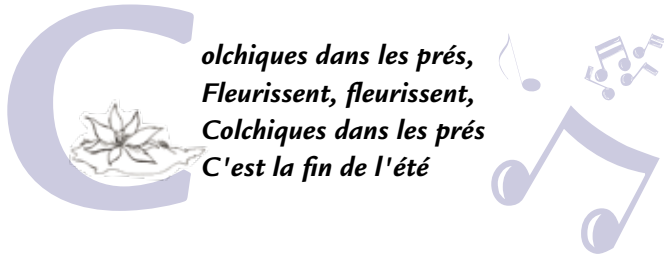




Pathologies du péricarde : la colchicine est-elle indispensable ou inutile ?

*Philippe Meurin, Les Grands Prés, Villeneuve Saint Denis
philippemeurin@hotmail.com*



*Colchiques dans les prés,
Fleurissent, fleurissent,
Colchiques dans les prés
C'est la fin de l'été*

II Un peu d'histoire

Comme le dit la comptine, la colchique, plante à fleurs blanches ou violettes fleurit dans les prairies en automne. On la considère comme une plante médicinale depuis l'antiquité. Initialement, dans le pays de Colchis (partie de la Georgie bordant la mer noire), il s'agissait plutôt semble-t-il d'un poison, peut être même celui utilisé habituellement par Médée la sorcière, femme de Jason, chef des Argonautes en quête de la toison d'or⁽¹⁾.

A Byzance (ancienne Istanbul) capitale de l'empire romain d'orient, on a ensuite décrit ses propriétés antigoutteuses dès le IV^{ème} siècle après Jésus Christ. Cette pratique est transmise aux médecins occidentaux pendant les croisades et pendant l'occupation espagnole par les Maures. Ainsi, en France, Ambroise Paré (XVI^{ème} siècle) en signale l'utilisation, puis, juste avant la révolution, on trouve la trace d'une eau médicinale, suspension de colchique.

Finalement, le principe actif est isolé par des pharmaciens français en 1820 et la production industrielle est lancée en 1884 par Houdé, débutant ainsi l'histoire de cette société pharmaceutique bien connue.

Aux Etats Unis aussi, la colchicine était vendue depuis la fin du 19^{ème} siècle, mais elle n'avait jamais été formellement approuvée par la FDA, le traitement de première intention de la crise de goutte reposant là bas sur les anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

En 2007, une société pharmaceutique a conduit un essai clinique portant sur 185 patients suivis pendant une semaine lors d'une crise de goutte. Cette étude a prouvé (il était temps!), la supériorité de la colchicine par rapport à un placebo. Ces résultats permirent l'enregistrement officiel de la molécule comme traitement antigoutteux. Mais l'exclusivité de la vente de la colchicine

sur le territoire nord américain étant accordée à cette compagnie, le prix du comprimé (dosé à 0.6 mg) fut multiplié par...50, passant de 0.09 à 4.85 dollars !!!⁽²⁾

En France, le comprimé à 1 mg est vendu 0.17 euros...

Depuis le début des années 1970, la colchicine à faible dose (0.5 à 1mg par jour) est le traitement de fond de la fièvre familiale méditerranéenne⁽³⁾. Puisque cette "maladie périodique" est caractérisée par la survenue de crises paroxystiques douloureuses qui peuvent comprendre entre autres des douleurs thoraciques secondaires à une atteinte péricardique, il était alors tentant de tester cette molécule comme traitement des péricardites aiguës idiopathiques ou virales.

Les 3 premiers cas furent publiés dans le Lancet en 1987⁽⁴⁾.

Dans cette étude préliminaire incluant trois patients souffrant de péricardite récidivante (2 idiopathiques et 1 lupique) résistante aux AINS et à la corticothérapie, l'administration de la colchicine (1 mg/j) a permis un sevrage de la corticothérapie. Par ailleurs, aucune rechute sous colchicine n'était observée au cours du suivi (15-35 mois). Depuis, une dizaine d'études^(5,6), ont été publiées, simples registres puis études randomisées, démontrant l'utilité de la colchicine en prévention des récives. Finalement, l'étude ICAP (que nous détaillerons dans cet article) publiée par le New England Journal of Medicine fin 2013⁽⁷⁾ a définitivement prouvé que la colchicine est un élément essentiel du traitement de première intention et de prévention des rechutes des péricardites aiguës.

II Mécanisme d'action et toxicité

Dans les services de cardiologie, la colchicine a longtemps été perçue comme un produit anodin prescrit par l'interne, à des doses fortes (jusqu'à 3 mg le premier jour), aux patients souffrant d'une crise de goutte déclenchée par le lasilix.

En fait, il s'agit d'un poison du fuseau qui se fixe aux microtubules (liaison à la tubuline, protéine ubiquitaire) empêchant ainsi leur polymérisation et bloquant la mitose en métaphase. Elle a une concentration

LE POINT SUR...

très élevée dans les globules blancs ce qui modifierait plusieurs de leurs fonctions (chimiotactisme, phagocytose, dégranulation...) et serait responsable de son effet anti-inflammatoire. Mais, ce mécanisme d'action particulier, s'il explique l'efficacité du produit, peut aussi entraîner une toxicité multiviscérale en cas de surdosage assez fréquent en raison d'une fenêtre thérapeutique étroite.

A ce propos, l'ANSM a publié deux mises en garde en 2011 et 2013^(8,9). Il faut en particulier éviter d'associer la colchicine aux inhibiteurs du cytochrome P450-A4 (macrolides, antifongiques imidazolés, isoniazide, verapamil, certains anti HIV...) ainsi qu'à la cyclosporine, et éviter de l'administrer aux insuffisants rénaux et hépatiques graves. Il faut aussi bien comprendre que la **diarrhée** n'est pas un effet indésirable inéluctable mais que **c'est le premier signe de surdosage**. Sa survenue doit donc absolument faire modifier la posologie. Les véritables intoxications aiguës sont rares en France (plus fréquentes dans les pays méditerranéens où le produit est plus largement distribué dans le cadre du traitement chronique de la maladie périodique) mais sont graves. Elles associent des atteintes neurologiques (convulsions...), digestives (diarrhées, vomissements...), cardiaques (choc cardiogénique), hémato-logiques (toxicité médullaire entraînant leucopénie et thrombopénie)... Néanmoins, dans le cadre du traitement de la péricardite aiguë, le risque de surdosage est assez modeste en raison des faibles posologies utilisées (0.5 à 1 mg/j).

Traitement des péricardites aiguës

L'étude ICAP⁽⁷⁾ apporte des preuves très solides.

Il s'agit d'une étude prospective et multicentrique qui a inclu 240 patients souffrant d'un premier épisode de péricardite aiguë, c'est un nombre impressionnant

à l'échelle de la pathologie. Les critères diagnostiques étaient stricts : il fallait présenter au moins deux des 4 éléments suivants:

- douleur typique (améliorée par la position assise),
- frottement péricardique,
- modifications électriques (sus décalage de ST ou sous décalage de PR diffus)
- épanchement péricardique à l'échocardiographie.

Les patients porteurs d'une péricardite tuberculeuse, néoplasique ou purulente étaient exclus. Finalement la péricardite aiguë des patients était étiquetée dans 77% des cas comme péricardite idiopathique, dans 20% des cas comme un "post injury syndrome" (syndrome de Dressler post infarctus ou syndrome post péricardiotomie) et pour les derniers 3 % comme due à une connectivite.

Ces patients recevaient **le traitement AINS conventionnel de la péricardite** : aspirine 800 mg ou ibuprofène 600 mg administrés per os 3 fois par jour pendant 10 jours puis arrêtés progressivement en 3 à 4 semaines (au pire, en cas de contre indication aux AINS, la prednisone à la dose de 0.2 à 0.5 mg/kg/j était autorisée).

Ils étaient alors randomisés pour recevoir en plus, dès le premier jour de traitement, la colchicine (0.5 mg par jour pour les patients pesant jusqu'à 70 kilos ou pour ceux qui présentaient un effet secondaire à la dose de 1 mg/j et 0.5 mg 2 fois par jour chez les plus de 70 kg) pendant 3 mois.

Le critère principal d'évaluation additionnait les péricardites persistantes et les rechutes. **Les résultats ont été spectaculaires (tableau 1)** : globalement, ces deux risques ont été divisés par 2; par ailleurs, il faut noter que l'efficacité de la colchicine était très rapide puisque 80% des patients étaient asymptomatiques à la 72^{ème} heure dans le groupe AINS + colchicine contre 60% dans le groupe AINS + placebo. L'acceptabilité a été excellente, des troubles gastro intestinaux survenant chez 9.2% des patients sous colchicine contre 8.3% sous placebo (p = 0.67).

RÉSULTATS DE L'ÉTUDE ICAP (7) : APPORTS DE LA COLCHICINE AU TRAITEMENT ANTI-INFLAMMATOIRE HABITUEL DE LA PÉRICARDITE AIGUË

	Traitement conventionnel + Placebo (n = 120)	Traitement conventionnel + Colchicine (n = 120)	P
Critère primaire: péricardite incessante + péricardite récurrente	37.5%	16.7%	< 0.001
Péricardite incessante	16.7%	7.5%	< 0.046
Péricardite récurrente	20.8%	9.2%	< 0.02
Persistance des symptômes à la 72 ^{ème} heure	40%	19.3%	< 0.001

Ces résultats confirment ceux de l'étude COPE (qui était une étude préliminaire réalisée en ouvert) en ce qui concerne les premiers épisodes de péricardite et viennent s'ajouter aux études CORE, CORP et CORP-2 ⁽⁶⁾ qui ont démontré l'efficacité de la colchicine pour traiter les péricardites récidivantes.

Colchicine en post opératoire de chirurgie cardiaque : peu d'intérêt

La colchicine présente peu d'intérêt dans les pathologies péricardiques post chirurgie cardiaque, deux pathologies péricardiques très différentes peuvent survenir : il s'agit des syndromes postpéricardiotomie (péricardite aiguë post opératoire ou post pericardiotomy syndrome : PPS) et des épanchements péricardiques post-opératoires asymptomatiques (post operative pericardial effusion : POPE).

Péricardite aiguë post opératoire

Le véritable PPS est une complication exceptionnelle, qui, à l'instar du syndrome de Dressler après infarctus du myocarde fait partie des "post injury syndromes" péricardiques. Il s'agit d'une maladie de mécanisme très probablement auto-immun (comme le soulignent les recommandations européennes) qui survient généralement entre la 2^{ème} semaine et la 8^{ème} semaine post-opératoire.

C'est une véritable péricardite qui se caractérise par, des douleurs thoraciques de la fièvre et une élévation souvent majeure de la CRP. L'existence d'un épanchement péricardique est inconstante, il est alors généralement de petite taille et le risque de tamponnade est quasi-nul.

L'étude COPPS-2⁽¹⁰⁾ a été menée afin d'évaluer l'impact d'une administration de colchicine (même posologie que dans ICAP) débutée 48 à 72 heures avant le geste chirurgical et poursuivie pendant un mois. Au total, 360 patients ont été inclus dans cet essai multicentrique randomisé contre placebo.

Le critère principal d'évaluation était la survenue d'un PPS dans les 3 mois. Sa fréquence a été moindre dans le groupe traité par colchicine (19,4% versus 29,4%, $p = 0,03$). Cependant, il y a dans cette étude un problème de critère diagnostique de ce PPS qui est ici beaucoup moins rigoureusement défini que dans l'étude ICAP. En effet, la simple existence d'un épanchement péricardique minime et asymptomatique et d'un épanchement pleural minime et asymptomatique, même 2 ou 3 jours après la chirurgie permettait d'affirmer l'existence d'un "PPS". Or ces petits

épanchements sont banalissimes dans la semaine qui suit la chirurgie et ne nécessitent ni d'être traités ni d'être prévenus puisque les patients sont asymptomatiques et que le risque de tamponnade est négligeable.

Par ailleurs, dans cette étude, la colchicine s'est montrée inefficace en terme de réduction des épanchements péricardiques de taille significative qui, eux, constituent un vrai danger puisqu'ils sont précurseurs des tamponnades. L'intérêt de cette étude COPPS-2 résidait donc surtout dans la tentative de prévention des fibrillations atriales post opératoires (qui était le second critère d'évaluation principal de cette étude), mais ici, les résultats ont été négatifs.

Enfin, les effets indésirables gastro-intestinaux de la colchicine ont été très fréquents (20 % vs 11,7%, $p=0,034$), probablement car le médicament a été donné très tôt chez des patients encore instables et recevant de multiples autres traitements (antibiotiques...). L'auteur de cette étude conclut que, *"puisque la majorité de ces syndromes post péricardiotomie sont sans danger et sans symptômes, il ne sert à rien de tenter de les prévenir"*.

Epanchements péricardiques post opératoire

Ces épanchements sont plus fréquents.

L'épanchement péricardique post-opératoire persistant après la fin de la première semaine post-opératoire, c'est-à-dire après la sortie du service de chirurgie cardiaque (POPE), est une complication toute autre.

Le patient est par définition asymptomatique (la présence de symptômes : asthénie, dyspnée... signant une compression cardiaque et imposant un drainage). Cependant, le risque de tamponnade est élevé : si l'épanchement n'est pas minime (Grade II, III ou IV sur une échelle graduée de I à IV), c'est à dire s'il est circonférentiel de plus de 5 millimètres ou localisé de plus de 10 mm, le risque de drainage dans les 2 semaines qui suivent (donc grossièrement entre J8 et J30) est de 10%.

Chez ces patients, les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont inefficaces⁽¹¹⁾ et ne doivent donc pas être utilisés, d'autant plus qu'ils sont dangereux dans cette situation. En effet, en particulier à cause des traitements associés, ces patients sont à haut risque hémorragique (par aspirine ou anticoagulants associés) ou rénal (diurétiques et/ou inhibiteurs de l'enzyme de conversion).

L'étude POPE-2 (présentée en Hot-line au congrès de L'ESC 2014, soumise à publication) a bien montré l'inutilité de la colchicine dans cette situation.

LE POINT SUR...

Plus de 8000 patients consécutifs ont bénéficié d'une échographie de screening systématique deux semaines après chirurgie cardiaque.

Parmi eux, 252 présentaient encore un épanchement péricardique de grade II à IV. Une cinquantaine d'entre eux ont été exclus (contre indication à la colchicine ou nécessité hémodynamique d'un drainage immédiat ou refus du patient) et finalement 197 ont été randomisés pour recevoir la colchicine (1 mg/j) ou un placebo pendant 2 semaines.

L'évolution des 2 groupes a été similaire quel que soit le paramètre suivi : la colchicine ne permet pas une réduction significative de volume des épanchements péricardiques (Figure 1), ni une réduction du nombre de drainages péricardiques à 14 jours de traitement et après 6 mois de suivi (Figure 2).

Ces résultats concernent des patients beaucoup plus sévèrement atteints que dans l'étude COPPS-2 (puisque'il s'agissait ici de **traiter** des épanchements à risque et non de **prévenir un PPS**) ce qui est confirmé par un nombre beaucoup plus élevé de tamponnades dans l'étude POPE-2.

En résumé, au regard des résultats de ces 2 études, en post opératoire, la colchicine n'a aucune place en prévention d'une pathologie péricardique ou d'une fibrillation auriculaire ; elle est aussi inutile pour traiter les épanchements péricardiques post opératoires. En revanche, comme cela avait été montré dans l'étude ICAP, elle est très efficace pour traiter les véritables péricardites aiguës symptomatiques (Figure 3), même si celles-ci (et c'est très rare) sont dues à une chirurgie cardiaque.

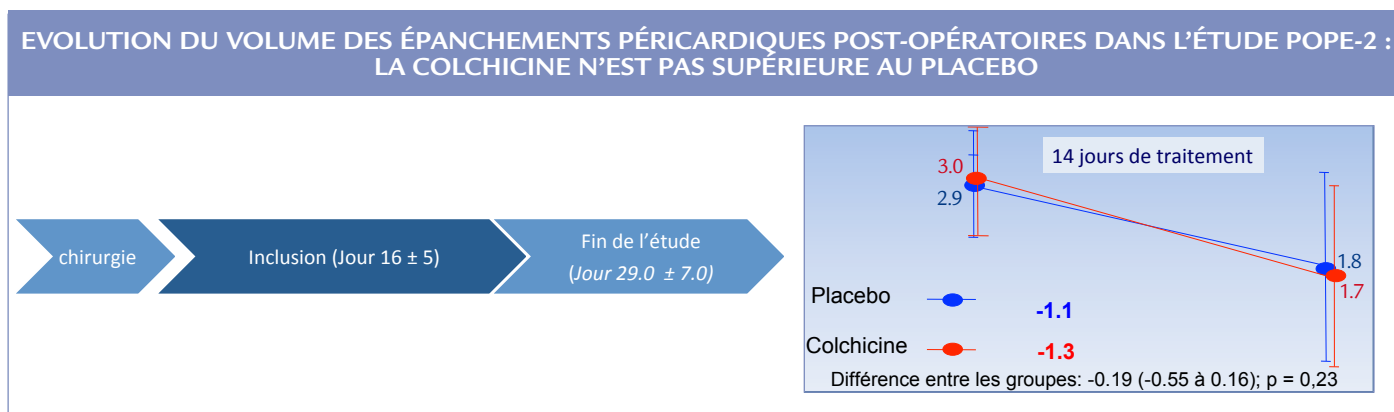


Figure 1

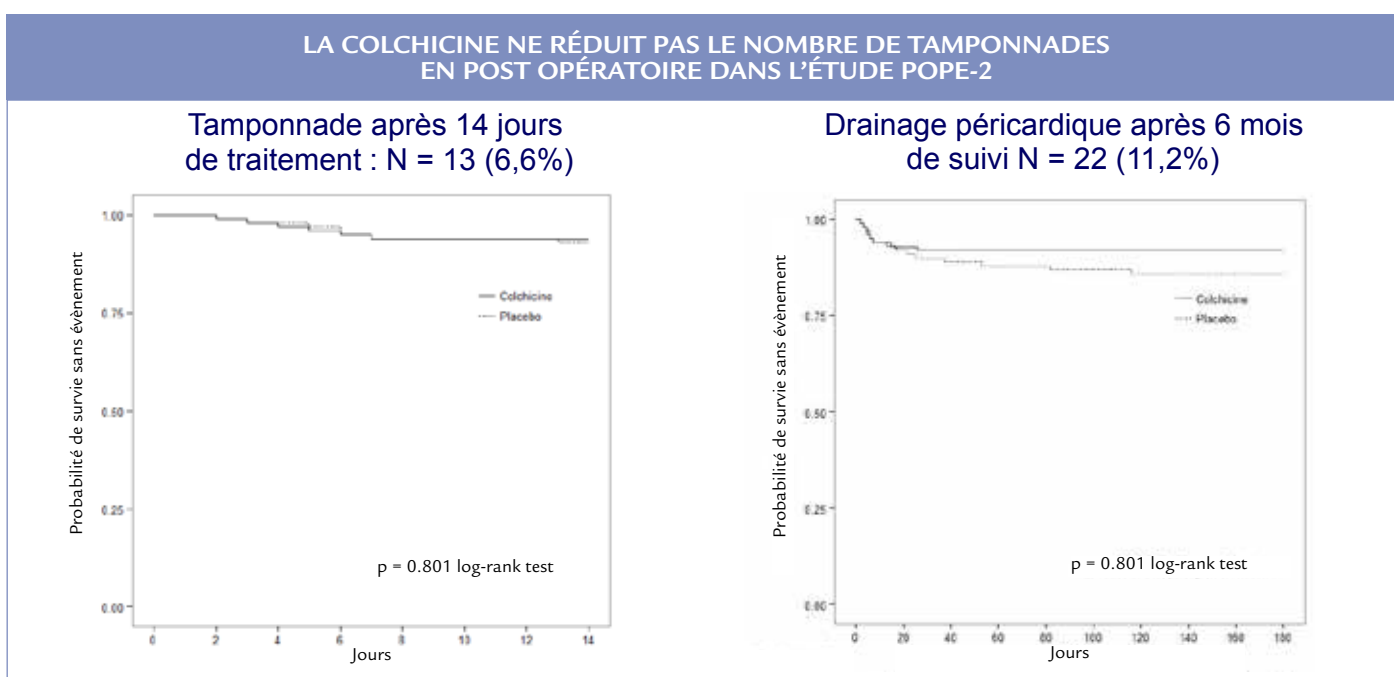
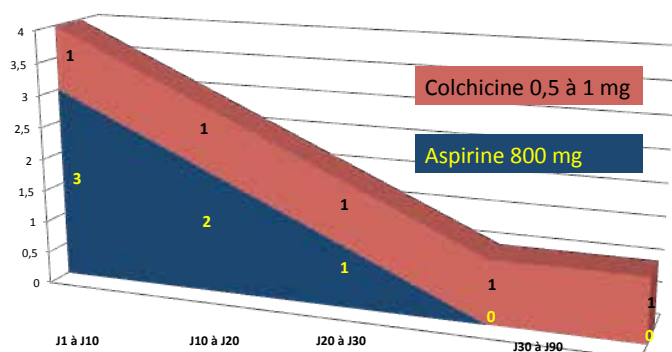


Figure 2

TRAITEMENT DE LA PÉRICARDITE AIGUË (7)



Aspirine (ou Ibuprofène) : diminution progressive des doses en 3 à 4 semaines + colchicine à dose fixe pendant 3 mois

Points forts :

- La colchicine est indispensable dans le traitement des péricardites aiguës mais quasiment toujours inutile en post opératoire de chirurgie cardiaque
- Traitement de la péricardite aiguë : 1 mois d'anti-inflammatoire non stéroïdien à posologie décroissante et 3 mois de colchicine systématiquement. Eviter les corticoïdes
- Traitement de l'épanchement péricardique post-opératoire asymptomatique : aucun traitement n'est efficace, il convient de faire une surveillance échographique bihebdomadaire car le risque de tamponnade est élevé.

Figure 3

RÉFÉRENCES

- 1 - Fabre JA. Le colchique, deux millénaires d'actualité. *Histoire des Sciences médicales* 2005; 39(2): 143-51
- 2 - Kesselheim AS, Solomon DH. Incentives for drug development. The curious case of colchicine. *N Engl J Med* 2010; 362: 1855-8
- 3 - Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1972; 287: 1302
- 4 - Rodríguez de la Serna A, Guindo Soldevila J, Martí Claramunt V, Bayés de Luna A. Colchicine for recurrent pericarditis. *Lancet* 1987; 2(8574):1517
- 5 - Imazio M, Brucato A, Trincherò R, Spodick D, Adler Y. Colchicine for pericarditis: hype or hope? *Eur Heart J* 2009; 30: 532-9.
- 6 - Imazio M, Belli R, Brucato A, Cemin R, Ferrua S, Beqaraj F. Efficacy and safety of colchicine for treatment of multiple recurrences of pericarditis (CORP-2): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2014; Published Online March 30 2014 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62709-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62709-9)
- 7 - Imazio M, Brucato A, Cemin R, Ferrua S, Maggolini S, Beqaraj F, et al; ICAP A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. *N Engl J Med*. 2013; 369:1522-8.
- 8 - Mise en garde pour les spécialités à base de colchicine Point d'information ANSM Septembre 2011
- 9 - Surdosage avec les spécialités contenant de la colchicine : Importance du respect des règles de bon usage Point d'information ANSM Décembre 2013
- 10 - Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, Pullara A, Adler Y, Barosi A et al, COPPS-2 Investigators. Colchicine for prevention of postpericardiotomy syndrome and postoperative atrial fibrillation: the COPPS-2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Sep 10;312(10):1016-23. doi: 10.1001/jama.2014.11026.
- 11 - Meurin P, Tabet JY, Thabut G, Cristofini P, Farrokhi T, Fischbach M, et al. Non-Steroidal Anti-inflammatory drug Treatment for Postoperative Pericardial Effusion. *Ann Intern Med* 2010; 152: 137-43
- 12 - Maisch B, Seferović PM, Ristić AD, Erbel R, Rienmüller R, Adler Y et al. Task Force on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases. Full text. The task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J*. 2004;25:587-

www.e-cordiam.fr
Le site de référence en maladies cardiovasculaires et métaboliques

RETROUVEZ TOUTES LES ACTUALITÉS :

- Articles thématiques,
- Cas cliniques,
- Cordiam TV et interviews de leaders