



Importance accrue des données probantes concernant la colchicine après un infarctus du myocarde ?

Référence

Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and safety of low dose colchicine after myocardial infarction. N Engl J Med 2019;381:2497-505 DOI: 10.1056/NEJMoa1912388

Analyse de

Marc Lemiengre, Huisartsenpraktijk De Wijngaard Roeselare; Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent

L'inflammation locale pourrait être un facteur important dans l'apparition de plaques athéromateuses instables dans les artères coronaires et causer ainsi des maladies coronariennes aiguës (1). Une hypothèse logique est donc que les médicaments anti-inflammatoires (corticoïdes, AINS, méthotrexate, colchicine et anticorps monoclonaux) parviennent à stabiliser ces plaques athéromateuses, diminuant ainsi les coronaropathies aiguës. Les corticoïdes et les AINS n'ont pas été à la hauteur des attentes (2-4). Avec le traitement par canakinumab, un anticorps monoclonal, une diminution de 15% du risque de maladies cardiovasculaires a été observée, mais aussi une augmentation des décès dus à des maladies infectieuses. Cette molécule n'a donc pas été approuvée pour cette indication (5). Le méthotrexate non plus n'a pas eu d'effet sur les critères de jugement cardiovasculaires (6). Une étude observationnelle a montré une diminution modeste du nombre d'infarctus cardiaques chez les patients qui avaient reçu de la colchicine en traitement de la goutte (7). Minerva a traité d'une étude randomisée contrôlée menée en ouvert qui a montré une diminution spectaculaire de 67% (avec NNT = 11) du nombre de coronaropathies dans un petit groupe de patients sélectionnés qui avaient reçu de la colchicine en plus d'un traitement standard par statine, antiagrégant plaquettaire et antihypertenseur (8,9). En raison des limites de l'étude (menée en ouvert, ayant inclus un nombre limité de patients sur la base de critères angiographiques), nous avons émis des réserves sur la généralisation de l'utilisation de la colchicine dans le traitement des patients après un infarctus.

Une récente étude randomisée contrôlée versus placebo, menée en double aveugle, a évalué l'intérêt de la colchicine après un infarctus dans un vaste groupe de patients (10). Le recrutement était réparti sur 162 centres et 12 pays. 4745 patients ont été inclus dans les trente jours suivant un infarctus du myocarde. Toutes les interventions de revascularisation par voie percutanée qui étaient planifiées ont été effectuées et un traitement a été instauré conformément aux guides de pratique clinique en vigueur. L'âge moyen des participants était de 60,6 ans. 19,2% étaient des femmes ; 20,2% avaient le diabète et 93% ont subi une angioplastie coronaire transluminale percutanée. Les patients ont été randomisés en deux groupes en aveugle : 2366 patients ont reçu chaque jour 0,5 mg de colchicine en plus du traitement standard, et 2379 patients, un placebo. Le traitement standard dans les deux groupes comprenait de l'aspirine (99%), un autre antiagrégant plaquettaire (98%), une statine (99%) et un bêta-bloquant (89%). Le suivi a duré en moyenne 22,6 mois, et, dans les deux groupes, la proportion de sorties d'études était d'environ 6%. Une **analyse en intention de traiter** a été effectuée. Le critère de jugement primaire composite (combinant décès cardiovasculaire, réanimation après arrêt cardiaque, infarctus du myocarde, AVC, hospitalisation en urgence pour angor menant à une revascularisation) a été observé chez 5,5% des patients dans le groupe colchicine versus 7,1% dans le groupe placebo (HR de 0,77 avec IC à 95% de 0,62 à 0,96 ; NNT = 62). En ce qui concerne les critères de jugement secondaires (chacun des éléments du critère de jugement primaire séparément), il y avait, uniquement pour les AVC (0,2% versus 0,8%) et pour l'hospitalisation aiguë avec angioplastie coronaire transluminale percutanée (1,1% versus 2,1%), une diminution statistiquement significative à l'avantage de la colchicine (respectivement HR de 0,26 avec IC à 95% de 0,10 à 0,70 et HR de 0,50 avec IC à 95% de 0,31 à 0,81). Il n'y avait pas de différence quant au nombre total d'effets indésirables. Les nausées, les flatulences et la pneumonie se sont toutefois produits plus fréquemment, et ce de manière statistiquement significative, dans le groupe colchicine.

D'après les auteurs, l'effet de la colchicine sur les critères de jugement dans cette étude est indépendant de son effet connu sur la péricardite. La péricardite survenant suite à un infarctus est en effet un problème survenant rapidement après l'infarctus ; les patients ont été inclus dans l'étude en moyenne 13,5 jours après l'infarctus du myocarde. La durée relativement courte de cette étude n'a pas permis d'évaluer les effets à long terme de la colchicine ni la contribution des différentes composantes du critère de jugement combiné. En ce qui concerne la possibilité d'extrapoler les résultats à la pratique clinique, il est également important de mentionner les critères d'exclusion :

insuffisance cardiaque sévère, fraction d'éjection < 35%, AVC au cours des trois derniers mois, infarctus du myocarde de type 2, pontage aorto-coronarien planifié ou réalisé au cours des trois dernières années, cancer au cours des trois dernières années, maladie inflammatoire des intestins, maladie neuromusculaire ou augmentation du taux de créatine kinase, maladies hématologiques, insuffisance rénale sévère, traitement par corticoïdes systémiques, hypersensibilité à la colchicine, maladie hépatique sévère, dépendance à l'alcool ou à des substances. Il est clair que ces critères d'exclusion limiteront fortement le groupe de patients entrant en ligne de compte pour ce traitement.

Conclusion

Cette étude clinique randomisée, contrôlée versus placebo, menée en double aveugle sur une vaste population, qui a été correctement menée d'un point de vue méthodologique, montre qu'une faible dose de colchicine pendant environ deux ans réduit le risque d'un critère de jugement composite d'événements cardiovasculaires ischémiques chez des patients ayant récemment fait un infarctus du myocarde. Les nombreux critères d'exclusion et la durée du suivi, relativement courte, compliquent la transposition de ce résultat dans la pratique clinique.

Pour la pratique

Le guide de pratique clinique actuel (11) préconise d'administrer à chaque patient qui a fait récemment un infarctus du myocarde un traitement comportant de l'aspirine à raison de 100 mg par jour (ou, en cas d'allergie à l'aspirine, du clopidogrel à raison de 75 mg par jour), un antagoniste des récepteurs P2Y₁₂ (clopidogrel, prasugrel, ticagrélor) pendant 12 mois ou plus en cas d'augmentation du risque d'ischémie sans augmentation du risque d'hémorragie (12,13) et une statine.

L'étude randomisée contrôlée décrite ici, menée sur un vaste groupe de patients sélectionnés après un infarctus, montre que l'ajout d'une dose quotidienne de 0,5 mg de colchicine à ce traitement standard pendant environ deux ans fait encore baisser le risque d'événements cardiovasculaires ischémiques. Des questions importantes restent sans réponse, notamment concernant la durée de ce traitement et le sous-groupe de patients présentant le meilleur rapport bénéfices-risques. Pour le moment, la colchicine n'a pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en Belgique pour cette indication.

Références

1. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-95. DOI: 10.1056/NEJMra043430
2. Lemiengre M. La colchicine : une nouvelle jeunesse ? [Editorial] *MinervaF* 2013;12(10):118.
3. Giugliano GR, Guigliano RP, Gibson CM, Kuntz. Meta-analysis of corticosteroid treatment in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;91:1055-9. DOI: 10.1016/s0002-9149(03)00148-6
4. Olsen AM, Fosbøl EL, Lindhardsen J, et al. Long-term cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drug use according to time passed after first-time myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation* 2012;126:1955-63. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.112607
5. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017;377:1119-31. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914
6. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, et al. Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events. *N Engl J Med* 2019;380:752-62. DOI: 10.1056/NEJMoa1809798
7. Crittenden DB, Lehman RA, Schneck L, et al. Colchicine use is associated with decreased prevalence of myocardial infarction in patients with gout. *J Rheumatol* 2012;39:1458-64. DOI: 10.3899/jrheum.111533
8. Christiaens T. Une faible dose de colchicine en prévention cardiovasculaire secondaire ? *MinervaF* 2013;125(10):119-20.
9. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:404-10. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.10.027
10. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and safety of low dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2019;381:2497-505. DOI: 10.1056/NEJMoa1912388
11. Syndrome coronarien aigu et infarctus du myocarde. Duodecim Medical Publications. Dernière mise jour: 16/03/2017. Dernière révision contextuelle: 27/06/2017.
12. Chevalier P. Traitement antiagrégant double prolongé : intérêt post infarctus du myocarde ? *Minerva* bref 15/06/2016.

13. Udell JA, Bonaca MP, Collet JP, et al. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2016;37:390-9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv443