur 2 à 8 semaines, c'est la période de repos végétatif de la plante. La plante est alors réduite à son corme souterrain.
- La deuxième phase intervient après la phase de repos estival. L'un des bourgeons du corme mère se développe pour donner le futur corme fille. Au même moment, la floraison commence alors et peut s'étaler jusqu'à la fin du mois d'octobre. Chaque corme peut alors donner une à plusieurs fleurs. Ces dernières fleurissent sans feuilles. Elles marquent le début de l'automne : d'où le nom de la plante.

¹ Appareil végétatif souterrain qui permet d'assurer la pérennité de la plante. Ressemble à un bulbe.

- La troisième phase donne lieu à l'enracinement du colchique. Elle nécessite des températures basses, les racines vont assurer la nutrition du colchique mais également son enfouissement. En effet, pour pouvoir fleurir le corne doit se trouver à une profondeur d'environ 15 à 20 centimètres.
- Arrive ensuite, la quatrième phase, qui correspond au repos végétatif hivernal de la plante. La croissance est alors très limitée.
- Fin mars, après cette phase de dormance hivernale, les feuilles ainsi que la ou les capsules vont sortir de terre, c'est la cinquième phase du cycle. Le corne fille, lui, continue son développement et cela aux dépens du corne mère permettant le passage d'une génération à la suivante.
- Lors de leurs émergences, les feuilles ainsi que la ou les capsules contenant les graines sont vertes, elles vont par la suite jaunir et brunir. La mi-juin marque le début de la sénescence des feuilles, de la tige mais également de la ou des capsules. Les capsules libèrent ainsi les graines à maturité. Cette dernière phase du cycle peut s'étendre jusqu'à fin juillet/début août.

Il est admis que pour pouvoir fleurir, une plante doit être âgée d'au moins 4 à 6 ans. (1), (6), (7).

1.3 Historique de l'utilisation du colchique d'automne

L'utilisation empirique du colchique d'automne pour traiter des pathologies rhumatologiques remonte à plus de 3 000 ans. En effet, le Papyrus Ebers découvert en 1862 et datant du XVe siècle avant Jésus-Christ, relate déjà l'utilisation de *Colchicum autumnale*.

C'est Dioscoride qui, entre 50-70 après J.C, dans son fameux traité de *Materia Medica*, décrit pour la première fois l'utilisation de *Colchicum autumnale* pour traiter la goutte.(8) (9). Le célèbre médecin byzantin Alexandre de Tralle évoque dans son « Traité thérapeutique » l'utilisation du colchique sous le nom « d'hermodactyle » pour traiter ce rhumatisme. Actarius, un autre médecin byzantin, a quant à lui observé la rapidité et l'efficacité du colchique, permettant alors aux patients de se remettre « aussitôt à marcher ». Le colchique continuera à être utilisé dans la médecine arabe et byzantine pour traiter la podagre². *Colchicum autumnale* sera utilisé au cours du Moyen-Âge, puis son utilisation sera progressivement abandonnée.

² Synonyme de goutte

La cause de cet abandon étant l'effet purgatif très important de la plante. Il faut attendre 1771 pour que les vertus du colchique soient de nouveau reconnues par Anton Stoerck qui rédigera un opuscule sur les bienfaits de la plante.

En 1783, une « eau médicinale » voit le jour. Elle est principalement fabriquée à base de colchique d'automne. Cela va permettre de réhabiliter l'utilisation du colchique d'automne sous forme d'infusion pour le traitement de la goutte. (10)

1.4 Toxicité de la plante

Toutes les parties de la plante sont toxiques, cela est notamment dû à la présence de nombreux alcaloïdes dont la colchicine(3). Cette toxicité peut être causée par l'ingestion volontaire ou non de la plante ou par contamination.

Le taux et la présence ou non des alcaloïdes varient au sein de la plante. La quantité de colchicine peut atteindre 1.9% dans le corme de la plante, 1.2% dans les graines et 1.42% dans les feuilles. Ce taux est généralement plus faible dans les fleurs et avoisine alors les 0.85%. Ces taux sont très variables comme nous le montre le tableau 1.

Cette variabilité des taux peut s'expliquer par la composition minérale du sol sur lequel le colchique est planté, par les variations de température et d'exposition à la lumière. Le colchique nécessite un sol plutôt basique et humide ainsi qu'un climat modéré pour se développer.

Alcaloïdes/organes de la plante	Cormes	Feuilles	Fleurs	Graines
Colchicine [%]	0.12–1.9	0.02–1.42	0.15–0.85	0.14–1.2
Demecolcine [%]	0.18–0.37	0.08	n.s.	n.s.
Colchicoside [%]	n.s.	0	0	0.48–0.1

Tableau 1 : Teneur en alcaloïdes (en pourcentage de masse sèche) dans les différents organes de *Colchicum autumnale*. (1)

1.5 Les intoxications dues au Colchique d'automne

Les intoxications par les végétaux sont répertoriées, analysées et traitées par les 9 centres antipoison que compte le territoire français. Les centres antipoison assurent un rôle d'information, d'aide et d'orientation, à la fois pour les professionnels de santé mais aussi pour la population générale. Ils assurent un travail en continu 7 jours/7 et 24h/24.

Les intoxications par les végétaux représentent environ 5% des appels aux différents centres antipoison. Elles ont le plus souvent lieu chez l'enfant. Elles sont plus rares chez l'adulte mais généralement plus graves.(11)

En effet, les causes d'intoxications chez les adultes sont dues soit à une consommation volontaire d'une plante toxique dans un but suicidaire, soit le résultat d'une confusion entre une plante comestible et une plante toxique.

Concernant le colchique d'automne, les deux cas de figure ont déjà été rapportés dans la littérature (12) (13), car le colchique d'automne peut être confondu avec l'ail des ours (*Allium ursinum*). Ces intoxications ont le plus souvent lieu au printemps, c'est à cette saison que les feuilles peuvent être confondues avec celles de l'ail des ours.(13)

Pour éviter toute confusion, il est recommandé aux personnes souhaitant faire une cueillette, de bien analyser chaque feuille. L'*Allium ursinum* possède des feuilles qui ont une odeur d'ail comme son nom l'indique, tandis que les feuilles de colchique ne sont pas odorantes. La forme des feuilles, comme nous le montre la figure 2, peut également aider à les distinguer : les feuilles de colchique sont lancéolées contrairement à celles de l'ail des ours qui sont elliptiques. Le colchique peut également être confondu avec le muguet qui est lui aussi toxique en cas d'ingestion. La plus grande prudence est de rigueur en cas de cueillette. (12)

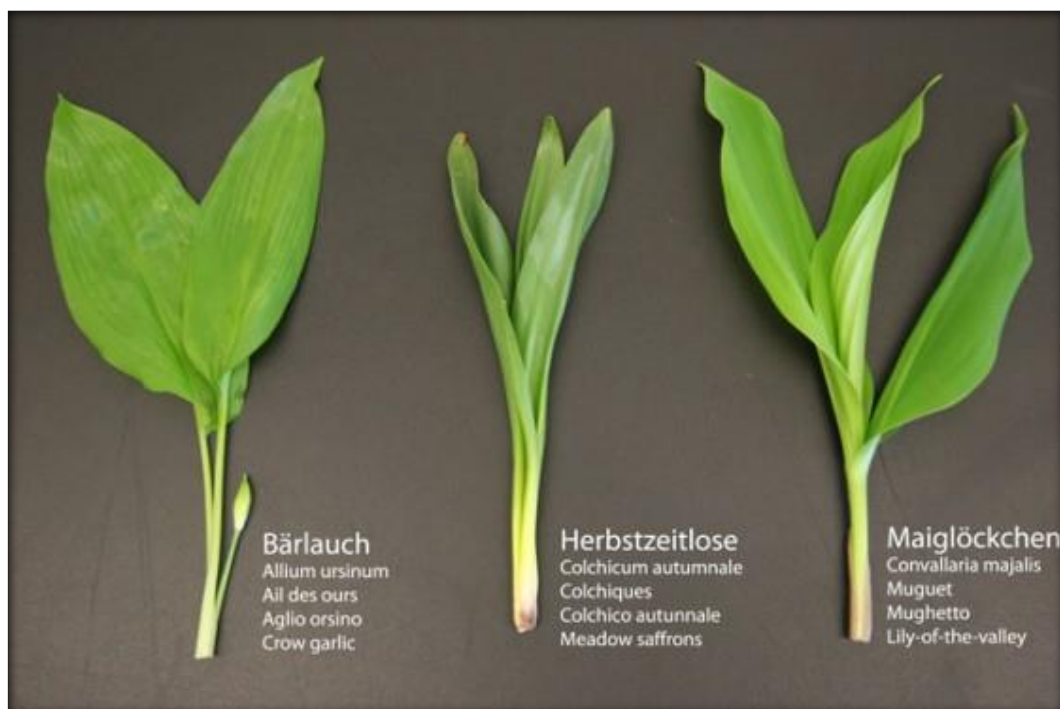


Figure 2 : les différentes feuilles d'ail des ours, du colchique d'automne et du muguet.(14)

Bien que rare, ces intoxications liées à l'ingestion d'une partie de la plante peuvent être fatales, cela s'explique par la présence de la colchicine. L'Agence Régionale de Santé du Grand Est ainsi que le centre antipoison de l'Est ont appelé le 20 mai 2019 à la plus grande vigilance en cas de cueillette. En effet, sur le mois d'avril, 20 cas d'intoxication au colchique d'automne furent rapportés sur le territoire, la plupart de ces cas étant situés en Alsace et en région Rhône-Alpes. Cela représente une augmentation de 50% des cas d'intoxication par rapport aux années précédentes. Parmi ces 20 cas, deux cas assez graves ont nécessité une hospitalisation dans un service de réanimation.(15) (16) .

L'intoxication par le colchique d'automne regroupe trois phases. Ce sont les mêmes que celles dues à l'intoxication médicamenteuse, qui sera vue plus en détail au cours de cette thèse.

- Première phase dite gastro-intestinale avec une diarrhée et des vomissements entraînant une déshydratation. Des douleurs abdominales importantes sont également décrites. Cette phase apparaît dès la première journée suite à l'ingestion.
- Deuxième phase avec une atteinte de plusieurs organes. Le risque encouru est la défaillance multi-viscérale entraînant le décès du patient. On pourra observer notamment des troubles du rythme cardiaque, un syndrome de détresse respiratoire, une aplasie médullaire, etc.
- Troisième phase dite de guérison, les bilans biologiques et sanguins vont se normaliser. Une alopecie peut apparaître.

Le traitement mis en place sera un traitement symptomatique ainsi qu'une surveillance étroite en milieu hospitalier.(11)

L'ingestion de colchique d'automne est également dangereuse pour les animaux domestiques ou d'élevage. Plusieurs cas d'intoxication, notamment chez les bovins ont déjà été rapportés.(17)

2 La Colchicine

2.1 Définition d'un alcaloïde

Le terme d'alcaloïde est pour la première fois proposé par le pharmacien Carl Friedrich Wilhelm Meissner, le mot trouve ses origines d'une part de l'arabe « al kali » (qui a donné « alcali ») et du grec ἑίδος (forme)(18).

Les alcaloïdes regroupent un ensemble de molécules organiques qui possèdent une structure complexe, le plus souvent hétérocyclique, comportant forcément un atome d'azote. De plus, les alcaloïdes possèdent une activité pharmacologique importante. La majorité des alcaloïdes est présente dans le règne végétal et beaucoup d'entre eux sont utilisés en médecine humaine ou animale tel que l'atropine, la caféine, la morphine et bien évidemment la colchicine.

Les alcaloïdes sont classés en fonction de leur structure :

- Les alcaloïdes vrais : ils dérivent directement des acides aminés par biosynthèse. L'azote est intra-cyclique avec un atome d'azote hétérocyclique.
- Les proto-alcaloïdes : ils sont également dérivés des acides aminés par biosynthèse mais cette fois-ci l'azote est extra-cyclique.
- Les pseudo-alcaloïdes : ils ne sont pas dérivés des acides aminés.

Il existe des exceptions à cette classification, c'est le cas pour la colchicine notamment. En effet, l'atome d'azote de la colchicine est extra-cyclique. Malgré cela, la colchicine est classée parmi les alcaloïdes vrais.

2.2 Historique de la découverte de la colchicine

C'est en 1820 que Pierre-Joseph Pelletier et Joseph Bienaimé Caventou, deux pharmaciens français, isolent pour la première fois la colchicine à partir des cormes de *Colchicum autumnale*. Ils vont également isoler la quinine à partir d'écorce de quinquina, ainsi que la caféine(10)(19).

Leurs travaux vont permettre une avancée spectaculaire dans l'utilisation de ces différents alcaloïdes en médecine humaine. En 1900, un monument est érigé dans le Ve arrondissement de Paris en leur honneur. Ce monument sera détruit sous le régime de Vichy. Un nouveau monument sera alors inauguré en 1951.

En 1833, le chimiste et pharmacien allemand Philipp Lorenz Geiger, analyse et donne le nom de colchicine à la substance isolée par Pelletier et Caventou. Geiger et Hesse décrivent l'amertume ainsi que les effets indésirables gastro-intestinaux de la colchicine.(20) (21)

En 1884, le pharmacien français Alfred Houdé réussit pour la première fois à cristalliser la colchicine en grande quantité, il produira par la suite des granules de cette colchicine dosés à 1 mg. Le succès pour cette nouvelle forme de colchicine est tel que Alfred Houdé abandonne la pharmacie d'officine pour créer un établissement pharmaceutique de préparations à base d'alcaloïdes : le laboratoire Houdé voit ainsi le jour.(22)

2.3 Structure de la colchicine

La formule brute de la colchicine $C_{22}H_{25}NO_6$ ainsi que sa structure chimique sont élucidées en 1945 par Dewar.

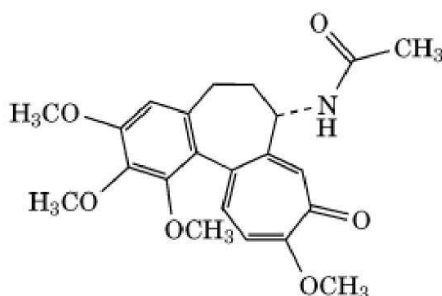


Figure 3 : Structure chimique de la colchicine (23)

La colchicine est un alcaloïde tricyclique : le premier cycle aromatique porte 3 groupements méthoxy, le deuxième et le troisième cycle possèdent quant à eux sept atomes de carbone.

L'atome d'azote est extra-cyclique. Le troisième cycle est pour sa part constitué d'un groupement méthoxy et d'un carbonyle. (23)

3 Les médicaments à base de colchicine

Actuellement, il existe deux médicaments à base de colchicine sur le marché français. Ces deux médicaments ne se trouvent que sous la forme de comprimé, destinés à la prise par voie orale. Ces deux présentations sont commercialisées en France par le laboratoire Mayoly-Spindler qui fut fondé en 1929.

3.1 Colchimax®

Le Colchimax® est composé de 50,0 mg de méthylsulfate de tiémonium, 12,5 mg de poudre d'opium et de 1 mg de colchicine cristallisée par comprimé. La présence de poudre d'opium et de méthylsulfate de tiémonium vise à réduire les effets indésirables gastro-intestinaux de la colchicine et notamment les diarrhées. (24)

3.2 Colchicine opocalcium®

Colchicine opocalcium® contient uniquement la colchicine comme principe actif, dosée à 1 mg par comprimé. (25)

Quelle que soit la spécialité prescrite, la dose de colchicine par comprimé est la même, soit 1 mg. Les comprimés de Colchimax® ou de Colchicine Opocalcium® sont sécables, ce qui permet des ajustements de posologie si besoin.

L'AMM pour l'utilisation de la colchicine sur le territoire national fut obtenue en 1974.

Pour information, sur le marché américain, la dose de colchicine par comprimé est de 0.6 mg. Il existait auparavant une forme injectable, retirée du marché américain à la suite de plusieurs décès.(26)

4 Différentes propriétés pharmacologiques de la colchicine

La colchicine possède plusieurs mécanismes d'action, bien que tous ne soient pas encore entièrement élucidés à l'heure actuelle.

4.1 Propriétés antimitotiques

4.1.1 L'importance et le rôle des microtubules

Les microtubules constituent des éléments fondamentaux du cytosquelette d'une cellule. Ils vont être impliqués dans divers processus cellulaires tels que la division cellulaire mais aussi la mobilité de la cellule, le maintien de sa forme, le transport cytoplasmique, etc.

Au niveau macroscopique, les microtubules ressemblent à des tubes creux formés de dimères de tubuline : l' α -tubuline et la β -tubuline liées entre elles par des liaisons non covalentes et qui constituent des protofilaments. Chaque microtubule est alors composé de treize protofilaments. La tubuline est une protéine structurelle des microtubules.

Cet assemblage est extrêmement dynamique, il y a un équilibre permanent entre polymérisation des microtubules permettant leur élongation et dépolymérisation. (27–29)

4.1.2 Action antimitotique

La colchicine est ce que l'on appelle un poison du fuseau mitotique, ce fut ainsi l'un des premiers agents cytotoxiques identifiés. La colchicine exerce son action antimitotique en se liant à l'acide aminé cystéine 241 de la β -tubuline par une liaison hydrogène, ce qui va inhiber l'élongation du microtubule par polymérisation. Le fuseau mitotique est alors bloqué en métaphase. La division cellulaire ne peut donc plus s'effectuer, entraînant une apoptose de la cellule.

Cette action antimitotique va alors perturber le cytosquelette, entraînant une inhibition de plusieurs voies de signalisation et notamment la sécrétion de médiateurs tels que des chimiokines et des cytokines pro-inflammatoires.

Cette action sur les microtubules peut être intéressante en cas de cancer. En effet, la colchicine inhibe la formation des microtubules avec une efficacité plus importante sur les cellules cancéreuses par rapport aux cellules saines. A l'heure actuelle, bien que son efficacité comme poison du fuseau ne soit plus à démontrer, son utilisation en oncologie n'est pas possible. En effet, les quelques études ayant été menées ont démontré que pour être efficace sur les cellules cancéreuses il faudrait utiliser des posologies de colchicine trop élevées.

La colchicine ayant une toxicité importante, le rapport bénéfice/risque n'est pas en faveur de son utilisation en cancérologie. La toxicité de la colchicine sera abordée au cours de ce travail.(27–30)

4.2 Propriétés anti-inflammatoires

La colchicine agit également sur les leucocytes qui sont des cellules circulantes du système immunitaire. Ils vont permettre d'éliminer le ou les pathogènes via la phagocytose. Cette action est le plus souvent réalisée par les polynucléaires neutrophiles qui sont un type de leucocyte. De par son action antiméiotique, la colchicine inhibe la polymérisation des microtubules qui sont essentiels pour réaliser cette phagocytose, la réaction inflammatoire se trouve donc diminuée. La colchicine agit également sur l'adhésion, la mobilité, la chimiotaxie et la production de cytokines pro-inflammatoires(27). Une partie de l'action anti-inflammatoire de la colchicine réside donc dans son action antiméiotique, mais pas seulement. L'inflammation est une composante majeure de nombreuses pathologies comme le diabète de type 2, l'athérosclérose ou encore la maladie d'Alzheimer. Une meilleure compréhension de ce phénomène pourrait ouvrir la voie à de nouvelles thérapeutiques.

Des études plus récentes suggèrent que la colchicine possède une action anti-inflammatoire en inhibant l'inflammasome. L'inflammation est une des réponses du système immunitaire inné, qui se caractérise par une libération de cytokines pro-inflammatoires et de chimiokines qui vont attirer d'autres cellules du système immunitaire pour lutter contre le pathogène. Cette réponse est mise en place lorsque nos cellules reconnaissent des signaux de dangers via des récepteurs particuliers : les TLRs ou les NLRs. L'inflammasome est un complexe multi-protéique intra cytoplasmique que l'on retrouve dans de nombreuses cellules dont les monocytes, les polynucléaires éosinophiles et les neutrophiles. L'activation de l'inflammasome entraîne une libération de l'interleukine 1 β (= IL1 β) et l'interleukine 18 (=IL18) qui sont des cytokines pro-inflammatoires.

Les inflammasomes sont presque tous constitués sur le même modèle à savoir : un NLR, une protéine adaptatrice et une cystéine protéase. L'un des plus connus et étudiés est l'inflammasome NLRP3 sur lequel agirait la colchicine.

Cet inflammasome est constitué de la protéine NLRP3 qui possède un domaine Pyrine en position N-terminale, un domaine NACHT et enfin en position C-terminale un domaine LRR. En plus de cette protéine, l'inflammasome contient une protéine adaptatrice ASC ainsi que la pro-caspase-1 comme représenté sur la figure 4.

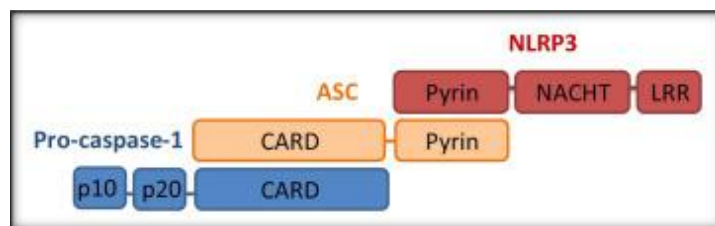


Figure 4 : Représentation de l'inflammasome NLRP3 (31)

Pour que l'inflammasome puisse jouer son rôle et libérer des cytokines pro-inflammatoires, il nécessite d'être activé. Plusieurs éléments peuvent initier son action. Parmi eux les PAMPs³ et les DAMPs⁴, l'ATP mais aussi les cristaux d'acide urique (retrouvés dans la goutte), ceux du cholestérol peuvent également activer l'inflammasome.

Il est admis qu'il existe 3 mécanismes par lesquels l'activation de l'inflammasome NLRP3 est possible :

- Via la production d'espèces réactives de l'oxygène (=ROS).
- Via la sortie d'ions potassiques en extracellulaire : il a été montré que la concentration en potassium doit être faible pour que l'inflammasome puisse être activé.
- A travers la rupture lysosomale : certains de ces éléments activateurs ne pourront pas être détruits par le lysosome, ils vont donc s'accumuler et entraîner sa rupture. C'est le cas notamment des cristaux d'acide urique ou de cholestérols, ainsi que des DAMPs. Les composants du lysosome se retrouvent donc dans le milieu cytoplasmique, parmi eux certaines protéines vont stimuler le complexe inflammasome.

Lorsque ce complexe est activé, cela va permettre à la pro-caspase-1 d'être à son tour active, elle devient alors la caspase-1. Cette protéine peut ensuite cliver la pro-IL 1 β et la pro-IL18 en interleukines mature, qui seront ensuite libérées.

³ Motifs moléculaires qui sont associés aux pathogènes (bactéries, virus, parasites) et qui sont reconnus par le système immunitaire.

⁴ Signaux moléculaires de danger exprimés par les cellules endommagées.

La colchicine pourrait interagir avec l'inflammasome et inhiber son activité. A l'heure actuelle 4 mécanismes ont été proposés, ils sont visualisables sur la figure 5 :

- La colchicine agirait sur le domaine Pyrine de la protéine NLRP3 et empêcherait ainsi l'activation de l'inflammasome. C'est cette action qui expliquerait l'intérêt de la colchicine dans la Fièvre Méditerranéenne Familiale.
- Une inhibition directe sur la caspase-1 est également évoquée, cette proposition est soutenue par des études chez l'Homme et l'animal.
- La colchicine, via son action sur la tubuline, empêcherait le transport intracellulaire de la protéine adaptatrice ASC qui est indispensable à la formation de l'inflammasome. Cette action bloque ainsi la co-localisation des protéines de l'inflammasome. Le complexe ne pouvant se former, la libération de cytokine ne peut avoir lieu.
- La colchicine permettrait d'agir sur la formation de pores permettant la fuite des ions potassiques. En inhibant cette sortie d'ions, la concentration dans la cellule en potassium reste trop importante, l'activation de l'inflammasome est ainsi limitée. La formation de ces pores est médiée par le récepteur P2X7.

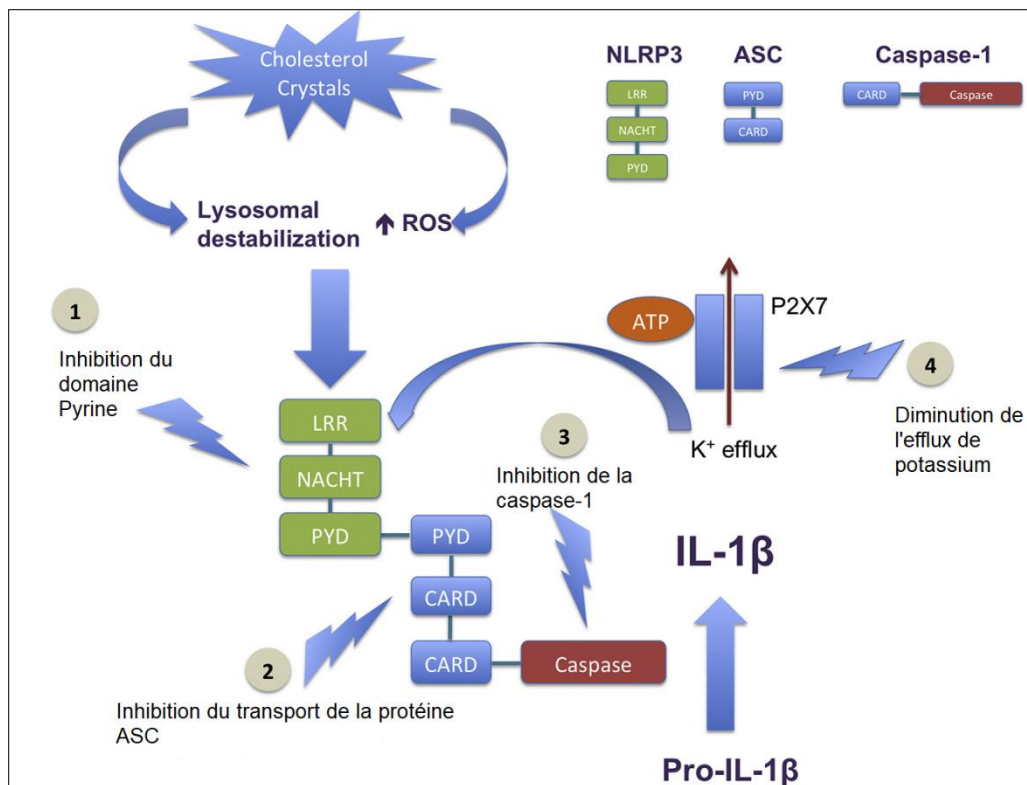


Figure 5: Les différents mécanismes d'action de la colchicine sur l'inflammasome NLRP3(32)

D'autres études sont attendues pour confirmer la présence de ces mécanismes qui sont à l'heure actuelle source de débat.(31–34)

4.3 Propriétés comme antigoutteux

La colchicine en se liant à la tubuline, empêche la formation des microtubules entraînant ainsi une inhibition de la phagocytose des microcristaux d'urate par les leucocytes. Par ce même mécanisme, le chimiotactisme est lui aussi inhibé, ce qui diminue l'afflux leucocytaire et donc la réponse inflammatoire. La colchicine permet de diminuer la production d'acide lactique, cela contribue au maintien d'un pH local normal ce qui évite la précipitation des cristaux qui représente l'élément fondamental de la crise de goutte. La colchicine agit dans la goutte mais également dans d'autres pathologies rhumatismales avec des accès aigus microcristallins (chondrocalcinose et rhumatisme à hydroxyapatite).(25)

5 Indications de l'utilisation de la colchicine

5.1 La goutte

La goutte est une pathologie rhumatismale qui se caractérise par un excès d'acide urique dans le sang, entraînant la formation et le dépôt de microcristaux d'acide urique au niveau des articulations mais également des tissus. Cela peut alors déclencher une réaction inflammatoire que l'on nomme « accès aigu » ou « crise de goutte » et qui est la manifestation de cette surcharge en acide urique. (35)

5.1.1 Rappel sur l'acide urique et l'hyperuricémie

Chez l'homme, l'acide urique est un déchet du catabolisme des purines que l'on retrouve dans les bases puriques. L'homme est dépourvu d'uricase, enzyme qui permet chez d'autres animaux de transformer l'acide urique en allantoïne qui est hydrosoluble.

L'acide urique, comme nous le montre la figure 6 a deux origines chez l'Homme :

- Une source endogène : une purinosynthèse *de novo* a lieu dans le cytoplasme des cellules du foie. Ces bases puriques sont ensuite dégradées par la xanthine oxydase avec formation d'acide urique produit de dégradation des bases puriques. Cette biosynthèse est parfaitement adaptée au besoin de l'organisme et elle représente la source la plus importante d'acide urique. L'autre partie provient du catabolisme des acides nucléiques cellulaires. Les acides nucléiques se renouvellent sans cesse dans notre organisme, ils sont dégradés en nucléotides, nucléosides et en bases puriques. Celles-ci peuvent être ensuite dégradées en acide urique ou réutilisées. Cela ne représente qu'une faible quantité d'acide urique mais qui peut augmenter dans certaines pathologies ou avec la prise de certains traitements.
- Une source exogène : elle provient de la dégradation des purines présentes dans l'alimentation. La plupart des aliments ont une origine cellulaire mais certains vont être plus riches en purines, c'est le cas des viandes rouges, des fruits de mer et de l'alcool. C'est pour cette raison que la goutte a souvent été associée à une alimentation riche et abondante. Cette dégradation a lieu au niveau intestinal et fait également intervenir la xanthine oxydase.

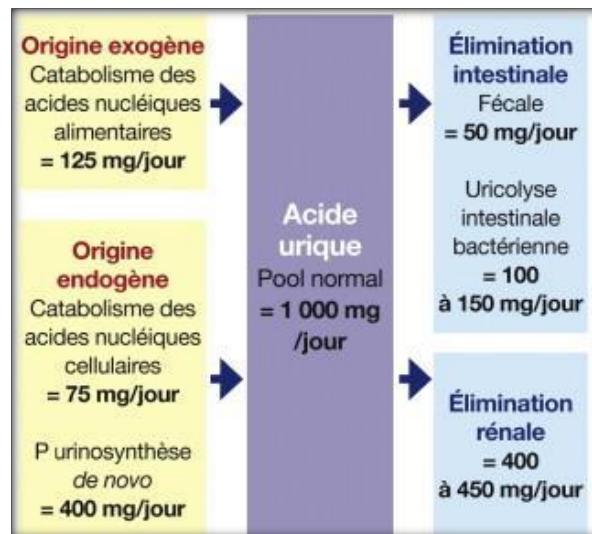


Figure 6 : les différentes origines et l'élimination de l'acide urique chez l'homme(36)

L'élimination de ce déchet est régulée par deux organes : le rein pour la très grande majorité ainsi que par l'intestin.

Il existe un équilibre entre apport et élimination de l'acide urique. Tout déséquilibre peut alors entraîner une augmentation de ce taux d'acide urique, appelé uricémie.

Lorsque ce taux atteint les 70mg/L chez l'homme et les 60mg/L chez la femme, on parle d'hyperuricémie.

Il existe trois causes majeures à cette hyperuricémie :

- la première cause est dite **idiopathique**⁵ : c'est la cause principale des hyperuricémies, elle représente entre 95 à 98% des cas. Plusieurs facteurs semblent néanmoins favoriser cette hyperuricémie : prédisposition familiale, alimentation riche en purines.
- la deuxième étant la résultante **d'une pathologie ou de la prise de certains médicaments** :
 - soit par augmentation de la dégradation des acides nucléiques. On retrouve ce cas de figure dans certaines hémopathies. On observe alors une lyse cellulaire importante et donc une augmentation de la dégradation.
 - soit par un défaut d'élimination rénale. On retrouve ce cas de figure dans l'insuffisance rénale chronique. Certains traitements médicamenteux comme les diurétiques, la cyclosporine et certains antituberculeux (le pyrazinamide, l'éthambutol) favorisent l'hyperuricémie.
- La troisième cause est liée à des **anomalies génétiques** : elles sont relativement rares. Elles peuvent toucher certaines enzymes (maladie de Lesh-Nyhan), le métabolisme des lipides ou bien celui des glucides.(36–38)

⁵ Dont on ne connaît pas la cause

5.1.2 Epidémiologie

Au cours des dernières décennies, la prévalence de la goutte dans les pays industrialisés n'a cessé d'augmenter, atteignant jusqu'à 2% de la population. En France, on estime que la goutte affecte environ 600 000 personnes soit autour de 0,6% de la population.(39)

5.2 Les différents facteurs de risques

5.2.1.1 Hyperuricémie

L'hyperuricémie n'est pas synonyme de goutte mais une augmentation du taux d'acide urique est le risque majeur de survenue de goutte. On estime que 10% des sujets présentant une hyperuricémie feront une crise de goutte. (39)

5.2.1.2 Le sexe et l'âge :

Les hommes sont plus à risque, en effet, 80% des cas de goutte se déclarent chez l'homme. C'est le rhumatisme inflammatoire le plus fréquent chez les hommes de plus de 40 ans.

Pour les femmes le risque existe aussi, bien qu'assez faible avant la ménopause, il augmente par la suite. La diminution des hormones au moment de la ménopause et notamment des œstrogènes qui auraient un effet protecteur représente une possible explication à cette augmentation du risque. (39) (37)

5.2.1.3 Le mode de vie

Une alimentation très riche associée à une prise d'alcool augmente le risque de goutte. En effet, certains aliments contiennent une quantité de purines très importante, c'est le cas notamment de la viande rouge, des fruits de mer, des abats et de la charcuterie. En ce qui concerne les boissons, la bière, les spiritueux mais également les sodas peuvent favoriser la survenue d'une crise de goutte.

La goutte est également liée à l'obésité, l'hypertension artérielle mais aussi à certaines pathologies métaboliques comme le diabète, les dyslipidémies et le syndrome métabolique. Le risque de pathologie cardiovasculaire est plus élevé chez les patients goutteux. Une prise en charge globale du patient avec traitement médicamenteux mais également contrôle des facteurs de risque est primordiale. (39)

5.3 L'accès aigu de la goutte ou crise de goutte

L'accès aigu ou crise de goutte est une réaction inflammatoire aiguë et typique. Cette réaction apparaît brutalement et ne touche en général qu'une seule articulation. Le plus souvent, elle prend place dans l'articulation métatarso-phalangienne du gros orteil. La douleur ressentie est tellement intense qu'elle peut provoquer une impotence fonctionnelle pour le patient. Cette réaction inflammatoire peut se découper en trois phases distinctes : l'initiation, l'amplification et enfin la résolution. (40) (41)

5.3.1 Phase d'initiation

Lorsqu'un patient se retrouve en hyperuricémie, il y a donc une surcharge en acide urique dans l'organisme. Cet acide urique va cristalliser dans les tissus saturés qui sont principalement les articulations et les synovies. Les cristaux d'urate de sodium ainsi formés vont interagir avec l'environnement cellulaire, à savoir les leucocytes, les cellules endothéliales, les macrophages et les activer par divers mécanismes. Les cristaux peuvent activer directement ces cellules via les récepteurs membranaires ou bien via l'activation de voies de signalisations intracellulaires après leur phagocytose.

Ces interactions avec les monocytes et macrophages entraînent la production de cytokines et de chimiokines inflammatoires (entre autre l'IL-1 β , l'IL-8) qui seront responsables du recrutement des polynucléaires neutrophiles (=PNN) ce qui favorise le processus inflammatoire. (40)(41)

5.3.2 Phase d'amplification

Dans leur cytoplasme, ces cellules (macrophages, PNN) possèdent un complexe protéique appelé inflammasome NLRP3. Cet inflammasome, comme nous l'avons vu, est responsable de la maturation et de la libération de cytokines pro-inflammatoires. Une activation de cet inflammasome par les cristaux d'urates de sodium permet donc d'entretenir la réponse inflammatoire et de l'amplifier.

L'acide urique ne peut être dégradé par les enzymes lysosomales, il est alors expulsé ce qui entraîne une acidification locale. Ce phénomène favorise également l'inflammation. (40)(41)

5.3.3 Phase de résolution

Il existe une autolimitation de cette inflammation, les mécanismes aboutissant à cette résolution spontanée ne sont pas totalement compris ni connus. Néanmoins il a été démontré qu'une modification des protéines présentes au sein des cristaux, empêche alors la réponse inflammatoire.

La différenciation des monocytes en macrophages va permettre une production de cytokines cette fois-ci anti-inflammatoires. Ce processus est également responsable d'une perte de production de cytokines pro-inflammatoires.

Enfin, les macrophages vont également permettre de réduire l'inflammation en phagocytant les PNN.

La crise de goutte se résout spontanément et sans traitement en 5 à 10 jours.

Il est important de traiter la crise de goutte même si la résolution est spontanée, en quelques jours. En effet, la crise étant très douloureuse, il est donc important de soulager rapidement le patient.

Le traitement de la crise mais également le traitement de fond par la suite doivent être mis en place pour éviter l'apparition d'une goutte dite chronique.

La goutte chronique est caractérisée par une surcharge des tissus en acide urique qui se traduit par une formation de tophi⁶, des arthropathies et des atteintes rénales (lithiases et/ou néphropathies).

La colchicine possède une AMM pour une utilisation lors de l'accès aigu mais également en prévention de cet accès. La mise en place d'un traitement de fond dit hypo-uricémiant doit se faire sous couvert de la colchicine et cela pendant une durée de 6 mois. (40–43)

5.4 Utilisation de la colchicine dans l'accès aigu

5.4.1 Lors de la crise

La posologie de la colchicine lors de la crise de goutte va dépendre du moment de cette prise en charge comme nous le montre le tableau 2. Pour une prise en charge dite tardive (au-delà de 36h), la posologie sera de trois comprimés dosés à 1 mg de colchicine répartie en trois prises (matin, midi et soir), ce qui fait une dose totale de 3 mg pour 24 heures. Cette posologie est la posologie maximale à ne jamais dépasser. Elle se limite également au premier jour de traitement.

Le deuxième jour, cette posologie est abaissée de 1 à 2 mg en une ou deux prises par jour. Cette même posologie peut être reconduite le troisième jour.

A partir du quatrième jour et jusqu'à environ J7, la posologie est de 1mg / jour donc un comprimé/jour à prendre le soir.

Pour les patients dont la prise en charge fut réalisée de façon précoce et chez qui il n'existe pas de risque de surdosage, la posologie des trois premiers jours peut être de 1 à 2 mg en une à deux prises. Elle sera ensuite forcément abaissée à la posologie de 1 mg/jour en une prise le soir dès le quatrième jour.

En cas d'apparition de diarrhée, le patient doit revoir le médecin impérativement. En effet la diarrhée est le premier signe d'un surdosage en colchicine, le prescripteur pourra alors soit diminuer la posologie, soit décider de l'arrêt du traitement.

Pour les patients âgés de plus de 75 ans, il est recommandé de ne pas dépasser 2 mg de colchicine pour le premier jour de traitement de la crise de goutte. Il est primordial de respecter ce schéma thérapeutique, la colchicine étant un principe actif à marge thérapeutique étroite ce qui signifie que la posologie efficace est proche de la posologie toxique.

⁶ Dépôt indolore d'acide urique en sous-cutané

	Prise en charge PRECOCE (jusqu'à 36h) des accès de crise aigus de goutte chez le patient SANS facteur de risque de toxicité	<u>Posologie maximale à ne jamais dépasser chez le patient SANS facteur de risque de toxicité</u>
1 ^{er} jour	1 mg à 2 mg (soit 1 mg 1 à 2 fois par jour)	3 mg (soit 1 mg 3 fois par jour)
2 ^{ème} jour	1 mg à 2 mg (soit 1 mg 1 à 2 fois par jour)	2 mg (soit 1 mg 2 fois par jour)
3 ^{ème} jour	1 mg à 2 mg (soit 1 mg 1 à 2 fois par jour)	2 mg (soit 1 mg 2 fois par jour)
4 ^{ème} jour et suivants	1 mg	1 mg

Tableau 2 : Posologie de la colchicine pour traiter l'accès aigu de la goutte (44)

En cas de contre-indication à l'utilisation de la colchicine, les corticoïdes ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens seront alors utilisés pour réduire l'inflammation et soulager le patient.

Cette règle du « 3-2-1 » risque d'évoluer dans les prochains mois, en effet, lors de son congrès en décembre 2019, la Société Française de Rhumatologie recommande d'initier désormais le traitement de la goutte par une dose de 1 mg de colchicine suivie une heure après d'une dose de 0.5 mg.

A partir du deuxième jour, la posologie recommandée est de 0.5mg en deux à trois prises par jour. Ce schéma thérapeutique se rapproche ainsi des recommandations de l'EULAR émises en 2016.

La colchicine reste le traitement de première intention de la crise de goutte en France, il doit être idéalement initié dans les douze premières heures.(43–45)

5.4.2 Autres traitements non médicamenteux

Les traitements non médicamenteux visent à soulager la douleur. L'articulation doit être mise au repos, une vessie de glace pouvant être appliquée pour diminuer la douleur.

Un régime dit « pauvre en purines » doit être mis en place pendant la crise. La consommation de viande rouge, d'alcool, de graisses et de boissons sucrées type soda est proscrite. Il faut privilégier les fruits, les légumes, les viandes blanches et s'assurer d'une bonne hydratation.

Il est important que le patient saisisse l'importance de changer ses habitudes alimentaires. Une alimentation plus variée, riche en légumes et en fruits comme nous le montre la figure 7, est à privilégier chez le patient goutteux. En effet, les viandes rouges, les fruits de mer ainsi que les alcools forts et la bière sont riches en purines, leur consommation doit donc être évitée chez le patient. De plus, il existe souvent chez ces mêmes patients d'autres comorbidités (HTA, diabète, obésité...).

La mise en place de règles hygiéno-diététiques associées à une activité physique régulière est alors primordiale.

Le respect et l'observance du traitement médicamenteux mais aussi de ces règles hygiéno-diététiques sont essentiels pour améliorer la qualité de vie et l'espérance de vie des patients.(39) (45)

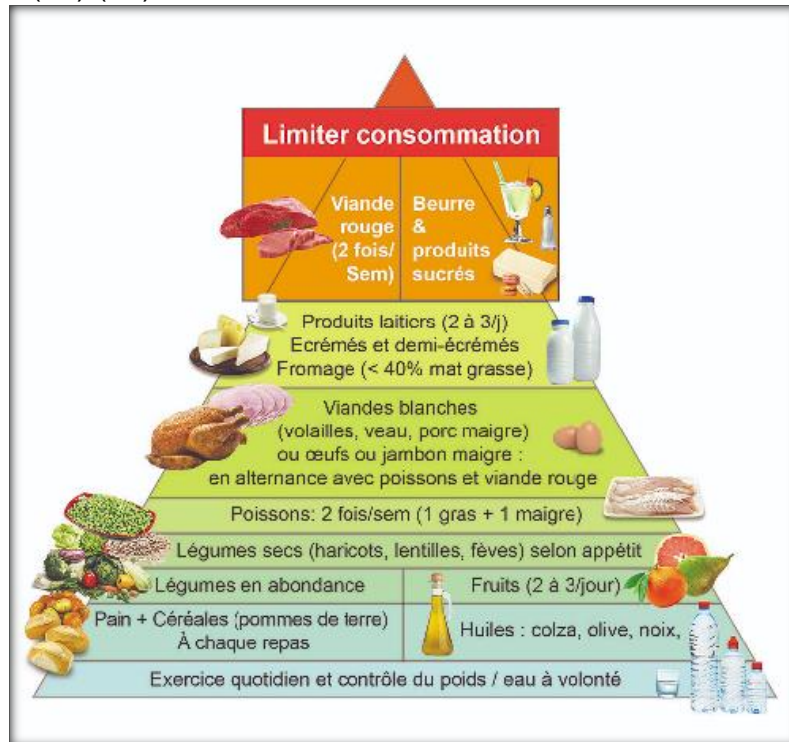


Figure 7 : Régime alimentaire du patient goutteux. (46)

5.4.3 Prévention de la crise

La colchicine est également utilisée en prévention de la crise. En effet la colchicine n'est pas un traitement de fond, mais elle est associée à celui-ci pendant quelques mois. Dans les traitements de fond dits « hypo-uricémiants », l'objectif est de dissoudre les dépôts de cristaux d'urates de sodium et d'empêcher leur formation.

Les principes actifs disponibles sont :

- l'allopurinol qui agit en inhibant de façon compétitive la xanthine oxydase.
- Le febuxostat qui agit quant à lui en inhibant lui aussi la xanthine oxydase mais de façon non compétitive.

Ces deux molécules sont des inhibiteurs de la synthèse d'acide urique, ces deux traitements sont disponibles en officine de ville et sont les plus prescrits. Il existe cependant quelques recommandations avec ces deux molécules. Une adaptation de la posologie doit être effectuée chez les patients insuffisants rénaux traités par

allopurinol. L'apparition de réactions cutanées pouvant être graves entraîne l'arrêt du traitement et toute réintroduction d'allopurinol est inenvisageable.(47)

Le fébuxostat quant à lui ne doit en aucun cas être initié chez un patient présentant des antécédents de maladie cardiovasculaire. En effet, l'étude CARES a permis de mettre en évidence un risque accru de décès (toutes causes confondues) chez les patients traités par fébuxostat et ayant des antécédents de pathologies cardiovasculaires. En juillet 2019, à la suite des résultats de cette étude, l'ANSM adresse une lettre aux professionnels de santé pour les mettre en garde et les avertir. Les patients ayant des problèmes de santé cardio-vasculaires et nécessitant un traitement hypo-uricémiant doivent être traités par allopurinol.(48)

- Le probénécide est un uricosurique, il va faciliter l'élimination de l'acide urique en inhibant sa résorption au niveau tubulaire.

Ce traitement n'est pas disponible en officine de ville, l'utilisation du probénécide est limitée en France mais cette molécule reste un traitement de choix bien que de seconde intention dans de nombreux pays dont les USA.(49)

La Société Française de Rhumatologie propose d'initier un traitement de fond dès la première crise. Il ne doit cependant jamais être mis en place au cours d'une crise aiguë de goutte. Il est recommandé d'attendre entre 15 à 30 jours après la résolution de la crise pour mettre en place ce traitement de fond. En effet, la mise en place d'un traitement hypo-uricémiant va permettre d'abaisser le taux d'acide urique. Or cela va déstabiliser les cristaux qui sont présents au niveau des tissus, ce qui augmente le risque de crise.(45) (47)

Pour éviter une crise pendant la mise en place du traitement de fond, on utilise la colchicine en prophylaxie. L'European League Against Rheumatism (EULAR) recommande d'utiliser la colchicine à la posologie de 0.5 g à 1 mg par jour et cela pendant les six premiers mois de la mise en place d'un traitement de fond.(47) (43)

L'EULAR est une organisation non gouvernementale scientifique à but non lucratif basée en Suisse. Cette association représente à la fois les patients, les professionnels de santé mais également les sociétés savantes de rhumatologie des différents pays européens. Chaque année, des recommandations sur la prise en charge des différentes pathologies rhumatismales sont ainsi élaborées et suivies par les différents professionnels de santé à travers l'Europe.(50)

5.5 Chondrocalcinose et rhumatisme à hydroxyapatite

5.5.1 Physiopathologie et épidémiologie

La chondrocalcinose, aussi appelée pseudo-goutte, est une arthrite qui se caractérise par la présence de cristaux de pyrophosphate de calcium, qui vont s'accumuler dans l'articulation. Lorsque ces dépôts de cristaux se retrouvent

relâchés dans l'articulation ils vont entraîner une réponse inflammatoire qui sera maximale en 12 à 24 heures et qui sera très douloureuse pour le patient.

La chondrocalcinose est surtout présente chez les sujets âgés. L'articulation du genou est en général celle qui sera la plus atteinte, même si le coude, l'épaule, le poignet ou encore la hanche peuvent également être atteints.

Le rhumatisme à hydroxyapatite, est quant à lui lié à un dépôt de phosphate de calcium basique. Ces cristaux sont présents de manière physiologique au niveau des os ou de la dentine. Dans les états pathologiques, ces cristaux vont se déposer dans d'autres tissus mais surtout au niveau de l'épaule et former des calcifications qui peuvent par la suite se manifester par une réaction inflammatoire vive et douloureuse.(51)

5.5.2 Traitement des accès aigus

Comme pour la goutte, il faut dans ce cas mettre l'articulation au repos, le glaçage est également recommandé pour soulager les douleurs.

Le traitement médicamenteux, repose sur l'utilisation des AINS ou bien de la colchicine qui sera utilisée à la posologie de 0.5 à 1 mg/j. Il est fortement conseillé d'utiliser la posologie la plus faible chez les sujets de plus de 75 ans.(24) (25)

5.6 Fièvre méditerranéenne familiale ou maladie périodique :

5.6.1 Physiopathologie et épidémiologie

La fièvre méditerranéenne familiale (=FMF), anciennement nommée maladie périodique, est une maladie génétique auto-inflammatoire. Elle touche le plus souvent les populations issues du pourtour méditerranéen, c'est-à-dire les populations turques, arméniennes et arabes. En Europe, les populations touchées se trouvent principalement en Italie et en Grèce. On estime qu'environ 100 000 personnes sont touchées à travers le monde. La transmission est autosomique récessive. Cette pathologie est liée à des mutations sur le gène MEFV. Ce dernier fut découvert en 1997 par une équipe française. Il est présent sur le chromosome seize. Ce gène code une protéine, la pyrine ou marénostrine, qui joue un rôle dans le processus inflammatoire. Cette protéine intervient dans la formation de l'inflammasome NLRP3 présent en intra cytoplasmique dans les cellules leucocytaires comme les monocytes. L'inflammasome est responsable de la production de cytokines pro-inflammatoires dont l'interleukine 1.

Dans la FMF, on se retrouve avec une mutation de la pyrine, ce qui génère une activation de l'inflammasome avec une sécrétion d'interleukine 1 très importante. (52) (53)

5.6.2 Manifestations cliniques :

La FMF se manifeste par la survenue récurrente pendant l'enfance (généralement avant l'âge de 10 ans) d'épisodes fébriles assez intenses pouvant aller jusqu'à 39/40°. Ces épisodes de fièvre sont le plus souvent accompagnés de douleurs abdominales, mais des douleurs thoraciques ou articulaires peuvent également y être associées. L'intensité de ces épisodes de fièvre et la diversité des signes cliniques associés à cet état fébrile rendent le diagnostic difficile.

Ces épisodes de fièvre sont spontanément résolutifs, ils peuvent néanmoins s'étendre sur plusieurs jours (de 1 à 4 en général).

L'une des complications la plus grave et la plus redoutée est l'amylose rénale. La colchicine inhiberait l'activation de l'inflammasome via la pyrine. Elle permettrait ainsi de contrôler la fréquence d'apparition des récurrences et de prévenir le développement de l'amylose.(52) (53)

5.6.3 Posologie de la colchicine

La colchicine est utilisée en traitement de fond, c'est également le traitement de première intention de la FMF. L'EULAR recommande d'initier le traitement dès que le diagnostic est posé. Celui-ci étant le plus souvent établi au cours de l'enfance, la posologie est à adapter en fonction de l'âge de l'enfant.

Posologie de la colchicine dans la FMF chez l'enfant :

- pour un enfant de moins de 5 ans : la posologie est de 0.5mg/jour soit ½ comprimé.
- pour un enfant entre 5 et 10 ans : la posologie est de 1mg par jour soit un comprimé.
- pour un enfant de plus de 10 ans : la posologie est de 1.5mg par jour soit 1 +½ comprimé/jour.

Il est conseillé d'augmenter les doses par palier de 0.25mg chez les enfants.

Chez l'adulte, la posologie est en général de 1 à 2 mg par jour, si besoin les doses seront augmentées par paliers de 0.5 mg.

L'EULAR préconise une augmentation de la colchicine jusqu'à 2 mg par jour chez les enfants et de 3 mg chez les adultes, uniquement en cas de persistance des symptômes inflammatoires. Une surveillance accrue des patients sera mise en place lors de ces augmentations posologiques.(52) (54)

5.7 Maladie de Behçet

5.7.1 Physiopathologie et épidémiologie

La maladie de Behçet fut pour la première fois décrite en Turquie en 1937 par le docteur Hulusi Behçet qui lui donna son nom. C'est une maladie orpheline,

caractérisée par une vascularite chronique systémique qui peut atteindre les vaisseaux artériels ainsi que les vaisseaux veineux.

Son étiologie est pour le moment non élucidée. Elle se déclare le plus souvent à l'âge adulte même si des cas durant l'enfance peuvent être retrouvés dans la littérature.

Son incidence est plus élevée dans les pays bordant l'ancienne route de la soie. Elle est, par exemple, de l'ordre de 80 à 370 cas pour 100 000 habitants en Turquie contre 0.12 à 7.5 cas pour 100 000 habitants en Europe ou en Amérique du Nord.(55) (56)

5.7.2 Manifestations cliniques :

Elle se manifeste par des poussées entrecoupées de périodes de rémission. L'intensité et les manifestations sont variables d'une poussée à une autre. Le plus souvent, on note la présence d'aphtes buccaux récidivants, pouvant également être associés à des aphtes génitaux, une atteinte cutanée avec la présence de pseudo-folliculite et d'érythèmes noueux. Cette maladie peut également entraîner une atteinte oculaire avec un risque de cécité, une atteinte articulaire, neurologique et gastro-intestinale. Les atteintes du système nerveux ou « neuro Behçet » touchent entre 5 à 30% des patients et peuvent entraîner une épilepsie, des paralysies, des troubles de la posture et de la marche.

Ces poussées peuvent être accompagnées de maux de tête particulièrement violents et persistants, de fièvre et de fatigue.(55) (56)

5.7.3 Posologie de la colchicine dans la maladie de Behçet

La mise en place d'un traitement dépend des manifestations de la maladie. L'EULAR recommande l'utilisation en première intention de la colchicine en cas d'atteinte cutanéomuqueuse et plus précisément lorsque les atteintes sont de type ulcère génital ou alors en cas d'érythème. L'utilisation de colchicine permet de prévenir les récurrences. La prise de colchicine en première intention pour traiter les atteintes articulaires de type arthrite aiguë est également recommandée par l'EULAR.(57)

La posologie est alors de 1 comprimé par jour soit 1 mg. Cette posologie peut et doit être diminuée en cas d'apparition de troubles gastro-intestinaux et notamment de diarrhée.(24) (25)

5.8 Utilisation dans la péricardite idiopathique

Cette partie sera vue plus en détails dans la suite de cette thèse.

La colchicine est utilisée en association avec des anti-inflammatoires en cas de péricardite idiopathique lors d'un premier épisode, ou en cas de récurrence.

La posologie sera déterminée en fonction du poids du patient. Le traitement doit être poursuivi pendant 3 mois.

Le laboratoire Mayoly–Spindler qui commercialise en France la colchicine obtient en 2018 l'extension de l'AMM pour l'indication de la colchicine dans le traitement du premier épisode ou en cas de récurrence de la péricardite idiopathique chez l'adulte. Le laboratoire n'a cependant pas souhaité que la colchicine soit remboursée dans cette indication. (58)

6 Pharmacocinétique de la colchicine

6.1 Absorption

La colchicine après administration *per os* est rapidement absorbée au niveau de l'intestin grêle, principalement au niveau de l'iléon et du jéjunum. Le pic plasmatique s'observe généralement entre 30 min et 2 heures après la prise d'un mg de colchicine. L'absorption de cet actif est variable, ce qui entraîne des taux de biodisponibilité allant de 24 à 88%, la moyenne se situant autour de 45%. Cette variabilité interindividuelle se retrouve aussi bien chez le sujet sain et jeune que le sujet âgé. Cette différence importante peut s'expliquer par le métabolisme de la colchicine qui se fait via la P-gp et le CYP3A4. Tout médicament interagissant avec ce cytochrome pourra entraîner soit une augmentation ou diminution du métabolisme de la colchicine, ceci ayant des conséquences cliniques pour le patient.

6.2 Distribution

La colchicine possède un volume de distribution assez important, entre 7-10 L/Kg, ce qui implique une distribution tissulaire importante. La colchicine se fixe sur tous les tissus de l'organisme mais elle possède une affinité plus importante pour la muqueuse intestinale, le foie, les reins et la rate. Cette distribution est nettement moins importante au niveau du myocarde, des muscles squelettiques ainsi qu'au niveau pulmonaire. Cela explique donc que la concentration en colchicine soit plus importante au niveau hépatique, rénal, splénique et leucocytaire et qu'elle soit donc beaucoup plus faible au niveau myocardique, pulmonaire et au niveau des muscles squelettiques. La colchicine peut également diffuser via la barrière placentaire et la barrière hématoencéphalique, mais la présence de P-gp à ces niveaux réduit énormément ce passage. La liaison à l'albumine est de l'ordre de 40%.

Lorsque la posologie journalière est supérieure à 1mg, les effets indésirables peuvent apparaître.

6.3 Métabolisme

Les études réalisées *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains ont permis de montrer l'implication du CYP3A4 qui intervient pour métaboliser la colchicine en : 2-O-déméthylcolchicine et 3-O-déméthylcolchicine. Un autre métabolite mineur, est aussi retrouvé : la 10-O-déméthylcolchicine.

6.4 Excrétion

La colchicine suit un cycle entéro-hépatique, près de 60 à 70% de la colchicine sera éliminée dans les fèces par voie biliaire et entre 15 à 30 % sera excrétée dans les urines. C'est la P-gp qui sera en majorité responsable de l'élimination biliaire de la colchicine. L'élimination via les reins dépend à la fois de la filtration glomérulaire et de la sécrétion tubulaire. Toute atteinte hépatique ou rénale aura des répercussions sur l'élimination du principe actif. La demi-vie d'élimination est assez importante, en moyenne 30 heures. (9) (27) (59)

7 La colchicine et les autres médicaments

La colchicine, de par son métabolisme et son élimination, interagit avec le CYP3A4 et la P-gp. Toute administration concomitante d'un autre principe actif interagissant avec la P-gp ou le CYP3A4 pourra donner lieu à des interactions médicamenteuses.

7.1 Rappels sur le CYP3A4 et la glycoprotéine P (=P-gp)

7.1.1 Le cytochrome P450 3A4

Les cytochromes P 450 sont des enzymes ubiquitaires. Elles jouent un rôle dans le métabolisme des substances endogènes mais aussi celui des substances exogènes dont les médicaments font partie. Ces cytochromes se répartissent en différentes familles et sous familles. Le CYP3A4 est le plus important chez l'homme, il est présent à la fois au niveau hépatique et intestinal.

Environ un médicament sur deux est métabolisé via le cytochrome 3A4. Lorsqu'un médicament est neutralisé par une enzyme, il est qualifié de substrat, c'est le cas de la colchicine avec le CYP3A4.

Certains médicaments ou substances peuvent être inducteurs ou inhibiteurs de ce cytochrome, ce qui entraîne des interactions.

Les inducteurs enzymatiques vont entraîner une majoration de l'activité de ce cytochrome, ce qui augmente alors le métabolisme et donc l'élimination des médicaments. La conséquence principale étant une diminution de l'action du médicament pouvant le rendre inefficace. Quant aux inhibiteurs, ils vont diminuer l'activité du cytochrome.(60)

7.1.2 La glycoprotéine P ou P-gp

La P-gp est une pompe d'efflux, elle joue donc un rôle dans la limitation de l'absorption des médicaments et augmente ainsi leur élimination. On la retrouve principalement au niveau intestinal mais aussi hépatique ainsi que dans la barrière hémato-encéphalique. Tout comme le CYP3A4, elle peut être inhibée ou au contraire induite par de nombreux médicaments. La colchicine est également un substrat de

cette pompe d'efflux. Lorsqu'un inhibiteur ou inducteur du CYP3A4 et/ou de la P-gp sera associé à la colchicine, des interactions seront alors possibles.(60) (61)

7.2 Les associations contre- indiquées :

Ce type d'association ne doit en aucun cas être transgressé. Le risque encouru pour le patient étant beaucoup trop important avec généralement une mise en jeu du pronostic vital.

L'utilisation simultanée de la colchicine et des macrolides, à l'exception de la spiramycine, est formellement contre-indiquée. En effet, les macrolides étant des inhibiteurs puissants du CYP3A4, le risque en cas d'association est l'augmentation de la concentration en colchicine et donc des effets indésirables de celle-ci qui peuvent entraîner le décès du patient. Plusieurs cas de décès ont d'ailleurs déjà été rapportés.

L'association à la pristinamycine est également contre-indiquée.(62)

7.3 Les associations déconseillées

L'association de la colchicine avec la ciclosporine est déconseillée. Le risque en cas d'association étant une augmentation des effets indésirables de la colchicine pouvant aller jusqu'au décès du patient. En effet, la ciclosporine entraîne une inhibition de l'élimination de la colchicine au niveau rénal. Ce risque est d'autant plus important chez les patients dont la fonction rénale est altérée.

L'association avec les inhibiteurs de protéases boostées au Ritonavir ainsi que les antifongiques azolés est elle aussi déconseillée. En effet ces deux classes thérapeutiques sont des inhibiteurs du CYP3A4. Le risque ici étant une augmentation des concentrations de colchicine mais également de ses effets indésirables. De même pour l'association avec le Vérapamil qui entraîne une augmentation de la concentration plasmatique de colchicine pouvant entraîner l'apparition d'effets néfastes pour le patient.

Ce type d'association est à éviter au maximum mais elle est parfois inévitable. Si après une évaluation de la balance bénéfice/risque, celle-ci est positive pour le patient, alors l'association est possible. Il est néanmoins nécessaire de surveiller de près le patient.(62)

7.4 Les associations nécessitant des précautions d'emploi

L'association de la colchicine avec les fibrates et les statines augmente le risque d'effets secondaires musculaires tels que la rhabdomyolyse imputable aux fibrates et aux statines. En effet ces médicaments sont tous des substrats du CYP3A4, le risque encouru ici est une augmentation de la concentration en statines ou fibrates augmentant alors le risque de lyse des cellules musculaires.

La colchicine associée aux anti-vitamines K potentialise l'effet anti-vitamine K, ce qui augmente alors le risque hémorragique. Une surveillance plus accrue de l'INR doit

être effectuée au cours de la co-administration de ces deux traitements. Au besoin, une adaptation de la posologie de l'AVK est possible au cours de l'association est dans les jours suivant l'arrêt de cette association.

Le ponatinib est un principe actif utilisé en cas de leucémie, il augmente l'absorption de la colchicine au niveau de l'intestin, ce qui augmente donc sa concentration dans le plasma. Le risque encouru étant une augmentation des effets non souhaités de la colchicine.

Ce type d'association est possible, il faut néanmoins prendre les mesures adéquates, à savoir une surveillance clinique et/ou biologique ainsi qu'une adaptation des posologies. (62)

8 Toxicité de la colchicine

8.1 Mécanisme de la toxicité de la colchicine

La toxicité de la colchicine est liée à son mécanisme d'action. Comme vu précédemment, la colchicine va interférer avec la formation des microtubules. A des doses toxiques, ces effets se produisent dans tous les organes, ce qui peut entraîner le décès du patient par défaillance multiviscérale.

8.2 Insuffisance rénale et hépatique

La colchicine, de par son métabolisme, ne peut être utilisée en cas d'insuffisance rénale sévère ($DFG < 30 \text{ mL/min}$) ainsi qu'en cas d'insuffisance hépatique sévère. Chez les patients présentant une atteinte rénale ou hépatique non sévère, une surveillance plus rapprochée est fortement conseillée. Une adaptation de la posologie est souvent nécessaire. (25) (25)

8.3 Utilisation chez le sujet âgé

Pour les sujets âgés de plus de 75 ans, il est recommandé de diminuer les posologies de colchicine en cas d'utilisation à long terme. Pour ces patients, la posologie à un demi-comprimé par jour, soit 0.5 mg de colchicine, est préférable. Une surveillance accrue sera demandée pendant le traitement, il faudra être également vigilant quant à l'absence de contre-indication avec tout autre traitement et à la bonne compréhension du schéma posologique. Lors de la mise en place d'un traitement pour un accès aigu de goutte, la posologie maximale sera de 2mg/j en deux prises.

Pour un traitement au long cours, la spécialité Colchicine opocalcium® est à privilégier car elle entraîne moins d'effets indésirables. En effet, cette présentation ne possède pas de dérivés opioïdes dans sa composition, les signes de surdosage ne seront pas masqués et on évite également les effets atropiniques possibles avec Colchimax®. (24) (25)

8.4 Utilisation chez les enfants

Actuellement, en France, l'utilisation de la colchicine est possible uniquement pour le traitement de la fièvre méditerranéenne familiale. La posologie est à adapter en fonction de l'âge de l'enfant et non de son poids. Si besoin, l'augmentation se fait par palier de 0.25 mg et en cas de survenue de diarrhée, la posologie doit être revue à la baisse. Le traitement doit être donné par le parent ou le responsable de l'enfant. La posologie journalière à ne pas dépasser est de 2mg dans la population pédiatrique. (54)

La colchicine ne possède pas l'AMM pour le traitement des péricardites de l'enfant. Pour ce cas précis, les anti-inflammatoires sont préférables chez l'enfant en première intention (sauf l'aspirine).

Une dose trop importante de colchicine peut s'avérer très rapidement fatale chez l'enfant. (63)

C'est uniquement la spécialité Colchicine opocalcium® qui est utilisable dans la population pédiatrique. (24) (25)

8.5 Utilisation chez l'adulte en âge de procréer

8.5.1 Utilisation chez l'homme :

Que ce soit dans le cas de la maladie périodique ou de la maladie de Behçet, l'utilisation chez l'homme en âge de procréer de la colchicine, notamment lors de son utilisation au long court, n'entraîne aucun risque de tératogénicité. (64)

Il n'y a pas de risque particulier à concevoir un enfant si le père est traité par colchicine. (65)

Des anomalies du spermogramme ont parfois été observées, notamment chez les hommes atteints de maladies périodiques. L'oligospermie et l'azoospermie parfois observées sont des conséquences de la pathologie et non du traitement par colchicine. (66)

8.5.2 Utilisation chez la femme en âge de procréer

L'utilisation de colchicine chez la femme traitée au long cours doit être poursuivie. Il n'y a à l'heure actuelle aucune étude révélant une quelconque toxicité de la colchicine sur la fertilité de la femme ou sur d'éventuelles conséquences pour le fœtus. Il est donc important de rassurer les femmes sur ces divers points.

La colchicine peut donc être prise chez la femme en âge de procréer, pendant la grossesse et même au cours de l'allaitement. On utilisera uniquement la Colchicine opocalcium® car c'est la seule spécialité sans dérivés opioïdes. (66–69)

8.6 Recommandations avant la mise en place d'un traitement par colchicine

Il est fortement recommandé d'évaluer la clairance de la créatinine pour adapter les posologies si nécessaire ; en cas d'insuffisance rénale sévère, l'utilisation de la colchicine est à proscrire. Cette évaluation de la fonction rénale est d'autant plus importante à réaliser chez les patients âgés.

Il est important d'évaluer l'intérêt de la prescription de colchicine chez les patients présentant des traitements pouvant entraîner des troubles de la fonction hépatique et/ou rénale. Il est nécessaire de réaliser cette évaluation lorsque des principes actifs pouvant induire une toxicité médullaire ou musculaire sont co-prescrits.

Pour les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale non sévère et pour lesquels la balance bénéfice/risque est en faveur de la colchicine, il est fortement conseillé de réaliser un suivi biologique du patient avec une réévaluation de la fonction rénale et un contrôle de la NFS ainsi que des plaquettes. Cette surveillance rapprochée est indispensable pour les traitements de longue durée.

Une information claire et précise doit être donnée aux patients qui doivent connaître les premiers signes de surdosage (diarrhées, vomissements et nausées) et qui doivent consulter à nouveau sans tarder s'ils présentent ces signes. Il est primordial de s'assurer de la bonne compréhension du schéma posologique. Cela notamment lors de la crise de goutte, où un schéma dégressif sur plusieurs jours est mis en place. Les patients doivent comprendre la nécessité d'évoquer, avec leurs médecins, leurs pharmaciens ou tout autre professionnel de santé, la prise de colchicine avant toute nouvelle prescription ou délivrance de tout autre traitement médicamenteux. Il est du rôle aussi bien du prescripteur que du pharmacien de s'assurer que le patient a bien saisi toutes ces modalités.

Comme tout médicament, la colchicine ne doit pas être mise à la portée des plus jeunes.(24)

8.7 Précautions supplémentaires en cas d'utilisation de Colchimax®

La spécialité Colchimax contient, en plus de la colchicine, de l'opium et du méthylsulfate de tiémonium. L'ajout de ces deux molécules a pour objectif de diminuer les effets gastro-intestinaux liés à la colchicine et notamment la diarrhée.

Le problème étant que la diarrhée est l'un des premiers signes de surdosage qui doit alerter le patient mais aussi les professionnels de santé. L'utilisation au long cours de Colchimax® peut donc masquer un surdosage et retarder la prise en charge du patient.

De plus, l'addition de ces deux molécules entraîne des précautions supplémentaires quant à l'utilisation de Colchimax® chez certains patients.

Le méthylsulfate de tiémonium ayant des effets atropiniques, l'utilisation de Colchimax est à éviter chez les patients présentant :

- Une hypertrophie de la prostate ;
- Des troubles du rythme cardiaque, une hyperthyroïdie ou une insuffisance coronarienne ;
- Une BPCO ;
- Une atonie intestinale, un mégacôlon toxique ou un iléus paralytique.

L'utilisation de Colchimax® est contre indiquée :

- chez la femme enceinte /envisageant une grossesse /allaitante ;
- chez l'enfant ;
- en cas de glaucome.

La présence d'opium, quant à elle, contre-indique l'utilisation chez les patients ayant des antécédents de dépendances aux produits opiacés. Son utilisation est à éviter chez le sujet âgé.(24)

9 Les effets indésirables de la colchicine

Comme tout médicament, la colchicine peut entraîner des effets non souhaités. De plus, la colchicine étant un médicament à marge thérapeutique étroite, certains effets peuvent apparaître pour des posologies ayant l'AMM. En effet, la colchicine peut s'avérer toxique dès 1mg/j.

Il est admis que les effets indésirables les plus fréquents sont généralement rencontrés au cours des études cliniques nécessaires avant la commercialisation du principe actif. Les effets indésirables rares, apparaissent généralement après la commercialisation du médicament, quand celui-ci est utilisé à plus grand échelle et sur des patients présentant différentes pathologies.

Les effets non souhaités peuvent atteindre différents systèmes.

9.1 Atteinte du système digestif et hépatique

Les symptômes rencontrés le plus fréquemment vont être des nausées, des vomissements et de la diarrhée.

La diarrhée étant l'un des premiers signes de surdosage en colchicine, il est impératif pour le patient de consulter à nouveau le praticien qui pourra, en fonction du cas, réduire la posologie ou alors arrêter le traitement.

Des atteintes hépatiques ont aussi été recensées sans que leurs fréquences d'apparitions n'aient été déterminées.(24) (25)

9.2 Atteinte hématologique

Des leucopénies /neutropénies et thrombopénies peuvent être rencontrées lors de l'utilisation au long cours de la colchicine. Il est alors recommandé d'avoir un suivi biologique et clinique rapproché du patient.

L'apparition d'une pancytopénie est également possible bien que rare, elle apparaît chez les patients présentant un risque de surdosage ou ayant un traitement concomitant possédant une toxicité médullaire. L'utilisation de colchicine est à éviter chez ces patients. (24) (25)

9.3 Atteinte cutanée

Bien que l'apparition d'urticaire soit possible, cet effet est relativement rare et dans ce cas, un arrêt du traitement peut être envisagé. (24) (25)

9.4 Atteinte musculo-squelettique

L'utilisation de colchicine peut entraîner des neuromyopathies qui sont réversibles à l'arrêt du traitement.

La colchicine peut également augmenter le risque de rhabdomyolyse notamment en cas d'association aux statines ou aux fibrates. Il faut donc éviter au maximum cette association. Si cela n'est pas possible, il faut alors mettre en place une surveillance renforcée du patient, à la fois clinique et biologique.(24) (25)

9.5 Effets indésirables spécifique à la spécialité Colchimax®

Pour cette présentation il faut en plus des effets non souhaités liés à la colchicine, ajouter ceux liés au méthylsulfate de tiémonium à savoir :

- Sécheresse buccale ;
- Épaississement et augmentation de la viscosité des sécrétions bronchiques ;
- Tachycardie, palpitations ;
- Troubles de l'accommodation, sécheresse oculaire par baisse de la sécrétion des larmes ;
- Constipation, rétention urinaire ;
- Trouble de l'humeur avec irritabilité et excitabilité, confusion notamment chez le sujet âgé.

Ainsi que la possible dépendance, à la fois physique et psychologique, liée à la présence d'opium.(24)

10 L'intoxication par la colchicine

10.1 Dose de colchicine ingérée et toxicité

Lors d'une intoxication par la colchicine, sa sévérité ainsi que le pronostic du patient sont liés à la quantité ingérée. Il existe ainsi trois niveaux de toxicité en fonction de la

dose supposée ingérée (DSI). Ces trois niveaux furent proposés suite à une étude réalisée entre 1967 et 1976.

- Pour une DSI $<0.5\text{mg/kg}$, les signes cliniques de l'intoxication vont être dominés par des troubles digestifs. L'évolution est alors généralement favorable en quelques jours. L'apparition de trouble de la coagulation dans les deux jours suivant l'intoxication est un facteur de mauvais pronostic.
- Pour une DSI $>0.5\text{mg/kg}$ mais inférieure à $<0.8\text{mg/kg}$, une pancytopénie apparaît alors à partir du quatrième jour post intoxication, elle s'ajoute aux troubles digestifs et de la coagulation. Cette pancytopénie atteste du caractère toxique de la colchicine pour les cellules sanguines. Le risque de décès lié à une hémorragie ou une infection se situe autour de 10% environ.
- Pour une DSI $>0.8\text{mg/kg}$, le risque de décès est alors fortement augmenté et se situe autour de 80%. Dans la grande majorité des cas, le décès a lieu suite à une défaillance cardiocirculatoire, un choc septique ou hypovolémique. Un syndrome de détresse respiratoire aiguë peut également causer le décès.

Ces 3 niveaux ne sont pas exhaustifs, ils représentent une aide pour évaluer le pronostic. Des cas mortels ont déjà été rapportés pour des doses en colchicine plus faibles. De plus, les comorbidités, l'ingestion concomitante d'autres médicaments ainsi que l'âge et l'état rénal et/ou hépatique du patient influent également sur le pronostic.(70)

10.2 Le surdosage en colchicine

Le surdosage en colchicine est un événement rare mais les conséquences sont souvent graves, le décès du patient peut se produire en quelques jours.

De plus, il n'existe pas d'antidote disponible sur le marché pour traiter une intoxication à la colchicine. Généralement, ces cas de surdosage interviennent soit dans un contexte d'ingestion volontaire à but autolytique, soit lors d'erreur d'administration ou de posologie. Les interactions médicamenteuses non détectées et donc la prise concomitante de deux molécules contre indiquées peuvent également conduire à un surdosage. Les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale sévère se retrouvent dans l'incapacité d'éliminer la molécule, le surdosage est alors inévitable. (63)(71)(72).

Les premiers signes d'un surdosage vont être l'apparition de diarrhées, nausées et vomissements. Ces signes apparaissent en moins de 24 heures et doivent alerter le patients et /ou les professionnels de santé. En quelques jours, d'autres organes peuvent être atteints : c'est la phase multiviscérale et l'état du patient peut se dégrader très rapidement. L'évolution n'est que peu prévisible même si une corrélation existe entre quantité ingérée et gravité. Lorsque l'issue est la guérison, une alopécie peut apparaître généralement une dizaine de jours après le surdosage.(24) (25)

En 2014, un rapport fut publié par le Comité de coordination de Toxicovigilance, dans lequel il est montré qu'entre janvier 2000 et juin 2011, 1329 cas d'intoxication à la colchicine furent déclarés en France (cas déclarés aux différents centres anti-poison et cas déclarés aux différents centres régionaux de pharmacovigilance). Parmi ces cas, 439 étaient dus à une intoxication volontaire dans un but suicidaire, 575 intoxications relevaient d'un contexte de soins, 176 cas furent classés comme accidents domestiques et 139 autres cas ne rentraient dans aucune des catégories précédentes.

Si les intoxications dans un contexte de soins sont plus fréquentes, les conséquences pour le patient sont généralement moins graves, le taux de décès étant plus élevé chez les patients qui s'exposent volontairement à une prise excessive de colchicine dans un but suicidaire.

Plusieurs propositions sont alors émises par ce comité, pour essayer de réduire ce nombre d'intoxications, notamment la fabrication de comprimés dosés à 0.5 mg, ou de limiter la quantité maximale de colchicine par boîte à 10 mg.

Il est également proposé de modifier le RCP ainsi que les notices pour éviter toute incitation à une exposition volontaire.

Il est également fortement conseillé de fournir une meilleure information aux différents professionnels sur les recommandations, les posologies et la durée des traitements ainsi que sur les interactions médicamenteuses.(73)

Plusieurs points d'informations avaient d'ailleurs déjà été donnés en 2011 par l'ANSM (anciennement AFSSAPS) puis de nouveau en 2013 et 2016. (74–76) A l'heure actuelle, les comprimés sont toujours dosés à 1 mg et sont au nombre de 15 à 20 par boîte.

10.3 Traitement d'un surdosage /intoxication à la colchicine

Actuellement, aucun antidote à la colchicine n'est disponible sur le marché. En 1995, une équipe française a pourtant réussi à traiter une patiente ayant ingéré 60 comprimés de Colchimax® dans un but suicidaire. Pour cela, une immunothérapie à base de fragment Fab spécifique anti colchicine fut administrée à la patiente. Ce fut un succès ; en effet, la patiente a survécu et ne présentait aucune séquelle un an après. Ce traitement n'est toujours pas disponible, l'une des principales raisons semble être financière. En attendant, la seule chose qui peut être mise en place est le lavage gastrique ou l'utilisation de charbon activé mais cela suppose d'agir durant la phase aiguë, idéalement quelques heures après l'ingestion.(77)

10.3.1 Le lavage gastrique

Le lavage gastrique est une des méthodes d'épuration digestive qui existe. Il consiste à permettre de vider le contenu de l'estomac après ingestion de toxiques. Il s'effectue sur un patient conscient ; si le patient est inconscient, il doit avoir été intubé. Plus le lavage est effectué rapidement après l'ingestion, plus il sera efficace.

Comme tout acte médical, il existe des risques et des contre-indications qui doivent être expliqués au patient. En fonction du moment de la prise et des toxiques ingérés, le lavage gastrique sera indiqué ou non. Dans le cas d'une intoxication par la colchicine, le lavage gastrique est envisageable en tenant compte du contexte.

La méthode consiste à l'introduction d'une sonde dite tube de Faucher dont l'extrémité proximale est pourvue d'un récipient contenant la solution de lavage (à savoir de l'eau tiède isotonique). On introduit ensuite environ 300 ml de cette solution de lavage, cette dernière est ensuite récupérée par siphonage. Il est ensuite possible de faire plusieurs cycles jusqu'à ce que la solution récupérée soit claire.(78) (79)

10.3.2 L'utilisation de charbon activé

L'autre solution est l'utilisation de charbon activé, qui se présente sous forme de poudre noire insoluble. Il est obtenu après pyrolyse de matières végétales riches en carbone. Cette poudre subit ensuite un traitement à haute température qui va lui donner une structure poreuse et une capacité d'absorption importante. Le charbon activé sera utilisé uniquement si le ou les toxiques sont absorbables par le charbon.

L'administration peut s'effectuer en dose unique ou en doses répétées. Le charbon est dilué dans de l'eau que le patient doit ingérer.

Pour que ces méthodes soient le plus efficace possible, il faut intervenir rapidement après l'ingestion des toxiques. (78) (79)

10.3.3 Autres traitements :

L'intoxication à la colchicine peut entraîner des défaillances multi-viscérales. Il est impossible de prédire l'organe qui sera le premier touché. Le traitement mis en place sera donc un traitement symptomatique ainsi qu'une surveillance constante en milieu hospitalier. Le plus souvent, cela se fera dans un service de réanimation.

L'hémodialyse ne possède pas d'intérêt dans le cas d'une intoxication à la colchicine.(24)(25)

Deuxième partie : Lorsque le péricarde s'enflamme

1 L'utilisation de la colchicine en cas de péricardite

1.1 L'anatomie du cœur

Comme nous pouvons l'observer sur la figure 8, le cœur est un organe musculaire composé de quatre cavités cardiaques : deux oreillettes et deux ventricules, auxquels s'ajoutent quatre valves cardiaques. Le principal rôle du cœur est de permettre la circulation sanguine dans tout l'organisme. Il est composé de trois tuniques qui sont le péricarde, le myocarde et l'endocarde.

Le péricarde est une sorte de sac à double paroi qui contient le cœur, c'est également la tunique protectrice la plus superficielle, l'endocarde, quant à lui, est la couche la plus profonde. Entre ces deux tuniques de protection on retrouve le muscle cardiaque qui prend le nom de myocarde, il est composé de cellules qui assurent la contraction du cœur.

Le sang s'écoule au niveau des cavités cardiaques. Le cœur est cloisonné en cœur droit et cœur gauche via le septum qui prend le nom de septum auriculaire au niveau des oreillettes et septum ventriculaire au niveau des ventricules. L'oreillette droite communique avec le ventricule droit et l'oreillette gauche avec le ventricule gauche. A l'état physiologique, le cœur droit ne communique pas avec le cœur gauche et vice versa.(80) (81)

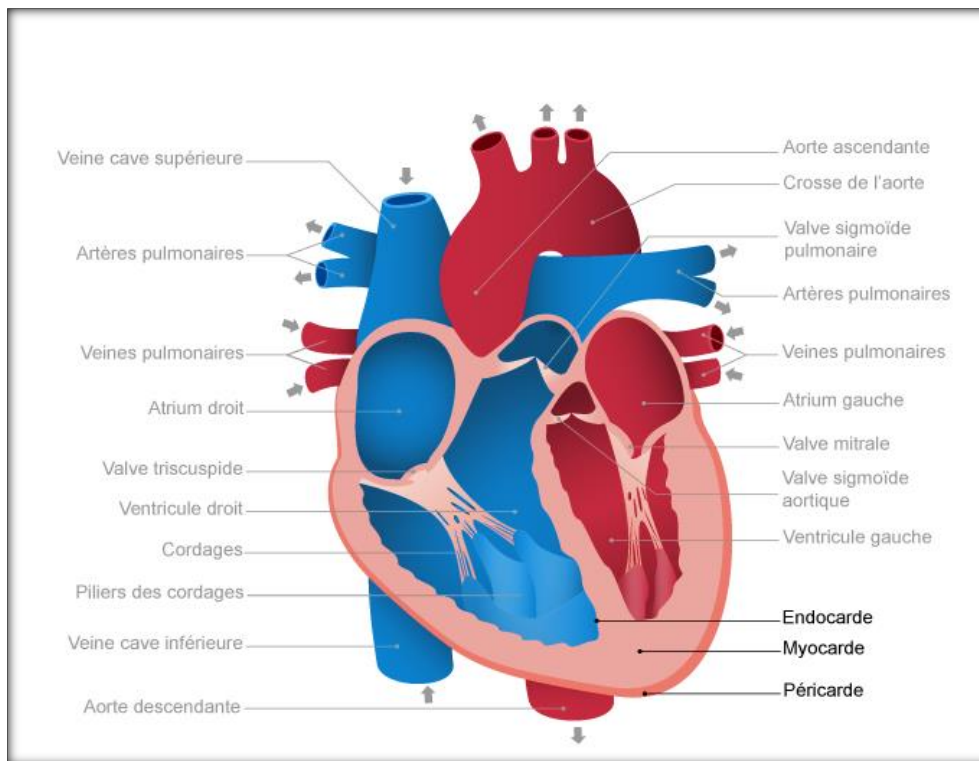


Figure 8 : Anatomie du muscle cardiaque. (82)

1.2 Le cœur droit

Le cœur droit est le siège de la circulation pulmonaire ; il reçoit par la veine cave supérieure et inférieure un sang appauvri en oxygène ($=O_2$) et riche en dioxyde carbone ($=CO_2$). Le sang passe donc de l'oreillette droite au ventricule droit, il est ensuite propulsé dans la circulation pulmonaire via le tronc pulmonaire puis par les artères pulmonaires. Ce sang sera ensuite enrichi en oxygène au niveau pulmonaire.

L'effort exercé par le cœur droit pour propulser le sang dans la circulation pulmonaire étant relativement faible, les pressions au niveau du cœur droit sont assez faibles. (80) (81)

1.3 Le cœur Gauche

Contrairement au cœur droit, le cœur gauche reçoit un sang riche en O_2 qui arrive au niveau de l'oreillette gauche via les veines pulmonaires, puis ce sang passe ensuite dans le ventricule gauche pour être propulsé dans tout l'organisme au niveau de l'aorte. Le cœur gauche est le siège de la circulation systémique.

L'effort exercé étant plus important, les pressions dans le cœur gauche sont plus importantes que pour le cœur droit. La pression qui règne dans le cœur gauche est de l'ordre de 100 mmHg contre 15 pour le cœur droit. (80) (81)

2 Le cycle cardiaque :

Un cycle cardiaque est composé d'une systole et d'une diastole. La systole correspond au moment où le sang est éjecté par le ventricule gauche dans la circulation systémique à travers l'aorte, ainsi que l'éjection par le ventricule droit du sang pauvre en O₂ dans l'artère pulmonaire.

La diastole correspond au remplissage du ventricule gauche par l'oreillette gauche d'un sang riche en O₂ et le remplissage du ventricule droit par l'oreillette droite d'un sang riche en CO₂. (81)

2.1 La vascularisation du cœur

Le cœur possède sa propre vascularisation qui se fait par des artères dites coronaires : une coronaire gauche qui se divise en artère interventriculaire antérieure (IVA) et artère circonflexe (CX) ainsi qu'une coronaire droite. En opposition avec le reste de l'organisme, le cœur reçoit l'oxygénation en diastole et non en systole.(81)

2.1.1 L'électrophysiologie du cœur :

Comme vu précédemment le cœur est un muscle dont la fonction principale est de pomper et éjecter le sang dans la circulation sanguine. Il réalise cela de façon spontanée, on parle d'automatisme cardiaque. Ce processus se fait via la contraction cardiaque qui est régulée par une activité électrique.

2.1.2 L'initiation et la propagation de l'influx électrique

C'est le système cardionecteur composé par les cellules nodales présentes au niveau du nœud sinusal qui va initier et coordonner cet influx électrique qui permet *in fine* au cœur d'exercer son rôle. Cet influx électrique prend naissance dans l'oreillette droite au niveau du nœud sino-auriculaire qui est considéré comme le centre rythmogène ou « pacemaker ». L'onde électrique dépolarisante se propage dans les oreillettes droite et gauche, ce qui entraîne leur contraction. Au même moment, cette onde stimule le nœud auriculo-ventriculaire qui transmet l'impulsion au faisceau de His ; ce dernier se divise en branche droite et gauche qui sont ensuite prolongées par les fibres de Purkinje. C'est ainsi que l'influx est transmis aux deux ventricules qui se contractent. Ce système de conduction est unidirectionnel. Il est possible de visualiser sur un graphique l'activité électrique du cœur, il faut pour cela réaliser un examen non invasif nommé l'électrocardiogramme =ECG. Ce système de conduction et de propagation de l'influx ainsi que sa représentation graphique sont visualisables sur la figure 9.

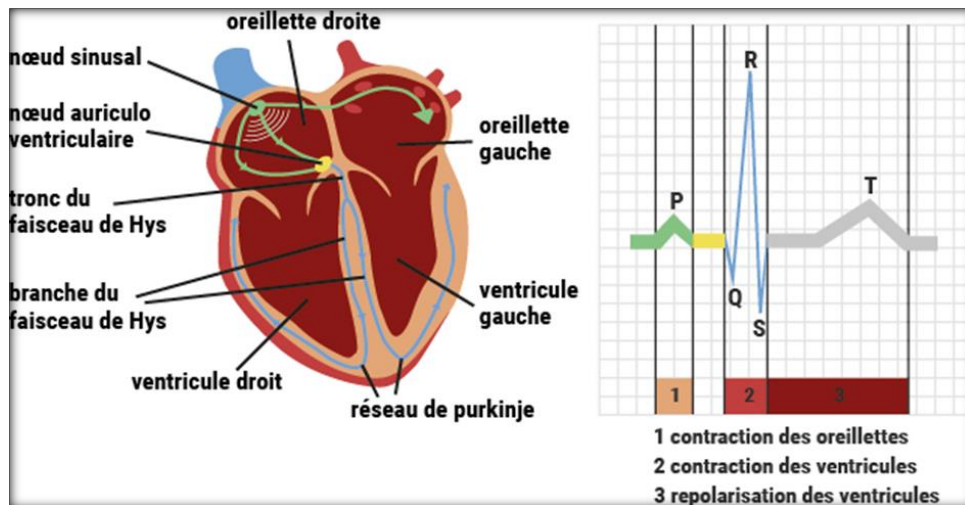


Figure 9 : L'influx électrique cardiaque et sa visualisation à l'ECG. (83)

Ici on peut observer un cycle cardiaque complet et physiologique. Une anomalie de l'ECG peut aider le praticien à émettre un diagnostic.(81,83,84)

3 Le péricarde

Le péricarde est une enveloppe fibro-séreuse qui entoure le cœur ainsi qu'une partie des gros vaisseaux. Cette enveloppe est composée de deux feuillets, le péricarde fibreux et le péricarde séreux. Le péricarde fibreux est un tissu conjonctif solide, c'est également la couche la plus superficielle. Le péricarde séreux est plus fin et se divise en deux couches : une pariétale en contact avec le péricarde fibreux et une couche viscérale appelée également épicaire qui tapisse le cœur. Ces deux couches sont en continuité l'une avec l'autre ; une faible quantité de liquide est présente à l'état physiologique entre ses deux feuillets. Le péricarde permet donc de protéger le cœur en l'isolant, il lui accorde également une certaine mobilité mais empêche toute dilatation excessive.(84) (85)

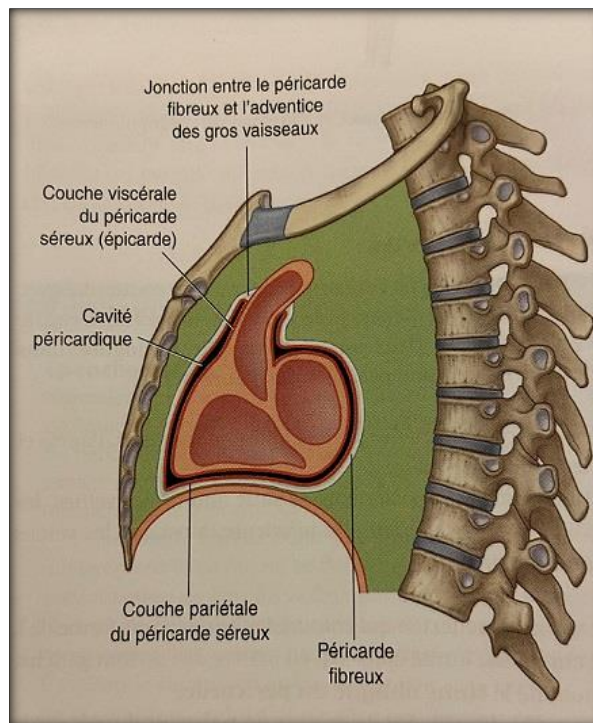


Figure 10 : Coupe sagittale du péricarde(84)

3.1 Les types de péricardite et les critères de diagnostic

La péricardite est un terme global qui désigne une inflammation des feuillets qui forme le péricarde. Il existe plusieurs étiologies à la péricardite comme il existe plusieurs types de péricardite. On estime que la prévalence de cette pathologie peut aller jusqu'à 5% des patients qui se retrouvent hospitalisés pour douleur thoracique.

Les causes d'apparition d'une péricardite sont nombreuses. Elles peuvent être :

- Infectieuses (infections virales, bactériennes, parasitaires)
- Non infectieuses (dus à un traumatisme, à un cancer, à une maladie auto-immune ou inflammatoire, en post infarctus du myocarde...).
- Liées à la prise de médicaments (effet indésirable rare et grave)

Lorsque la cause n'est pas identifiée, on parle alors de péricardite idiopathique. La grande majorité des péricardites sont considérées comme idiopathiques et on présume qu'elles apparaissent à la suite d'une infection virale. Ceci est vrai pour les pays développés. Il est important de noter que la tuberculose est la première cause de péricardite au niveau mondial.

Pour pouvoir poser le diagnostic de **péricardite aiguë**, la présence d'au moins deux des quatre critères suivants est nécessaire :

- Une douleur thoracique qui évoque une péricardite ;
- Des signes à l'ECG qui sont compatibles avec cette étiologie ;
- La présence d'un épanchement ;
- Un frottement péricardite audible à l'auscultation.

Une augmentation des signes biologiques d'inflammation et notamment la CRP, ainsi que des signes d'inflammation du péricarde obtenus à la suite d'imagerie médicale peuvent également aider à poser le diagnostic. (86)

Les péricardites peuvent également être classées en fonction de la durée des symptômes :

- Une péricardite est dite **persistante/incessante** si les symptômes durent plus de 4 à 6 semaines mais moins de 90 jours ;
- Si les symptômes sont présents plus de trois mois, elle est alors dite **chronique** ;
- Après un premier épisode de péricardite aiguë, une réapparition de ces symptômes 4 à 6 semaines ou plus après le premier épisode signe la **récurrence ou la récurrence** de la péricardite.(86)

Il existe donc plusieurs types de péricardite, il sera abordé ici que les cas de péricardite aiguë idiopathique et de péricardite récidivante car c'est uniquement dans ces deux cas que la colchicine peut être utilisée.

3.2 Les signes cliniques de la péricardite idiopathique (premier épisode ou récurrence).

Les signes cliniques généraux qui peuvent faire suspecter une péricardite sont l'apparition subite d'une douleur intense en précordiale ou rétrosternale. Cette douleur est majorée à l'inspiration et en position allongée, elle peut également irradier au niveau du cou et du bras gauche. Des difficultés respiratoires peuvent également se manifester. En cas de péricardite, cette dyspnée est améliorée lorsque le patient se penche en avant. A ces symptômes peut s'ajouter une sensation d'oppression, de constriction thoracique.

Il faut également questionner le patient quant à des événements récents qui pourraient être la cause de cette péricardite : une infection virale ou bactérienne récente, un traumatisme.(87)

3.3 Les examens complémentaires à réaliser

Devant une suspicion de péricardite, plusieurs examens doivent être effectués pour pouvoir poser le diagnostic.

3.3.1 L'examen clinique du patient

Au cours de l'examen clinique et de l'interrogatoire du patient, il est possible de retrouver, lors de l'auscultation cardiaque, un frottement péricardique, qui est un des critères de diagnostic mais qui n'est présent qu'une fois sur deux environ. L'examen pulmonaire est quant à lui normal.

L'interrogatoire du patient est important car il peut permettre d'aiguiller le diagnostic et d'avoir ainsi l'anamnèse.(87) (88)

3.3.2 L'électrocardiogramme

L'électrocardiogramme ou ECG est un examen de routine en cardiologie, cet examen est bien souvent indispensable pour diagnostiquer par exemple un infarctus du myocarde, des troubles du rythme cardiaque ou encore une péricardite.

C'est un examen non invasif qui permet d'obtenir une représentation de l'activité électrique du cœur. Ce recueil se fait via la pose d'électrodes à même la peau. Pour obtenir un ECG classique à 12 dérivations, on place sur le patient 4 électrodes dites frontales et 6 électrodes dites précordiales.

Pour enregistrer cette activité, il faut d'abord mettre le patient en position allongée sur le dos ; on positionne ensuite les électrodes frontales, la rouge au niveau de la face antérieure du poignet droit, la jaune au niveau du poignet gauche, l'électrode verte au niveau de la cheville gauche et la noire à la cheville droite du patient. Ce code couleur pour le placement des électrodes est international.

Il faut ensuite positionner les électrodes dites précordiales ; en général elles sont aux nombres de six. Il est primordial de bien positionner les différentes électrodes pour pouvoir interpréter correctement l'ECG. La première électrode précordiale notée V1 doit être placée à droite et au niveau du quatrième espace intercostal, la V2 doit être positionnée à gauche sur la même ligne. L'électrode V4 se positionne quant à elle sur la ligne médio claviculaire au niveau du 5ème espace intercostal. Il faut ensuite mettre l'électrode V3 qui se retrouve entre la V2 et la V4. Les dernières électrodes V5 et V6 situées respectivement sur la ligne axillaire antérieure et moyenne, se retrouvent au même niveau que la V4 comme illustré sur la figure 11.

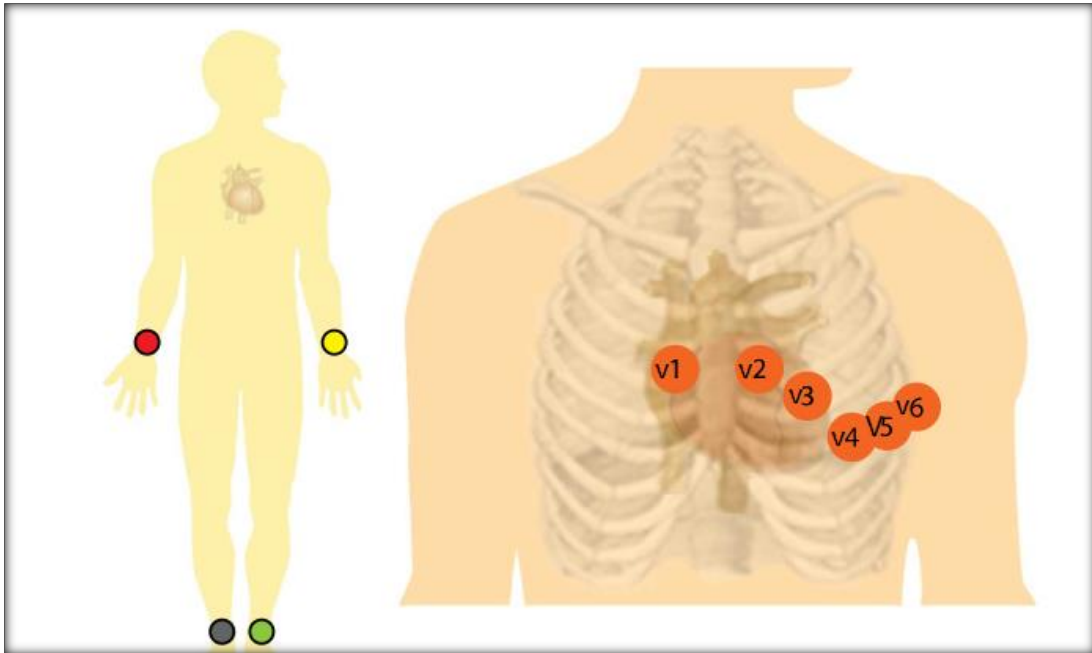


Figure 11 : Positionnement des électrodes frontales et précordiales. (89)

Ces dérivations mises en place permettent d'avoir une représentation tridimensionnelle du cœur et de l'activité électrique de celui-ci. Avec cet examen, on s'intéresse à la fois à l'amplitude des ondes mais également à l'intervalle ; toute modification peut signer une pathologie cardiaque. La figure 12 est un exemple d'enregistrement d'un ECG chez un patient ne présentant aucune pathologie. (90–92)

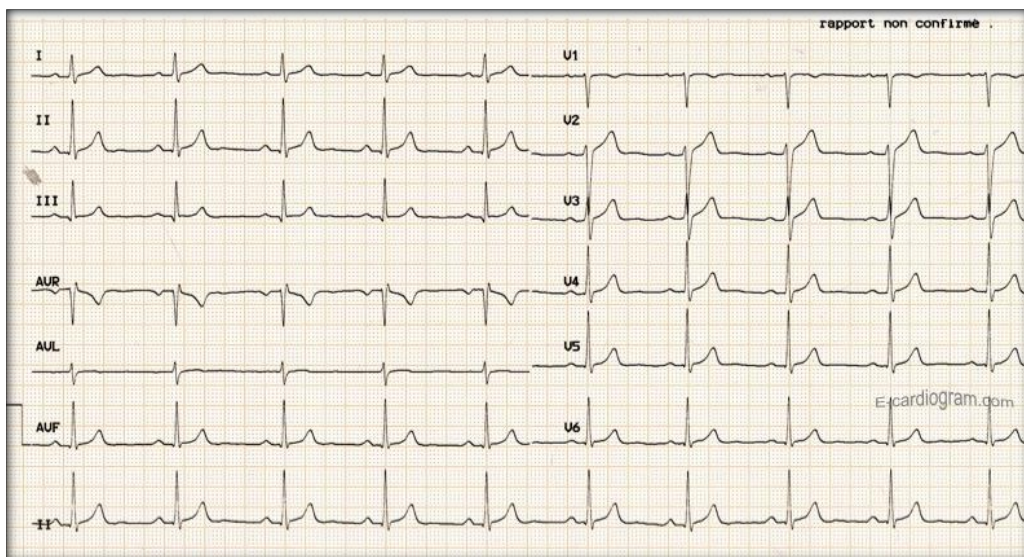


Figure 12 : ECG physiologique. (93)

Dans le cas d'une péricardite aiguë, l'ECG peut parfois être normal, c'est pour cela qu'il est recommandé d'en réaliser plusieurs. Néanmoins, le plus souvent, on visualise un sus décalage du segment ST.

Au cours d'une péricardite aiguë on décrit le plus souvent 4 stades que l'on peut visualiser à l'ECG :

- Stade 1 : dans les premières 24 heures sus décalage du segment ST ;
- Stade 2 : retour à la normale du segment ST et aplatissement de l'onde T ;
- Stade 3 : inversion de l'onde T qui devient négative ;
- Stade 4 : retour à la normale environ un mois après l'apparition des symptômes.(87) (94) (95)

Ces différents stades sont décrits dans la figure 13.

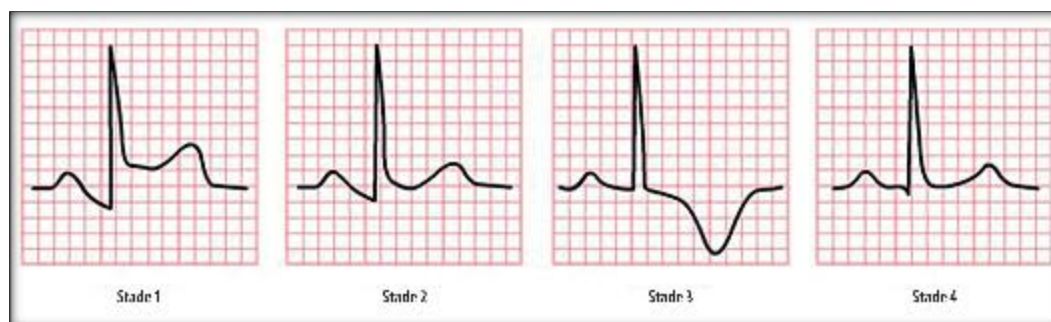


Figure 13 : Anomalies de l'ECG observable au cours d'une péricardite.(96)

3.4 Autres examens

3.4.1 Radiographie :

Elle permet surtout d'exclure un autre diagnostic, elle est le plus souvent normale. En cas d'épanchement important, la silhouette cardiaque sera élargie.(87) (88) (95)

3.4.2 Echographie

Elle peut permettre de quantifier l'épanchement s'il est présent. La présence d'un épanchement signe une péricardite liquidienne a contrario des péricardites sèches. Lorsqu'ils sont importants et qu'ils entraînent des troubles, certains épanchements doivent être drainés. Parfois il peut être nécessaire de réaliser une IRM cardiaque notamment lorsque le diagnostic est incertain ou lors du bilan étiologique. (87) (88) (95)

3.4.3 Analyse biologique :

En cas de péricardite aiguë, les marqueurs de l'inflammation CRP et VS seront augmentés. Une hémoculture peut également être réalisée si on suspecte une cause bactérienne. Une hyperleucocytose est généralement présente. (87)

Le dosage des CPK ainsi que de la troponine sont également recommandés, ce sont des marqueurs de l'atteinte du myocarde.(88) (95)

3.5 L'étiologie des péricardites récidivantes

Il n'existe à l'heure actuelle aucune cause précise et unique identifiée. Le taux de récurrence après un premier épisode est autour de 15 à 30%. Le diagnostic repose sur les mêmes critères que ceux de la péricardite aiguë.

Plusieurs causes ont néanmoins été évoquées dont la non observance du traitement pour le premier épisode, un processus auto-immun et auto-inflammatoire semble également pouvoir expliquer cette récurrence. L'origine auto-immune a fait foi pendant de nombreuses années. En effet, il a été retrouvé chez les patients présentant des cas de récurrence, des anticorps dirigés contre le noyau des cellules, mais également contre différents constituants du muscle cardiaque, ce qui constituait un argument en faveur de cette origine. L'hypothèse d'une réponse immunitaire visant un agent viral se répliquant dans le muscle cardiaque ou dans le péricarde fut également soulevée.

Actuellement l'hypothèse retenue serait liée à un processus auto-inflammatoire. Cette hypothèse s'appuie sur plusieurs éléments : certaines pathologies auto-inflammatoires peuvent causer des péricardites. Un autre argument en faveur de cette origine est la bonne réponse des patients aux traitements ayant des propriétés anti-inflammatoires. Par exemple, l'anakinra qui agit comme un inhibiteur compétitif de l'interleukine 1 β est efficace pour traiter les récurrences chez les patients ne répondant pas au traitement classique. Cette efficacité thérapeutique est un argument de plus en faveur d'une composante auto-inflammatoire responsable des rechutes.

De nombreuses questions restent encore en suspens et la recherche devrait, dans les années futures, apporter des réponses et permettre éventuellement de développer de nouvelles approches thérapeutiques. (86) (88) (97)

3.6 Le traitement mis en place lors de la péricardite idiopathique aiguë ou récidivante

Le traitement de la péricardite repose sur l'utilisation d'une association de médicaments ayant des propriétés anti-inflammatoires. Le repos est également essentiel, le patient se verra proposer un arrêt de travail ; la pratique de sport sera à

éviter pendant trois mois. Les détails de ce traitement seront revus au cours de cette thèse.(86)

4 Et la colchicine dans tout cela

C'est en 1987 que la colchicine est pour la première fois évoquée par *A.Rodriguez de la Serna et al* ; en effet, ce praticien officiant à l'hôpital Sant Pau à Barcelone décide sur la base d'étude montrant l'efficacité de la colchicine dans la FMF, d'administrer la dose de 1 mg de colchicine à trois de ses patients hospitalisés pour péricardite récidivante, la posologie fut ensuite abaissée à 0.5 mg par jour. Les résultats furent flagrants pour les 3 patients et aucun effet indésirable ne fut rapporté. Ces observations furent publiées dans The Lancet en décembre 1987(98) .

Trois ans plus tard *Guindo et al*, publie une étude prospective réalisée sur 9 de ces patients tous hospitalisés pour une récurrence de péricardite, chaque patient ayant fait au moins trois récurrences. Les patients furent alors traités par prednisone associée à la colchicine à la posologie de 1mg/j. Aucune récurrence ne fut observée chez les patients. Guindo suggère alors l'utilité de la colchicine pour éviter les récurrences à la suite d'une péricardite aiguë, il nuance néanmoins son propos. En effet, cette utilité doit être prouvée par des études de plus grande envergure et réalisée en double aveugle.(99)

En 1994, *Adler et al*, publie les résultats d'une étude dans The American Journal Of Cardiology, réalisée sur 8 patients présentant une récurrence de leurs péricardites. Tous les patients furent traités par prednisone associée à la colchicine (la posologie allant de 0.5mg à 1.5mg/j). Il observa alors que, durant la prise de colchicine, aucune rechute ne fut à déplorer. Néanmoins, chez les patients pour lesquels un arrêt de la colchicine fut effectué soit à cause des effets gastro-intestinaux soit par non observance, les patients rechutaient systématiquement. L'utilisation de la colchicine a également permis dans cette étude d'augmenter de façon significative la durée entre deux épisodes de péricardite.

Pour Adler, la colchicine semble donc être bénéfique pour éviter un nouvel épisode de péricardite mais son rôle et sa place dans la stratégie thérapeutique doivent bien évidemment être mis en évidence dans d'autres études incluant plus de patients.

La question de la posologie ainsi que de la durée de son utilisation sont également à déterminer. Adler suggère quant à lui une durée de traitement supérieure à 1 an voire même 2 ans. (100)

Au cours de la même année en France, le Pr Millaire du CHRU de Lille publie, dans European Heart Journal, les résultats de son étude menée sur 19 patients hospitalisés pour péricardite récidivante. L'étude se déroula de juin 1988 à décembre 1991, les patients inclus ayant tous fait au moins deux rechutes. Lors du premier jour de traitement la posologie de colchicine fut de 3mg, pour le deuxième et le troisième jour elle fut abaissée à 2 mg, la dose fut ensuite diminuée à 1 mg par jour et cela pendant au moins 6 mois. Les résultats sont plutôt positifs, en effet après un suivi moyen de 37,4 mois, aucune récurrence n'est à déplorer chez 74% des patients. (101)

En 1998 est publiée une méta analyse sur les différentes études et observations liées à l'utilisation de la colchicine pour traiter et éventuellement prévenir les récurrences. Bien que la sécurité d'emploi de la colchicine ainsi que son efficacité pour prévenir les récurrences semblent être démontrées, il en ressort que des études avec un nombre de patients plus important doivent être réalisées pour déterminer précisément la durée de son utilisation ainsi que la posologie à laquelle elle doit être prescrite. (102)

Il faut attendre les années 2000 pour que des essais cliniques à plus grande échelle soient menés et démontrent l'efficacité et la sécurité pour les patients de l'utilisation de la colchicine pour le traitement des péricardites idiopathiques aiguës et récurrentes.

5 Les différentes études qui ont mené à l'utilisation de la colchicine dans la péricardite récurrente

5.1 L'essai CORE ou the CORE trial (COLchicine for REcurrent pericarditis)

L'essai CORE est le premier essai clinique ayant démontré l'efficacité de l'addition de la colchicine au traitement de référence de la péricardite récurrente.

5.1.1 Caractéristiques de l'essai

Cet essai ouvert a eu lieu en Italie au centre hospitalier de Maria Vittoria dans la ville de Turin, il fut mené par le professeur Imazio et son équipe entre 2001 et 2004. Les résultats furent publiés en 2005.

Au total, 84 patients furent inclus dans cet essai entre le 1^{er} janvier 2001 et le 31 août 2004. Les patients furent divisés en deux groupes de 42 participants. Le groupe 1 recevant uniquement le traitement de référence et le groupe deux recevant en plus la colchicine. La randomisation a permis d'assurer la **comparabilité** entre les deux groupes.

Le traitement de référence de la péricardite récurrente consistait en l'administration d'acide acétylsalicylique à la posologie de 800 mg toutes les 6 à 8 heures pendant 7 à 10 jours, suivie d'une réduction graduelle de la posologie en 3 à 4 semaines. En cas de contre-indication à l'utilisation de l'acide acétylsalicylique, la prednisone fut utilisée à une posologie de 1.0 à 1.5 mg/kg/j sur une durée de quatre semaines puis fut progressivement arrêtée.

La posologie de la colchicine à administrer aux patients fut déterminée sur la base de précédentes études et observations dont celle de Millaire et Rodriguez de la Serna (98).

Ainsi pour les patients dont le poids corporel était de plus de 70 kg, la colchicine fut administrée à la posologie de 2 mg en deux prises le premier jour suivie d'une posologie de 1mg/j en deux prises pendant 6 mois. Il est important de noter que pour les patients ayant rencontré des intolérances avec ce schéma posologique, la dose fut réduite de moitié.

Pour les patients dont le poids était inférieur à 70 kg, la posologie initiale de colchicine fut abaissée à 1 mg le premier jour en deux prises, suivie d'une posologie de 0.5 mg/j en une prise pendant 6 mois.

Chaque patient fut également mis sous oméprazole à la posologie de 20 mg/j.

5.1.2 Les critères d'inclusion

Plusieurs critères furent mis en place pour sélectionner les patients. Tout d'abord les patients devaient être majeurs, sans contre-indication connue à l'utilisation de colchicine. Leurs consentements libres et éclairés ont bien évidemment été recueillis. Les patients devaient également présenter un premier épisode de récurrence à la suite d'une péricardite idiopathique, virale ou bien ayant une étiologie auto-immune.

5.1.3 Les critères de non inclusion

Tout d'abord, sur l'étiologie même de la péricardite, furent exclus les péricardites purulentes liées à la tuberculose, ou tumorales.

Certains critères concernaient directement les patients : les femmes enceintes, les femmes allaitantes, les patients présentant une pathologie gastro-intestinale, une pathologie hépatique ou rénale, une myopathie, ainsi que ceux ayant déjà pris de la colchicine par le passé ne pouvaient prétendre rentrer dans cette étude. Les femmes en âge de procréer et ne prenant pas de traitement contraceptif hormonal furent également exclues de l'étude.

5.1.4 Suivi des patients et principaux critères étudiés

Le suivi des patients par examen clinique et échographique a eu lieu régulièrement et sur une durée minimale de douze mois. Chaque patient inclus a eu une visite avec examen clinique suivi d'une échographie à J2 après le début du traitement puis à J3, J7 et J10. Le reste du suivi a eu lieu un mois après le début du traitement puis à 3 mois, 6 mois à un an et annuellement par la suite.

Le critère principal de cette étude était de comparer le pourcentage de récurrences dans chaque groupe. Le critère secondaire également étudié et analysé fut la persistance des symptômes 72 h après l'introduction des traitements.

Les patients étaient considérés en rémission dès lors qu'ils ne présentaient aucun symptôme clinique, échographique et sans trouble évoquant une péricardite à l'ECG. A l'inverse, en cas de persistance des symptômes typiques de la péricardite, de fièvre, d'un épanchement visible à l'échographie ou de toute autre pathologie sévissant depuis plus de sept jours, le traitement mis en place était considéré comme un échec.

5.1.5 Les résultats de l'étude CORE

Characteristic	Group 1 (n = 42)	Group 2 (n = 42)	P Value
Follow-up, mean \pm SD, mo	21.4 \pm 12.9	18.6 \pm 11.5	.30
Recurrences	19 (45)	9 (21)	.04
Actuarial recurrence rate at 18 mo, %	50.6	24.0	.02
Symptom persistence at 72 h	13 (31)	4 (10)	.03
Adverse effects	6 (14)	3 (7)	.48
Severe adverse effects	0	0	>.99
Cardiac tamponade	0	0	>.99
Constrictive pericarditis	1 (2)	0	.99
Symptom-free period, mean \pm SD, mo	10.6 \pm 9.6	17.2 \pm 12.2†	.007
Recurrences, mean \pm SD, No.	1.7 \pm 0.8	1.2 \pm 0.5	<.001

*Data are given as number (percentage) except where indicated otherwise
Group 1 received conventional treatment alone and group 2 received
conventional treatment plus colchicine.
†Comparison of the symptom-free periods before and after colchicine
treatment yielded significant differences in study group 2 (mean \pm SD,
8.8 \pm 7.0 vs 17.2 \pm 12.2 mo; P < .001).

Tableau 3 : Résultat de l'étude CORE. (103)

Le groupe 1 possède un pourcentage de récurrence actuarielle à 18 mois de 50,6% contre 24.0% dans le groupe 2 ($p = 0,02$). Cela représente une réduction du risque de récurrence de l'ordre de 26,6% lorsque la colchicine est associée au traitement de référence, ce qui nous donne un nombre de sujet à traiter de 4⁷ avec [IC à 95% (2.5-7.1)].

La colchicine semble également montrer un intérêt pour réduire la persistance des symptômes. En effet, seuls 10% des patients du groupe traités par colchicine et aspirine en ressentaient encore les symptômes après 72 heures de traitement, contre 31% des patients du groupe 1 ($p=0.03$).

Pour les patients qui malheureusement ont eu une nouvelle récurrence, celle-ci s'est produite plus tardivement pour les sujets du groupe 2 que pour les patients du groupe 1 (17.2 ± 12.2 mois vs 10.6 ± 9.6 mois, $p = 0.007$).

⁷ Nombre de sujet à traiter : indique le nombre de personne à qui il faut donner le traitement pour éviter une récurrence, permet d'apprécier l'efficacité d'une intervention. Plus le nombre est faible meilleure est l'intervention.

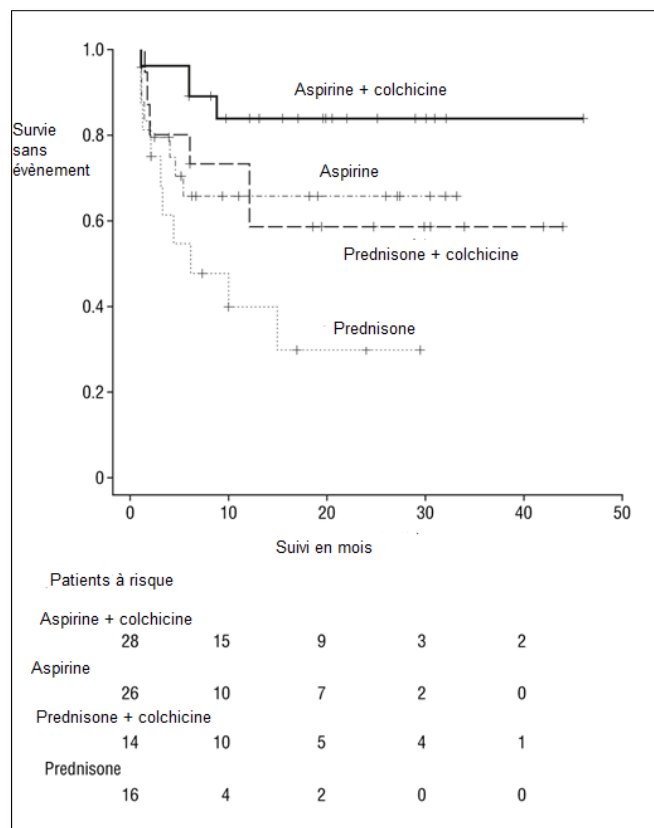
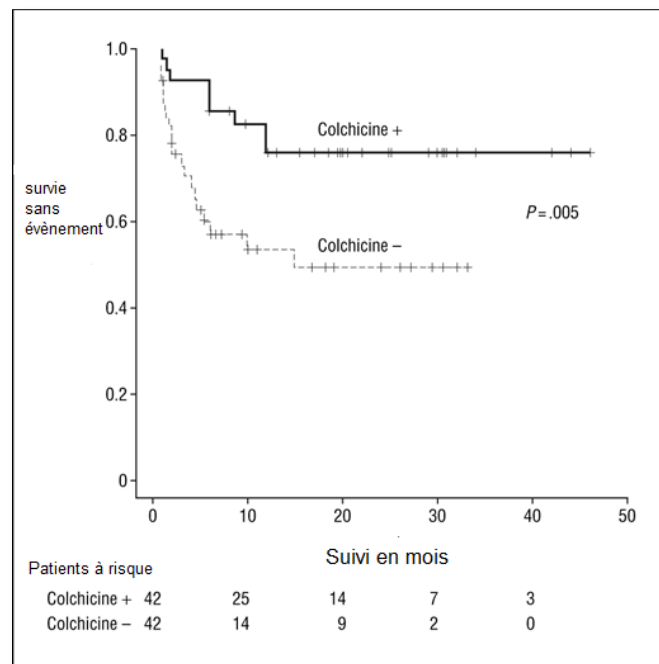


Figure 14 : Taux de survie dans les différents groupes et sous-groupes. (103)

La figure 14 représente les courbes de survie du groupe 1 et du groupe 2, ainsi que celui des différents sous-groupes. Les courbes de survie permettent de visualiser au cours du temps le nombre de patient ayant récidivé. La première courbe montre que le risque de récurrence est plus important dans le groupe 1 (traitement anti-inflammatoire uniquement sans colchicine) que dans le groupe 2. En effet le taux de survie sans événement est supérieur dans le groupe 2 où la colchicine fut associée au traitement de référence. On retrouve cette efficacité dans l'étude et l'analyse des différents sous-groupes (utilisation d'aspirine ou de prednisone associée ou non à la colchicine)⁸. En effet lorsque la colchicine est associée à l'aspirine le taux de survie sans récurrence est supérieur à celui du traitement classique à savoir l'aspirine seule. Lorsque le traitement par aspirine ne pouvait être mis en place, ce fut le traitement par prednisone qui fut prescrit. Dans ce cas de figure, on retrouve également une supériorité du traitement lorsque la colchicine est associée à la prednisone. Il semble donc que la colchicine lorsqu'elle est associée au traitement anti-inflammatoire de référence permet d'améliorer la prise en charge des patients en diminuant le risque de récurrence. Le traitement le plus efficace ici étant l'association de la colchicine à l'aspirine. La prednisone seule quant à elle est le traitement avec lequel le risque de récurrence est le plus important. L'utilisation de l'aspirine fonctionne mieux que la prednisone, et cela est d'autant plus vrai lorsque la colchicine est associée.

5.1.6 Sécurité et effets indésirables

Lors de cette étude, aucun effet indésirable grave ne fut rapporté, un effet est considéré comme grave s'il met en jeu le pronostic vital du patient, s'il entraîne une hospitalisation, un décès ou un handicap permanent pour le patient. Parmi le groupe 1, six patients ont rapporté des effets non souhaités, dans le groupe 2 trois patients ont rapporté des effets indésirables de type gastro-intestinaux (diarrhée). Il a donc été décidé pour ces trois patients d'arrêter le traitement par colchicine.

5.1.7 Limites et conclusion de l'étude CORE

Dans cette étude, l'ajout de la colchicine au traitement de référence a significativement diminué le taux de récurrence chez les patients présentant une première rechute. De plus, les patients ayant reçu la colchicine ont montré une amélioration clinique au troisième jour de traitement, comparativement au patient du groupe 1. Ces résultats laissent supposer que l'addition de la colchicine au traitement conventionnel permettrait de contrôler plus précocement les symptômes et d'éviter ainsi d'éventuelles rechutes.

⁸ Les suites de chiffres sous les différents sous-groupes représentent les patients pour lesquels une évaluation des données est possible.

D'autres études devraient être menées pour confirmer ces premiers résultats encourageants. En effet, une étude menée en ouvert ne suffit pas à elle seule à démontrer l'intérêt, la sécurité et l'efficacité de l'ajout de la colchicine au traitement de référence. Cet essai fut pensé comme une sorte d'étude « préliminaire » pour vérifier l'hypothèse selon laquelle l'addition de la colchicine au traitement de référence de la récurrence aurait un impact positif sur les récurrences ultérieures.(103)

5.2 L'essai CORP (Colchicine for Recurrent Pericarditis)

Cet essai clinique est mené par *Imazio et al* entre les mois d'août 2005 et avril 2009, il comptabilise 120 patients à travers quatre hôpitaux italiens.

5.2.1 Caractéristiques de l'étude CORP

L'étude portant sur cent vingt sujets, ceux-ci furent randomisés en deux groupes de soixante chacun. Cette attribution aléatoire des sujets permet une comparabilité des deux groupes ; le premier groupe recevant le traitement conventionnel de la péricardite récidivante ainsi qu'un placebo ; le second recevant quant à lui le traitement de référence ainsi que la colchicine.

L'objectif principal de cette étude était de démontrer l'efficacité et la sécurité de l'utilisation de la colchicine en adjuvant du traitement conventionnel déjà utilisé pour les patients traités dans le cas d'une première récurrence de péricardite.

Le traitement de référence ou conventionnel de la péricardite consistait en l'administration d'aspirine entre 800 mg et 1000mg ou d'ibuprofène à la posologie de 600 mg toutes les 8 heures pendant 7 à 10 jours. La posologie était ensuite abaissée graduellement sur trois à quatre semaines. Pour les patients présentant une contre-indication à l'utilisation d'ibuprofène ou d'aspirine, une corticothérapie avec de la prednisone à la posologie de 0.2 à 0.5mg/kg par jour pour une durée de 4 semaines fut alors mise en place.

Pour les patients du groupe recevant la colchicine, la posologie fut déterminée en fonction du poids des patients :

- Les patients pesant moins de 70 kg ont reçu le premier jour de traitement une dose de colchicine de 1 mg, répartie en deux prises de 0.5 mg espacées de 12 heures. Suivi par une dose quotidienne de 0.5 mg de colchicine par jour pendant 6 mois.
- Les patients pesant plus de 70 kg ont reçu le premier jour une posologie de 2 mg de colchicine en 2 prises espacées de 12 heures. La dose quotidienne fut ensuite abaissée à 1 mg/j pendant 6 mois en deux prises.

En cas d'intolérance pour les patients pesant plus de 70kg, les posologies furent diminuées à 0.5mg/jour.

Pour les patients ayant reçu le placebo, celui-ci se présentait exactement de la même façon que les comprimés de colchicine et les mêmes modalités de prises furent appliquées.

Un inhibiteur de la pompe à proton fut prescrit pour tous les patients.

5.2.2 Critères d'inclusion

Pour pouvoir être pris dans cet essai, les patients devaient être âgés de plus de 18 ans, être hospitalisés pour une **première** récurrence de péricardite idiopathique. Leurs consentements furent bien évidemment obtenus.

5.2.3 Critères d'exclusion

Ce furent relativement les mêmes que pour l'étude CORE. Les patients présentant une péricardite aiguë, ou au contraire une deuxième rechute, furent exclus de l'essai. L'étiologie des péricardites fut également prise en compte. En effet, les malades présentant une péricardite tuberculeuse, purulente ou tumorale ne pouvaient participer à cette étude. Furent également exclus les patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique, les femmes enceintes ou allaitantes, ainsi que les femmes en âge de procréer sans contraception hormonale. Les malades ayant par le passé été traités par de la colchicine ou présentant une contre-indication à son utilisation ne pouvaient pas être inclus.

5.2.4 Suivi des patients et principaux critères étudiés

Chaque patient fut suivi pendant au moins 18 mois. Les visites médicales ont eu lieu au bout d'une semaine de traitement puis portées à un mois, à trois mois, à six mois, à un an et enfin à dix-huit mois de traitement.

A chaque visite, un examen clinique et biologique du patient a été réalisé ainsi qu'un ECG et une échographie cardiaque.

Le principal critère de cette étude était de comparer le taux de rechute dans chaque groupe 18 mois après le diagnostic. D'autres points furent également étudiés comme la persistance des symptômes à 72h, mais également le pourcentage de rémission à une semaine.

Les patients étaient considérés comme guéris c'est-à-dire en rémission, lorsqu'ils ne présentaient plus aucun symptôme ni aucun signe clinique, échographique ou électrocardiographique de péricardite.

Dans le cas de la survenue d'une fièvre, de l'apparition ou de l'aggravation d'un épanchement, l'apparition d'une maladie générale de plus de 7 jours ou toute réaction clinique jugée défavorable, le traitement mis en place pouvait alors être considéré comme un échec.

5.2.5 Les résultats de l'étude CORP

End Point	Placebo Group (n = 60)	Colchicine Group (n = 60)	P Value
Primary: recurrence rate at 18 months, %	55	24	<0.001*
Secondary			
Symptom persistence at 72 h, %	53	23	0.001*
Remission rate at 1 week, %	48	82	<0.001*
Median recurrences (10th, 90th percentile), n	1.0 (0.0, 3.0)	0.1 (0.0, 1.0)	<0.001
Median time to first recurrence (10th, 90th percentile), mo	1.0 (0.0, 5.5)	2.5 (0.0, 19.1)	<0.001
Disease-related hospitalization, n (%)	8 (13)	3 (5)	0.20
Cardiac tamponade, n (%)	1 (2)	0 (0)	>0.99
Constrictive pericarditis, n (%)	0 (0)	0 (0)	>0.99
Mean follow-up (SD), mo	23.7 (12.6)	21.9 (9.4)	0.38

* Calculated by using Cox regression analysis.

Tableau 4 : Présentation des résultats de l'étude CORP. (104)

A 18 mois, le taux de récurrence est de 55% dans le groupe ayant reçu le placebo contre 24% dans le groupe ayant pris la colchicine ($p=0.001$).

La colchicine permet donc une réduction du risque absolu de récurrence de l'ordre de 31% [IC à 95%, (0.13 -0.46)] et une réduction du risque relatif de 56% [IC à 95%, (0.27 - 0.73)].⁹

On note également que l'association de la colchicine au traitement de référence a permis de réduire significativement la persistance des symptômes au bout de 72h, ces symptômes étaient toujours présents pour 23% des patients du groupe colchicine contre 53 % dans le groupe placebo ($p=0.001$).

Le pourcentage de rémission au bout d'une semaine est nettement supérieur dans le groupe colchicine, avec un taux de 82% de rémission contre 48% dans le groupe placebo ($p=0.001$).

⁹ Nombre de sujet à traiter = 3 avec IC à 95% (2-7).

5.2.6 Sécurité et effets indésirables

Adverse Effect	Placebo Group (n = 60), n (%)	Colchicine Group (n = 60), n (%)
Overall	4 (7)	4 (7)
Gastrointestinal intolerance*	3 (5)	4 (7)
Hepatotoxicity†	1 (2)	0 (0)
Myotoxicity	0 (0)	0 (0)
Alopecia	0 (0)	0 (0)
Other	0 (0)	0 (0)
Severe side effects	0 (0)	0 (0)
Drug withdrawal	4 (7)	5 (8)
Physician decision	4 (7)	4 (7)
Patient decision	0 (0)	1 (2)

* Diarrhea, nausea, cramping, abdominal pain, or vomiting.
† Any elevation of aminotransferase levels above the normal reference range.

Tableau 5 : Comparaison et type d'effets non souhaités dans les deux groupes étudiés.(104)

Le pourcentage d'effets indésirables fut le même dans les deux groupes, à savoir 7%, les troubles gastro-intestinaux furent le principal effet rapporté (5% dans le groupe placebo contre 7% dans le groupe colchicine). Le traitement fut interrompu chez cinq patients du groupe colchicine et pour quatre patients du groupe placebo.

Aucun effet indésirable grave ne fut rapporté durant la réalisation de l'essai.

5.2.7 Limites et conclusion de l'étude

CORP est le premier essai clinique réalisé en double insu et randomisé montrant les bénéfices et la sécurité de l'utilisation de la colchicine en l'associant au traitement anti-inflammatoire de référence lors d'une première récurrence.

L'ajout de la colchicine au traitement conventionnel, a permis de réduire significativement le pourcentage de récurrence à 18 mois, mais également de diminuer la persistance des symptômes cliniques à J3. Le taux de rémission est également plus important chez les patients ayant pris la colchicine.

Le pourcentage d'effets indésirables rapporté fut le même dans le groupe placebo et dans le groupe colchicine, avec dans la majorité des cas une intolérance gastro-intestinale.

Comme tout essai clinique, celui-ci comporte des limites ; ici la colchicine ne fut utilisée que lors d'une première récurrence de péricardite idiopathique. Les résultats obtenus ne peuvent donc être extrapolés dans les cas d'une deuxième, troisième ... récurrence.

Ces observations ne peuvent être généralisées aux populations qui furent exclues de cette étude (femmes enceintes, enfants, pathologies rénales et/ou hépatiques).(104)

D'autres études doivent être réalisées notamment pour déterminer la durée ainsi que le schéma posologique le plus approprié.

D'autres questions restent également en suspens : l'utilisation de la colchicine lors de la péricardite aiguë est-elle envisageable ? L'ajout après plusieurs récurrences peut-il être efficace ?

5.3 L'étude CORP 2 : utilisation de la colchicine chez les patients ayant fait au moins 2 récurrences.

Comme vu précédemment, les études CORE et CORP menées par *Imazio et al* ont permis de souligner l'intérêt de la colchicine en association avec le traitement de référence, pour traiter **le premier épisode** de récurrence d'une péricardite idiopathique.

L'étude CORP 2 fut menée, cette fois, pour tenter de démontrer l'intérêt que pouvait avoir la colchicine dans le traitement des patients ayant fait de **multiples** récurrences de leur péricardite.

L'objectif de cette étude fut donc de démontrer l'intérêt de l'utilisation de la colchicine pour le traitement des péricardites récurrentes (avec au moins 2 épisodes).

L'étude a débuté en novembre 2005 pour se terminer en janvier 2012. Les résultats de cette étude furent publiés le 30 mars 2014 dans la revue scientifique The Lancet.

5.3.1 Caractéristiques de l'étude

Cette étude randomisée en double aveugle et multicentrique a inclus 240 patients à travers quatre hôpitaux italiens. Pour cela les patients furent randomisés dans deux groupes différents, l'un recevant en plus du traitement habituel le traitement par colchicine, et l'autre recevant un placebo ; chaque groupe ayant le même nombre de patients, c'est-à-dire 120.

Le traitement de référence en cas de péricardite récurrente consistait à utiliser de l'acide acétylsalicylique (=aspirine) à la posologie de 800 mg toutes les 8 heures pendant 7 à 10 jours avec par la suite une diminution progressive des doses sur 3 à 4 semaines. En ce qui concerne les patients pour lesquels l'utilisation de l'aspirine ne pouvait être employée, ils recevaient de l'ibuprofène à la posologie de 600 mg toutes les 8 heures pendant 7 à 10 jours avec une réduction des doses sur 3 à 4 semaines.

L'utilisation de l'indométacine était également possible, dans ce cas la posologie était de 50 mg toutes les 8 heures. Le schéma posologique mis en place était le même que pour l'ibuprofène ou l'aspirine.

Lorsqu'aucun de ces trois principes actifs ne pouvait être donné au patient, l'utilisation de la prednisone à la posologie de 0.2 à 0.5mg /kg par jour était alors prescrite pendant une durée de quatre semaines, puis la posologie était abaissée.

Les patients assignés au groupe colchicine ont en plus reçu une dose de colchicine dosé à 1 mg le premier jour, puis 0.5 mg/j pour les patients pesant moins de 70 kg et cela pendant 6 mois.

La posologie de 1 mg en deux prises par jour fut administrée aux patients pesant plus de 70 kg. Par ailleurs, pour ces derniers, la posologie lors du premier jour du traitement était de 2 mg en deux prises.

Pour les patients ne supportant pas la posologie de 1 mg/j, celle-ci était abaissée à 0.5mg/j.

Les patients du second groupe ont reçu un placebo (qui se présentait de la même façon que le groupe recevant le principe actif), avec les mêmes modalités de prises que les patients recevant la colchicine.

Un inhibiteur de la pompe à protons fut également administré à chaque patient.

5.3.2 Les critères d'inclusion

Pour être inclus dans l'étude, le diagnostic de péricardite récidivante devait être posé et le patient devait être au moins à son **deuxième épisode**. L'étiologie devait être idiopathique, virale ou post-chirurgicale. Les sujets inclus étaient tous majeurs et leur consentement fut bien évidemment obtenu.

5.3.3 Les critères d'exclusion

Ces critères furent les mêmes que pour les autres études vues précédemment ; les causes cancéreuses, tuberculeuses ou les péricardites purulentes furent exclues. Egalement les femmes enceintes, allaitantes ou en âge de procréer sans méthode contraceptive efficace, les sujets ayant déjà pris par le passé de la colchicine et ce quel que soit son indication, ou ayant une contre-indication à son utilisation ne pouvaient participer à cette étude. Les patients atteints d'une pathologie inflammatoire gastro-intestinale ainsi que ceux ayant une espérance de vie inférieure à 18 mois furent automatiquement exclus.

5.3.4 Suivi des patients et principaux critères étudiés

Les patients furent suivis pendant au minimum 18 mois après leur recrutement dans l'étude. Ce suivi a inclus des visites de contrôle à une semaine, à 1 mois, à 3 mois, à 6 mois, à 1 an puis tous les 6 mois jusqu'à la fin de l'étude.

A chaque visite, un ECG était réalisé ainsi qu'un bilan sanguin complet avec dosage de la protéine C réactive, de la créatinémie des amino-transférases.

Un examen clinique du patient ainsi qu'une échographie cardiaque furent pratiqués à chaque bilan.

Comme pour les études précédentes, plusieurs points furent étudiés : le pourcentage de récurrence dans les deux groupes au cours de l'étude, mais également le taux de rémission à 7 jours et la persistance des symptômes 72 h après l'introduction du traitement.

5.3.5 Les résultats de l'étude CORP-2

	Placebo group (n=120)	Colchicine group (n=120)	p value
Recurrent pericarditis	51 (42.5%)	26 (21.6%)	0.0009*
Symptom persistence at 72 h	53 (44.2%)	23 (19.2%)	0.0001
Remission at 1 week	71 (59.2%)	100 (83.3%)	0.0001
Incessant course	32 (26.7%)	10 (8.3%)	0.0004
Number of recurrences per patient	0.63 (0.87)	0.28 (0.58)	0.0004
Time to subsequent recurrence (months)	5.3 (4.2)	8.1 (11.1)	0.220
Cardiac tamponade	2 (1.7%)	0 (0.0%)	0.478
Constrictive pericarditis	4 (3.3%)	0 (0.0%)	0.097
Pericarditis-related admission to hospital	12 (10.0%)	2 (1.7%)	0.013
Follow-up (months)	20.0 (4.4)	19.3 (3.1)	0.149

Data are n (%) or mean (SD). Similar proportions of recurrent pericarditis were recorded irrespective of the background anti-inflammatory treatment (49 of 182 [26.9%] patients taking aspirin, 12 of 42 [28.6%] patients taking ibuprofen, six of 22 [27.3%] patients taking indomethacin). *From log-rank test.

Tableau 6 : présentations et comparaison des résultats de l'étude corp-2 (105)

Comme le montre le tableau 6 l'ajout de la colchicine au traitement de référence a significativement réduit le nombre de récides ; en effet, dans le groupe placebo 51 patients ont souffert d'une récide au cours de l'étude ce qui représente un taux de 42,5%, contre 26 patients dans le groupe colchicine, soit un pourcentage de récide de l'ordre de 21,6%. Ceci représente une réduction du risque relatif de 49% [IC à 95%(0.24-0.65)] ($p=0.0009$)¹⁰.

¹⁰ Nombre de sujets à traiter = 5.

La persistance des symptômes au bout du troisième jour de traitement est de 44,2% dans le groupe placebo contre 19,2% dans le groupe colchicine ($p = 0,0001$). La colchicine permet donc une amélioration de l'état clinique du patient dès les premières 72 h.

Cette efficacité de l'ajout de la colchicine se retrouve lorsque l'on compare le taux de rémission au bout de 7 jours, il est de 83,3% dans le groupe colchicine contre 59,2% dans le groupe placebo ($p=0.0001$).

5.3.6 Sécurité et effets indésirables

	Placebo group (n=120)	Colchicine group (n=120)	p value
Overall	10 (8.3%)	14 (11.7%)	0.519
Gastrointestinal intolerance*	9 (7.5%)	9 (7.5%)	..
Hepatotoxicity†	1 (0.8%)	3 (2.5%)	..
Myotoxicity‡	0 (0.0%)	1 (0.8%)	..
Alopecia	0 (0.0%)	1 (0.8%)	..
Other	0 (0.0%)	0 (0.0%)	..
Serious adverse events§	0 (0.0%)	0 (0.0%)	..
Drug discontinuation	7 (5.8%)	8 (6.7%)	..

*Diarrhoea, nausea, cramping, abdominal pain, or vomiting. †Any increase of aminotransferase concentration above normal reference range. ‡Any increase of creatine kinase concentration above normal reference range. §Fatal or life-threatening, requiring admission to hospital, or significantly or permanently disabling or medically significant (could have jeopardised the patient or required medical or surgical intervention to prevent an adverse outcome).

Tableau 7 : Nombre et type d'effets non souhaités dans les deux groupes de l'étude CORP-2.(105)

Les effets indésirables rapportés étaient de l'ordre de 11.7% dans le groupe colchicine contre 8,3% dans le groupe placebo, comme le montre le tableau 7. Cela a mené à un arrêt précoce du traitement pour 8 patients du groupe colchicine et pour 7 patients du groupe placebo. L'effet indésirable rapporté le plus fréquemment par les patients fut l'apparition de troubles gastro-intestinaux (diarrhée, nausée, vomissement, douleurs abdominales), cet effet toucha 9 patients aussi bien dans le groupe colchicine que dans celui du groupe placebo.

Aucun effet indésirable grave ne s'est produit au cours de cet essai clinique.

5.3.7 Limites et conclusion de l'étude

Les résultats de l'étude CORP-2 permettent de démontrer l'efficacité et la sécurité de l'ajout de la colchicine au traitement anti-inflammatoire. En effet, la colchicine a permis de réduire de façon significative le nombre de récurrences chez des patients

ayant déjà souffert de rechutes. De plus, on observe également un taux de rémission plus important et une moindre persistance des symptômes lorsque celle-ci est ajoutée. La colchicine apporte un bénéfice réel pour le patient.

Les résultats de l'essai CORP-2 confirment les résultats positifs des études vues précédemment (CORP et CORE) ; les auteurs suggèrent que l'ajout de la colchicine doit être considéré comme un traitement de première intention pour la péricardite récurrente et cela en l'absence de contre-indications. Ils évoquent également la possibilité d'utiliser la colchicine dès le premier épisode de péricardite.

Ces conclusions ne peuvent être extrapolées aux populations exclues de l'étude et évidemment, l'utilisation chez les patients ne répondant pas aux critères initiaux de cet essai n'est pas démontré, ni approuvé.

La durée idéale du traitement par colchicine est elle aussi discutée, les auteurs suggèrent qu'il faudrait mener d'autres études pour déterminer si un traitement plus long ne serait pas plus bénéfique pour les patients.(105)

6 Les différentes études qui ont mené à l'utilisation de la colchicine dans la péricardite aiguë idiopathique

En parallèle de ces études sur les cas de récurrence, des essais ont également été menés pour valider l'utilisation de la colchicine lors de la péricardite idiopathique aiguë.

6.1 L'essai COPE (COLchicine for acute PERicarditis)

Comme pour les trois autres vues précédemment, cet essai fut mené par le professeur Massimo Imazio en qualité d'investigateur.

6.1.1 Caractéristiques de l'essai

Il fut mené sur cent-vingt patients répartis entre deux hôpitaux italiens. Cette étude randomisée ouverte a commencé en janvier 2002 et s'est étendue jusqu'à août 2004. Bien que cette étude soit ouverte, les cardiologues ayant validé les résultats cliniques ne connaissaient cependant pas l'appartenance des patients à tel ou tel groupe.

Les patients furent séparés en deux groupes :

- le premier groupe recevant le traitement de référence, à savoir de l'acide acétylsalicylique à la posologie de 800 mg toutes les 8 h pendant 7 à 10 jours avec une réduction progressive des posologies sur 3 à 4 semaines.
- les patients du deuxième groupe recevant en plus du traitement de référence, de la colchicine. La posologie de colchicine fut déterminée en fonction du poids de chaque patient. Pour les patients dont le poids était inférieur à 70 kg, la dose de colchicine administrée le premier jour fut de 1mg suivi d'une dose de 0.5 mg/j pendant 3 mois. Pour les patients dont le poids était supérieur, la première dose fut de 2 mg/j suivi d'une posologie de 1 mg/j là aussi pendant 3 mois. En cas d'intolérance, cette posologie pouvait être abaissée à 0.5 mg/j.

Pour tous les patients et ce quel que soit leur groupe, en cas de contre-indication à l'utilisation de l'aspirine, la prednisone fut utilisée à une posologie allant de 1.5 mg à 2 mg/kg/jour sur une durée de deux à quatre semaines avec une réduction progressive de la posologie.

Un inhibiteur de la pompe à protons (ici l'oméprazole à la posologie de 20 mg/j) fut également prescrit à chaque patient inclus dans l'étude.

6.1.2 Les critères d'inclusion

Tout patient majeur ayant eu pour diagnostic un premier épisode de péricardite aiguë (classée comme virale, idiopathique, auto-immune ou post-chirurgicale).

Comme toujours, une explication de l'étude fut donnée aux patients et leurs consentements furent obtenus.

6.1.3 Les critères d'exclusion

Les critères d'exclusion furent les mêmes que pour les études précédentes : à savoir toute pathologie hépatique ou intestinale, myopathies, toutes contre-indication à l'utilisation de la colchicine ou toute utilisation de la colchicine par le passé. Etaient exclus également les patients présentant une élévation des transaminases 1,5 fois au-dessus de la norme.

Les femmes en âge de procréer sans contraception efficace, les femmes enceintes ou allaitantes étaient également exclues de l'essai.

6.1.4 Suivi des patients et principaux critères étudiés

Cet essai avait pour objectif premier d'évaluer l'impact supposé positif de la colchicine pour éviter les récurrences. Pour cela, le taux de récurrence dans chaque groupe fut comparé. Le second intérêt était de montrer le potentiel effet de la colchicine dans la réduction des symptômes au troisième jour de traitement.

Pour évaluer au mieux ces différents éléments, un suivi rapproché des patients fut mis en place avec à chaque visite un examen clinique et échocardiographique du patient. Ce suivi fut pratiqué 72 h après le diagnostic de péricardite aiguë, à J10, mais également au bout de 1, 3, 6 et 12 mois post diagnostic, puis tous les ans.

La récurrence était diagnostiquée dès lors que le patient présentait une douleur thoracique typique avec au moins un des signes suivants : fièvre, épanchement ou alors frottement péricardique, modification à l'ECG, augmentation de la vitesse de sédimentation, hyperleucocytose ou bien en cas d'élévation du taux de protéine C-réactive.

Les patients étaient considérés en rémission dès lors qu'ils ne présentaient aucun signe à l'ECG, à l'échocardiographie ni au cours de l'examen clinique de péricardite. En revanche, toute persistance de fièvre, l'apparition ou l'aggravation d'un épanchement péricardique ainsi que toutes pathologies durant plus de 7 jours signaient l'échec du traitement. Tout diagnostic de péricardite dite récurrente ou persistante était également considéré comme un échec.

6.1.5 Résultats de l'étude

Feature	Group I: No Colchicine (n=60)	Group II: Colchicine (n=60)	P
Mean follow-up, mo	23.7 ± 8.8	24.2 ± 8.7	NS
Corticosteroid use,* n (%)	10 (16.6)	9 (15.0)	NS
Recurrence, n (%)	20 (33.3)	7 (11.7)	0.009
Recurrence rate at 18 mo, %	32.3	10.7	0.004†
Symptom persistence at 72 h, n (%)	22 (36.7)	7 (11.7)	0.003
Side effects, n (%)	4 (6.7)	5 (8.3)	NS
Severe adverse effects, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	NS
Cardiac tamponade, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	NS
Constrictive pericarditis, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	NS

*Steroid prescribed for the index attack because of aspirin contraindications or intolerance.
†P value from log-rank test.

Tableau 8 : Résultats et comparaison entre les deux groupes de l'étude. (106)

Pour le premier critère, à savoir le taux de récurrence, on note qu'il est significativement plus bas dans le groupe colchicine avec un résultat de 11,7% contre 33,3% dans le groupe ayant reçu uniquement le traitement de référence ($p=0.009$).

De plus, il est possible d'observer que les cas de récurrence ont presque tous eu lieu dans les 18 mois suivant le premier épisode, ce taux était plus important dans le groupe I 32.3% contre 10,7% pour le groupe II ($p=0.004$) et [IC à 95%(3,1 à 10,0)]¹¹.

Pour ce qui est de la persistance des symptômes au troisième jour, là aussi une incidence plus faible est observée dans le groupe II, 11,7% des patients avaient toujours des symptômes contre 36,7% dans le groupe I ($p=0.003$).

6.1.6 Sécurité et effets indésirables

Au cours de cet essai, aucun effet indésirable grave n'est à déplorer. Pour le groupe II, 5 patients ont souffert de diarrhée, le traitement a donc été interrompu pour ces patients. Pour le groupe I, quatre patients ont rapporté des troubles de types douleurs abdominales et dyspepsie, le traitement fut poursuivi pour tous ces patients.

¹¹ Nombre de sujets à traiter = 5

6.1.7 Limites et conclusion de cette étude

D'après les résultats obtenus, la colchicine combinée au traitement de référence permet donc de diminuer significativement autant le risque de récurrence que la persistance des symptômes dès le troisième jour. Tout cela permet d'améliorer la prise en charge des patients. La sécurité des patients est également assurée car aucun effet indésirable grave ou inattendu n'est à déplorer. L'adjonction de la colchicine semble donc être à la fois utile et sécuritaire pour les patients.

Cette étude a bien évidemment ses limites ; tout d'abord le fait que ce soit une étude « ouverte » entraîne des biais. Cet essai doit être perçu comme une sorte de « pré étude » qui ouvre la porte à la réalisation d'études avec un nombre de participants plus important et surtout réalisées en double aveugle (106).

6.2 L'étude ICAP (=Investigation on Colchicine for Acute Pericarditis)

Pour essayer de démontrer l'efficacité et la sécurité de l'ajout de la colchicine associé au traitement classique de la péricardite aiguë, un nouvel essai est mis en place dès le mois d'août 2005, dans cinq hôpitaux italiens, le recrutement des patients est alors réalisé jusqu'à décembre 2010, et le dernier suivi a eu lieu en juin 2012. Cette étude fut menée par l'équipe du professeur Imazio.

6.2.1 Caractéristiques de l'essai

Cet essai randomisé et multicentrique est réalisé cette fois en double aveugle. Au total, 240 patients furent inclus. Ces patients furent divisés en deux groupes, l'un recevant le traitement traditionnel ainsi qu'un placebo et le deuxième recevant le traitement dit de référence et la colchicine.

Chaque patient inclus dans l'essai a donc reçu le traitement classique de la péricardite aiguë, à savoir 800mg d'aspirine, ou en cas de contre-indication, 600 mg d'ibuprofène toutes les 8 heures pendant 7 à 10 jours. Par la suite une diminution progressive des posologies pendant 3 à 4 semaines fut mise en place.

Les patients ayant des contre-indications à la fois à l'aspirine et à l'ibuprofène furent traités par prednisone à la posologie de 0.2-0.5 mg/kg/jour pour une durée de deux semaines avec par la suite une diminution des posologies. Un inhibiteur de la pompe à proton fut également prescrit à chaque patient.

Pour les patients inclus dans le groupe colchicine, les posologies ainsi que la durée de traitement furent déterminées en fonction des études vues précédemment.

- Les patients pesant moins de 70 kg ont reçu pendant 3 mois une posologie quotidienne de colchicine de 0.5 mg /jour.

- Pour ceux pesant plus de 70 kg cette posologie fut augmentée à 1 mg/j (en deux prises de 0.5 mg), là aussi pour une durée de trois mois. En cas d'intolérance à cette posologie, une réduction à 0.5 mg/j était réalisée.

Les patients du groupe « placebo » ont également dû prendre pendant 3 mois une posologie quotidienne d'un placebo (donc sans principe actif) avec les mêmes indications que ceux du groupe colchicine.

Les comprimés de colchicine et de placebo se ressemblaient en tout point, la couleur et la forme des comprimés étaient les mêmes. Une barre de sécabilité était présente pour permettre l'adaptation des posologies.

6.2.2 Les critères d'inclusion

Tous les patients pour lesquels un diagnostic de péricardite aiguë (d'origine virale, auto-immune ou idiopathique) fut posé étaient éligibles pour rentrer dans cet essai.

Le diagnostic de péricardite devait être posé en fonction des recommandations officielles, la présence d'au moins deux des quatre critères suivant étant nécessaire : douleur thoracique typique, modification de l'ECG, présence d'épanchement, ou de frottement péricardique.

Les patients devaient également présenter une espérance de vie estimée à plus de 18 mois. Le consentement libre et éclairé des patients fut bien évidemment obtenu.

6.2.3 Les critères de non inclusion

Ce sont les mêmes que pour l'étude COPE vue ci-dessus.

6.2.4 Suivi des patients et principaux critères étudiés

Le suivi a débuté à J7 post diagnostic puis il a été répété au bout de 1, 3, 6 mois et fut poursuivi ainsi tous les 6 mois et ce pendant au minimum 18 mois. A chaque visite, un bilan sanguin complet, un ECG ainsi qu'une échographie cardiaque furent réalisés.

Les patients étaient considérés en rémission dès lors qu'ils ne présentaient plus de signe clinique, échographique ou électrocardiographique de péricardite. A l'inverse, toute présence d'une douleur thoracique typique, d'un frottement péricardique, d'un changement à l'ECG ou à l'échographie signalait la récurrence. En fonction du délai de l'apparition de l'un ou plusieurs de ces signes, la péricardite était ensuite classée comme persistante ou récurrente.

L'objectif premier de cette étude était de déterminer si l'ajout de colchicine pouvait avoir un impact positif sur le nombre de récurrences ou de péricardites persistantes.

Les autres objectifs découlant du premier étaient de montrer une efficacité de la colchicine dans la diminution des symptômes et ce dès le troisième jour de traitement ; le taux de rémission à sept jour fut également étudié ainsi que celui des récurrences et le moment où celles-ci apparaissaient. D'autres points comme le nombre d'hospitalisation ainsi que les complications en lien avec la péricardite furent également comparé entre les deux groupes.

6.2.5 Résultats de l'étude

Outcome	Placebo (N=120)	Colchicine (N=120)	P Value
Incessant or recurrent pericarditis: primary end point — no. (%)‡	45 (37.5)	20 (16.7)	<0.001†
Symptom persistence at 72 hr — no. (%)	48 (40.0)	23 (19.2)	0.001
Remission at 1 wk — no. (%)	70 (58.3)	102 (85.0)	<0.001
Incessant course — no. (%)	20 (16.7)	9 (7.5)	0.046
Recurrent course — no. (%)	25 (20.8)	11 (9.2)	0.02
No. of recurrences per patient	0.52±0.81	0.21±0.52	0.001
Time to first recurrence — wk	17.7±9.0	24.7±11.0	<0.001
Cardiac tamponade — no. (%)	3 (2.5)	0	0.25
Constrictive pericarditis — no. (%)	1 (0.8)	0	1.00
Pericarditis-related hospitalization — no. (%)	17 (14.2)	6 (5.0)	0.02
Mean follow-up — mo	22.3±8.7	22.9±8.7	0.61

* Plus-minus values are means ±SD.
† The P value was calculated by means of the log-rank test.
‡ The type of background antiinflammatory therapy had no significant effect on the proportions of patients with incessant or recurrent pericarditis.

Tableau 9 : Résultats de l'étude.(107)

Les résultats visibles ci-dessus ont démontré une efficacité de l'addition de la colchicine au traitement de référence comparativement au placebo. En effet l'ajout de la colchicine permet de diminuer significativement le risque de péricardite récidivante ou persistante. On note que pour le groupe colchicine, ce taux est de 16,7% ; il est de 37,5% pour les patients du groupe placebo. Cela représente une réduction du risque relatif de l'ordre de 56% [IC à 95% (0,30-0.72) et ($p=0.001$).

On observe également que pour 40% des patients du groupe placebo, les symptômes persistent encore au bout du troisième jour de traitement contre 19,2% des patients du groupe colchicine. ($p=0.001$)

La rémission est observée en une semaine pour 85% des patients ayant pris la colchicine contre seulement 58,3% des patients ayant reçu le placebo. ($p=0.001$)

Les hospitalisations en lien avec la péricardite sont de 5% dans le groupe colchicine contre 14,2% dans le groupe placebo ($p=0.02$).

En plus de réduire les éventuelles récurrences, de diminuer la persistance des symptômes et d'ainsi permettre une rémission plus rapide, la colchicine prévient également le risque d'hospitalisation en lieu avec la péricardite.

Même si la colchicine ne permet pas de faire disparaître les récurrences, on note que celles-ci apparaissent plus tardivement en moyenne autour de 24,7 semaines après le premier épisode contre 17.7 semaines dans le groupe placebo. Il semblerait donc que l'addition de la colchicine permettrait de réduire les éventuelles récurrences ainsi que la persistance des symptômes, entraînant alors une rémission plus rapide.

6.2.6 Sécurité et effets indésirables

Adverse Event	Placebo (N = 120)	Colchicine (N = 120)	P Value
	no. (%)		
Overall	12 (10.0)	14 (11.7)	0.84
Gastrointestinal disorder*	10 (8.3)	11 (9.2)	0.67
Hepatotoxicity†	1 (0.8)	2 (1.7)	
Myotoxicity	0	0	
Alopecia	1 (0.8)	1 (0.8)	
Other	0	0	
Serious adverse event‡	0	0	
Drug discontinuation	10 (8.3)	14 (11.7)	0.52
Physician decision	9 (7.5)	12 (10.0)	
Patient decision	1 (0.8)	2 (1.7)	

* Gastrointestinal disorders included diarrhea, nausea, cramping, abdominal pain, and vomiting.
† Hepatotoxicity was defined as an elevation in aminotransferase levels above the normal reference range.
‡ Adverse events were considered to be serious if they were fatal or life-threatening, required hospitalization, or resulted in substantial or permanent disability or a medically significant event (i.e., one that could have jeopardized the patient or required medical or surgical intervention to prevent an adverse outcome).

Tableau 10 : Comparaison du taux et du type d'effets non souhaités entre les deux groupes étudiés (107)

Le but des essais cliniques est le plus souvent de démontrer l'efficacité d'un traitement mais il faut également que l'utilisation soit la plus sécuritaire possible pour le patient. Ici, les taux d'effets indésirables rapportés étaient similaires dans les deux groupes étudiés avec un taux de 11,7% dans le groupe « colchicine » contre 10% dans le groupe « placebo ».

Les troubles gastro-intestinaux incluant diarrhées, douleurs abdominales et nausées furent les plus nombreux et 9,2% des patients du groupe colchicine furent touchés contre 8,3% des patients du groupe placebo.

A la suite de l'apparition de ces divers effets, le traitement fut arrêté pour 10 patients du groupe placebo et pour 14 patients du groupe colchicine.

Aucun effet indésirable grave ou inattendu ne fut observé au cours de cet essai clinique.

6.2.7 Limites et conclusion de cette étude

Cette étude démontre l'intérêt de l'addition de la colchicine au traitement conventionnel déjà utilisé lors des péricardites aiguës. Une réduction significative du risque de récurrences et de péricardites chroniques est observée chez les patients du groupe « colchicine ». De plus, en cas de rechute, celle-ci a lieu plus tardivement dans le groupe « colchicine » comparativement aux patients ayant pris le placebo. Dans cette étude la colchicine a favorablement augmenté le taux de rémission au 7^{ème} jour de traitement. La colchicine semble donc être une thérapeutique sûre à ajouter au traitement de référence déjà mis en place pour permettre une rémission plus rapide des patients et éviter les potentielles récurrences.

Les résultats ne doivent pas être extrapolés aux autres étiologies non incluses dans l'étude ni aux patients exclus de cette étude ayant des comorbidités importantes et présentant des contre-indications.(107)

6.3 Le traitement actuel de la péricardite aiguë ou récurrente idiopathique

Le traitement de la péricardite telle qu'elle se présente pour la première fois ou non a fortement évolué au cours des vingt dernières années. Cette évolution est due aux différentes études réalisées qui ont permis de démontrer l'efficacité de la colchicine dans ces deux indications. Les cardiologues se basent sur les recommandations émises par les sociétés savantes ; en Europe, c'est la Société Européenne de Cardiologie ou ESC qui fait foi.

6.3.1 Qu'est-ce que l'ESC ?

L'ESC est une organisation médicale indépendante à but non lucratif dirigée par des médecins bénévoles. Cette société médicale regroupe plus de 95 000 cardiologues à travers l'Europe. Le siège de cette organisation se situe en France dans le département des Alpes-Maritimes.

Cette société a pour rôle d'émettre des avis et de donner des lignes directrices dans les traitements et la prise en charge des différentes maladies cardiovasculaires, qui seront ensuite suivies et appliquées à travers l'Europe. Ces recommandations sont émises sur la base de preuve scientifique forte.(108)

Ces recommandations vont être données avec deux indications. La première étant le niveau de recommandation allant de I à III :

- Classe I : il existe des preuves et/ou un accord général pour qu'une procédure ou un traitement soit bénéfique, efficace et utile pour le patient. C'est le niveau le plus fort : la procédure et /ou le traitement est recommandé.
- Classe II : il existe des preuves contradictoires et/ou une divergence d'avis sur l'utilité / l'efficacité d'une procédure ou d'un traitement. On note deux sous-classes à la classe II :
 - - *classe IIa: lorsque la balance penche en faveur de l'utilité ou de l'efficacité du traitement ou de la procédure. Dans ce cas, la mise en place du traitement ou la réalisation de l'acte devrait être considérée.*
 - - *classe IIb: l'utilité /l'efficacité est moins bien établie, dans ce cas le traitement ou la procédure peuvent être recommandés.*
- Classe III : dans ce cas il n'est pas recommandé de mettre en place une quelconque action, car il existe des preuves sur le fait que la procédure/le traitement n'est ni utile ni efficace et peut même être dangereux.

La deuxième indication concerne le niveau de preuve allant cette fois-ci de A à C :

- Niveau A : le niveau le plus fort, cela signifie que les données sur lesquelles l'ESC se base sont issues de plusieurs essais cliniques randomisés ou alors de méta-analyses.
- Niveau B : dans ce cas, les données ne vont être présentes que dans un seul essai randomisé ou dans plusieurs essais, mais cette fois-ci non randomisés.
- Niveau C : lorsque la preuve de l'efficacité émane d'une opinion d'experts, ou d'étude de faible envergure.

Cette classification évolue en fonction des avancées de la science, de la réalisation de nouvelles études, ce qui est recommandé aujourd'hui ne le sera peut-être plus dans 5 ou 10 ans.

En 2004, l'ESC publie des recommandations sur la prise en charge des péricardites récidivantes : l'utilisation de la colchicine à un niveau de recommandation I mais un niveau de preuve B. En 2015, à la suite des publications de différentes études et notamment celles vues précédemment, l'emploi de la colchicine garde son niveau de recommandation I mais son niveau de preuve évolue, de B à A.

L'utilisation de la colchicine lors du premier épisode péricardite n'a dans les recommandations de l'ESC de 2004 qu'un niveau IIa B. En 2015 et à la suite des

résultats des études COPE et ICAP notamment, ce niveau passe à une classification IA. (109)(86).

Pour une utilisation dans ces deux indications, l'AMM sera obtenue en 2018 sur le territoire national soit quatorze ans après les premières recommandations de l'ESC. Cela montre bien le décalage qui existe entre les recommandations par les sociétés savantes sur la prise en charge de telle ou telle pathologie et le moment où les industriels font la démarche d'extension de l'AMM. Pendant au moins quatorze ans, la colchicine a pu être prescrite, délivrée et prise hors de son cadre.

Le laboratoire n'a cependant pas souhaité que la colchicine soit remboursée dans ses deux indications.(58)

6.3.2 Prise en charge et traitement actuel en cas de péricardite aiguë

Le traitement d'une péricardite aiguë repose sur les recommandations émises par l'ESC en 2015. La réalisation d'un bilan étiologique complet ainsi que l'hospitalisation des patients ne sont pas la règle. En effet, en l'absence de critère de gravité, un suivi ambulatoire avec une consultation une semaine après l'initiation du traitement peut suffire. Par contre, si le patient présente un ou des critères de gravité l'hospitalisation et la réalisation d'un bilan étiologique sont nécessaires. Les critères de gravité, comprennent : la présence d'une hyperthermie supérieure à 38°, un épanchement péricardique important, une tamponnade, un début subaigu, une réponse insuffisante ou nulle au traitement.

A cela peut s'ajouter d'autres facteurs de gravité dits « mineurs » à savoir l'immunodépression, la cause traumatique, un traitement par anticoagulant, la présence d'une myopéricardite.

Le traitement médicamenteux de première intention repose sur l'utilisation d'anti-inflammatoire et de colchicine. L'acide acétylsalicylique, plus communément appelé aspirine, est l'anti-inflammatoire de choix ; la posologie recommandée est de 750 mg à 1g toutes les huit heures (soit trois fois par jour) pendant une durée de 7 à 14 jours, une diminution des posologies allant de 250 à 500 mg sera effectuée tous les 7 à 14 jours.

En cas de contre-indication à l'aspirine, il faudra alors utiliser les anti-inflammatoires non stéroïdiens et plus particulièrement l'ibuprofène à la posologie de 600 mg toutes les 8 heures pendant là aussi une à deux semaines. La posologie sera ensuite abaissée de 200 à 400 mg toutes les une à deux semaines.

La colchicine sera associée pendant une durée de trois mois, la posologie sera déterminée en fonction du poids du patient :

- Patient pesant moins de 70 kg : 0.5 mg de colchicine par jour en une prise.
- Patient pesant plus de 70 kg : 1 mg par jour en deux prises (0.5 mg le matin et 0.5 mg le soir).

Une diminution de la posologie dans les dernières semaines de traitement pourra éventuellement être envisagée.

Médicaments	Dosage habituel	Durée du traitement	Décroissance
Aspirine	750-1000 mg toutes les 8 heures	1 à 2 semaines	Diminution de 250-500 mg toutes les 1-2 semaines
Ibuprofène	600 mg toutes les 8 heures	1 à 2 semaines	Diminution de 200-400 mg toutes les 1-2 semaines
Colchicine	0,5 mg 1 fois/jour (poids < 70 kg) ou 0,5 mg 2 fois/jour (poids ≥ 70 kg)	3 mois	Non obligatoire ; 0,5 mg 1 jour/2 (< 70 kg) ou 0,5 mg 1 fois/jour (≥ 70 kg) durant les dernières semaines

Tableau 11 : Recommandations de l'ESC de 2015 pour le traitement de la péricardite aiguë(110)

En cas de contre-indication à l'acide acétylsalicylique et à l'ibuprofène, l'utilisation de prednisone à la dose la plus faible possible (0.2 à 0.5 mg/kg/j) sera alors privilégiée.

Le patient sera mis au repos, la pratique de sport sera également à éviter pendant trois mois.

6.3.3 Prise en charge et traitement actuel en cas de récurrence de la péricardite

Dans les situations de récurrence, un bilan étiologique est préférable ; il faut également s'assurer de la bonne observance du traitement initial. On aura comme pour la péricardite aiguë un traitement anti-inflammatoire associé à la colchicine. Les posologies et les durées de traitement vont par contre différer.

L'aspirine sera instaurée à une posologie initiale de 500 à 1000 mg toutes les 6 à 8 heures pendant plusieurs semaines voire plusieurs mois au besoin. L'abaissement de la posologie se fera avec les mêmes modalités que lors du premier épisode.

En cas de contre-indication, l'ibuprofène sera alors utilisé avec le même protocole que pour la péricardite aiguë, seule la durée du traitement sera prolongée pendant plusieurs semaines à mois. La décroissance progressive de la posologie se fera elle aussi de la même façon que lors du premier épisode. L'utilisation de l'indométacine pourra être envisagée, la posologie initiale sera de 25 mg toutes les huit heures et cela pendant plusieurs semaines. Elle sera par la suite progressivement augmentée

jusqu'à atteindre 50 mg toutes les huit heures. La réduction de la posologie s'effectuera par palier de 25 mg tous les sept à quatorze jours.

La colchicine sera utilisée en association au traitement anti-inflammatoire, la posologie sera la même que celle recommandée pour le traitement de la péricardite aiguë. La durée de traitement par colchicine recommandée par l'ESC est de six mois minimum, néanmoins l'AMM octroyée en France elle n'est quant à elle que pour trois mois.

Médicaments	Dose initiale habituelle	Durée du traitement	Décroissance ^a
Aspirine	500-1000 mg toutes les 6 à 8 heures (1,5-4 g/jour)	Semaines – mois	Diminution de 250-500 mg toutes les 1-2 semaines
Ibuprofène	600 mg toutes les 8 heures (1200-2400 mg/jour)	Semaines – mois	Diminution de 200-400 mg toutes les 1-2 semaines
Indométacine	25-50 mg toutes les 8 heures ; commencer à faible dose puis augmenter la dose, afin d'éviter les céphalées et les vertiges	Semaines – mois	Diminution de 25 mg toutes les 1-2 semaines
Colchicine	0,5 mg 2 fois/jour ou 0,5 mg 1 fois/jour si le poids est < 70 kg ou le patient intolérant aux fortes doses	Au moins 6 mois	Pas nécessaire ; 0,5 mg 1 jour/2 (< 70 kg) ou 0,5 mg 1 fois/jour (≥ 70 kg) durant les dernières semaines
^a Des durées plus longues de décroissance peuvent être envisagées pour les cas très résistants.			

Tableau 12 : Recommandations de l'ESC 2015 pour la prise en charge des récurrences de la péricardite(110)

La pratique de sport est fortement déconseillée là aussi pendant au moins 3 mois.

En cas de réponse jugée insuffisante ou nulle au traitement anti-inflammatoire associé à la colchicine, il est possible de rajouter une corticothérapie à dose faible en deuxième intention.

En cas de contre-indication aux anti-inflammatoires et/ou à la colchicine, les corticoïdes pourront être alors directement prescrits.

L'utilisation de traitement immunosuppresseur/immunomodulateur pourra être envisagé après avis pluridisciplinaire et dans les cas où il n'y a pas de réponse au traitement anti-inflammatoire et à la colchicine.

En ultime recours la péricardectomie sera réalisée.(110)

6.4 L'utilisation de la colchicine dans les syndromes péricardiques après atteinte cardiaque

Ce terme générique englobe le syndrome péricardique inflammatoire dans lequel on retrouve : le syndrome post-péricardotomie, la péricardite post-infarctus du myocarde et la péricardite d'origine traumatique.

Pour poser le diagnostic de syndrome péricardique, deux des cinq critères suivants doivent être retrouvés :

- fièvre sans autre cause identifiable ;
- douleur thoracique péricardique ou pleurétique ;
- frottement péricardique ou pleural ;
- présence d'un épanchement péricardique ;
- épanchement pleural avec augmentation de la CRP.

Le syndrome post-péricardotomie est une complication relativement fréquente et qui apparaît le plus souvent quelques jours à quelques semaines après une intervention cardiaque. Cette complication peut mettre en jeu le pronostic vital du patient. Il fut pour la première fois décrit en 1953 et apparaît chez 10 à 50% des patients. Ce syndrome est la conséquence d'une atteinte des tissus péricardiques et /ou pleuraux au décours de la chirurgie. Le traitement actuellement mis en place est un traitement anti-inflammatoire par aspirine ou par anti-inflammatoires non stéroïdiens.(110) (111)

Des études furent menées pour déterminer l'intérêt ou non de l'utilisation de la colchicine pour prévenir ce syndrome. Un premier essai clinique est mis en place, il s'agit de l'étude COPPS (=COLchicine for Prevention of Post-Pericardiectomy Syndrome). Cette étude randomisée menée en double insu et dans 6 centres italiens a inclus 360 patients. Les patients furent séparés en deux groupes : le premier groupe recevant de la colchicine 2mg /j ou 1mg/j en deux prises en fonction du poids de chaque patient. Cette première dose fut administrée au troisième jour post chirurgie. Une dose de 1 mg/j en deux prises ou de 0.5 mg/j en une prise fut ensuite prescrite durant 1 mois.

Les patients du second groupe ont reçu un placebo. Tous les patients ont en plus reçu le traitement anti-inflammatoire classique (aspirine ou AINS).

Les résultats obtenus furent plutôt positifs, la colchicine a permis de réduire l'incidence du syndrome à 12 mois (8,9% dans le groupe colchicine contre 21.1% dans le groupe placebo $p=0.02$). Aucun effet indésirable grave ne fut détecté au cours de cet essai. D'après les auteurs, la colchicine s'est donc avérée efficace et sûre en prévention primaire pour réduire l'incidence du syndrome post-péricardotomie. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ces premiers résultats encourageants. (112)

A la suite de cet essai, une autre étude est alors menée entre 2012 et 2014. Elle prend le nom de COPPS-2. Cette fois, en plus d'étudier un éventuel bénéfice de la colchicine pour diminuer l'incidence du syndrome post-péricardotomie, son effet sur

l'incidence de la fibrillation auriculaire post-chirurgicale ainsi que sur l'apparition d'un épanchement péricardique ou pleural furent également jugés. Une autre différence avec le premier essai fut l'administration ici de colchicine en péri-opératoire. L'étude a eu lieu dans 11 centres hospitaliers italiens. Cette étude randomisée et en double aveugle a permis de recruter 360 patients, qui furent assignés soit au groupe colchicine soit au groupe placebo, chaque groupe contenant 180 patients.

- Pour le groupe colchicine : les patients dont le poids était supérieur à 70 kg ont reçu 0.5 mg de colchicine deux fois par jour. Cette posologie fut abaissée à 0.5mg/j pour les patients pesant moins de 70 kg.
- Les patients du groupe placebo ont reçu le placebo avec les mêmes modalités de prise que les patients du groupe colchicine.

Le traitement fut initié deux à trois jours avant la chirurgie et poursuivi pendant un mois. Les principaux critères étudiés étaient : l'incidence du syndrome post-péricardiotomie dans les trois mois suivant l'intervention, le taux de fibrillation auriculaire dans les deux groupes ainsi que celui des épanchements.

Les résultats furent les suivants : pour les patients du groupe colchicine, 35 d'entre eux ont eu un syndrome post-péricardiotomie soit un taux de 19,4% contre 53 patients du groupe placebo soit 29,4%. Ce qui représente une différence absolue de 10 % [IC à 95% (1.1-18.7)]¹². Néanmoins, pour les deux autres complications à savoir l'épanchement et la fibrillation atriale la colchicine n'a pas démontré de différence significative pour réduire l'apparition de ces complications dans cet essai.

Aucun effet indésirable grave ne fut détecté, mais le taux d'effets indésirables dans le groupe colchicine était plus élevé que dans le groupe placebo (20% contre 11.7%).

La colchicine semble donc réduire le risque de syndrome post-péricardiotomie, mais au cours de cet essai, aucun bénéfice de la colchicine sur la fibrillation auriculaire ou les épanchements n'a pu être démontré.

De leurs propres aveux, les auteurs reconnaissent que ces résultats ne permettent pas pour l'heure la mise en place de ce traitement en prévention primaire. (113)

La colchicine ne possède pas d'AMM pour cette indication en France, les recommandations de l'ESC quant à l'utilisation de la colchicine dans le syndrome post-péricardiotomie ont un niveau IIa A, elle peut être envisagée pendant un mois en

¹² Nombre de sujets à traiter = 10.

post chirurgie et la posologie est adaptée en fonction du poids du patient comme dans la péricardite. Il faut également que le patient tolère le traitement.

Le niveau de recommandation de l'utilisation de la colchicine dans les syndromes péricardiques après atteinte cardiaque (péricardite post-infarctus du myocarde et d'origine traumatique) est de IIa B, le niveau de preuve reste insuffisant. (86) (110).

Un peu près à la même période en France, la Société française de Cardiologie mène un essai sur l'utilisation de la colchicine pour prévenir les épanchements péricardiques en post-chirurgie, nommée POPE-2. Cet essai fut mené dans 10 centres français, au total 197 patients furent inclus. L'étude fut randomisée et réalisée en double aveugle.

Les résultats de l'étude n'ont pas permis de démontrer une réduction significative du risque d'épanchement péricardique, de son volume, ni des complications que cet épanchement peut entraîner. Ces résultats rejoignent ceux de l'étude COPPS-2.(114)

L'utilisation de la colchicine pour prévenir la fibrillation atriale dans un contexte chirurgical est encore très discutée. L'étude COPPS présentait des résultats plutôt positifs pour l'utilisation de la colchicine, ces résultats ne furent pas retrouvés dans les études COPPS-2 ou POPE-2.

En 2018, une méta-analyse est publiée ; les conclusions tirées sont que d'avantage d'études sont nécessaires pour déterminer la place à accorder à la colchicine dans la prévention des complications suite à une chirurgie cardiaque.(115)

Troisième partie : L'infarctus du myocarde et la colchicine

1 Une possible utilisation de la colchicine dans le post-infarctus du myocarde ?

1.1 Les maladies cardio-vasculaires

Les maladies cardio-vasculaires englobent différentes pathologies affectant aussi bien les vaisseaux que le muscle cardiaque. Parmi ces maladies, on retrouve :

- les pathologies coronariennes (dont l'infarctus du myocarde) ;
- les maladies cérébro-vasculaires (dont l'AIT et l'AVC) ;
- les malformations cardiaques congénitales ;
- les embolies pulmonaires et les thromboses veineuses ;
- les artériopathies périphériques.

En 2015, l'Organisation Mondiale de la Santé ou OMS estimait que 17.7 millions de personnes étaient décédées des suites d'une pathologie cardio-vasculaire ; parmi ces décès, autour de 41.8% étaient dus aux maladies coronariennes et près de 37.8% étaient liés directement aux AVC. Les maladies cardio-vasculaires représentent donc la première cause de décès dans le monde.

En France, les maladies cardio-vasculaires représentent la deuxième cause de décès dans la population générale mais sont la première cause chez les femmes. (116) (117)

1.2 Les facteurs de risques cardio-vasculaires

Ils sont définis par la HAS comme « une situation qui majore le risque de survenue d'une maladie cardio-vasculaire chronique, et en particulier de la maladie coronarienne. L'impact du facteur de risque dépend de son niveau et de la durée d'exposition à celui-ci ». Il en existe plusieurs classés dans deux catégories distinctes :

- Les facteurs dits **non modifiables** : cela correspond au sexe masculin qui est plus à risque, à l'âge (> 45 ans pour un homme, et > 55 ans pour une femme) et enfin à l'hérédité. Les antécédents personnels mais aussi familiaux sont pris en compte notamment les infarctus du myocarde, les angioplasties coronaires ou les morts subites avant l'âge de 50 ans dans la fratrie ou chez les parents.

- Pour les facteurs dits **modifiables** on en dénombre plusieurs : le tabagisme, la présence d'un diabète, d'une hypercholestérolémie, l'obésité, la sédentarité ou le surpoids.

Il est possible d'agir sur ces derniers en mettant en place des règles hygiéno-diététiques que l'on peut associer au besoin à un traitement médicamenteux.

La HAS ainsi que l'ESC recommandent en prévention primaire de calculer le risque cardio-vasculaire des patients. Pour cela, plusieurs outils sont mis à disposition du praticien notamment la table SCORE qui diffère selon les pays et se base sur l'âge, le sexe, la concentration en cholestérol total, ainsi que sur la pression artérielle systolique pour évaluer le risque de mortalité cardio-vasculaire à 10 ans. Cet outil n'est pas parfait il ne peut être utilisé que chez les hommes de plus de 40 ans mais de moins de 65 ans. Pour les femmes, cette utilisation de la table n'est possible qu'entre 50 et 65 ans.

L'ESC a établi une classification du risque cardio-vasculaire en se basant sur l'outil SCORE mais également sur les antécédents du patient, sur la présence d'un diabète ou d'une insuffisance rénale. (118)

Ces différents éléments permettent d'établir un niveau de risque cardiovasculaire pour un individu donné. Parmi les maladies cardio-vasculaires, c'est l'infarctus du myocarde qui sera vu plus en détail au cours de ce travail.

1.3 L'infarctus du myocarde

L'infarctus du myocarde correspond à une nécrose plus ou moins importante d'une partie du muscle cardiaque. L'infarctus du myocarde est la conséquence d'une obturation d'une ou plusieurs artères coronaires, le sang ne peut plus circuler et la région du myocarde irriguée par la ou les coronaires obturées ne reçoit plus d'oxygène, c'est l'ischémie. Les cellules cardiaques n'étant plus alimentées, elles vont mourir, cette mort cellulaire altère la contraction du muscle cardiaque ce qui amène à des troubles du rythme, une insuffisance cardiaque, voire à un arrêt.

L'infarctus du myocarde apparaît à la suite d'une thrombose coronaire aiguë, qui a lieu le plus souvent sur une plaque d'athérome ou après rétrécissement de la coronaire par des plaques d'athérome, un spasme coronaire peut également être impliqué ce qui entraîne une occlusion complète et donc une impossibilité pour le sang de circuler.

L'infarctus du myocarde fait partie de ce qu'on nomme les syndromes coronariens aigus, en abrégé SCA. C'est une urgence vitale, le SAMU doit être prévenu le plus rapidement possible et une prise en charge rapide du patient est corrélée à un taux de survie plus important.(119). L'une des causes majeures d'occlusion aiguë d'une artère coronaire est l'athérosclérose. (116) (117)

1.4 L'athérosclérose

L'OMS définit l'athérosclérose comme étant « une association de remaniement variable de l'intima qui touche les artères de gros et moyen calibre. Elle consiste en une accumulation locale de lipides, de glucides, de complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôt calcaires ; le tout s'accompagnant de modification de la média ».(120)

Elle va donc affecter la paroi interne des artères, principalement celles assurant la vascularisation du myocarde et des membres inférieurs. Les carotides seront également affectées. Cette altération de la paroi des artères est liée à la formation de plaques d'athérome qui vont entraîner un rétrécissement de l'artère. Les conséquences peuvent être multiples et graves pour le patient.

1.5 La formation d'une plaque d'athérome

Cette formation commence via une invasion des LDL dans l'endothélium ; cette pénétration est rendue possible via une agression de la paroi artérielle. Plusieurs facteurs peuvent entraîner une altération de la paroi artérielle notamment :

- Une contrainte physique qui est souvent la conséquence d'une hypertension artérielle ;
- Le tabac via les espèces réactives de l'oxygène ;
- Les infections.

Cette agression aura pour conséquence de modifier les propriétés de l'endothélium, ainsi sa perméabilité aux lipoprotéines LDL va augmenter. Ces LDL vont ainsi pouvoir pénétrer plus facilement dans l'endothélium et s'y accumuler. Ils seront par la suite oxydés. Toutes ces altérations vont entraîner une augmentation de l'attraction des cellules de l'immunité et principalement celles des monocytes et des lymphocytes T. Tous ces événements vont créer une réaction inflammatoire locale avec libération de cytokines pro-inflammatoires et notamment d'interleukine 1. Les monocytes recrutés pour essayer d'éliminer ses LDL-oxydés vont se différencier en macrophages, cette différenciation entretient et amplifie la réponse inflammatoire. Les macrophages vont accumuler les LDL-oxydés, on parle alors de cellules spumeuses. Ces cellules vont être gorgées de LDL et vont finir par mourir ; elles vont libérer tout cet amas de LDL ce qui va former un cœur lipidique.

Les cellules musculaires lisses vont être elles aussi recrutées pour tenter de contenir ce cœur lipidique et vont ainsi former la chape fibreuse. C'est ainsi que se forme la plaque d'athérome qui va entraver la lumière artérielle. Au début du processus, la lumière artérielle ne sera que peu affectée mais avec la chronicité de cet environnement inflammatoire, la plaque va prendre de plus en plus de place. Le risque majeur est la rupture de la plaque, entraînant ainsi la formation d'un thrombus qui va obturer l'artère. Lorsque l'artère est obturée, les symptômes vont alors se faire ressentir et vont dépendre de la localisation de ce thrombus. Lors d'une sténose partielle, les conséquences seront moindres pour le patient et les symptômes ressentis vont dépendre de la localisation de cette sténose. Lorsque la sténose est totale, le pronostic du patient peut être engagé ; en effet en fonction de la localisation de la sténose, on aura :

- Un angor ou un infarctus du myocarde en cas d'atteintes des artères coronaires.
- Un risque d'AIT ou d'AVC dans les carotides ;
- Une ischémie des membres inférieurs pouvant entraîner des nécroses.

Le processus de formation de plaque d'athérome est le plus souvent asymptomatique, chronique et il a une composante immuno-inflammatoire. La formation de plaques d'athérome est un processus qui commence très tôt dès l'enfance et qui est relativement long. Néanmoins, certaines prédispositions ou certains comportements peuvent favoriser ce processus de formation et de rupture de plaque. Le risque de développer une maladie cardio-vasculaire est d'autant plus important que l'on « accumule » des facteurs de risques.(95,121,122)

1.6 Epidémiologie de l'infarctus du myocarde

En France, on dénombre environ 80 000 cas d'infarctus du myocarde par an, 10% des patients vont décéder dans la première heure. Le taux de mortalité à 1 an est d'environ 15 %. Son incidence est plus importante chez l'homme même si les infarctus touchent de plus en plus les femmes. Entre 2008 et 2013, ce taux a en effet augmenté de près de 4.8% chez les femmes entre 45 et 65 ans. L'une des raisons qui peut expliquer cette augmentation du nombre de cas est liée au mode de vie, les femmes ayant de plus en plus « adopté » le même mode de vie que les hommes.(123) (124)

1.7 Les symptômes de l'infarctus du myocarde

Les symptômes ressentis par le patient sont le plus souvent une douleur thoracique vive qui peut irradier vers le cou, le bras gauche ou la mâchoire, une difficulté à respirer, un sentiment de constriction, des palpitations. Toute douleur thoracique ne cédant pas à l'arrêt de l'effort ou apparaissant de façon brutale et ne cédant pas après la prise de trinitrine est considérée comme un infarctus du myocarde.(119)

Les symptômes de l'infarctus du myocarde peuvent apparaître de façon atypique chez les femmes. Il n'est plus question de douleur thoracique gauche irradiant vers le bras ou le cou ; dans ce cas, les symptômes peuvent être une grande fatigue associée à des nausées ainsi qu'à la présence d'un essoufflement inhabituel. Ces symptômes atypiques doivent alerter les femmes ainsi que le corps médical. En raison de cette présentation non conventionnelle, les femmes encourent un plus grand risque de mauvais ou sous diagnostic, ce qui représente une perte de chance lorsque l'on sait que l'infarctus représente une urgence vitale. Depuis quelques années, différentes campagnes de sensibilisation furent menées notamment auprès de la population générale mais également des professionnels de santé pour alerter sur la présentation atypique des symptômes.(125)

1.8 Les examens à réaliser en cas de suspicion d'infarctus du myocarde

1.8.1 L'électrocardiogramme

L'infarctus du myocarde fait partie de ce que l'on nomme les syndromes coronariens aigus. L'électrocardiogramme est l'examen de première intention qui permet le plus souvent de poser le diagnostic et de caractériser le type de SCA. En effet, il en existe deux types ; la prise en charge va différer entre ces deux formes. Ce sont les anomalies visualisables à l'ECG qui vont caractériser le type de SCA on parle alors de :

- SCA ST - : lorsqu'il est observé un sous décalage du segment ST sur au moins deux dérivations. On peut également avoir l'apparition d'une onde T inversée, voire d'une onde Q pathologique. On peut également le nommer infarctus du myocarde sans sus décalage du segment ST.

Dans de rares cas, un sus décalage du segment ST est possible mais il est non persistant et disparaît lors de l'administration de trinitrine.

- SCA ST+ : cette fois-ci on observe un sus décalage convexe vers le haut. Lorsque cette élévation est supérieure à 1 mm dans les dérivations frontales et supérieur à 2 mm dans les dérivations précordiales et cela sur au moins deux dérivations, alors on affirme le diagnostic de SCA ST+. On parle aussi d'infarctus du myocarde avec sus décalage du segment ST.

L'ECG à 12 dérivations doit être obtenu en moins de 10 minutes après la prise en charge du patient. (126)

1.8.2 L'examen clinique du patient

Il comprend une prise tensionnelle aux deux bras et un interrogatoire du patient notamment pour caractériser le type de douleur, sa durée.

- En cas de SCA ST-, l'examen clinique est le plus souvent normal, il permet de rechercher des signes d'instabilité hémodynamique. L'examen peut aider à exclure d'autres causes. La douleur ressentie par le patient est le plus souvent transitoire et typique. Cette douleur apparaît au repos.
- Pour les IDM avec sus décalage du segment ST, la douleur est ici persistante et prolongée. Elle est également résistante à la trinitrine. Elle est là aussi le plus souvent typique (douleur dense rétrosternale, d'apparition brutale) constrictive et pouvant irradier vers le bras ou le cou).

Elle peut également être absente ou se présenter par des douleurs épigastriques de la nausée et une grande fatigue.(123) (126)

1.8.3 Dosage de la troponine

La troponine est une protéine que l'on retrouve aussi bien dans le muscle cardiaque que dans les muscles squelettiques. Elle est composée de sous-unités : la troponine-C, la Troponine-T et enfin la I. La troponine T et I vont présenter des sous-unités spécifiques au muscle cardiaque et c'est uniquement ces troponines spécifiques du muscle cardiaque qui vont être mesurées et interprétées. Ces protéines vont être retrouvées dans le cas d'une souffrance du muscle cardiaque qui apparaît lors des syndromes coronariens aigus dont l'infarctus du myocarde fait partie, mais qui peuvent être retrouvées dans d'autres situations cliniques entraînant une souffrance myocardique. (127)

Dans le cas d'un SCA ST-, un dosage de la troponine sera réalisé à l'admission ; puis 3 heures après, on observe une élévation puis une décroissance de la troponine. En l'absence d'élévation de la troponine on parle d'angor instable.

Dans le cas d'un SCA ST+, le dosage sera réalisé à l'admission mais il est inutile pour poser le diagnostic qui va reposer en grande partie sur l'ECG.(126)

1.8.4 Échocardiographie

Elle est à pratiquer en urgence lorsque le diagnostic n'est pas certain, elle peut permettre d'identifier une autre cause à cette douleur thoracique. (126)

1.9 Prise en charge hospitalière du patient

La prise en charge hospitalière du patient va être différente en fonction du type d'infarctus du myocarde :

En cas de diagnostic d'un SCA ST+ le traitement de première intention est la réalisation d'une intervention coronarienne percutanée pour rétablir la circulation et ainsi permettre une revascularisation de l'artère. Il faut pour cela que le centre hospitalier soit équipé d'une salle de coronarographie qui fonctionne 24h/24 et 7 j/7.

Si c'est le cas, l'angioplastie est alors réalisée dans un délai de moins d'une heure. Dans le cas contraire, plusieurs options s'offrent au médecin urgentiste.

Si la douleur est présente depuis moins de 3h et que le médecin estime que le délai entre le premier ECG qualifiant et la réalisation de l'angioplastie est inférieur à 2 heures, on réalisera alors l'angioplastie et dans l'idéal, le patient arrivera en salle de coronarographie en moins de 90 min.

Si le délai estimé est supérieur à 2 heures, dans ce cas la thrombolyse par voie intraveineuse est envisageable après avoir obtenu l'avis du cardiologue.

Dans le cas où la douleur est présente depuis plus de 3 heures, il faut là aussi estimer le délai entre le moment de la pose du diagnostic et la réalisation de l'intervention coronarienne percutanée.

Si le délai estimé est inférieur à 2 heures, l'angioplastie sera réalisée. Si ce délai est supérieur, la thrombolyse par voie IV est à discuter dans le cas d'un sujet jeune et /ou en présence de signes de choc. La décision sera prise en concertation avec le cardiologue.

La thrombolyse est un acte médical dont l'objectif est de détruire le thrombus formé pour permettre une reperfusion de l'artère. Cet acte n'est pas réalisé en première intention car il n'est efficace qu'environ une fois sur deux. De plus, il existe des contre-indications **absolues** à sa réalisation qui sont :

- Antécédent d'AVC hémorragique ;
- Traitement en cours par AVK ou AOD ;
- AVC ischémique datant de moins de 6 mois ;
- Atteinte du SNC, cancer évolutif, ou malformation artério-veineuse ;
- Traumatisme important, chirurgie, traumatisme crânien ayant eu lieu dans les 21 jours ;
- Hémorragie gastro-duodénale datant de moins de quatre semaines ;
- Pathologie hémorragique ;
- Dissection aortique ;
- Ponction percutanée incompressible dont la réalisation s'est faite dans les 24 heures.

Il existe également des contre-indications **relatives** qui sont :

- AIT datant de moins de 6 mois ;
- Grossesse évolutive ou dans les 7 jours suivant l'accouchement ;
- HTA réfractaire (PAS > 180 mm Hg et/ou PAD > 110 mm Hg) ;
- Maladie hépatique sévère ;
- Endocardite infectieuse ;
- Ulcère gastroduodénal ;
- Réanimation prolongée et/ou traumatique.

C'est pour toutes ces raisons que la décision de cet acte doit être prise entre le médecin du Samu et le cardiologue du service hospitalier amené à recevoir le patient.

Lorsque le diagnostic posé est celui d'un SCA ST- : dans ce cas, la réalisation d'une coronarographie est envisageable. Mais là aussi, il faut respecter un certain délai, pour les patients présentant un « très haut » risque (signe d'insuffisance cardiaque, signe de choc, etc). La coronarographie doit être réalisée dans un délai inférieur à 2h.

Pour les patients présentant un risque classé comme « haut » (élévation importante de la troponine, modification de la repolarisation...), ce délai passe à 24 h.

Pour les patients présentant un risque qualifié « d'intermédiaire » (diabète, insuffisance rénale, etc). La coronarographie doit être réalisée dans les trois jours.

En cas de risque faible (troponine négative, absence de récurrence de la douleur) l'examen des coronaires n'est pas recommandé.

Que le patient présente un SCA ST+ ou un ST- il sera, dans tous les cas, hospitalisé dans le service d'Unité de Soins Intensifs Cardiologiques. En effet, une hospitalisation avec monitoring est essentielle car le pronostic vital immédiat est engagé. (128) (126) (129)

1.9.1 La coronarographie

C'est un examen médical invasif qui peut être réalisé dans un but diagnostique et/ou thérapeutique. L'examen se déroule dans une salle spécifique qui dispose d'un capteur rotatif pour récupérer et enregistrer les images. Cet examen est réalisé sous anesthésie locale, un cathéter est introduit via l'artère radiale et cela jusqu'aux artères coronaires droite et gauche. Le cardiologue injecte ensuite un produit de contraste contenant de l'iode qui a la propriété d'être opaque aux rayons X, ce qui permet de visualiser le réseau coronaire et d'éventuellement localiser le ou les rétrécissements. Au besoin, cet acte pourra être suivi d'une angioplastie coronaire qui permet de rétablir la circulation dans la ou les artères rétrécies par la ou les sténoses.(126) (130)

1.9.2 L'angioplastie

L'angioplastie coronaire, également appelé ICP pour intervention coronarienne percutanée, est une intervention qui consiste à rétablir la vascularisation de la ou les artères coronaires ayant été obturées. Cette méthode vise à désobstruer l'artère ; pour cela, un ballonnet sera introduit via le cathéter dans l'artère. Le cardiologue va par la suite gonfler ce ballonnet pour permettre de rétablir la circulation et donc

reperfuser le myocarde. Une endoprothèse appelée communément un stent sera par la suite mise en place pour éviter de futurs rétrécissements. La majorité des stents implantés sont dit actifs car ils sont recouverts d'un principe actif qui va empêcher la prolifération cellulaire, pour éviter la thrombose de stent. Ces différentes étapes sont schématisées dans la figure 17.

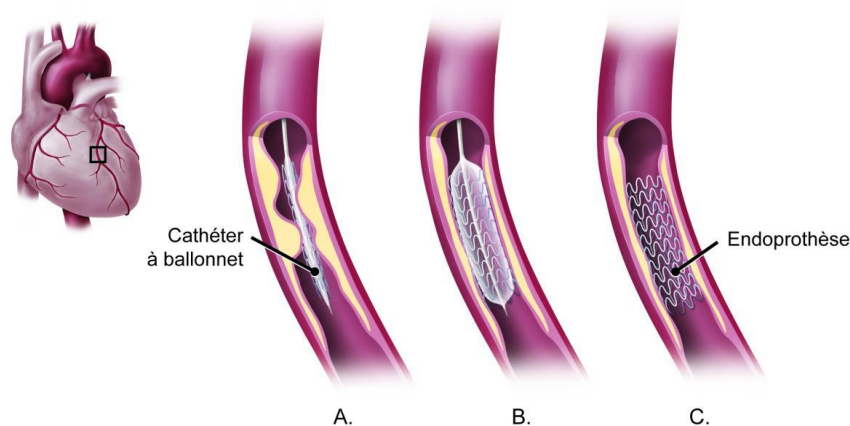


Figure 17 : L'angioplastie coronaire (131)

1.9.3 Traitement médicamenteux et non médicamenteux du post-infarctus du myocarde :

Il est mis en place dès l'hospitalisation et sera par la suite poursuivi à vie par le patient. Il repose sur l'utilisation de :

- Bêta-bloquant ;
- Anti-agrégant plaquettaire pendant les 12 premiers mois : on aura une double anti-agrégation plaquettaire, par la suite un seul sera poursuivi ;
- Statine ;
- Inhibiteur de l'enzyme de conversion ;
- Contrôle des facteurs de risque.¹³

Le contrôle des facteurs de risque est tout aussi important que le traitement médicamenteux, il sera différent en fonction de chaque patient mais comprend l'arrêt du tabac, la perte de poids, la reprise d'une activité physique régulière et adaptée.

Un séjour en centre de réadaptation cardiovasculaire est également fortement recommandé. (126)

¹³ De la trinitrine en sublinguale sera également prescrite.

2 L'inflammation en cardiologie et les différents actifs étudiés pour lutter contre celle-ci

Comme vu précédemment, les maladies cardio-vasculaires sont la première cause de mortalité dans le monde et parmi ces pathologies, ce sont les coronaropathies qui entraînent le plus de décès. La cause principale de ces maladies étant l'athérosclérose, il est donc fondamental de trouver des principes actifs capables d'agir sur les plaques d'athérome. La formation de ces plaques ayant une composante immuno-inflammatoire, différentes études avec des principes actifs déjà connus et ciblant des interleukines ont donc été menées. L'objectif principal étant de savoir si, en diminuant l'inflammation chronique causée par les plaques, on pouvait également diminuer le risque de complications cardio-vasculaires. La colchicine est utilisée depuis des siècles, le recul quant à son utilisation dans la médecine moderne est important. Ces différentes propriétés anti-inflammatoires ainsi que les divers mécanismes par lesquels cette activité est exercée font de la colchicine un candidat potentiel et important pour tenter d'agir sur l'athérosclérose et ainsi diminuer les risques de maladies cardio-vasculaires.

2.1 L'essai CANTOS (Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study) :

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'impact de l'utilisation d'un anticorps monoclonal le canakinumab qui est un inhibiteur de l'interleukine 1 β comparé à un placebo. Les différents points étudiés furent l'impact sur un des marqueurs de l'inflammation (la CRP), l'éventuelle incidence sur les récurrences de pathologies cardio-vasculaires, ainsi que l'impact sur la mortalité.

Cet essai randomisé fut réalisé en double aveugle chez des patients ayant déjà souffert d'un infarctus du myocarde et ayant un taux de CRP élevé. Au total près de 10 061 patients furent inclus à travers le monde (États-Unis, Canada, Argentine, Allemagne...), l'investigateur principal fut le Dr Paul Ridker.

Les résultats ont démontré que l'utilisation de canakinumab à la posologie de 150mg par trimestre a significativement réduit le risque d'évènement cardio-vasculaire et notamment d'AVC ou de nouvel infarctus. Une augmentation significative du nombre d'infection ou de sepsis a également été retrouvée dans cet essai. Malgré une réduction du risque d'incidence de pathologie cardio-vasculaire, il n'a pas été possible de démontrer l'efficacité de l'anticorps pour réduire le taux de mortalité. De plus, le canakinumab est un principe actif coûteux, on estime que son coût représenterait autour de 200 000 dollars/an/patient. C'est une thérapeutique qui n'est donc pas envisageable en prévention secondaire. (132)

2.2 L'essai CIRT (Cardiovascular Inflammation Reduction Trial)

Dans cet essai, l'idée est également d'essayer de diminuer l'inflammation, pour éviter les récurrences d'événements cardio-vasculaires ou les décès induits par une pathologie cardio-vasculaire. Ici c'est l'interleukine 6 et 1 β qui furent ciblées. L'équipe du Dr Ridker a cette fois-ci inclus au total 4786 patients à travers les États-Unis.

Dans cet essai, l'hypothèse serait que l'utilisation d'une faible posologie de méthotrexate, qui possède des propriétés anti-inflammatoires entraînerait une baisse des maladies cardiovasculaires chez des patients coronariens stables mais à haut risque de récurrence. Le principe actif utilisé dans cet essai a l'avantage d'être peu coûteux. Les patients furent randomisés en deux groupes l'un recevant une posologie de méthotrexate allant de 15 puis 20 mg/semaine, l'autre groupe ayant un placebo.

Les bons résultats de l'étude CANTOS ne furent point retrouvés ici ; en effet, l'ajout de méthotrexate n'a pas permis de réduire le nombre de récurrences ou de complications cardio-vasculaires. (133)

3 La colchicine et le post-infarctus du myocarde

En parallèle, d'autres études utilisant la colchicine sont menées. La colchicine possède plusieurs mécanismes d'action qui peuvent être intéressants pour cibler l'athérosclérose. La colchicine s'accumule dans les leucocytes qui interviennent lors de la formation des plaques d'athérome, la colchicine agit également sur l'inflammasome NLRP3 activé par les cristaux de cholestérol ; celui-ci va être responsable de la libération de cytokines pro-inflammatoires qui entretiennent l'inflammation au niveau des artères. Un autre avantage est le coût de ce médicament qui est assez faible ; de plus le recul sur son utilisation est assez important. Plusieurs études ont été menées ou sont actuellement en cours avec des résultats encourageants quant à l'utilisation de la colchicine, tant chez le coronarien stable que chez les patients ayant eu un infarctus du myocarde récent.

3.1 L'essai LoDoCo (Low Dose Colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease)

Cette étude menée en Australie avait pour objectif de déterminer si la prise quotidienne d'une faible dose de colchicine, à savoir 0.5 mg/j en prévention secondaire, pouvait réduire le risque de récurrence des pathologies cardio-vasculaires et notamment du syndrome coronarien aigu chez le coronarien stable.

Entre août 2008 et mai 2010, 532 patients coronariens stables depuis au moins 6 mois furent inclus dans cette étude, le dernier suivi a eu lieu en mai 2012 et les résultats furent publiés en janvier 2013.

La plupart des patients recevaient le traitement du post-infarctus du myocarde classique, à savoir antiagrégant plaquettaire, statine, bêta-bloquant, inhibiteur de l'enzyme de conversion. Certains patients étaient également sous inhibiteur calcique.

Cette étude fut menée en ouvert avec un groupe de patients recevant de la colchicine à 0.5 mg/j en plus de leur traitement, avec un groupe dit de contrôle composé de patients ne prenant que le traitement habituel.

Le critère principal était d'évaluer l'impact de la colchicine pour réduire l'incidence des pathologies cardio-vasculaires. Étaient compris dans ce critère principal les syndromes coronariens aigus, ce qui englobe les infarctus du myocarde ainsi que les angor instables, mais également l'arrêt cardio-respiratoire menant ou pas au décès. Les AVC ischémiques furent comptabilisés.

Après un suivi minimum de deux ans, les résultats obtenus furent les suivants : dans le groupe colchicine, le taux de patient ayant présenté une pathologie cardio-vasculaires était de 5.3% contre 16% dans le groupe contrôle, HR 0.29 avec [IC à 95% (0.13-0.58)] et $p < 0.001$. Il existe donc une différence significative dans les deux groupes ; la colchicine semble permettre d'éviter les événements cardio-vasculaires étudiés.

Cette différence est notamment due au nombre de SCA ; celui-ci était de 34 pour le groupe contrôle, soit un taux de 13.6% contre 13 pour les patients ayant reçu la colchicine, soit un taux de 4.6%, avec HR =0.28 [IC à 95% (0.13-0.58)] et $p < 0.001$.

La colchicine en prévention secondaire semblerait donc diminuer le risque de pathologies cardio-vasculaires et notamment de syndrome coronarien aigu. La colchicine fut ici utilisée à de faible posologie mais au long cours.

Bien que les résultats semblent positifs, cette étude présente plusieurs limites :

Tout d'abord cette étude a été réalisée en ouvert ce qui entraîne forcément des biais ; de plus, tous les patients ne recevaient pas le même traitement. L'impact sur la mortalité ne fut pas étudié et cet essai n'apporte pas de réponse quant à la durée de traitement par colchicine.

De même, les patients inclus étaient tous des coronariens stables il serait donc intéressant de voir si la colchicine pourrait avoir un effet positif chez le patient ayant récemment fait un syndrome coronarien aigu. (134)

3.2 L'essai LoDoCo 2

Après les résultats encourageants de l'étude LoDoCo, un second essai est alors mis en place : le LoDoCo2. Le recrutement des patients a commencé en août 2014 en Australie et en novembre 2016 aux Pays-Bas. Il fut complet en décembre 2018. Plus de 5500 patients coronariens stables ont ainsi participé à l'étude.

Les patients inclus dans cet essai ont tous reçu pendant une durée de quatre semaines une posologie quotidienne de 0.5 mg de colchicine. Puis ils furent randomisés soit dans le groupe colchicine, soit dans le groupe placebo. Les patients ainsi que les médecins ne connaissaient pas l'assignation à tel ou tel groupe ; le double-aveugle fut ainsi respecté.

L'étude a pris fin en décembre 2019, les résultats ne seront connus que fin 2020. Ces résultats devraient permettre d'apporter des informations complémentaires quant à la sécurité et l'intérêt d'utiliser la colchicine en prévention secondaire chez le coronarien stable. (135)

4 L'essai COLCOT (Colchicine for cardiovascular outcome)

L'étude COLCOT fut menée auprès de 167 centres et cela dans 12 pays. Parmi eux la France et notamment l'hôpital Trousseau à Tours. Contrairement aux études précédentes, COLCOT ne s'intéressait pas aux patients stables, mais uniquement aux patients ayant fait un infarctus du myocarde récemment (dans les 30 jours). Cette étude réalisée en double insu a inclus 4745 patients, qui furent randomisés en deux groupes, le premier recevant de la colchicine à 0.5 mg/j en plus du traitement habituel du post-infarctus du myocarde, les autres patients recevant un placebo. Le but étant d'évaluer l'impact de l'ajout de la colchicine sur l'incidence des récives ou d'autres pathologies cardio-vasculaires, mais également d'étudier la tolérance au long terme chez des patients ayant récemment souffert d'un infarctus.

4.1 Critères d'inclusion

Les patients ayant fait un infarctus du myocarde dans les 30 jours et pouvant donner leur consentement, pouvaient être inclus dans l'étude.

4.2 Critères d'exclusion

Les patients ayant une sensibilité ou une contre-indication à l'emploi de la colchicine furent exclus. De même, les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère,

un antécédent d'AVC dans les 3 mois ou de by-pass gastrique dans les 3 ans ne pouvaient participer. Les patients ayant souffert d'un cancer dans les 36 derniers mois étaient également exclus de l'étude.

4.3 Suivi des patients et principaux critères étudiés

Les patients furent suivis de façon assez rapprochée à 1 mois après leur inclusion, puis à trois mois post-inclusion et enfin tous les trois mois jusqu'à la fin de l'étude. Le suivi médian fut ainsi de 22.6 mois.

Le principal critère étudié englobait à la fois les décès liés à une pathologie cardio-vasculaire, les arrêts cardiaques récupérés, les AVC ainsi que les infarctus du myocarde. Toute angioplastie réalisée en urgence fut également incluse dans ce premier critère.

Le deuxième critère s'intéressait à chacun des différents points évoqués dans le critère principal ainsi qu'au taux de mortalité totale.

Le nombre de thromboses veineuses profondes, d'embolies pulmonaires et de fibrillations auriculaires fut également recueilli et étudié.

4.4 Résultats de l'étude

End Point	Colchicine (N = 2366)	Placebo (N = 2379)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
<i>number (percent)</i>				
Primary composite end point	131 (5.5)	170 (7.1)	0.77 (0.61–0.96)	0.02†
Components of primary end point				
Death from cardiovascular causes	20 (0.8)	24 (1.0)	0.84 (0.46–1.52)	
Resuscitated cardiac arrest	5 (0.2)	6 (0.3)	0.83 (0.25–2.73)	
Myocardial infarction	89 (3.8)	98 (4.1)	0.91 (0.68–1.21)	
Stroke	5 (0.2)	19 (0.8)	0.26 (0.10–0.70)	
Urgent hospitalization for angina leading to revascularization	25 (1.1)	50 (2.1)	0.50 (0.31–0.81)	
Secondary composite end point‡	111 (4.7)	130 (5.5)	0.85 (0.66–1.10)	
Death	43 (1.8)	44 (1.8)	0.98 (0.64–1.49)	
Deep venous thrombosis or pulmonary embolus	10 (0.4)	7 (0.3)	1.43 (0.54–3.75)	
Atrial fibrillation	36 (1.5)	40 (1.7)	0.93 (0.59–1.46)	

* Only the initial event was counted in the analyses of time to first event for the primary composite end point and for the secondary composite end point. In the component analysis, the different types of events were counted separately.

† The log-rank test and the multivariable Cox proportional-hazards model including age, history of diabetes, previous coronary revascularization, and previous heart failure yielded similar P values.

‡ The secondary composite end point included death from cardiovascular causes, resuscitated cardiac arrest, myocardial infarction, and stroke.

Tableau 13 : Résultats de l'étude COLCOT.(136)

Dans le groupe de patients ayant reçu la colchicine, le taux d'incidence du premier critère étudié est de 5,5% soit 131 cas contre 170 cas, soit 7,1% (Hazard ratio de 0.77 avec un [IC95% (0.61-0.96)] et $p=0.02$. La colchicine permet donc de réduire significativement l'incidence de ce premier critère de jugement.

On se rend compte que cette diminution significative du risque et donc de l'effet bénéfique de la colchicine, ne porte que sur le nombre d'AVC ainsi que sur le nombre d'angioplasties. La mortalité totale ou cardiovasculaire n'est pas impactée.

4.5 Sécurité et effets indésirables

Event	Colchicine (N = 2330)	Placebo (N = 2346)	P Value
<i>number of patients (percent)</i>			
Any related adverse event†	372 (16.0)	371 (15.8)	0.89
Adverse events			
Gastrointestinal event	408 (17.5)	414 (17.6)	0.90
Diarrhea	225 (9.7)	208 (8.9)	0.35
Nausea	43 (1.8)	24 (1.0)	0.02
Flatulence	15 (0.6)	5 (0.2)	0.02
Gastrointestinal hemorrhage	7 (0.3)	5 (0.2)	0.56
Anemia	14 (0.6)	10 (0.4)	0.40
Leukopenia	2 (0.1)	3 (0.1)	0.66
Thrombocytopenia	3 (0.1)	7 (0.3)	0.21
Serious adverse events			
Any serious adverse event‡	383 (16.4)	404 (17.2)	0.47
Gastrointestinal event	46 (2.0)	36 (1.5)	0.25
Infection	51 (2.2)	38 (1.6)	0.15
Pneumonia	21 (0.9)	9 (0.4)	0.03
Septic shock	2 (0.1)	2 (0.1)	0.99
Hospitalization for heart failure	25 (1.1)	17 (0.7)	0.21
Cancer§	43 (1.8)	46 (2.0)	0.77

Figure 18 : Effets indésirables rapportés au cours de l'étude COLCOT(136)

On peut observer que le taux d'effets indésirables imputable au traitement est proche dans les deux groupes : 16% pour les patients assignés au groupe colchicine contre 15.8% pour les autres.

La diarrhée est l'effet indésirable le plus connu et le plus craint de la colchicine ; il est ici de 9.7% contre 8.9% dans le groupe placebo. Il n'y a pas de différence significative entre ces deux valeurs ($p = 0.35$).

Contrairement aux études sur la péricardite, un certain nombre d'effets indésirables graves furent notifiés ici aussi bien dans un groupe que dans l'autre. Et même si le taux d'effets indésirables graves totaux est supérieur dans le groupe placebo, il est important de noter que la pneumonie apparaît chez plus de patients du groupe colchicine 0.9% contre 0.4% pour le groupe placebo ($p = 0.03$).

4.6 Limites et conclusions de l'étude

Les auteurs admettent qu'il existe un certain nombre de limite à cette étude : on retrouve notamment un suivi des patients d'une durée assez courte, ce qui ne permet donc pas de déterminer si la balance bénéfice/risque est positive au long cours. Il fut observé une augmentation du nombre de pneumonies dans le groupe colchicine sans qu'il existe de réelles explications sur le mécanisme de cet effet indésirable grave. Les résultats obtenus sont applicables uniquement aux patients ayant fait un infarctus du myocarde récent et ne peuvent être extrapolés aux patients ne répondant pas aux critères de l'étude. Les auteurs soulignent donc la nécessité de réaliser d'autres études et d'y inclure plus de patients pour pouvoir déterminer plus précisément les risques d'une utilisation au long court de la colchicine, et confirmer ou non ces premiers résultats plutôt encourageants.

Ces résultats laissent plusieurs questions en suspens : par quel mécanisme la colchicine entraîne-t-elle une diminution du nombre d'AVC et d'angioplasties ? Comment peut-on expliquer l'augmentation du nombre de pneumonies chez les patients du groupe colchicine ? Dans l'hypothèse où la colchicine serait rajoutée au traitement conventionnel, à savoir le « BASIC », y serait-elle ajoutée à vie ? De futures études doivent être menées pour tenter de répondre à ces interrogations.

Il est important de noter que 287 patients ne sont pas allés au bout de l'étude ce qui représente près de 6%. La grande majorité représente surtout des patients perdus de vue ainsi que des patients ayant arrêté le traitement au cours de l'étude, ce qui peut entraîner des biais quant à l'interprétation des résultats obtenus. Ces résultats restent dans l'ensemble positifs pour les auteurs, la colchicine ayant dans cet essai permis de réduire l'incidence de plusieurs maladies cardio-vasculaires notamment celle de l'AVC. Le nombre d'angioplasties fut lui aussi significativement réduit. (136–138)

Les résultats de l'étude COLCOT ne sont pas suffisants pour proposer aujourd'hui de la colchicine en plus du traitement pharmacologique de référence du post-infarctus du myocarde. Les résultats de plusieurs études sont attendus, ils devraient être déterminants pour savoir si une utilisation est envisageable après un infarctus du myocarde. Ces essais apporteront peut-être des réponses aux questions laissées en suspens. Actuellement, plus d'une dizaine d'études sont en cours pour évaluer l'impact de la colchicine dans le domaine de la cardiologie.

Conclusion

La colchicine fut utilisée de façon empirique pendant des siècles dans l'arthrite goutteuse, elle a connu un regain d'intérêt et notamment en cardiologie depuis les observations du professeur Rodriguez de la Serna en 1987. Par la suite un long chemin a été parcouru, et les nombreuses études menées ont permis de valider son utilisation dans la péricardite. L'utilisation de la colchicine dans cette indication est devenue courante. Cet actif a donc fait ses preuves aussi bien lors du premier épisode de la maladie, mais également lors des rechutes éventuelles. Les résultats plutôt positifs de l'étude COLCOT ne doivent pas entraîner, à l'heure actuelle, une prescription de colchicine en plus de la stratégie BASIC déjà mise en place. D'autres études sont nécessaires pour décider ou non de son utilisation dans le post-infarctus du myocarde. Ces résultats semblent pourtant soutenir l'hypothèse micro-inflammatoire, présente après un syndrome coronarien aigu, et son implication dans l'instabilité des plaques d'athéromes, qui sont impliquées dans la genèse d'événements cardio-vasculaires secondaires. Plusieurs études, dans le domaine de la cardiologie mais également dans d'autres branches de la médecine, sont en cours pour essayer de démontrer l'efficacité de la colchicine.

En cardiologie, on peut noter l'étude CLEAR-SYNERGY. Dans cet essai, la colchicine mais également la spironolactone sont mises à contribution. L'objectif principal étant de déterminer si ces deux actifs permettent ou non de réduire l'incidence d'événements cardio-vasculaires après un SCA ST+. On reste toujours dans de la prévention secondaire.

Dans le domaine neuro-vasculaire, l'étude COVINCE cherche à déterminer si une posologie de 0.5 mg de colchicine par jour peut entraîner une réduction de l'incidence des AVC, AIT, infarctus du myocarde, etc. Cet essai inclut des patients ayant déjà souffert d'un AVC.

La colchicine est également testée en cancérologie, ainsi que dans le traitement du purpura rhumatoïde.

Les résultats de ces divers essais attendus dans les prochaines années pourraient mener à terme à une extension de son utilisation. Ce principe actif bien qu'efficace peut s'avérer toxique et son utilisation ne doit pas se faire à la légère. C'est le rôle du prescripteur mais surtout du dispensateur de s'assurer de l'absence de contre-indication et de la bonne compréhension par le patient du traitement mis en place.

Au cours de la pandémie de 2020, une étude clinique est mise en place au Canada chez les patients atteints par le SARS-CoV-2 responsable du Covid 19. Cette étude nommée COLCORONA émet l'hypothèse que la colchicine pourrait permettre de

réduire les complications graves de l'infection. Il a été observé que les patients les plus sévèrement atteints présentaient un « orage cytokinique », la colchicine de par ses propriétés anti-inflammatoires pourrait limiter cette exacerbation de l'inflammation.

Il semblerait donc que cet alcaloïde utilisé depuis des siècles n'a pas encore révélé tous ses secrets...

5 Bibliographie :

1. *Colchicum autumnale* L. Perspectives in Plant Ecology, Evolution and Systematics. 20 sept 2011;13(3):227-44.
2. Colchicaceae — The Plant List [Internet]. [cité 28 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.theplantlist.org/1.1/browse/A/Colchicaceae/>
3. Liste A [Internet]. [cité 7 mars 2020]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/dc6398f1f676936f296909ec52fc2213.pdf
4. Flora von Deutschland Österreich und der Schweiz (1885) [Internet]. [cité 6 mars 2020]. Disponible sur: http://www.biolib.de/thome/band1/tafel_117.html
5. eFlore – Tela Botanica [Internet]. [cité 7 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.tela-botanica.org/bdtfx-nn-18541-synthese>
6. Filis ante patrem : une vie à l'envers [Internet]. Zoom Nature. 2017 [cité 10 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.zoom-nature.fr/filis-ante-patrem-une-vie-a-lenvers/>
7. Durant I. La Colchicine, les alcaloïdes colchiques et les plantes à colchicine. Thèse d'exercice pharmacie;
8. Bayes-Genis A, Adler Y, de Luna AB, Imazio M. Colchicine in Pericarditis. Eur Heart J. 7 juin 2017;38(22):1706-9.
9. Imazio M. Colchicine for pericarditis. Trends in Cardiovascular Medicine. 1 févr 2015;25(2):129-36.
10. Schlienger J-L. L'histoire des tourments de la podagre (goutte). Médecine des Maladies Métaboliques. 1 avr 2014;8(2):230-4.
11. Flesch F. Intoxications d'origine végétale. EMC - Médecine. 1 oct 2005;2(5):532-46.
12. Deveaux M, Hubert N, Demarly C. Colchicine poisoning: case report of two suicides. Forensic Science International. 16 juill 2004;143(2):219-22.
13. Mestrallet S, Lebrun D, Zucchini L, Tales P, Benmerabet Y, Morel L, et al. Aïe, aïe, aïe. La Revue de Médecine Interne. 1 déc 2016;37(12):854-6.
14. Confusions fatales au printemps: l'ail des ours et...les colchiques! - Pflanzen - Notfallnummer 145: Hilfe bei Vergiftungen. Kostenlose Auskunft. [Internet]. [cité 11 mai 2019]. Disponible sur: <https://toxinfo.ch/confusions-fatales-au-printemps-lail-des-ours-et>
15. Communiqué de Presse - ail des ours - 20.05.19.pdf [Internet]. [cité 22 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.grand-est.ars.sante.fr/system/files/2019->

05/Communiqu%C3%A9%20de%20Presse%20-%20ail%20des%20ours%20-%2020.05.19.pdf

16. C'est la saison de l'ail des ours, à ne pas confondre avec le colchique ou le muguet, toxiques [Internet]. France 3 Grand Est. [cité 28 mai 2019]. Disponible sur: <https://france3-regions.francetvinfo.fr/grand-est/c-est-saison-ail-ours-ne-pas-confondre-colchique-muguet-toxiques-1672877.html>
17. Kupper J, Rentsch K, Mittelholzer A, Artho R, Meyer S, Kupferschmidt H, et al. A Fatal Case of Autumn Crocus (*Colchicum Autumnale*) Poisoning in a Heifer: Confirmation by Mass-Spectrometric Colchicine Detection. *J VET Diagn Invest*. 1 janv 2010;22(1):119-22.
18. Universalis E. ALCALOÏDES [Internet]. Encyclopædia Universalis. [cité 1 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.universalis.fr/encyclopedie/alcaloides/>
19. Drobnik J, Drobnik E. Timeline and bibliography of early isolations of plant metabolites (1770–1820) and their impact to pharmacy: A critical study. *Fitoterapia*. 1 déc 2016;115:155-64.
20. Soubeiran E. Nouveau traité de pharmacie théorique et pratique. Crochard et Cie; 1840. 784 p.
21. Karamanou M, Tsoucalas G, Pantos K, Androutsos G. Isolating Colchicine in 19th Century: An Old Drug Revisited. *Curr Pharm Des*. 2018;24(6):654-8.
22. Devaux G. De l'officine à l'industrie : A. Houdé (1854-1919) ; J-C Gagnault, Alfred Houdé. Un bel exemple de fondateur d'une industrie pharmaceutique française au XIXe siècle. *Revue d'Histoire de la Pharmacie*. 1981;69(248):64-5.
23. Gissinger C. Du *Colchicum autumnale* à la colchicine: utilisations et aspects thérapeutique vus par le pharmacien d'officine [Thèse d'exercice pharmacie]. 2017.
24. Résumé des caractéristiques du produit - COLCHIMAX, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 24 avr 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61331730&typedoc=R>
25. Résumé des caractéristiques du produit - COLCHICINE OPOCALCIUM 1 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 7 mars 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68066715&typedoc=R#RcpPosoAdmin>
26. Research C for DE and. Unapproved Drugs: Drugs Marketed in the United States That Do Not Have Required FDA Approval - Questions and Answers About FDA's Enforcement Action Against Unapproved Injectable Colchicine Products [Internet]. [cité 12 mars 2019]. Disponible sur: <https://wayback.archive-it.org/7993/20170723092919/https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulator>

Information/EnforcementActivitiesbyFDA/SelectedEnforcementActionsOnUnapprovedDrugs/ucm119642.htm

27. Niel E, Scherrmann J-M. Colchicine today. *Joint Bone Spine*. 1 déc 2006;73(6):672-8.
28. Terkeltaub RA. Colchicine Update: 2008. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. juin 2009;38(6):411-9.
29. Steinmetz MO, Prota AE. Microtubule-Targeting Agents: Strategies To Hijack the Cytoskeleton. *Trends in Cell Biology*. 1 oct 2018;28(10):776-92.
30. Naaz F, Haider MR, Shafi S, Yar MS. Anti-tubulin agents of natural origin: Targeting taxol, vinca, and colchicine binding domains. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 1 juin 2019;171:310-31.
31. Gicquel T, Robert S, Vicioni T, Lagente V. L'inflammasome NLRP3 : physiopathologie et application thérapeutique. *La Presse Médicale*. 1 avr 2016;45(4, Part 1):438-46.
32. Martínez GJ, Celermajer DS, Patel S. The NLRP3 inflammasome and the emerging role of colchicine to inhibit atherosclerosis-associated inflammation. *Atherosclerosis*. 1 févr 2018;269:262-71.
33. Martínez GJ, Celermajer DS, Patel S. Corrigendum to: "The NLRP3 inflammasome and the emerging role of colchicine to inhibit atherosclerosis-associated inflammation" [*Atherosclerosis*. 2018 Feb;269:262–271]. *Atherosclerosis*. 1 juin 2018;273:157.
34. Hoss F, Latz E. Inhibitory effects of colchicine on inflammasomes. *Atherosclerosis*. 1 juin 2018;273:153-4.
35. Goutte : définitions et causes [Internet]. [cité 6 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/goutte/definition-facteurs-favorisants>
36. Valeix N, Guillot X. Les différents types d'hyperuricémies. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 mars 2013;52(524):16-7.
37. Chalès G. De l'hyperuricémie à la goutte : épidémiologie de la goutte. *Revue du Rhumatisme*. 1 oct 2011;78:S109-15.
38. Rubino M. La goutte en 2014 : La pathologie et ses traitements, rôle du pharmacien d'officine [Thèse d'exercice pharmacie]. 2014.
39. Battu C. L'accompagnement nutritionnel d'un patient présentant une goutte. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 févr 2017;56(563):53-6.
40. Ea HK. Physiopathologie de la crise de goutte. *La Lettre du Rhumatologue* n°384. sept 2012;5.
41. Valeix N, Guillot X. La goutte, une complication des hyperuricémies. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 mars 2013;52(524):18-20.

42. Pascart T, Flipo R-M. La goutte: présentations cliniques et diagnostic. *Revue du Rhumatisme*. 1 oct 2011;78:S116-21.
43. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Annals of the Rheumatic Diseases*. janv 2017;76(1):29-42.
44. CT-14530_COLCHICINE_OPOCALCIUM-COLCHIMAX_PIS_RI_Avis1_CT14530.pdf [Internet]. [cité 8 mars 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14530_COLCHICINE_OPOCALCIUM-COLCHIMAX_PIS_RI_Avis1_CT14530.pdf
45. Congrès de Rhumatologie SFR 2019 – Actualisation des recommandations de prise en charge de la goutte [Internet]. Congrès de Rhumatologie SFR 2019 – Actualisation des recommandations de prise en charge de la goutte | Univadis. [cité 9 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.univadis.fr/viewarticle/congres-de-rhumatologie-sfr-2019-actualisation-des-recommandations-de-prise-en-charge-de-la-goutte-705933>
46. Comprendre la goutte - Conseils [Internet]. [cité 6 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.crisedegoutte.fr/fr/comprendre-la-goutte/conseils.html>
47. Richette P. Goutte : mise en place et suivi du traitement hypo-uricémiant. *Revue du Rhumatisme*. 1 oct 2011;78:S142-7.
48. Fébuxostat : risque accru, chez les patients traités par fébuxostat et présentant des antécédents de maladie cardiovasculaire majeure, de mortalité cardiovasculaire et de mortalité toutes causes confondues (étude CARES) - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 15 août 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Febuxostat-risque-accru-chez-les-patients-traites-par-febuxostat-et-presentant-des-antecedents-de-maladie-cardiovasculaire-majeure-de-mortalite-cardiovasculaire-et-de-mortalite-toutes-causes-confondues-etude-CARES-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
49. VIDAL - BENEMIDE (probenécide) : arrêt de commercialisation et importation d'un médicament similaire - Actualités [Internet]. [cité 9 mars 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/20583/benemide_probenecide_arret_de_commercialisation_et_importation_d_un_medicament_similaire/
50. EULAR | Mission [Internet]. [cité 20 août 2019]. Disponible sur: https://www.eular.org/eular_mission.cfm
51. Punzi L, Oliviero F. Diagnostic pratique des arthropathies microcristallines. *Revue du Rhumatisme*. 1 févr 2007;74(2):138-46.
52. Georgin-Lavialle S, Hentgen V, Stankovic Stojanovic K, Bachmeyer C, Rodrigues F, Savey L, et al. La fièvre méditerranéenne familiale. *La Revue de Médecine Interne*. 1 avr 2018;39(4):240-55.

53. Ozdogan H, Ugurlu S. Familial Mediterranean Fever. *La Presse Médicale*. 1 févr 2019;48(1, Part 2):e61-76.
54. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 avr 2016;75(4):644-51.
55. Valenti S, Gallizzi R, De Vivo D, Romano C. Intestinal Behçet and Crohn's disease: two sides of the same coin. *Pediatr Rheumatol Online J* [Internet]. 20 avr 2017 [cité 11 avr 2019];15. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5397832/>
56. Behcet-FRfrPub703.pdf [Internet]. [cité 27 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Behcet-FRfrPub703.pdf>
57. Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, Celik AF, Fortune F, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 juin 2018;77(6):808-18.
58. CT-16838_COLCHICINE_PIS_EI_NON_DEMANDEE_AVIS1_CT16838.pdf [Internet]. [cité 3 mars 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16838_COLCHICINE_PIS_EI_NON_DEMANDEE_AVIS1_CT16838.pdf
59. VIDAL - COLCHICINE OPOCALCIUM 1 mg cp séc - Pharmacocinétique [Internet]. [cité 25 avr 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/colchicine_opocalcium_1_mg_cp_sec-20909-pharmacocinetique.htm
60. Interactions médicamenteuses et cytochromes - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 16 juill 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1)
61. La glycoprotéine P : un transporteur de médicaments à ne pas négliger - *Revue Médicale Suisse* [Internet]. [cité 9 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2004/RMS-2476/23776>
62. 2019 - Thesaurus des interactions médicamenteuses.pdf [Internet]. [cité 10 mars 2020]. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0002510e4ab3a9c13793a1fdc0d4c955.pdf
63. Kintz P, Jamey C, Martrille L, Raul J-S. Colchicine et intoxication pédiatrique : à propos d'un décès accidentel et revue de la littérature. *Toxicologie Analytique et Clinique*. 1 mars 2016;28(1):79-84.
64. Ben-Chetrit E, Berkun Y, Ben-Chetrit E, Ben-Chetrit A. The outcome of pregnancy in the wives of men with familial mediterranean fever treated with colchicine. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 1 oct 2004;34(2):549-52.

65. Colchicine exposition paternelle [Internet]. www.lecrat.fr. 2018 [cité 28 avr 2020]. Disponible sur: http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=458
66. Mijatovic V, Hompes PGA, Wouters MGAJ. Familial Mediterranean fever and its implications for fertility and pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 10 juin 2003;108(2):171-6.
67. Indraratna PL, Virk S, Gurram D, Day RO. Use of colchicine in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 1 févr 2018;57(2):382-7.
68. Diav-Citrin O, Shechtman S, Schwartz V, Avgil-Tsadok M, Finkel-Pekarsky V, Wajnberg R, et al. Pregnancy outcome after in utero exposure to colchicine. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1 août 2010;203(2):144.e1-144.e6.
69. Colchicine-Grossesse et allaitement [Internet]. www.lecrat.fr. 2019 [cité 28 févr 2020]. Disponible sur: <https://lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=colchicine>
70. Mégarbane B, Alazia M, Baud F. Intoxication grave de l'adulte : épidémiologie, définition, critères d'admission en réanimation. *Réanimation*. oct 2006;15(5):354-63.
71. Bodeau S, Bennis Y, Abe E, Quinton M-C, Andréjak M, Bricca G, et al. Colchicine : une intoxication rare mais souvent mortelle – À propos de 3 cas d'intoxication aiguë. *Toxicologie Analytique et Clinique*. 1 mars 2016;28(1):32-7.
72. Le Bellec M-L, de la Gastine B, Mosquet B, Godde F, Bekolo RZ, Gloro R, et al. Risque d'intoxication à la colchicine chez les personnes âgées et moyens de prévention : à propos de quatre observations. *La Revue de Médecine Interne*. 1 sept 2009;30(9):783-8.
73. CCTV_Colchicine_rapport_VF_octobre_2014.pdf [Internet]. [cité 15 mars 2019]. Disponible sur: http://www.centres-antipoison.net/CCTV/CCTV_Colchicine_rapport_VF_octobre_2014.pdf
74. Mise en garde pour les spécialités à base de colchicine - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 16 mars 2019]. Disponible sur: <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>
75. Surdosage avec les spécialités contenant de la colchicine : Importance du respect des règles de bon usage - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 16 mars 2019]. Disponible sur: <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>
76. Colchicine Opocalcium® 1 mg et Colchimax® : rappel des règles de bon usage pour limiter les risques de surdosages graves - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité

- 16 mars 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Colchicine-Opocalcium-R-1-mg-et-Colchimax-R-rappel-des-regles-de-bon-usage-pour-limiter-les-risques-de-surdosages-graves-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
77. Treatment of Severe Colchicine Overdose with Colchicine-Specific Fab Fragments | NEJM [Internet]. [cité 9 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199503093321004>
 78. Hssain I. Fiche 63 - Évacuation gastrique en urgence6666.Jérôme Jurkowski. In: Hssain I, éditeur. Guide infirmier des urgences (deuxième édition) [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2015 [cité 12 avr 2019]. p. 365-9. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294734083000630>
 79. Lejonc J-L, Elkharrat D, Lapandry C, Leblanc JP, Robert R, Saint-Martin J, et al. Épuration digestive lors des intoxications aiguës. Réanimation Urgences. 1 janv 1993;2(2, Part 2):169-75.
 80. Latrémouille C, Lintz F. Anatomie du cœur. EMC - Cardiologie-Angéiologie. 1 août 2005;2(3):231-51.
 81. Sabbah L. Rappels d'anatomie et de physiologie cardiaque simples. In: Sabbah L, éditeur. Cardiologie [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2015 [cité 20 mars 2019]. p. 21-5. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978229474373300005X>
 82. Anatomie du coeur - Cours soignants [Internet]. EspaceSoignant.com. [cité 6 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.espacesoignant.com/soignant/cardiologie-vasculaire/anatomie-du-coeur>
 83. FEDECARDIO | L'activité électrique du cœur [Internet]. <https://www.fedecardio.org>. [cité 30 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.fedecardio.org/Je-m-informe/Le-coeur/lactivite-electrique-du-coeur>
 84. Drake R, Vogl W, Mitchell A. Gray's Anatomie pour les étudiants. 2 eme Edition. Elsevier Masson; 2010.
 85. Tacher V, Legou F, Vitellius M, Ridouani F, Kobeiter H, Deux J-F, et al. Chapitre 48 - Exploration du péricarde en IRM. In: Luciani A, Rahmouni A, éditeurs. IRM en Pratique Clinique [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2017 [cité 16 mars 2019]. p. 739-44. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294725029000481>
 86. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseasesThe Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC)Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 7 nov 2015;36(42):2921-64.

87. Pateron D, Raphaël M, Trinh-Duc A. Fiche 8 - Péricardite. In: Pateron D, Raphaël M, Trinh-Duc A, éditeurs. Méga-Guide Pratique des Urgences [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2016 [cité 19 mars 2019]. p. 64-7. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294747489000087>
88. Geri G, Cacoub P. Péricardites aiguës récidivantes : mise au point et actualités 2011. *La Revue de Médecine Interne*. 1 déc 2011;32(12):736-41.
89. Position des électrodes · ECG [Internet]. [cité 6 mars 2020]. Disponible sur: <https://book.cardio-fr.com/fr/01-Notions-Elementaires/03-Position-Electrodes.html>
90. Taboulet P. ECG : généralités [Internet]. e-cardiogram. 2019 [cité 2 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cardiogram.com/ecg-generalites/>
91. Taboulet P. Electrodes frontales [Internet]. e-cardiogram. 2019 [cité 2 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cardiogram.com/electrodes-frontales/>
92. Taboulet P. Electrodes précordiales [Internet]. e-cardiogram. 2019 [cité 2 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cardiogram.com/electrodes-precordiales/>
93. Taboulet P. ECG : normal [Internet]. e-cardiogram. 2019 [cité 6 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cardiogram.com/ecg-normal/>
94. Marinella MA. Electrocardiographic Manifestations and Differential Diagnosis of Acute Pericarditis. *AFP*. 15 févr 1998;57(4):699.
95. Chong-Nguyen C. Tout l'ECN en schémas Cardiologie. ellipses. 2018. (Tout l'ECN en schémas).
96. Prise en charge des péricardites aiguës - Figure [Internet]. [cité 6 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/ressources/prise-charge-pericardites-aigues-figure>
97. Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Sève P. Péricardite récidivante : quoi de neuf en 2017 ? *La Revue de Médecine Interne*. 1 mai 2017;38(5):289-90.
98. De La Serna AR, Soldevila JG, Claramunt VM, De Luna AB. Colchicine for recurrent pericarditis. *The Lancet*. 26 déc 1987;330(8574):1517.
99. Guindo J, Rodriguez de la Serna A, Ramió J, de Miguel Diaz MA, Subirana MT, Perez Ayuso MJ, et al. Recurrent pericarditis. Relief with colchicine. *Circulation*. oct 1990;82(4):1117-20.
100. Adler Y, Zandman-Goddard gisele, Ravid M, Avidan B, Zemer D, Ehrenfeld M, et al. Usefulness of colchicine in preventing recurrences of pericarditis. *The American Journal of Cardiology*. 1 mai 1994;73(12):916-7.
101. Millaire A, de Groote P, Decoulx E, Goullard L, Ducloux G. Treatment of recurrent pericarditis with colchicine. *Eur Heart J*. janv 1994;15(1):120-4.

102. Colchicine Treatment for Recurrent Pericarditis | Circulation [Internet]. [cité 16 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.97.21.2183>
103. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, Demarie D, Pomari F, Moratti M, et al. Colchicine as First-Choice Therapy for Recurrent Pericarditis: Results of the CORE (COLchicine for REcurrent pericarditis) Trial. *Arch Intern Med*. 26 sept 2005;165(17):1987-91.
104. Imazio M, Brucato A, Cemin R, Ferrua S, Belli R, Maestroni S, et al. Colchicine for recurrent pericarditis (CORP): a randomized trial. *Ann Intern Med*. 4 oct 2011;155(7):409-14.
105. Imazio M, Belli R, Brucato A, Cemin R, Ferrua S, Beqaraj F, et al. Efficacy and safety of colchicine for treatment of multiple recurrences of pericarditis (CORP-2): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *The Lancet*. 28 juin 2014;383(9936):2232-7.
106. Imazio Massimo, Bobbio Marco, Cecchi Enrico, Demarie Daniela, Demichelis Brunella, Pomari Franco, et al. Colchicine in Addition to Conventional Therapy for Acute Pericarditis. *Circulation*. 27 sept 2005;112(13):2012-6.
107. Imazio M, Brucato A, Cemin R, Ferrua S, Maggolini S, Beqaraj F, et al. A Randomized Trial of Colchicine for Acute Pericarditis. *New England Journal of Medicine*. 17 oct 2013;369(16):1522-8.
108. About the European Society of Cardiology [Internet]. [cité 12 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.escardio.org/The-ESC>, <https://www.escardio.org/The-ESC>
109. Guidelines on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases Executive SummaryThe Task Force on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. avr 2004;25(7):587-610.
110. Delahaye_Juillet_maladies_pericardiques.pdf [Internet]. [cité 2 mai 2019]. Disponible sur: http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2016/07/Delahaye_Juillet_maladies_pericardiques.pdf
111. Postpericardiotomy Syndrome - American College of Cardiology [Internet]. [cité 2 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2015/04/09/07/46/postpericardiotomy-syndrome>
112. Imazio M, Trinchero R, Brucato A, Rovere ME, Gandino A, Cemin R, et al. COLchicine for the Prevention of the Post-pericardiotomy Syndrome (COPPS): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J*. 1 nov 2010;31(22):2749-54.
113. Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, Pullara A, Adler Y, Barosi A, et al. Colchicine for Prevention of Postpericardiotomy Syndrome and Postoperative Atrial Fibrillation: The COPPS-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 10 sept 2014;312(10):1016-23.

114. Meurin P, Lelay-Kubas S, Pierre B, Pereira H, Pavy B, Iliou MC, et al. Colchicine for postoperative pericardial effusion: a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Heart*. nov 2015;101(21):1711-6.
115. Devereux SG, Vrachatis DA, Angelidis C, Vrettou A-R, Sarri EK, Giotaki SG, et al. The Role of Colchicine in Treating Postoperative and Post-catheter Ablation Atrial Fibrillation. *Clinical Therapeutics*. 1 janv 2019;41(1):21-9.
116. Ministère des Solidarités et de la. Maladies cardiovasculaires [Internet]. solidarités-santé.gouv.fr. 2020 [cité 28 avr 2020]. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-cardiovasculaires/article/maladies-cardiovasculaires>
117. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. [cité 24 févr 2020]. Disponible sur: [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
118. guide_aps_chapitre_2_evaluation_du_niveau_de_risque_cardiovasculaire.pdf [Internet]. [cité 24 févr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-10/guide_aps_chapitre_2_evaluation_du_niveau_de_risque_cardiovasculaire.pdf
119. FEDECARDIO | L'infarctus du myocarde [Internet]. <https://www.fedecardio.org>. 2016 [cité 24 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.fedecardio.org/Les-maladies-cardio-vasculaires/Les-pathologies-cardio-vasculaires/linfarctus-du-myocarde>
120. Conseil exécutif 21. Groupe d'étude de la Classification des Lésions d'Athérosclérose. 1958 [cité 28 avr 2020]; Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/146492>
121. Athérosclérose [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 17 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/atherosclerose>
122. Paul J-L, Baudin B. Physiopathologie de l'athérosclérose et marqueurs précoces. *Revue Francophone des Laboratoires*. 1 févr 2009;2009(409):41-50.
123. Infarctus du myocarde [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 24 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/infarctus-myocarde>
124. [cité 24 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral/infarctus-du-myocarde/documents/article/infarctus-du-myocarde-chez-la-femme-evolutions-des-taux-d-hospitalisation-et-de-mortalite-france-2002-2013>
125. FFC-Observatoire-du-coeur-04-coeur-et-femmes.pdf [Internet]. [cité 24 févr 2020]. Disponible sur: https://www.fedecardio.org/sites/default/files/image_article/FFC-Observatoire-du-coeur-04-coeur-et-femmes.pdf

126. Isnard R, Lacroix D, Trochu J-N. Médecine Cardiovasculaire. Elsevier Masson. 2019. (Les Référentiels des Collèges).
127. Nallet O, Gouffran G, Lavie Badie Y. L'élévation de la troponine en dehors des syndromes coronariens aigus. Annales de Cardiologie et d'Angéiologie. 1 nov 2016;65(5):340-5.
128. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation | European Heart Journal | Oxford Academic [Internet]. [cité 24 févr 2020]. Disponible sur: <https://academic-oup-com.proxy.scd.univ-tours.fr/eurheartj/article/39/2/119/4095042>
129. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 14 janv 2016;37(3):267-315.
130. Sabbah L. 26 - Coronarographie. In: Sabbah L, éditeur. Cardiologie [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2015 [cité 3 mai 2019]. p. 161-2. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294743733000322>
131. Angioplastie – Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa [Internet]. [cité 13 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.ottawaheart.ca/fr/examen-intervention/angioplastie>
132. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. New England Journal of Medicine. 21 sept 2017;377(12):1119-31.
133. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFadyen JG, Solomon DH, Zaharris E, et al. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. New England Journal of Medicine. 21 févr 2019;380(8):752-62.
134. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-Dose Colchicine for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. Journal of the American College of Cardiology. 29 janv 2013;61(4):404-10.
135. The effect of low-dose colchicine in patients with stable coronary artery disease: The LoDoCo2 trial rationale, design, and baseline characteristics. American Heart Journal. 1 déc 2019;218:46-56.
136. 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. New England Journal of Medicine. 26 déc 2019;381(26):2497-505.
137. COLCOT [Internet]. [cité 6 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.colcot.org/>
138. Newby LK. Inflammation as a Treatment Target after Acute Myocardial Infarction. New England Journal of Medicine. 26 déc 2019;381(26):2562-3.

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Da Silva Brito Patricia Isabel

Déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21103518t

N° Thèse : 26

Nom et Prénom : Da Silva Brito Patricia Isabel

Sujet : L'utilisation de la colchicine en cardiologie.

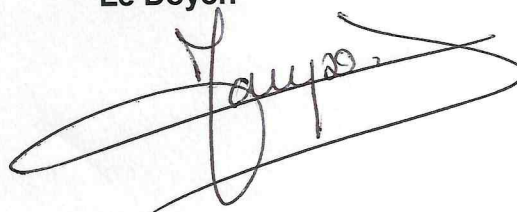
Tours, le : 09/07/2020

Le(s) Directeur(s) de Thèse :



Vu et Transmis :

Le Doyen



DA SILVA BRITO Patricia Isabel	N°26
L'UTILISATION DE LA COLCHICINE EN CARDIOLOGIE	
<p>RÉSUMÉ DE LA THÈSE</p> <p>La colchicine est un alcaloïde issu du colchique d'automne (<i>Colchicum autumnale</i>), elle possède des propriétés pharmacologiques puissantes et qui peut se révéler toxique. En effet, la colchicine est ce que l'on nomme un médicament à marge thérapeutique étroite, un surdosage peut rapidement être fatal pour le patient.</p> <p>Connue depuis des siècles, toutes ses propriétés pharmacologiques ne sont pas toutes entièrement élucidées. La colchicine est actuellement indiquée pour traiter la crise de goutte, la maladie de Behçet, la Fièvre Méditerranéenne Familiale. Depuis peu elle est utilisée en association avec l'aspirine pour le traitement de la péricardite.</p> <p>Des observations, sur l'intérêt de l'addition de la colchicine pour traiter cette inflammation du péricarde furent publiées dès la fin des années 1980. Il a fallu attendre le début des années 2000 pour que des essais cliniques soient menés et que son efficacité soit ainsi démontrée.</p> <p>Depuis ces essais l'intérêt de la colchicine dans le domaine de la cardiologie ne fait que croître. Une étude récente suggère même son utilité pour diminuer le risque de récurrences de pathologies cardio-vasculaires chez les patients ayant été hospitalisés à la suite d'un infarctus du myocarde.</p>	
MOTS-CLÉS : Colchicine, Infarctus du myocarde, Cardiologie, Péricardite	
<p><u>JURY</u></p> <p>PRÉSIDENT : Pr. Cécile ENGUEHARD-GUEIFFIER</p> <p>MEMBRES : Mme COUHE Isabelle Mme PIERSON Marine</p>	
TOURS LE 03/07/2020	