

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITE SAAD DAHLEB –BLIDA 1 –**



**FACULTE DE MEDECINE EL MAHDI SIAHMED  
DEPARTEMENT DE PHARMACIE**

# **Colchicine nouvelle perspective en prévention secondaire des syndromes coronariens.**

**Mémoire de fin d'études**

**Présentée en vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie**

**Session : Juillet 2022**

**Membres du jury :**

- **Président : Pr. OUKID S, maitre de conférences A en microbiologie médicale CHU douera.**
- **Examineur : Pr. BENNOUAR S, maitre de conférences B en biochimie hôpital Frantz Fanon CHU Blida.**
- **Encadreur : Pr. MENZOU F, maitre de conférences en cardiologie CHU douera.**

**Soutenue par :**

- **Redjimi Nourelhouda.**
- **Ouhalima Zineb.**

## Remerciements

*Louange et remerciements à Allah, le tout puissant qui nous a donné la volonté, l'aide, la patience et le courage pour accomplir ce modeste travail.*

*Nos sincères remerciements à notre Encadreur de mémoire, **Pr MENZOU F** d'avoir accepté de diriger ce travail. Nous vous remercions tout particulièrement pour votre patience, votre disponibilité, et votre confiance.*

*Nous tiendrons à remercier chaleureusement les Membres du jury :*

***Pr. OUKID S** qui nous a fait l'honneur de présider ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de nos remerciements et notre profond respect.*

***Pr. BENNOUAR S** vous nous faites l'honneur de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements et de notre profond respect.*

*Je remercie aussi le laboratoire de **CHU DOUERA** surtout l'équipe de microbiologie sous la direction de **Pr. OUKID** qui a été un symbole de travail, de force et de sympathie.*

*Un sincère remerciement à tous les professeurs intervenants et tous les personnes qui par leurs paroles, leurs écrits, leurs conseils et leurs critiques ont guidé nos réflexions et ont accepté de répondre à nos questions durant nos recherches.*

## Dédicaces

*A mes très **CHERS PARENTS**, Aucune phrase, aucun mot ne saurait exprimer à sa juste valeur le respect et l'amour que je vous porte.*

*Vous m'avez entouré d'une grande affection, et vous avez été toujours pour moi un grand support dans mes moments les plus difficiles. Sans vos précieux conseils, vos prières, votre générosité, je n'aurai pu surmonter le stress de ces longues années d'études. Vous êtes pour moi l'exemple de droiture, de lucidité et de persévérance. Puisse Dieu tout puissant vous protéger, vous procurer vie longue, santé, et bonheur afin que je puisse vous rendre un minimum de ce que je vous dois.*

*Dédicace à ma chère sœur **YASMINE**. J'ai reconnu en toi une sincérité et un amour fraternel authentique. Aucun mot ne saurait décrire à quel point je suis fière de toi. Que Dieu te garde, et t'accorde tout le bonheur*

*Spéciale dédicace à **IMENE** et **MOHAMED AMINE** pour leur soutien, leurs conseils, et leur tolérance.*

*A mon adorable **AFFAF**, vous êtes le secret de la force, je vous remercie énormément pour votre présence, votre soutien dans les moments difficiles, tous mes vœux de bonheur, de succès, et de la santé.*

*-A mon binôme **ZINEB** pour son entente et sa sympathie et mes meilleurs amies **NASSIMA** et **NAOUEL**, je vous souhaite que de bonheur, vous étiez le symbole de vraie amitié durant toutes les 6 ans de nos études, Merci énormément pour vos aides et votre présence mes sœurs.*

**NOUR EL HOUDA**

## Dédicaces

*Je dédie ce mémoire de fins d'étude à **MES PARENTS** qui nous ont toujours tout donné pour notre réussite. Vous m'avez portée jusque-là grâce à votre présence, votre confiance, votre soutien et votre patience. Je vous remercie de m'avoir aidée à tracer mon chemin et ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous avez fait.*

*Mes chères **SŒURS** et **FRERES** que Je suis si reconnaissante de les avoir à mes côtés, vous n'avez pas cessé de croire en moi et en mes capacités. Je vous souhaite un avenir plain de joie et de bonheur.*

*A ma moitié, ma complice, ma sœur **ZAHIA** et son marie **SOFIANE**, pour leur amour, leur conseils ainsi leur soutien inconditionnel, merci pour m'avoir encouragée et épaulée durant toutes ces années, que dieu vous garde pour nous et vos enfants **LINA** et **MOHAMED**.*

*A mes meilleures amies que je les aime trop surtout **NASSIMA**, **NAWEL**, **SIRINE**, **CHAIMAA**, je suis trop chanceuse de vous avoir dans ma vie.*

*Mon adorable binôme **NOUR EL HOUDA**, pour les moments de stress qu'on a su surmonter et les moments de joie qu'on a partagé.*

**TABLE DES MATIERES :**  
**LISTE DES TABLEAUX**  
**LISTE DES FIGURES**  
**LISTE DES ABREVIATIONS**

<b>Introduction.....</b>	<b>2</b>
<b>Chapitre 01 : Généralité sur les maladies coronariennes</b>	
<b>1 Rappel anatomique .....</b>	<b>4</b>
1.1 Système circulatoire .....	4
1.2 Circulation coronarienne : .....	4
1.2.1 La coronaire droite .....	4
1.2.2 La coronaire gauche : .....	4
1.3 La vascularisation coronaire :.....	5
<b>2 Définition .....</b>	<b>6</b>
<b>3 Epidémiologie .....</b>	<b>7</b>
<b>4 Classification de syndrome coronarien .....</b>	<b>9</b>
4.1 Syndrome coronarien chronique .....	9
4.2 Syndrome coronarien aigue .....	10
4.2.1 L'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST .....	11
4.2.2 L'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST .....	11
<b>5 La physiopathologie .....</b>	<b>14</b>
<b>6 Facteur de risques .....</b>	<b>15</b>
6.1 Les Facteurs non modifiables :.....	15
6.1.1 Age et sexe : .....	15
6.1.2 Antécédents familiaux :.....	16
6.2 Facteurs modifiables :.....	16
6.2.1 Hypertension artérielle : .....	16
6.2.2 Diabète : .....	17
6.2.3 Tabac :.....	17
6.2.4 Dyslipidémie : .....	18
6.2.5 Sédentarité :.....	18
6.2.6 Obésité :.....	19
<b>7 Diagnostic .....</b>	<b>20</b>
7.1 Anamnèse et examens clinique : .....	20
7.2 L'électrocardiogramme : .....	20
7.3 Les marqueurs biologiques :.....	22

7.3.1	Myoglobine : .....	22
7.3.2	CK-MB : .....	23
7.3.3	Troponine : Marqueurs de référence ; .....	23
<b>8</b>	<b>Traitement des maladies coronariennes : .....</b>	<b>24</b>
A-	Les nitrates : .....	24
B-	La morphine : .....	24
C-	Les bêtabloquants : .....	25
D-	Inhibiteurs des canaux calciques : .....	25
F-	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et inhibiteurs du récepteur de l'angiotensine II : .....	25
G-	Les statines : .....	25
H-	Médicaments antiplaquettaires : .....	25
I-	Médicaments thrombolytiques : .....	26
K-	Anticoagulants : .....	26

## Chapitre 02 : La colchicine

<b>1</b>	<b>Origine .....</b>	<b>28</b>
1.1	La plante Colchicum : .....	28
1.2	Les drogues : .....	28
1.2.1	Les graines : .....	28
1.2.2	Le bulbe : .....	28
<b>2</b>	<b>Historique .....</b>	<b>29</b>
<b>3</b>	<b>Structure et propriété physico-chimique .....</b>	<b>30</b>
3.1	Structure et propriété chimique : .....	30
3.2	Propriétés physiques: .....	31
<b>4</b>	<b>Propriété pharmacologique .....</b>	<b>31</b>
4.1	Propriété pharmacocinétique .....	31
4.1.1	Absorption et biodisponibilité .....	31
4.1.2	Distribution .....	32
4.1.3	Métabolisme et élimination .....	33
4.2	Propriété pharmacodynamique .....	36
	Mécanisme d'action de la colchicine .....	36
4.2.1	Perturbation de la tubuline et effet antimittotique de la colchicine .....	36
4.2.2	Action sur le système immunitaire .....	38
4.2.2.1	Effet sur les neutrophiles .....	38
4.2.2.1.1	Inhibition de la chimiotaxie des neutrophiles .....	38
4.2.2.1.2	Adhésion, mobilisation et recrutement des neutrophiles .....	38
4.2.2.1.3	Inhibition de la production de superoxyde par les neutrophiles .....	39

4.2.2.2	Inhibition de l'inflammasome NALP3 et des réponses immunitaires innées ....	39
4.2.2.3	Les effets sur les macrophages .....	40
4.2.2.4	Stimulation de la présentation des antigènes .....	40
4.2.3	Effets anti-fibrotiques et de protection cardiovasculaire .....	41
<b>5</b>	<b>Utilisations thérapeutiques de la colchicine</b> .....	<b>42</b>
5.1	La goutte .....	42
5.2	Preuves pour la colchicine dans la pseudogout et maladie de Bechet .....	43
5.3	Évolution de l'application de la colchicine dans les affections non rhumatismales .	44
5.4	La colchicine pour les troubles hépatiques .....	44
5.5	La colchicine dans le traitement des maladies cardiovasculaires .....	45
<b>6</b>	<b>interactions médicamenteuses</b> .....	<b>46</b>
<b>7</b>	<b>Effets indésirables de la colchicine</b> .....	<b>47</b>
<b>8</b>	<b>Contre-indications de la colchicine</b> .....	<b>49</b>
8.1	Liées à l'état du patient :.....	49
8.2	Liées à la prise d'autres médicaments : .....	49
<b>9</b>	<b>Colchicine, Grossesse et allaitement</b> .....	<b>50</b>
9.1	Grossesse sous colchicine .....	50
9.2	Allaitement sous colchicine .....	50
<b>10</b>	<b>L'intoxication à la colchicine</b> .....	<b>51</b>
	<b>Chapitre 03 : la colchicine en prévention secondaire des maladies coronarienne</b>	
	<b>Discussion</b> .....	<b>58</b>
	<b>Critère d'exclusion</b> .....	<b>59</b>
	<b>Conclusion</b> .....	<b>60</b>
	<b>Bibliographies :</b> .....	<b>655</b>

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 01 : Pays sélectionnés dans chaque région du monde. Tous les chiffres sont des taux pour 100 000 populations en 2017. Les taux n'ont pas été normalisés pour tenir compte des différences de distributions sous-jacentes de l'âge de la population ..... **8**



## LISTE DES FIGURES

Figure 01 : artères coronaires et veines .....	5
Figure 02 :distribution mondiale des cardiopathies ischémiques.....	9
Figure 03 :classification de syndrome coronarien aigue .....	13
Figure 04 :sca avec et sans sus décalage du segment st .....	13
Figure 05 :evolution de l'athérosclérose .....	15
Figure 06 :dérivation vr infarctus sans élévation de st.....	21
Figure 07 :ECG normal et ecg avec sus-décalage du segment st.....	22
Figure 08 :cinétique des marqueurs cardiaques .....	24
Figure 09 :colchicum autumnale dans les montagnes kőszeg, hongrie.....	28
Figure 10 :colchicum autumnale l. Par m.j. Vesque .....	29
Figure 11 :la structure chimique de la colchicine.....	30
Figure 12 : rôle des deux principales protéines du métabolisme (cyp-3a4) et du transport (p-gp) dans la pharmacocinétique de la colchicine après administration par voie orale. Cl <sub>b</sub> : clairance biliaire; cl <sub>r</sub> : clairance rénale; f : fractio.....	35
Figure 13 : structure des microtubules .....	36
Figure 14 : mécanisme d'action de la colchicine.....	36
Figure 15 : effet de la liaison colchicine-tubuline sur le fonctionnement microtubulaire .....	37
Figure 16 :incidence cumulée des événements cardiovasculaires (population en intention de traiter) .....	54
Figure 17 : résultat principal .....	56

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

ACC : American College of Cardiology

AI : Angor instable

ATP : Adénosine triphosphate

AVC : Accident vasculaire cérébral

BBG : Bloc de branche gauche

CAD : Coronary artery disease

CCF : Dérivé du cristal glycopeptidique

CD4+ : Lymphocytes T CD4+

CHC : Carcinome hépatocellulaire

CIVD : Coagulation Intra Vasculaire Disséminée

CYP-3A4 : Cytochrome P-450, isoforme-3A4

COLCOT : Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial

CPPD : Cristaux de pyrophosphate de calcium dihydratés

CRP : Protéine C-réactive

DMC : Déméthylcolchicine

ECG : Electrocardiogram

ESC : Européen Society of Cardiology

FC : Fréquence cardiaque

FMF : Fièvre méditerranéenne familiale

GP : Glycoprotéine

HTA : Hypertension artérielle

IC50 : concentration de l'inhibitrice

IDM : Infarctus du myocarde

IL 1B : Interleukine 1 B

IR : Insuffisance rénal

IV : Intraveineuse

LODOCO : Low Dose Colchicine trial

MC : maladie coronarienne

MCV : Maladies cardiovasculaires

MI : Infarctus du myocarde

MICL : Récepteur de type lectine C

MLCK : Myosin light chain kinase

MSU : Cristaux d'urate monosodique

NALP3 : Inflammasome

NF-KB : Facteur nucléaire kB

NFS : Numération formule sanguine

NO : Oxyde nitrique

NSTEMI : syndrome coronaire aigu sans élévation du segment

OMS : Organisation mondiale de la Santé

PA : Pression artérielle

PAD : Pression artérielle diastolique

PAS : Pression artérielle systolique

P-gp : P-glycoprotéine

ROCK : Rho/ Rho effectuer kinase

ROS : Espèces réactives de l'oxygène

RVS : Résistance vasculaire systémique

SCA : syndrome coronaire aigu

SCC : syndrome coronaire chronique

STEMI : syndrome coronaire aigu avec élévation du segment

SV : Volume systolique

TGF  $\beta$ 1 : Transforming growth factor beta 1

Tnc: Taux de prothrombine c

TNF : Facteur de nécrose tumorale

Tnhs : la troponine haute sensibilité

TP : Taux de prothrombine

VEGF : Facteur de croissance endothélial vasculaire

VG :Ventricule gauche

# **Introduction**

## Introduction

Les maladies cardio-vasculaires sont la première cause de mortalité dans le monde, il meurt chaque année plus de personnes en raison de maladies cardiovasculaires que de toute autre cause. On estime à 17,7 millions le nombre de décès imputables aux maladies cardio-vasculaires, soit 31% de la mortalité mondiale totale. Parmi ces décès, 7,4 millions sont dus à une cardiopathie coronarienne et 6,7 millions à un AVC (chiffres 2016). <sup>[1]</sup> Parmi celles-ci, la maladie coronarienne, dont la présentation clinique la plus grave est représentée par le syndrome coronarien aigu, constitue la manifestation la plus fréquente.

Le syndrome coronarien aigu (SCA) représente une situation d'urgence, qui doit être reconnue rapidement et traitée sans délai. Malgré les impressionnants progrès réalisés au cours des dernières décennies, le syndrome coronaire aigu exerce une influence substantielle sur la mortalité et la morbidité sur l'ensemble de la population mondiale et en particulier l'infarctus du myocarde (IM). <sup>[2]</sup>

Ils sont associés à une réponse inflammatoire systémique, qui peut accélérer les processus athérosclérotiques coronariens, entraînant une déstabilisation de la plaque et un risque accru de nouveaux événements cardiovasculaires. Ces considérations fournissent un cadre conceptuel pour l'utilisation de thérapies anti-inflammatoires chez les patients atteints de coronaropathie chronique ou de SCA. Suite aux résultats divergents des essais sur le canakinumab et le méthotrexate, l'essai COLCOT (Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial) et l'essai LoDoCo2 (Low Dose Colchicine trial-2) ont suscité un nouvel intérêt pour la perspective d'une thérapie anti-inflammatoire dans le traitement de la maladie coronarienne en montrant que la colchicine confère un avantage pronostique chez les patients ayant récemment subi un infarctus du myocarde ou une maladie coronarienne. <sup>[3]</sup>

# **Chapitre 01 : généralités sur la maladie coronarienne aigue et chronique**

# 1 Rappel anatomique

## 1.1 Système circulatoire

Le cœur est une pompe musculaire qui fait circuler le sang dans tout le corps. Il assure l'apport de sang oxygéné aux organes par l'intermédiaire d'un réseau d'artères, ou vaisseaux sanguins appelés « artères ». Le côté gauche du cœur reçoit le sang riche en oxygène des poumons et le pompe vers l'artère principale, l'aorte, qui se ramifie en artères plus petites pour alimenter tous les tissus du corps. Une fois utilisé par l'organisme, le sang désoxygéné retourne vers le côté droit du cœur par un réseau de veines ou de vaisseaux sanguins appelés « veines ». Le sang est ensuite envoyé aux poumons pour être ré oxygéné et la circulation redémarre.

## 1.2 Circulation coronarienne

Comme tous les autres organes, le cœur a besoin d'un apport continu en sang oxygéné pour fonctionner et dispose de son propre système de vaisseaux, appelés « artères coronaires ». Les artères coronaires prennent naissance dans l'aorte et cheminent à la surface du cœur. L'artère coronaire droite alimente la partie inférieure du cœur. Après un court tronç commun, l'artère coronaire gauche se divise en deux branches, l'artère interventriculaire antérieure, qui irrigue la face antérieure du cœur, et l'artère circonflexe, qui irrigue la face postérieure du cœur.

### 1.2.1 Coronaire droite

Naît du sinus de Vasalva antéro-droit, au niveau du sinus coronaire droit (4 à 5 mm de diamètre à la naissance). Elle chemine dans le Sillon auriculo ventriculaire droit (passe sous l'auricule), et présente trois segments :

Le segment proximal, elle donne l'artère du nœud sinusal, l'artère auriculaire antérieure droite et l'artère infundibulaire. Le deuxième segment est vertical, elle donne naissance aux artères marginales puis contourne le bord droit (segment 3) jusqu'à la croix du cœur où elle se divise en artère interventriculaire postérieure (IVP) et en artères rétroventriculaires. <sup>[4]</sup>

### 1.2.2 Coronaire gauche

Elle naît dans le sinus de Vasalva antéro-gauche, puis passe en arrière de l'artère pulmonaire et elle le séparer de l'oreillette gauche, puis se divise en deux branches :

- ✓ Artère circonflexe chemine dans le sillon auriculo-ventriculaire et se termine au niveau de l'extrémité postérieure du sillon interventriculaire inférieur), Elle donne 2 à 3 branches marginales qui vascularisent la paroi latérale du ventricule gauche.



- ✓ Artère interventriculaire antérieure gagne la pointe du cœur en cheminant le long du sillon interventriculaire, Ses branches de division majeures sont les artères septales et les artères diagonales, le nombre et la taille des artères septales est variable Il existe généralement une à trois artères diagonales qui cheminent sur le mur antérolatéral. [4]

### 1.3 Vascularisation coronaire

Elle est assurée par les artères coronaires droites (la plus grande) et gauche qui naissent au niveau du sinus de Valsalva. Elles sont les 1<sup>ère</sup> branches de l'aorte et forment autour du cœur 2 couronnes (d'où leur nom) :

- 1<sup>ère</sup> : dans le sillon coronaire (sillon atrioventriculaire).
- 2<sup>ème</sup> : incomplète, dans le sillon interventriculaire.

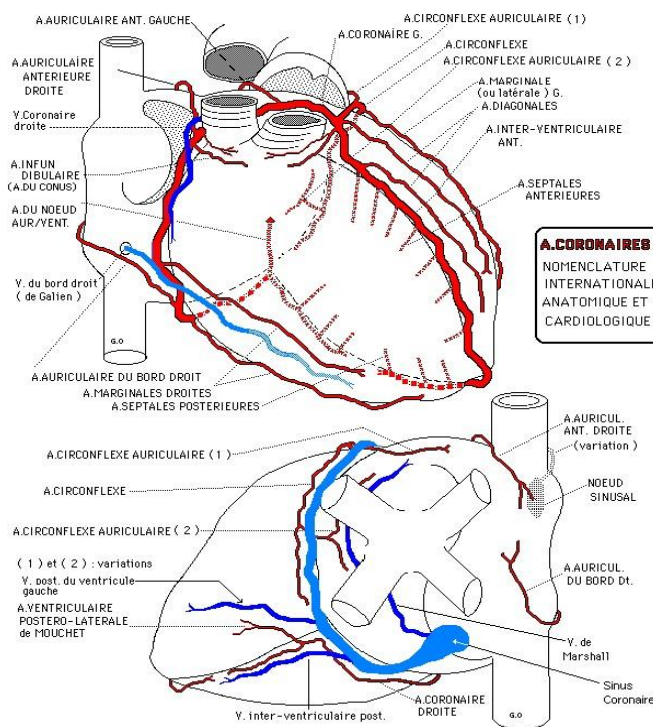


Figure 1 : Artères coronaires et veines [4]

## 2 Définition

La maladie coronarienne a considérablement évolué ces dernières années. Avant 1999, deux entités ont été individualisées, l'infarctus du myocarde (IDM) et l'angor instable, sans frontière très nette entre elles. <sup>[5-6]</sup>

L'IDM est alors défini par l'OMS comme l'association d'au moins deux des trois critères suivants : une douleur thoracique d'allure angineuse de plus de vingt minutes, des modifications sur l'ECG et l'élévation des marqueurs cardiaques (critères de l'OMS). <sup>[7]</sup>

Alors qu'on parle d'angor instable dans trois situations : lorsque la douleur est présente au repos, en cas d'apparition d'une symptomatologie angineuse nouvelle, ou intensification soudaine d'un angor préexistant telle que la survenue pour des efforts de moins en moins importants. Sa durée est toujours brève et inférieure à 30 minutes. Il est soulagé en moins d'une minute par les dérivés nitrés. L'angor n'est jamais accompagné de sus-décalage du segment ST à l'ECG et la troponine est en dessous du seuil décrit comme marqueur de l'infarctus.

Le terme de SCA est apparu plus adapté à la médecine d'urgence, avec une dichotomie entre SCA sans élévation du segment ST (SCA non-ST+) et avec élévation du segment ST (SCA ST+). Son diagnostic repose essentiellement sur l'identification de modifications de l'ECG. <sup>[8]</sup> La définition des SCA proposée en 2000 et améliorée en 2007 par les sociétés savantes de cardiologie : américaines ACC (American College of Cardiology) et européennes ESC (Européen Society of Cardiology) repose sur des données cliniques, des altérations caractéristiques de l'ECG et sur la détection dans le sang de marqueurs biologiques de lésion et de nécrose du myocarde. <sup>[9-10]</sup>

Les SCA sont actuellement subdivisés en infarctus de myocarde (IDM) avec sus-décalage persistant du segment ST (IDM ST+) et en SCA sans sus-décalage du segment ST (IDM non-ST+) incluant l'angor instable et les infarctus du segment ST (SCA non-ST+) identifiés par un marqueur biochimique de nécrose myocardique : la troponine. <sup>[11]</sup> Dans le SCA sans sus-décalage du segment ST, le plus souvent l'artère coronaire n'est que partiellement occluse mais menace à tout instant d'évoluer vers une occlusion complète avec les conséquences dramatiques qui lui sont liées. <sup>[12]</sup>

L'IDM est défini comme la lyse des cellules myocardiques, secondaire à une ischémie prolongée. Le diagnostic repose sur l'élévation même minime de la troponine associée à

une clinique ou à des modifications sur l'ECG compatibles Avec une ischémie. <sup>[9]</sup> Cette nouvelle définition, plus précise et plus sensible, a considérablement augmenté le nombre d'IDM diagnostiqués car des patients étiquetés angors instables dans la définition de l'OMS ont été catégorisés IDM avec la nouvelle définition. <sup>[13]</sup>

Tandis que le syndrome coronarien chronique (SCC) est défini par les différents stades évolutifs de la coronaropathie <sup>[14]</sup> mais n'inclut pas les cas dont les manifestations cliniques sont dominées par le syndrome coronarien aigu (SCA). Il souligne que la stabilité de la maladie coronaire non aiguë n'est que relative et qu'il existe un risque d'évolution vers un SCA à tout moment, ce qui entraîne des événements cardiovasculaires. <sup>[15]</sup>

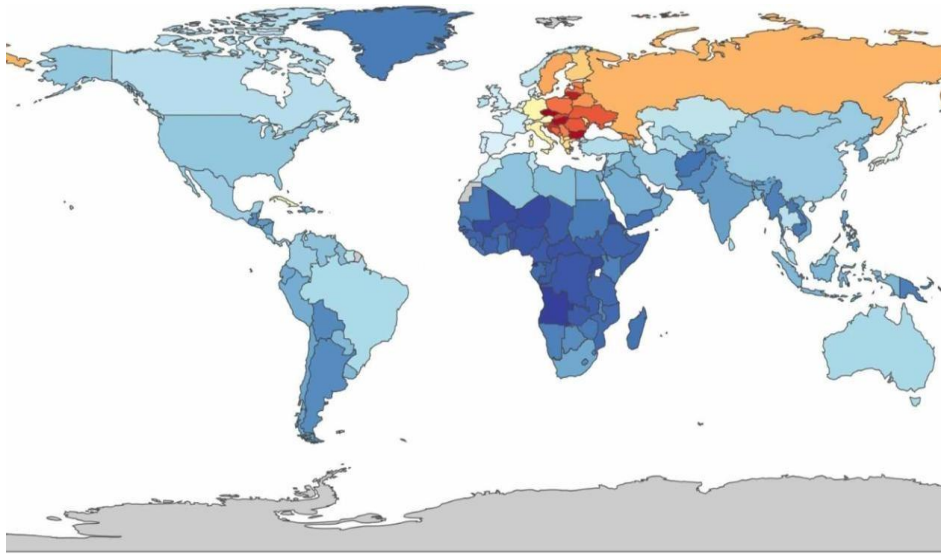
### 3 Epidémiologie

le syndrome coronarien aigu (SCA) représente une situation d'urgence .Ainsi, la mortalité à l'hôpital relative aux infarctus myocardiques avec élévation du segment ST(STEMI) demeure, dans différents registres nationaux d'Europe, entre 6 et 14 % ; celle-ci est toutefois globalement un peu plus faible (3 à 5%) pour les infarctus myocardiques sans élévation du segment ST (NSTEMI) .Il est intéressant de constater que la mortalité à six mois au sein d'une population choisie au hasard est comparable pour le STEMI et le NSTEMI (respectivement 12 et 13 % , donc relativement élevée). <sup>[16]</sup> Ce fait souligne l'importance d'un suivi efficace après un SCA et grâce à l'utilisation de stratégies thérapeutiques médicamenteuses, interventionnelles et logistiques modernes, il est possible de réduire la mortalité et la morbidité en phase précoce d'infarctus myocardique (IDM).

Pour assurer un succès thérapeutique durable, le post-traitement est d'une importance capitale, repose sur l'identification des marqueurs biochimiques de l'inflammation associé à la progression et à l'extension de la maladie athéromateuse, le control des facteurs de risque cardio-vasculaires, la réhabilitation <sup>[17]</sup> ,la stratification du risque d'événements cardio-vasculaires majeurs mettant en jeu le pronostic vital à court et long terme, de nombreux paramètres cliniques, biologiques et para cliniques sont utilisés pour calculer des scores et prédire le risque post-IDM, l'échocardiographie doppler est un outil privilégié pour le diagnostic positif du SCA, la recherche des complications et l'évaluation du pronostic. La stratification du risque permet d'adapter la prise en charge en particulier les délais de revascularisation. <sup>[18]</sup> Le diagnostic précoce, la classification et la stratification du risque revête une importance cruciale pour le traitement du SCA .La télémédecine permet une transmission rapide de l'ECG, accélère le diagnostic et raccourcit le cheminement du patient. Au service des urgences, l'introduction de la troponine (Tnc) haute sensibilité à particulièrement accéléré l'exclusion précoce d'une lésion myocardique significative. <sup>[19]</sup>

**TABLEAU 1** :Pays sélectionnés dans chaque région du monde. Tous les chiffres sont des taux pour 100 000 populations en 2017. Les taux n'ont pas été normalisés pour tenir compte des différences de distributions sous-jacentes de l'âge de la population <sup>[20]</sup>

Région	Prévalence (rate per 100,000)	Disability Adjusted Life Years
Global	1,655	2,228
Europe	3,547	3,771
Germany	3,432	2,855
France	2,696	1,237
Italy	3,468	1,831
Spain	2,733	1,503
Netherlands	3,502	1,451
Switzerland	2,581	1,461
Sweden	3,858	2,192
Turkey	2,418	1,96
Russia	4,198	6,568
United Kingdom	3,337	1,864
Asia and Australia	1,44	2,272
China	1,612	2,131
India	1,197	2,679
Japan	2,928	1,427
South Korea	1,352	704
Taiwan	1,759	1,241
Saudi Arabia	1,509	1,643
Iran	1,599	2,149
Australia	2,576	1,45
Americas	1,99	1,887
United States	2,929	2,47
Canada	2,335	1,837
Brazil	1,685	1,736
Africa	880	1,309
South Africa	1,227	1,184



**Figure 2** : Distribution mondiale des cardiopathies ischémiques <sup>[20]</sup>

## 4 Classification de syndrome coronarien

### 4.1 Syndrome coronarien chronique

Après les dernières recommandations de l'ESC 2019, les lignes directrices ont été révisées pour se concentrer sur le SCC qui a été remplacé par l'ancien terme CAD stable. Ce changement souligne que les manifestations cliniques de la coronaropathie peuvent être classées comme SCA ou SCC. En fait, la maladie coronarienne est considérée comme une maladie évolutive associée à des modifications répétées des plaques d'athérosclérose et des modifications fonctionnelles de la circulation coronarienne en fonction du mode de vie, de la pharmacothérapie et de la revascularisation.

Le SCC est généralement due à un déséquilibre entre la demande et l'offre d'oxygène au cœur causée par l'obstruction d'au moins une grande artère coronaire épicaudique par une plaque athéromateuse.

Ces recommandations distinguent 6 scénarios cliniques, les plus fréquemment rencontrés chez les patients <sup>[21]</sup>:

1. Patients chez qui on suspecte une maladie coronarienne (MC) avec angor ou dyspnée « stable »
2. Insuffisance cardiaque ou dysfonction VG récente avec suspicion de coronaropathies.

3. Patients asymptomatiques ou symptomatiques avec des symptômes stabilité évoluant de moins d'un 1 an après un SCA ou une revascularisation récente.
4. Patients asymptomatiques ou symptomatiques avec des symptômes stabilisés, de plus d'une année après le diagnostic initial de la MC ou la revascularisation.
5. Les patients souffrant d'angor avec suspicion de « maladie vasospastique ou microvasculaire ».

Tous ces scénarios sont classés comme SCC, mais impliquent différents risques d'événements cardiovasculaires futurs (par exemple, décès ou infarctus du myocarde (IM)), et le risque peut changer avec le temps.

Les SCC sont définis par les différentes phases évolutives de la coronaropathie, à l'exclusion des situations dans lesquelles une thrombose aiguë de l'artère coronaire domine la présentation clinique (c'est-à-dire le SCA).

## **4.2 Syndrome coronarien aigu**

L'infarctus aigu du myocarde est une nécrose myocardique due à une ischémie myocardique causée par une occlusion aiguë des artères coronaires. Il est accompagné d'une augmentation mesurable suivie d'une diminution des marqueurs typiques de la nécrose cardiaque (principalement la Tnhs) dans le sang, une élévation des valeurs de troponine cardiaque avec au moins une valeur au-dessus de la limite de référence supérieure du 99<sup>e</sup> centile. Combinées à l'un ou plusieurs des critères suivants : Symptômes ischémiques typiques, modification de l'électrocardiogramme (ECG) indiquant une nouvelle ischémie, développement d'ondes Q pathologiques, Mise en évidence sur l'imagerie d'une nouvelle perte de myocarde ou d'une nouvelle anomalie des mouvements des parois myocardiques, Angiographie ou preuve à l'autopsie d'un thrombus intra coronaire. Les conséquences de l'obstruction aiguë d'une artère coronaire varient selon la taille, la topographie et la durée de l'obstruction et vont de l'angor instable à l'infarctus sans sus-décalage du segment ST (NSTEMI), à l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (STEMI), et à la mort subite cardiaque. Ces syndromes impliquent tous une ischémie coronarienne aiguë et se distinguent en fonction des symptômes, des signes à l'ECG et des taux de marqueurs cardiaques. Il est utile de distinguer les syndromes, car le pronostic et le traitement diffèrent. <sup>[22]</sup>

#### 4.2.1 L'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST

C'est une ischémie aiguë secondaire à une obstruction subtotale d'une artère coronaire, défini par une douleur angineuse trinitro-résistante continue et récente (moins de 6h) sans sus-décalage de ST, présentent des modifications de l'ECG pouvant inclure une élévation transitoire du segment ST, une dépression persistante ou transitoire du segment ST, une inversion de l'onde T, ondes T plates ou pseudo-normalisation des ondes T, ou l'ECG peut être normal. [22] pouvant évoluer vers l'infarctus transmural (STEMI).

#### 4.2.2 L'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST

Un infarctus aigu du myocarde avec élévation du segment ST (STEMI : ST-Segment Elevation Myocardial Infarction) se produit en raison de l'occlusion brutale et totale d'une ou de plusieurs artères coronaires, le plus souvent, cette occlusion fait suite à une rupture d'une plaque d'athérome, on constate initialement une anoxie cellulaire. Une ischémie myocardique transmurale entraîne une lésion ou une nécrose du myocarde. La définition clinique actuelle de 2018 de l'infarctus du myocarde (IM) exige la confirmation de la lésion ischémique du myocarde avec des biomarqueurs cardiaques anormaux. Il s'agit d'un syndrome clinique impliquant, une ischémie myocardique, des modifications de l'électrocardiogramme et des douleurs thoraciques résistantes aux dérivés nitrés, pouvant irradier au bras gauche, [23,24] le cou ou la mâchoire, avec un sus-décalage persistant du segment ST ( $>20$  min)  $\geq 2$  dérivations contiguës :

- $V2-V3 \geq 2.5$  mm (homme  $< 40$  ans).
- $V2-V3 \geq 2$  mm (homme  $\geq 40$  ans).
- $V2-V3 \geq 1.5$  mm (femme).

$\geq 1$  mm dans les autres dérivations pour les deux sexes.

Sur le plan physiopathologique l'infarctus du myocarde peut également être classé en 5 catégories basées sur l'étiologie et les circonstances : [25]

- SCA type I : IDM spontané ;

Infarctus du myocarde spontané causé par l'ischémie due à un événement coronarien primaire (p. ex rupture, érosion ou fissure de plaque; dissection coronarienne).

- SCA type II : IDM secondaire ;

Ischémie est due à un déséquilibre en oxygène entre les apports et les demandes (p. ex., hypertension spasme ou embolie coronaires, arythmie, hypotension).

- SCA type III : IDM suivi de décès lorsque les valeurs des biomarqueurs ne sont pas disponibles ;

Décès d'origine cardiaque précédé de symptômes suggérant une ischémie myocardique avec modifications ischémiques à l'ECG (nouvelles ou présumées nouvelles) ou nouveau BBG mais décès survenant avant le prélèvement sanguin, ou avant l'augmentation des biomarqueurs dans le sang.

- SCA type IV a : IDM associé à une angioplastie ;

L'IDM associé à une intervention coronarienne percutanée (symptomatologie de l'infarctus du myocarde avec des valeurs (cTn > 5 × 99 ) chez les patients présentant des valeurs initiales normales ou une élévation des valeurs de la Tnc

> 20% si les valeurs initiales sont élevées et stables ou en diminution.

- SCA type IV b : IDM associé à une thrombose de stent ;

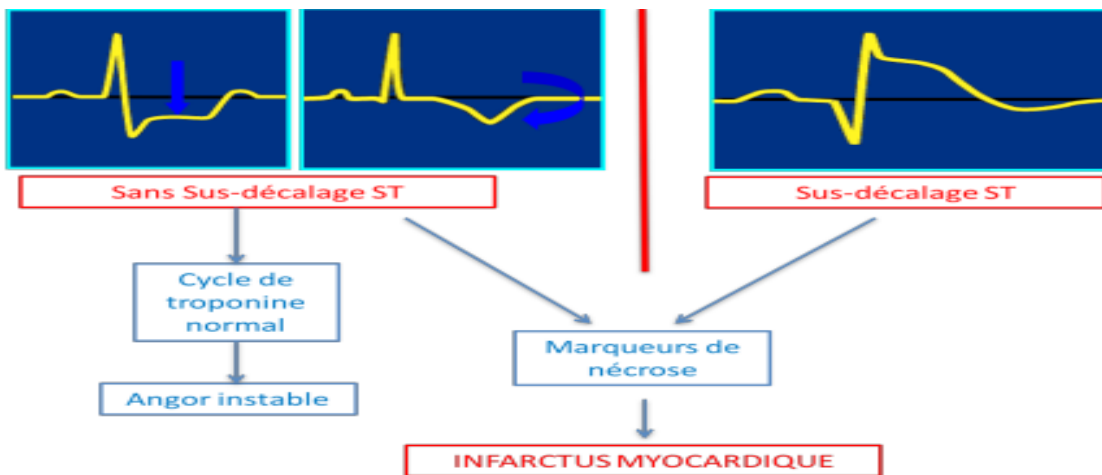
Associé à une thrombose de stent documentée, dans un contexte d'ischémie myocardique avec une élévation et/ou diminution des biomarqueurs cardiaques d'au moins une valeur au-dessus du 99ème percentile.

- SCA type V : IDM associé à un pontage coronaire

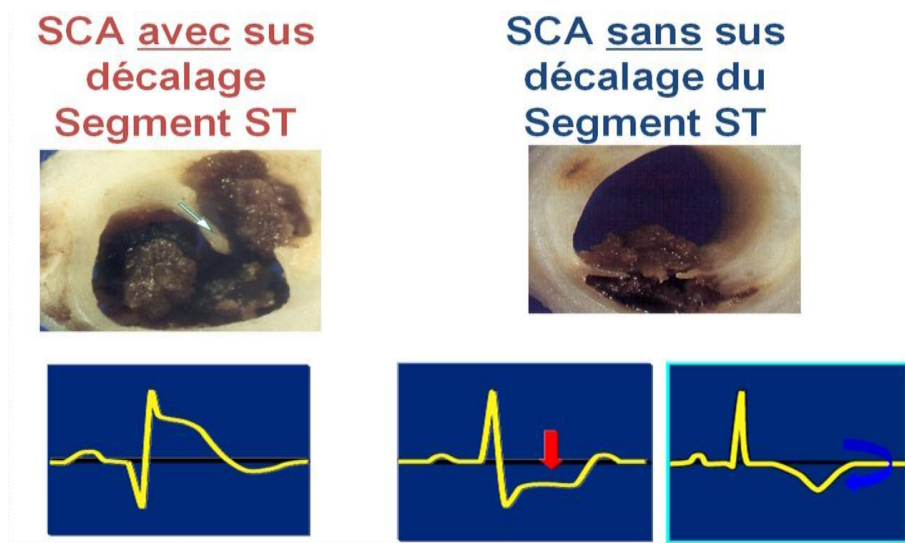
L'IDM associé à un pontage aorto-coronarien (symptomatologie de l'infarctus du myocarde avec des valeurs de cTn > 10 × 99e percentile de la limite supérieure de référence). En plus, il est requis la présence de :

- Nouvelles ondes Q pathologiques.
- Un nouveau BBG.
- Une nouvelle occlusion d'une coronaire native ou d'un greffon documenté angio-graphiquement.
- Une nouvelle perte de myocarde viable ou d'une nouvelle anomalie de la contractilité régionale à l'imagerie.





**Figure 3** Classification des syndromes coronaires aigus. [26]



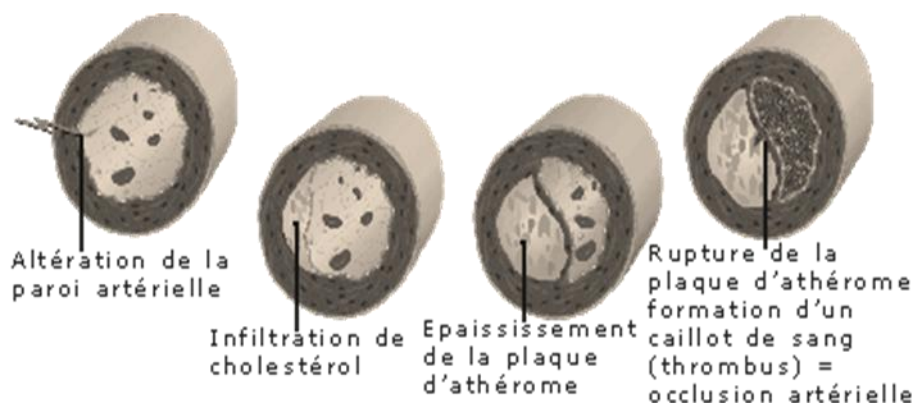
**Figure 4 :** SCA avec et sans sus décalage du segment st. [27]

## 5 La physiopathologie

Des recherches récentes ont montré que la maladie coronarienne est, dans la majorité des cas la conséquence des lésions athérosclérotiques (plaques athéromes) qui sont des épaissements focaux asymétriques de la couche la plus interne de l'artère, l'intima. Ils sont constitués de cellules, d'éléments du tissu conjonctif, de lipides et de débris, glucides complexes et de produits sanguins. Les cellules inflammatoires et immunitaires véhiculées par le sang constituent une partie importante d'un athérome. L'athérome est précédé d'une strie graisseuse il s'agit d'une accumulation de cellules mousseuses (des macrophages, ainsi que certaines cellules T) chargées de lipides sous l'endothélium.

Les plaques athéromateuses provoquent des lésions fibroathéromateuses, lorsqu'elles induisent un rétrécissement de la lumière coronaire « sténose », sont à l'origine d'un angor stable survenant à l'effort, mais quand cette plaque est instable va entraîner une rupture ou une érosion se situe au niveau du chape fibreux de la plaque d'athérome et met le sang en contact avec les éléments thrombogènes du centre lipidique ( la zone centrale est hautement thrombogène, contenant du facteur tissulaire, des fragments de collagène et des surfaces cristallines ) ce contact va accélérer la coagulation et la constitution d'un thrombus (qui implique d'abord un changement conformationnel de la glycoprotéine membranaire (GP) IIb/IIIa des plaquettes puis l'activation de système de coagulation), sa constitution provoque une occlusion aiguë d'une artère et donc un infarctus qui s'installe. Le thrombus se forme initialement dans la plaque elle-même qui est élargie et déformée de l'intérieur, le thrombus peut alors se prolonger dans la lumière artérielle. <sup>[28]</sup>

Sur le plan cardiaque la thrombose provoque une réduction du flux coronaire avec diminution plus ou moins importante de l'apport d'oxygène aux cellules myocardiques responsable d'une ischémie myocardique. Schématiquement, on distingue l'occlusion subtotale (SCA non ST+) et l'occlusion totale (SCA ST+). (Les plaques les plus vulnérables sont celles qui comportent un centre lipidique important et un chape fibreux relativement fin. A l'inverse, les plaques les moins vulnérables ont un centre lipidique de petite taille, isolé de la lumière par un chape fibreux épais).



**Figure 5** : Evolution de l'athérosclérose. [29]

## 6 Facteur de risques

La maladie coronarienne évolue tant que des facteurs prédisposant à la maladie sont présents. Ces facteurs sont appelés « facteurs de risque de la maladie coronarienne ». Plus le nombre de facteurs de risque augmente, plus le risque d'avoir la maladie augmente. Il est donc important de contrôler ces facteurs de risque, pour prévenir la progression de la maladie et même de la diminuer.

### 6.1 Les Facteurs non modifiables

#### 6.1.1 Age et sexe

La cardiopathie ischémique se développe 7 à 10 ans plus tard chez les femmes par rapport aux hommes, l'IDM reste une cause de décès importante chez les femmes. Les syndromes coronaires aigus surviennent 3 à 4 fois plus souvent chez les hommes que chez les femmes avant l'âge de 60 ans mais, après l'âge de 75 ans, les femmes représentent la majorité des patients. Le débat se poursuit sur le fait que l'évolution est moins bonne – ou non – chez les femmes, avec plusieurs études indiquant que cette évolution moins bonne est liée à un âge plus élevé et à des comorbidités plus fréquentes chez les femmes. Certaines études suggèrent que les femmes tendent à avoir moins souvent des interventions que les hommes et à avoir moins souvent qu'eux un traitement de reperfusion. Les présentes recommandations soulignent le fait que les femmes et les hommes retirent le même

bénéfice d'une stratégie de reperfusion et du traitement d'un IDM-ST+, et que les deux sexes doivent être traités de la même façon. <sup>[30]</sup>

### **6.1.2 Antécédents familiaux**

Son évaluation repose sur la notion d'événements précoces chez les parents ou dans la fratrie. Ceux-ci peuvent être liés à la transmission génétique de facteurs de risque modifiables (hypercholestérolémie familiale, HTA, diabète...). Mais, c'est souvent la seule présence de facteurs environnementaux familiaux défavorables (tabagisme, alimentation déséquilibrée, sédentarité...) qui explique les accidents sur plusieurs générations.

Histoire familiale des maladies CV <sup>[31]</sup> :

- IDM < 55 ans chez père ou frère.
- IDM < 65 ans chez mère ou sœur.
- AVC < 45 ans chez parents ou frères ou sœurs.

## **6.2 Facteurs modifiables**

### **6.2.1 Hypertension artérielle**

L'HTA est la première cause mondiale de décès prématuré. Elle est définie par une pression artérielle systolique (PAS)  $\geq 140$  mmHg et/ou une pression artérielle diastolique (PAD)  $\geq 90$  mmHg. <sup>[32]</sup> La pression artérielle résulte de la force exercée par le sang sur la paroi des artères. Elle constitue le principal facteur de risque d'accident vasculaire cérébral et un facteur de risque important de morbi-mortalité cardiovasculaire, avec une relation linéaire entre le niveau de pression artérielle et le risque cardiovasculaire quel que soit l'âge. <sup>[32-33]</sup> En effet, la mortalité cardiovasculaire double pour chaque augmentation de 20/10 mmHg de la pression artérielle systolique/diastolique. <sup>[34-35]</sup> L'HTA est aussi la cause de nombreuses autres pathologies, tout aussi invalidantes : insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, anévrisme artériel, dissection aortique, arythmie, démence. <sup>[35-36]</sup>

Une méta-analyse portant sur plus d'un million de personnes a montré que les décès par coronaropathie et d'AVC augmentaient progressivement et linéairement en fonction de la pression artérielle même à des niveaux aussi bas de pression que 115/75 mmHg. <sup>[37]</sup>

### 6.2.2 Diabète

Le diabète est défini par une glycémie à jeun supérieure à 7 mmol/L ou une glycémie supérieure à 11,1 mmol/L à n'importe quel moment ou lors d'une hyperglycémie provoquée par voie orale, C'est un problème de santé publique. [38]

Le diabète est associé à la fois à des maladies macrovasculaires (impliquant de grandes artères telles que les vaisseaux de conduit) et microvasculaire (impliquant de petites artères et des capillaires).

L'hyperglycémie chronique et la résistance à l'insuline jouent un rôle important dans le déclenchement des complications vasculaires du diabète.

Pour le diabète de type I, le risque cardiovasculaire apparaît dès l'âge de 30 ans et est d'autant plus important que le contrôle glycémique est mauvais et qu'il y a une néphropathie diabétique associée (micro ou macro-albuminurie et/ou insuffisance rénale). Le diabète de type II et l'intolérance au glucose sont associés à un risque cardiovasculaire majeur. [36]

### 6.2.3 Tabac

Le tabagisme est un problème de santé publique, il est le principal facteur de risque de bronchite chronique obstructive ou d'insuffisance coronarienne, ces deux pathologies constituant un risque de morbi-mortalité péri opératoire. Cependant, le tabac est aussi impliqué dans une augmentation de la fréquence des complications per- et postopératoires. La fumée du tabac comporte en plus des nombreuses substances carcinogènes, des substances irritantes dont les acroléines, ainsi que du monoxyde de carbone issu de la combustion. Le monoxyde de carbone génère de la carboxyhémoglobine, qui altère l'oxygénation des tissus et favorise la thrombose in situ. [39]

Les effets délétères du tabac sont liés à la quantité de tabac consommée par jour, [40] à l'âge de début et à la durée d'exposition. Le risque lié au tabac augmente linéairement avec l'augmentation du nombre de paquets/années. Et ce risque reste élevé même pour de faible consommation de tabac (1 à 5 cigarettes par jour). [41]

Plusieurs études ont montré que le risque d'infarctus du myocarde lié au tabagisme est proportionnellement plus élevé chez les femmes que chez les hommes. [42]

Une méta-analyse réalisée en 2006 sur la morbidité et la mortalité liée au tabac montrait également un risque plus élevé chez les femmes. [43] Plus généralement, quel que soit le sexe, le tabac augmente le risque individuel de mourir d'une maladie cardiovasculaire d'un

facteur 2 à 3. Dans le monde, environ 10 à 30% des décès cardiovasculaires sont attribuables au tabac. [44]

#### **6.2.4 Dyslipidémie**

La dyslipidémie est l'ensemble des manifestations cliniques et biologiques liées à l'augmentation ou à la diminution d'un ou de plusieurs composés lipidiques sanguins.

Elle peut être primitive (lorsque le trouble n'est pas dû à une maladie sous-jacente identifiable) ou secondaires (lorsque le trouble est la manifestation d'une autre maladie (Diabète, IR, hypothyroïdie...)) [45]

La fréquence de la dyslipidémie est estimée à 4% de la population générale et augmente avec l'âge (2,5% à l'âge de 20 ans, 4 à 19% à partir de 30 ans) [46], Elle constitue l'un des principaux facteurs de risque cardiovasculaire car 99% des dyslipidémies sont responsables de l'apparition de plaques d'athérome. Elles sont le plus souvent d'origine génétique mais les facteurs d'environnement surtout nutritionnels, influent sur leur apparition. L'association forte entre le cholestérol total, LDL-cholestérol et le risque de maladies cardiovasculaires a été démontré depuis longtemps avec une relation dose-dépendante. [47] L'apolipoprotéine B (ApoB) est un marqueur de risque similaire au cholestérol LDL et un meilleur indicateur de la baisse du LDL au cours d'un traitement hypolipémiant. [48]

La lipoprotéine a (Lp a) est également associée à un risque accru de maladie coronarienne et d'AVC ischémique. [49] L'HDL-cholestérol a au contraire des propriétés anti-athérogènes.

L'apolipoprotéine A1 (apoA1) est la principale apoprotéine de l'HDL et le rapport ApoB/ApoA1 est l'un des marqueurs les plus forts du risque cardiovasculaire. L'hypertriglycéridémie est un facteur de risque indépendant de maladie cardiovasculaire, mais son association directe avec les événements cardiovasculaires n'a pas été démontrée. La dyslipidémie athérogène, caractérisée par une hypertriglycéridémie, une baisse d'HDLc et une élévation d'ApoB est fréquemment observée chez les patients atteints de diabète de type de syndrome métabolique, ou de maladie cardiovasculaire. [49-50]

#### **6.2.5 Sédentarité**

La sédentarité a été définie tantôt par le nombre de kilos/calories dépensées par semaine, tantôt par la pratique d'activités qui n'augmentent pas la dépense énergétique suffisamment au-dessus du seuil de repos (dormir, être assis, voir même être debout sans mouvement) correspondant globalement à des activités qui n'atteignent pas un niveau supérieur à 1,5

Mets (metabolic equivalent units) correspondant à une consommation de 3,5 ml/kg/mn d'oxygène.<sup>[51-52]</sup> La sédentarité est désormais largement reconnue comme un facteur de risque de MCV. Des études prospectives ont montré qu'un faible niveau d'aptitude physique prédire indépendamment la mortalité cardiovasculaire.<sup>[53-54]</sup>

L'activité physique modifie certains facteurs de risque (maintien d'un poids normal, diminution de la consommation de tabac et modification du régime alimentaire). Par ailleurs, l'activité physique peut diminuer le cholestérol total (5%), triglycérides (-15%), LDL (-2%), LDL-C/HDL-C (-5%) et augmenter le cholestérol HDL (+6%). Elle peut également réduire le syndrome métabolique (-37%) et l'inflammation (CRPus -40%).<sup>[55]</sup> En outre, chez les patients hypertendus, l'exercice physique peut diminuer la pression artérielle de 5 à 7 mmHg.<sup>[56]</sup>

### 6.2.6 Obésité

L'obésité est reconnue comme un facteur de risque des MCV depuis des siècles,<sup>[57]</sup> bien que l'évaluation de la responsabilité de l'obésité séparément des autres facteurs de risque étroitement associés, notamment l'hypertension, la dyslipidémie et le diabète, est difficile. Par exemple, de nombreuses preuves montrent que l'obésité est responsable de la plupart des cas d'hypertension essentielle.<sup>[58]</sup>

L'obésité induit des effets hémodynamiques négatifs et une pléthore de modifications inadaptées de la structure et de la fonction cardiovasculaires. Les principales adaptations cardiaques sont les suivantes :<sup>[59]</sup> augmentation du volume sanguin circulant total, en raison de, l'augmentation du volume intra vasculaire due à la rétention de sodium, augmentation du débit cardiaque (CO), par une augmentation du volume systolique intra vasculaire en raison de la rétention de sodium, l'augmentation du débit cardiaque (CO) par une augmentation du volume systolique (SV) et une légère augmentation de la fréquence cardiaque (FC) due à l'activation sympathique, afin de répondre aux demandes métaboliques de l'hypertrophie, une augmentation de la résistance vasculaire systémique (RVS) due à une inflammation de bas grade, à l'hyper insulinémie, à l'hyperactivité sympathique et des troubles respiratoires du sommeil.<sup>[60]</sup> En raison de l'augmentation de la CO et de la RVS, la pression artérielle (PA) est généralement élevée. La pression artérielle (PA) est généralement élevée ( $PA=CO \times SVR$ ), ce qui entraîne des taux élevés d'hypertension.<sup>[61]</sup>

Toutes ces altérations hémodynamiques, et principalement l'augmentation du volume sanguin total et du CO, provoquent un déplacement de la courbe de Frank-Starling vers la gauche en raison de l'augmentation des pressions et des volumes de remplissage. Cela augmente la charge de travail cardiaque et prédispose les personnes obèses à une géométrie anormale du ventricule gauche (VG)) et à un remodelage défavorable. <sup>[59]</sup>

## **7 Diagnostic**

Des mesures diagnostiques systématiques permettent le triage efficace et rapide des patients potentiellement atteints de SCA. Anamnèse, examens cliniques et ECG suffisent pour établir le diagnostic d'un STEMI. Les patients présentant un NSTEMI / angor instable (AI) sont identifiés au moyen de tests biologiques supplémentaires, de scores de risque et éventuellement de l'imagerie.

### **7.1 Anamnèse et examens clinique**

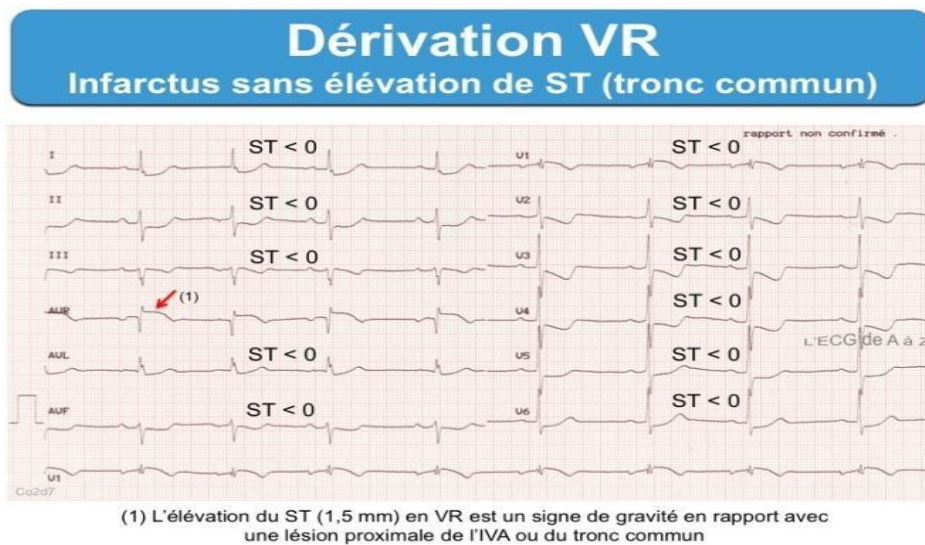
Typiquement, les douleurs thoraciques signalées par les patients atteints d'infarctus du myocarde irradient généralement vers le cou, la mâchoire et le bras gauche. Les symptômes peuvent être constants ou fluctuants. Des symptômes atypiques, tels que nausées/vomissements, dyspnée, fatigue, syncope ou palpitations, sont fréquents (jusqu'à 30 % des cas), en particulier chez les patients diabétiques, les femmes et les personnes âgées. Au cours d'une anamnèse et d'un examen clinique approfondis, il est principalement nécessaire d'identifier les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, d'angor persistant/récurrent et/ou d'instabilité hémodynamique. De plus, le risque de saignement d'un individu doit être évalué tôt pour une sélection optimale du traitement antithrombotiques. <sup>[62]</sup>

### **7.2 L'électrocardiogramme**

L'ECG est le test le plus important et doit être effectué dans les 10 minutes suivant l'arrivée du patient aux urgences, ou idéalement, dès le premier contact avec les services médicaux d'urgence. Dans le STEMI, l'ECG initial est généralement diagnostique et montre une élévation du segment ST (au point J) dans au moins deux dérivations concordantes de  $\geq 0,1$  mV. Dans les dérivations V2–V3, d'autres valeurs diagnostiques limites sont appliquées :  $\geq 0,25$  mV chez les hommes  $< 40$  ans,  $\geq 0,2$  mV chez les hommes  $> 40$  ans et  $0,15$  mV chez les femmes, ces critères ne s'appliquent pas en cas de bloc de branche gauche (BBG) ou en cas d'hypertrophie ventriculaire gauche. Chez les patients ayant un IDM dans le territoire inférieur, il est recommandé d'enregistrer les dérivations précordiales droites



(V3R-V4R) à la recherche d'un sus-décalage du segment ST, afin d'identifier un IDM du ventricule droit concomitant (valeurs diagnostiques limites  $> 0.05$  mV et  $0.1$  mV chez les hommes  $< 30$  ans. Dans le NSTEMI, les modifications de l'ECG sont non spécifiques (abaissments du segment ST, inversion de l'onde T) et généralement dynamiques. [26] Mais généralement, tout patient qui présente des symptômes évocateurs et un bloc de branche gauche d'apparition récente (ou non connu par le passé) doit être traité comme un STEMI (infarctus du myocarde avec sus-décalage de ST).



**Figure 6** : Dérivation VR infarctus sans élévation de ST. [63]

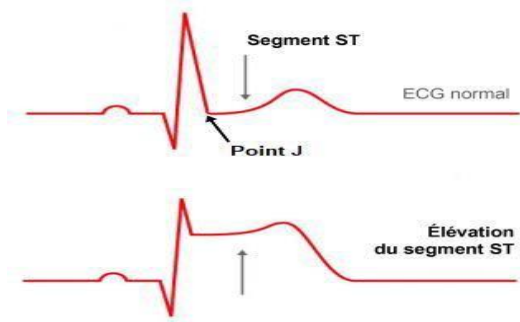
### Manifestations ECG d'une ischémie myocardique aiguë

#### Sus-décalage du segment ST

Nouveau sus-décalage du segment ST au point J dans deux dérivationes contiguës seuils seront  $\geq 0,2$  mV chez les hommes  $\geq 40$  ans;  $\geq 0,25$  mV chez les hommes  $< 40$  ans ou  $\geq 0,15$  mV chez les femmes.

#### Sous-décalage du segment ST et modifications de l'onde T

Nouveau sous-décalage du segment ST horizontal ou descendant  $\geq 0,05$  mV dans 2 dérivationes contiguës; et/ou inversion de l'onde T  $\geq 0,1$  mV dans 2 dérivationes contiguës avec onde R ample ou rapport R/S  $> 1$ .



**Figure 7** : ECG normal et ECG avec sus-décalage du segment ST. [64]

### 7.3 Les marqueurs biologiques

La CK, la CK-MB et la myoglobine continuent d'être employées au quotidien clinique dans le diagnostic de l'infarctus, toute fois les troponines sont préférées en raison de leur spécificité.

#### 7.3.1 Myoglobine

La myoglobine est une hémoprotéine qui se trouve essentiellement dans les cellules des muscles striés (muscles cardiaque).

Elle se liee à l'oxygène de façon réversible, en favorisant son transport dans les mitochondries et joue un rôle important dans le métabolisme cellulaire Aérobie. En cas d'une lésion du muscle cardiaque (par exemple durant un infarctus aigu du myocarde), la myoglobine est libérée dans le système vasculaire du fait de la rupture de la membrane cellulaire.

La myoglobine est actuellement le marqueur biologique le plus précoce de la nécrose myocardique. [65-66-67] Son faible poids moléculaire (17 800 Da) lui assure une diffusion dans le sang circulant plus rapide que les enzymes telles que la CK (PM = 80 000 Da) ou la LDH (PM = 130 000 Da).

#### Cinétique

La demi-vie de la myoglobine est de 1 à 3 heures lorsque la filtration glomérulaire est normale, elle augmente dès la deuxième heure, atteint son Maximum à la quatrième heure et redevient normale à la huitième heure [68] a cause d'une élimination rénale rapide, la forte augmentation de la concentration de la myoglobine sérique est suivie d'une chute rapide si bien que des valeurs normales peuvent être observées environ 24 heures après l'infarctus en l'absence de complications. Ce retour à la normale permettra la mise en évidence d'une récurrence ou d'une extension de l'infarctus du myocarde. [65-68]

Cependant, la myoglobine n'est pas spécifique du myocarde ; des augmentations sont observées dans les cas suivants : embolies pulmonaires, effort physique intense, souffrance des muscles squelettiques (traumatismes, rhabdomyolyses, Myopathies), insuffisance rénale sévère, intoxication grave, maladies infectieuses aiguës, choc sévère. <sup>[69]</sup>

### 7.3.2 CK-MB

La CK-MB est l'une des trois iso-formes tissulaires (avec la CK-BB et la CKMM) de la créatine-kinase (CK). La CK-MB est constituée de deux sous-unités (PM = 40 000 chacune) : la sous-unité M, exprimée dans le muscle et la sous-unité B, exprimée dans le cerveau (anglais : Brain).<sup>[70]</sup> L'iso-enzyme CK-MB est localisée beaucoup plus dans le myocarde où elle représente 20% de l'activité de la CK totale <sup>[71-72]</sup> Des taux supérieurs à 5% peuvent se trouver dans la prostate, la rate ou les muscles squelettiques, où les quantités de CK-MB peuvent varier en fonction de la nature du muscle. <sup>[73-74]</sup>

#### Cinétique

Après un infarctus aigu du myocarde, la CK-MB apparaît dans la circulation, reflétant ainsi le dommage subi par le myocarde. Sa concentration devient détectable par les techniques massiques (méthode immuno-métrique pondérale) dans les 3 à 12 heures suivant un infarctus du myocarde, avec un pic vers la 24<sup>e</sup> heure et un retour à la normale dans les 72 heures. L'intérêt du dosage de la CK-MB massique réside dans son augmentation plus précoce et sa plus grande sensibilité par rapport à la mesure de l'activité de la CK-MB par immunoinhibition. <sup>[75]</sup>

### 7.3.3 Troponine : Marqueurs de référence

Le complexe des Troponines est un ensemble de protéines non enzymatiques appartenant à l'appareil contractile et qui régule l'activité du muscle en fonction du calcium intracellulaire. Il est formé de 3 sous-unités, la troponine T (TnT : 37 kDa), la troponine I (TnI : 22.5 kDa) et la troponine C (TnC : 18 kDa). <sup>[76]</sup>

Les troponines (Tnc) sont des composants moléculaires des fibres musculaires, mesurables dans le sang circulant en cas de mort cellulaire. Elles sont très spécifiques pour indiquer une nécrose myocardique, mais ne donne pas la preuve d'une cause coronarienne ischémique. Par conséquent, le diagnostic différentiel d'une hausse du taux des troponines est relativement vaste et doit toujours être pris en compte. En raison d'une hausse retardée des molécules circulant dans le sang périphérique, un déficit de sensibilité durant les premières heures de nécrose myocardique limite l'utilisation des tests traditionnels de la

troponine. Des tests de la troponine haute sensibilité (Tnhs) récemment développés se distinguent des tests de la troponine précédents : [77]

ils permettent d'obtenir une indication quantitative de Tnc même chez les patients sains ; par conséquent la valeur normale se définit par le 99<sup>ème</sup> centile d'une population de référence saine. La hausse et la baisse temporelles du taux des troponines permettent de distinguer la nécrose myocardique aigue de la nécrose chronique, Divers études multicentriques ont montré que la mesure de la Tnhs améliorerait d'une part le diagnostic précoce de l'infarctus myocardique [78] et permet d'autre part de l'exclure plus rapidement. [79]

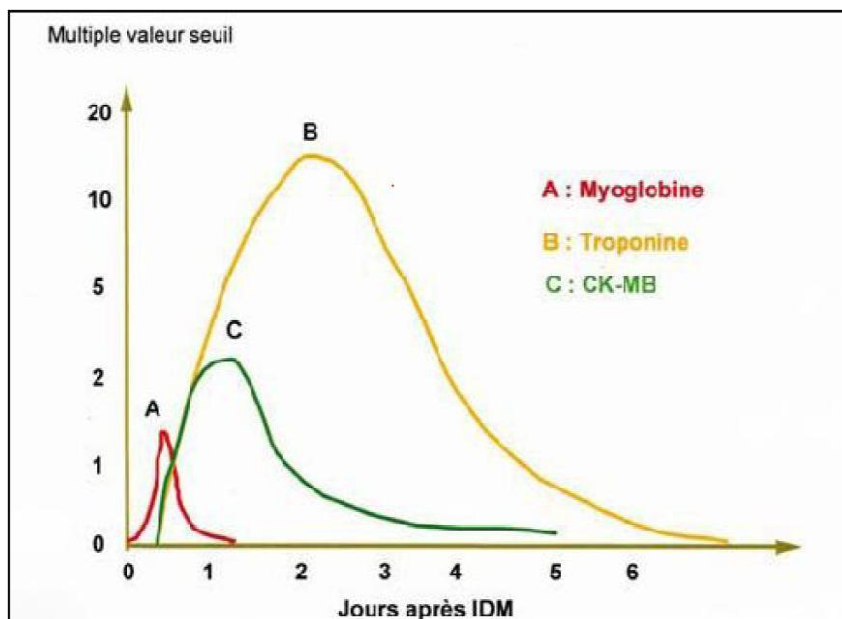


Figure 8 : Cinétique des marqueurs cardiaques [80]

## 8 Traitement des maladies coronariennes

Les médicaments administrés aux personnes atteintes d'une maladie des artères coronaires sont nombreux : [81]

### A- Les nitrates

Comme la nitroglycérine, qui soulage la douleur en réduisant la tension artérielle, donc provoque une diminution de la charge de travail du cœur et dilate éventuellement les artères. On l'administre généralement d'abord sous la langue, puis par voie intraveineuse.

### B- La morphine

La plupart des personnes qui ont été victimes d'un infarctus du myocarde présentent un inconfort important et sont très angoissées. La morphine a un effet calmant et réduit la charge de travail du cœur. Elle est administrée lorsque la nitroglycérine ne peut pas être

utilisée ou est inefficace ; cependant, les données récentes suggèrent qu'elle peut interagir avec les médicaments antiplaquettaires et réduire leur efficacité, et qu'elle peut accroître le risque de décès.

### **C- Les bêtabloquants**

Comme une réduction de la charge de travail cardiaque permet également de limiter la lésion des tissus, un bêtabloquant est généralement administré pour ralentir le rythme cardiaque. Le ralentissement du rythme permet au cœur de travailler moins et réduit la zone de tissu lésé.

### **D- Inhibiteurs des canaux calciques**

Les inhibiteurs calciques inhibent la constriction (sténose) des vaisseaux et permettent d'enrayer le spasme coronaire. Tous les inhibiteurs calciques réduisent la pression artérielle. Certains d'entre eux, comme le VERAPAMIL et le DILTIAZEM, peuvent aussi réduire la fréquence cardiaque. Cet effet peut être utile pour de nombreuses personnes, notamment celles pour lesquelles les bêtabloquants sont contre-indiqués ou les dérivés nitrés ne soulagent pas suffisamment.

### **F-Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et inhibiteurs du récepteur de l'angiotensine II**

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) et les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (ARA) peuvent réduire l'agrandissement du cœur et augmenter les chances de survie pour de nombreuses personnes. Par conséquent, ils sont généralement administrés dans les jours qui suivent un infarctus du myocarde et prescrits indéfiniment.

### **G- Les statines**

Les statines sont administrées depuis longtemps pour prévenir la maladie des artères coronaires, mais les médecins ont découvert récemment qu'elles ont aussi des bienfaits à court terme pour les patients atteints d'un syndrome coronaire aigu. Les médecins administrent la statine aux patients qui n'en prennent pas déjà.

### **H-Médicaments antiplaquettaires**

Les personnes qui pensent être victimes d'un infarctus du myocarde doivent mâcher un comprimé d'aspirine immédiatement après avoir appelé une ambulance. Si l'aspirine n'est pas prise à domicile ou administrée par les premiers secours, elle l'est dès l'arrivée à l'hôpital. Ce traitement améliore les chances de survie en réduisant la taille du caillot (le cas échéant) dans l'artère coronaire. On peut également administrer d'autres types de

médicaments antiplaquettaires tels que le clopidogrel, la ticlopidine ou le ticagrelor par voie orale, ou les inhibiteurs IIb/IIIa des glycoprotéines dans une veine (voie intraveineuse).

### **I-Médicaments thrombolytiques**

Les médicaments dissolvant les caillots (médicaments thrombolytiques) sont administrés par voie intraveineuse pour ouvrir les artères si des interventions coronariennes percutanées ne peuvent pas être réalisées dans un délai de 90 minutes suivant l'arrivée de la personne à l'hôpital.

### **K-Anticoagulants**

La plupart des patients reçoivent également des anticoagulants, comme l'héparine, pour éviter la formation d'autres caillots sanguins.

l'oxygène est souvent administré par voie nasale ou par masque facial. Un apport supplémentaire d'oxygène au cœur permet de réduire au minimum la lésion du tissu cardiaque.

# **Chapitre 02 : la colchicine**

# 1 Origine de la colchicine

## 1.1 La plante Colchicum

Colchicum autumnale est une petite plante pérenne (vivace), herbacée de la famille des liliacées. Elle est caractérisée par un cycle évolutif inversé : les fleurs, de couleur rose-violacé, apparaissent en automne et les feuilles et le fruit apparaissent au printemps suivant, elle est connue sous de nombreux noms (Wild Saffron, Meadow Saffron, Crocus d'automne, Naked Lady, Naked Boy). En Europe centrale, elle est appelée Herbstzeitlose. Elle pousse dans la plupart des régions tempérées d'Europe, d'Asie et d'Amérique, poussant parfois à l'état sauvage dans les prairies humides. <sup>[82]</sup>



**Figure 9** : Colchicum autumnale dans les montagnes Kőszeg, Hongrie. <sup>[83]</sup>

## 1.2 Les drogues

### 1.2.1 Les graines

Très petites 2-3mm de diamètre forme subglobuleuse, très dures, avec tégument brun rougeâtre, finement ponctué, un coté avec un épaissement charnu=strophiole. La drogue est produite essentiellement par cueillette (Europe centrale), la récolte à maturité des fruits.

### 1.2.2 Le bulbe

Ovoïde, 3-4cm long sur 2-5 cm larges aspects d'une petite châtaigne avec une face plane, se présente en tranches minces réniformes (découpé transversalement). On récolte le bulbe en début de l'été.





**Figure 10** : Colchicum autumnale L. par M.J. Vesque. <sup>[84]</sup>

## 2 Historique

La colchicine est un alcaloïde végétal qui a été isolé pour la première fois en 1820 par les chimistes français Pierre Joseph Pelletier et Joseph Bienaimé Caventou à partir des feuilles de Colchicum autumnale. Depuis lors, la colchicine a été utilisée - et continue d'être utilisée - pour le traitement de la goutte, de la fièvre méditerranéenne familiale, la péricardite, le syndrome de Behçet et d'autres maladies inflammatoires et fibrotiques. <sup>[85]</sup> Jusqu'au Ve siècle et grâce à Jacques Psychriste (célèbre médecin de la goutte, empereur Léon le Grand), ces Hermodactys étaient utilisées dans l'Empire byzantin pour le traitement des "pieds brûlants" ou crises aiguës de goutte, en Europe sous le nom d'Hermodactys ou Hermodattes. <sup>[84]</sup>

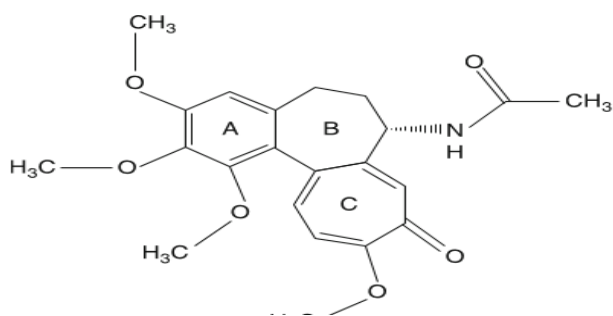
L'héritier de la culture byzantine, était Ibn el-Beïthar (médecin et botaniste arabe), au XIIIe siècle. Cependant, il serait le premier à déclarer l'efficacité de la colchicine dans la goutte et à lui donner le nom que nous lui connaissons. En 1764, la première étude portant sur le traitement par le colchique, non pas de la goutte mais de l'hydropisie, paraît dans le Gentleman's Magazine (1764, XXXIV, 426-9). Elle est réalisée par le toxicologue viennois Anton Von Stoerck. <sup>[82]</sup>

En 1884, les médecins et pharmaciens français Laborde et Houdé ont développé avec succès un procédé d'obtention de colchicine à l'état cristallisé, ce que personne n'avait réussi avant eux, ceci en quantité suffisante pour une production industrielle. Alfred Houdé prépare alors

des granules de colchicine titrés à 1mg de produit cristallisé, dont l'activité reste constante comparée aux préparations galénique de Colchique antérieurement employées et pour lesquelles l'efficacité était trop irrégulière. Les Laboratoires Houdé voient le jour. Ils commercialisaient en 1898 cinquante-deux spécialités différentes dont la Colchicine Houdé. La formule structurelle originale de la colchicine était élucidé par Windaus en(1924) puis en(1945) par Dewar, où la colchicine contient un système cyclique de tropolone est maintenant acceptée et a reçu une justification expérimentale (Arnstein et autres, 1948, 1949 ; Cech et gantavy, 1949 ; Doering et Knox, 1951).L'action biologique de la colchicine est restée inconnue jusqu'en 1968, lorsque Taylor et al a reconnu la tubuline comme sa cible biologique. [82]

### 3 Structure et propriété physico-chimique

#### 3.1 Structure et propriété chimique



**Figure 11** : La structure chimique de la colchicine. [86]

Formule brute : C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>6</sub>.

Masse moléculaire:399.43g.

Dénomination chimique : N-(5, 6, 7, 9, tétra hydro-1, 2,3,10, tétraméthoxy-9 oxobenz[o] heptain-7-yl) acétamide.

La colchicine est un alcaloïde tricyclique liposoluble, dont un cycle tropolonique (voir Fig. 11 cycle C), avec un atome d'azote extracyclique engagé dans une fonction acétamide. Sa structure chimique a été décrite par Dewar en 1945. Elle ne possède qu'un seul centre stéréogénique, le C7. La désignation de ce carbone est S, selon les règles communes Cahn-Ingold-Prelog. Cependant, la colchicine est également asymétrique en raison de la chiralité axiale

### 3.2 Propriétés physiques

Poids moléculaire : 399,43.

Point de fusion : 151-152°C.

La colchicine pure se présente sous la forme d'une fine poudre amorphe ou cristalline jaune pâle. Elle est inodore et présente une saveur amère, possède des solubilités particulières de part sa structure amidique. En effet, elle est soluble dans l'éthanol, l'eau froide et le chloroforme, moins dans l'eau chaude et presque insoluble dans l'éther, ce qui constitue un moyen de purification. Sensible à la lumière, elle fonce sous rayonnement ultraviolet, dû à une photo isomérisation, et se transforme en  $\beta$ - et  $\gamma$ -lumicolchicines, dépourvues de propriétés pharmacologiques. La colchicine doit donc être conservée dans un flacon teinté et bien bouché. C'est le cycle tropolonique C (voir Fig.11) qui confère son activité à la colchicine.

[87]

## 4 Propriété pharmacologique

### 4.1 Propriété pharmacocinétique

Pendant longtemps, la pharmacocinétique de la colchicine et son devenir métabolique sont restés incertains. Cependant, la détermination de sa concentration plasmatique par des techniques radio-immunologiques a permis de déterminer ses paramètres pharmacocinétiques depuis plusieurs années. La pharmacocinétique de la colchicine dépend principalement de deux protéines, la tubuline, récepteur intracellulaire spécifique de la colchicine qui conditionne sa demi-vie d'élimination sanguine, et la P-glycoprotéine, pompe de détoxification cellulaire, qui régule sa distribution tissulaire ainsi que son élimination biliaire et rénale. [88]

#### 4.1.1 Absorption et biodisponibilité

La colchicine cristallisée est généralement administrée par voie orale sous forme de comprimés à des doses allant de 0.5 à 3mg/jour. L'administration par voie intraveineuse est également possible mais comporte des risques de sclérose veineuse, de nécrose et de surdosage.

Lorsqu'elle est administrée par voie orale, la colchicine hautement lipophile est rapidement absorbée par le tractus gastro-intestinal dans le jéjunum et l'iléon. La proportion de dose absorbée varie d'un patient à l'autre. Plusieurs études pharmacocinétiques, dont celle de Wallace et al. en 1991 ont montré que les concentrations plasmatiques maximales après une

dose orale unique de 1 mg se produisaient 30 à 90 minutes après l'ingestion. C'est principalement la vitesse de dissolution du comprimé, de l'ordre de quelques minutes, qui limite l'absorption de la colchicine. Un mécanisme d'efflux du transport de la colchicine des entérocytes vers la lumière intestinale via la glycoprotéine P (P-gp) et le métabolisme partiel de la colchicine par le CYP3A4 intestinal sont décrits, ce qui peut expliquer cette variabilité interindividuelle de l'absorption.

Dans une étude de 1993, Rochdi et al. Montre une grande variabilité de la biodisponibilité, allant de 24 à 88 % (moyenne de 45 %) chez les volontaires sains et les personnes âgées. En effet, bien que la colchicine présente un caractère lipophile, elle rencontre vraisemblablement une première barrière au niveau du passage de l'épithélium intestinal comme le révèle cette variabilité de la mesure de la biodisponibilité. Cette dernière peut expliquer les différences au niveau de la réponse thérapeutique. [88]

Enfin, la colchicine peut induire des troubles digestifs (des nausées, des vomissements et des diarrhées), également susceptibles de modifier l'absorption du médicament.

#### **4.1.2 Distribution**

Après administration orale, la colchicine est largement distribuée dans tous les tissus. En effet, à dose thérapeutique, le volume de distribution est compris entre 7 et 10 L/kg. Il peut atteindre jusqu'à 21 L/kg en cas de surdosage. Ce volume de distribution est une des explications de l'inefficacité des hémodialyses lors des intoxications. La demi-vie de distribution de la colchicine est comprise quant à elle entre 1 et 2,7 heures. Environ 50% de la colchicine circulante se lie de façon non saturable aux protéines plasmatiques. La fixation protéique se fait principalement à l'albumine humaine (40%). Des quantités négligeables se lient à l'acide  $\alpha$ 1-glycoprotéine, aux  $\gamma$ -globulines et aux lipoprotéines. En accord avec ces données in vitro, une étude menée chez des patients atteints de FMF, la fraction libre était comprise entre 35 et 56 % de la colchicine totale. [89]

Lors d'une intoxication aiguë, Les érythrocytes sont capables de stocker la colchicine, la concentration intra érythrocytaire peut être cinq à dix fois supérieure à celle du plasma. Les leucocytes quant à eux présentent une faible capacité de capture de la colchicine (<3%). On remarque une accumulation lente dans les polynucléaires ainsi que dans les cellules mononuclées (1, 65). Ainsi, l'activité biologique de la colchicine sur les leucocytes et leurs fonctions (comme le chimiotactisme, l'adhésion,...) n'est maximale qu'après un délai de latence 24 à 48 heures. [89]

Une étude réalisée en 1993 par Amoura et al a montré que la colchicine peut Traverser la barrière placentaire, en particulier lors d'un traitement chronique. En effet, La colchicine était présente dans le sang du cordon ombilical des nourrissons de mères traitées. On retrouve également un passage de la colchicine dans le lait.

La colchicine est encore capable de franchir une autre barrière physiologique, la barrière hémato encéphalique, ce qui provoque l'accumulation du produit dans le cerveau, très riche en tubuline.

La distribution de la colchicine est donc peut se produire dans tous les tissus de l'organisme. Nous venons de voir qu'elle peut se faire au niveau d'organes protégés par des "barrières" mais de façon limitée grâce à la présence de P-glycoprotéine exprimée notamment au niveau des syncytiotrophoblastes (permettant de restreindre l'exposition fœtale) ainsi qu'au niveau des cellules endothéliales de la barrière hémato encéphalique.

Le risque thérapeutique majeur au niveau de la distribution réside principalement sur le risque potentiel de saturation de la P-gp. Ce risque peut être retrouvé notamment lors de coprescriptions. [88]

#### **4.1.3 Métabolisme et élimination**

La colchicine est métabolisée au niveau du parenchyme hépatique par la voie des cytochromes P-450 et plus précisément par l'isomère CYP-3A4. Cette dernière se situe principalement au niveau intestinal et hépatique et est essentielle pour la biotransformation de la colchicine. Celle-ci subit une déméthylation oxydative qui conduit à la formation de dérivés (2-, 3- et 10-déméthylcolchicine (DMC) Ces métabolites ont retrouvés après incubation de la colchicine avec des microsomes hépatiques issus de rats (2- et 10-DMC) et de hamsters (2-et 3-DMC). Le métabolisme oxydatif par la voie des cytochromes P-450 a été confirmé par Leighton et al. Lors de l'administration de cimetidine, connue pour son activité inhibitrice de la sous-famille 3A4 du cytochrome P-450, la clairance hépatique de la colchicine diminue de 32% et sa demi-vie d'élimination plasmatique augmente. [85]

Aucune étude portant sur le métabolisme de la colchicine n'a été réalisée chez l'homme. Les seules informations proviennent d'études in vitro ou in vivo réalisées chez l'animal. Ainsi, en utilisant la technique du foie perfusé isolé de rat, nous avons montré que l'extraction hépatique de la colchicine est inférieure à 30% donc que les principaux paramètres qui déterminent la clairance métabolique sont la fraction libre dans le plasma et la clairance

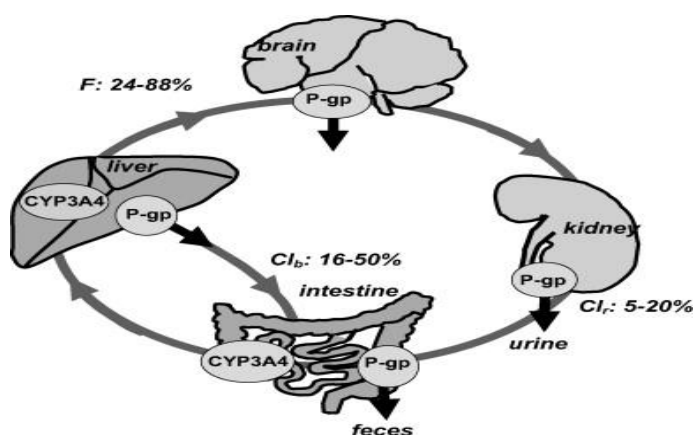
intrinsèque, c'est-à-dire l'activité métabolique des enzymes du foie. En revanche, le débit sanguin hépatique n'interviendrait pas dans la clairance hépatique de la colchicine.

Le métabolisme oxydatif cité précédemment est suivi par une forte excrétion biliaire, qui semble être la principale voie d'élimination de la colchicine. En effet, chez l'animal, 16 à 50% de la colchicine sont éliminés par la bile et 34 à 72% sont excrètes sous forme non métabolisée. Cette forte excrétion biliaire est à l'origine d'un cycle entéro-hépatique, on retrouve une grande quantité de colchicine et de ses métabolites dans la bile et les sécrétions intestinales. <sup>[89]</sup>

Une étude menée par Speeg et al en 1992 a montré l'importance de la clairance biliaire de la colchicine chez des patients atteints d'une obstruction biliaire et développant une intoxication. En effet, chez ces individus, la clairance biliaire se trouve nettement altérée. Cette étude met également en évidence l'importance de l'implication de P-gp dans l'excrétion biliaire de la colchicine. L'administration de cyclosporine (inhibiteur de la P-gp) diminuait la clairance biliaire de 0,122 à 0,024 ml/mm/kg, et augmentait par conséquent ses concentrations plasmatiques. Ces résultats pourraient expliquer les accidents thérapeutiques survenus lors de l'association colchicine-cyclosporine. <sup>[90]</sup>

Les reins ont également un rôle dans la clairance de la colchicine. L'élimination rénale représente 5 à 20% de la clairance corporelle totale (suivant l'espèce animale), la clairance rénale chez des sujets sains est de l'ordre de 4 L/h et ne représente que 10% de la clairance totale, Ces résultats suggèrent la prédominance de la clairance hépatique dans l'élimination de la colchicine. L'élimination urinaire de la colchicine est assurée par un mécanisme transépithélial (filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire) ou la vitesse de sécrétion est indépendante du débit urinaire. L'étude citée précédemment fait également référence à l'action de la cyclosporine, par inhibition de la P-gp située au niveau du tubule proximal, sur la clairance rénale de la colchicine qui est diminuée de 50%.

Pour finir, on retrouve également une élimination de la colchicine ou de ses métabolites par voie digestive, dans les fèces (excrétion directe par les cellules intestinales due à la P-gp). <sup>[89]</sup>



**Figure 12 :** Rôle des deux principales protéines du métabolisme (CYP-3A4) et du transport (P-gp) dans la pharmacocinétique de la colchicine après administration par voie orale. Cl<sub>b</sub> : clairance biliaire; Cl<sub>r</sub> : clairance rénale; F : fraction libre. [91]

Une fraction de la colchicine n'est pas absorbée au niveau intestinal en raison de son efflux par la P-gp située sur la membrane luminale des entérocytes. La fraction absorbée peut être ensuite métabolisée par les CYP-3A4 au niveau intestinal et hépatique. La distribution tissulaire de la fraction biodisponible (F: 24-88%) peut être limitée par la présence de P-gp (au niveau de la barrière hématoencéphalique par exemple). Enfin l'excrétion de la colchicine au niveau urinaire est facilitée par la présence de P-gp au niveau des tubules proximaux du rein. [85]

Après ingestion d'une dose orale, la demi-vie d'élimination de la colchicine est d'environ de 14 à 30 heures chez le volontaire sain. Des mêmes valeurs ont été aussi trouvées chez les sujets âgés et intoxiqués. Les valeurs de demi-vie sont ainsi similaires à celles caractérisant la cinétique de dissociation du complexe tubuline-colchicine dont la liaison est caractérisée par une constante de dissociation élevée avec une demi-vie de dissociation du complexe longue allant de 20 à 30 heures ce qui pourrait expliquer l'élimination lente de la colchicine. [89]

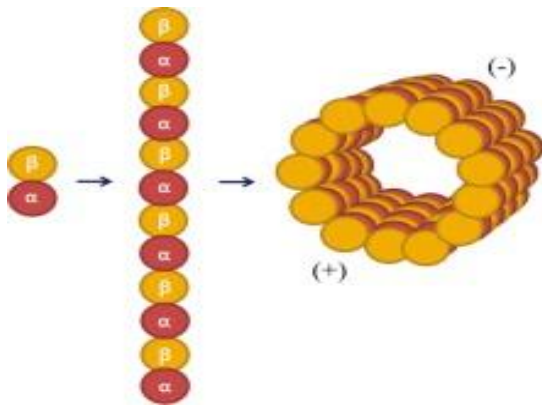
En résumé, la colchicine une fois absorbée est capable de rester présente dans certains tissus durant des périodes prolongées. La disparition des effets biologiques n'est observée qu'à partir de 24 à 48h après l'arrêt du traitement.

## 4.2 Propriété pharmacodynamique

### Mécanisme d'action de la colchicine

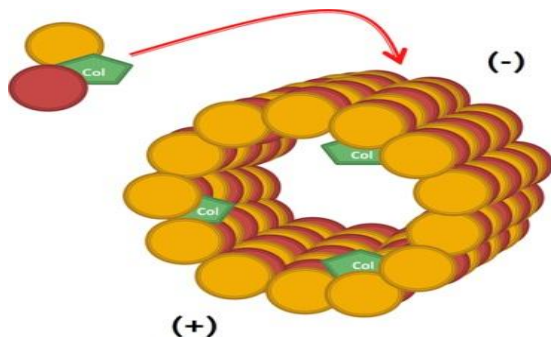
#### 4.2.1 Perturbation de la tubuline et effet antimitotique de la colchicine

Le mécanisme d'action thérapeutique le plus étudié de la colchicine est sa capacité à se lier aux tubulines, bloquant ainsi l'assemblage et la polymérisation des microtubules, composants clés du cytosquelette, sont constitués d' $\alpha\beta$ -tubuline hétéro d



**Figure 13 :** Structure des microtubules. <sup>[92]</sup>

La tubuline est composée de 2 sous-unités protéiques, alpha et bêta, qui forment des hétéro dimères. Ceux-ci sont polymérisés tête-bêche pour former des protofilaments. Treize protofilaments sont liés latéralement, formant le cylindre tridimensionnel du microtubule avec la  $\beta$ -tubuline exposée à l'extrémité plus (+) du microtubule (cercles jaunes) et l' $\alpha$ -tubuline exposée à l'extrémité moins (-) du microtubule (cercles rouges).

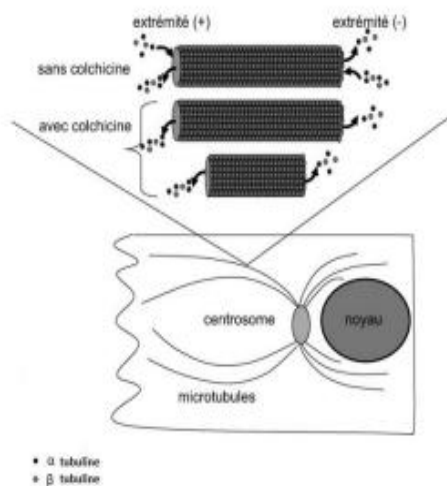


**Figure 14 :** Mécanisme d'action de la colchicine. <sup>[93]</sup>



La colchicine (Col) se lie à la tubuline non polymérisée à l'interface  $\alpha/\beta$ -tubuline et est ensuite incorporée dans les microtubules. La liaison de la colchicine à l'extrémité (+) des microtubules diminue la dynamique des microtubules. À des concentrations plus élevées, les contacts latéraux entre les protofilaments sont perturbés, entraînant une dépolymérisation des microtubules.

Les microtubules sont impliqués dans divers processus cellulaires, notamment le maintien de la forme des cellules, le trafic intracellulaire, la sécrétion de cytokines et de chimio kinés, la migration cellulaire, la régulation des canaux ioniques et la division cellulaire. La colchicine est un médicament antimitotique classique qui bloque les cellules mitotiques en métaphase. Elle se lie à la tubuline soluble pour former des complexes tubuline-colchicine de manière peu réversible, qui se fixent ensuite aux extrémités des microorganismes. se lie ensuite aux extrémités des microtubules pour empêcher l'élongation des microtubules polymère. À de faibles concentrations, la colchicine arrête la croissance des microtubules et, à des concentrations plus élevées, elle favorise la dépolymérisation des microtubules. Elle provoque une grave toxicité pour les tissus normaux à forte dose, ce qui limite son utilisation dans les thérapies anticancéreuses. <sup>[94]</sup>



**Figure 15:** Effet de la liaison colchicine-tubuline sur le fonctionnement microtubulaire. <sup>[95]</sup>

Bien qu'aucun n'ait encore atteint le stade de l'application clinique dans la thérapie anticancéreuse, de nombreux composés capables d'interagir avec le site de liaison de la colchicine ont été décrits au cours des dernières années décennie. <sup>[96]</sup> D'autres effets de la colchicine sur les tumeurs malignes comprennent l'inhibition de la migration des cellules

cancéreuses et de leur potentiel métastatique, [97] le décollement des cellules via la voie Rho/ Rho effector kinase (ROCK)/ myosin light chain kinase (MLCK), [98] l'inhibition de l'angiogenèse, la limitation de l'adénosine triphosphate (ATP) dans les mitochondries et la libération de protéases dépendantes de la cystéine et dirigées par aspartate-dépendantes et de cytochrome-c, conduisant à la mort cellulaire apoptotique. [94] La colchicine a également des effets anti inflammatoires, principalement liés à la perturbation des microtubules et des fonctions cellulaires en aval des leucocytes.

#### **4.2.2 Action sur le système immunitaire**

Les principaux mécanismes sont l'inhibition de la chimiotaxie, de l'adhésion et de la mobilisation des neutrophiles, et l'inhibition de la production de superoxyde, en plus de l'inhibition de la protéine 3 contenant NACHT-LRRPYD (NALP3) et de la transformation et de la libération de l'interleukine (IL) 1 $\beta$ .

##### **4.2.2.1 Effet sur les neutrophiles**

###### **4.2.2.1.1 Inhibition de la chimiotaxie des neutrophiles**

La colchicine se concentre intensivement dans les leucocytes. In vitro, la colchicine à des concentrations aussi faibles que 0,1nM inhibe la chimiotaxie des neutrophiles et la libération d'un facteur chimiotactique dérivé du cristal glycopeptidique (CCF) à partir des lysosomes des neutrophiles après la phagocytose de cristaux d'urate monosodique (MSU) [99] (le facteur chimiotactique S100A8/9 (que l'on pense être la même molécule que le CCF libéré par les neutrophiles amplifie considérablement le recrutement des neutrophiles). [100]

Récemment, il a été démontré que la colchicine atténue l'inflammation par la régulation du facteur inhibiteur myéloïde de récepteur de type lectine C (MICL), qui est exprimé par les macrophages, les monocytes, les neutrophiles et les cellules dendritiques myéloïdes et plasmacytoïdes.

###### **4.2.2.1.2 Adhésion, mobilisation et recrutement des neutrophiles**

Par la dépolymérisation des microtubules, la colchicine interfère avec l'adhésion et le recrutement des neutrophiles dans les tissus enflammés. [101-102]

À des nano concentrations (50 % de concentration de l'inhibitrice, IC<sub>50</sub> de 3 nM) ou aux doses typiques utilisées en prophylaxie, la colchicine modifie la distribution de la sélectine E sur les surfaces des cellules endothéliales et élimine l'adhésivité des neutrophiles pour les neutrophiles. À des micro concentrations plus élevées (IC<sub>50</sub> =300 nM), la colchicine induit le détachement des molécules d'adhésion des neutrophiles (L-sélectine) et empêche la poursuite du recrutement des neutrophiles(144). Il a été démontré que la colchicine inhibe l'adhérence et

la mobilité des neutrophiles dans l'activation des neutrophiles induite par les cristaux, par la phosphorylation de la tyrosine. [103]

#### **4.2.2.1.3 Inhibition de la production de superoxyde par les neutrophiles**

La colchicine empêche sélectivement la production de superoxyde induite par le MSU par les neutrophiles in vitro. Cet effet est médié par l'inhibition des microtubules. [103]

Récemment, ils ont démontré que la colchicine inhibe la production de superoxyde induite par le MSU par des macrophages péritonéaux murins in vivo à des doses 100 fois inférieures à celles requises pour inhiber les neutrophiles que celle nécessaire pour inhiber l'infiltration des neutrophiles. [104] Cela suggère que la production d'anions superoxyde est plus sensible à la suppression par la colchicine que la formation de microtubules impliquée dans la migration cellulaire. Il a été démontré que la colchicine réduit le stress oxydatif en diminuant l'influx de calcium (Ca<sup>2+</sup>) dans les neutrophiles. [105]

#### **4.2.2.2 Inhibition de l'inflammasome NALP3 et des réponses immunitaires innées**

Il a été démontré que le MSU et les cristaux de pyrophosphate de calcium dihydratés (CPPD) activent spécifiquement l'inflammasome NALP3, également connu sous le nom de cryopyrin inflammasome.

À des concentrations élevées (5µM), la colchicine élimine les inflammasomes NALP3 induits par la MSU, responsable de l'activation de la caspase-1 et de la transformation et de la libération subséquentes de IL1β et IL18. <sup>110</sup> Le mécanisme par lequel la colchicine inhibe cette activation des inflammasomes NALP3 est encore inconnu. Il pourrait éventuellement être lié à la perturbation du transport dépendant des microtubules des mitochondries vers le réticulum endoplasmique. [106-107-108]

La suppression de l'activité de l'inflammasome NALP3 induite par l'UMS se produit à des doses beaucoup plus élevées que celles utilisées en thérapeutique. Cependant, la concentration de colchicine dans les neutrophiles peut être plus de 16 fois supérieure à la concentration maximale dans le plasma. [109] Il peut être possible d'administrer une faible dose prophylactique de colchicine pour atteindre une concentration intracellulaire suffisamment élevée dans les macrophages pour inhiber l'activation de l'inflammasome NALP3. La colchicine peut augmenter le seuil d'initiation de l'activation complète de l'inflammasome NALP3 en partie en diminuant (sans l'éliminer) l'inflammation subclinique. [110]

Un traitement prophylactique avec la colchicine régule également la réponse inflammatoire innée en bloquant les voies de signalisation intracellulaires en ciblant le facteur nucléaire kB (NF-kB) ou la caspase-1.

#### **4.2.2.3 Les effets sur les macrophages**

ont fait l'objet d'une attention particulière, Il a été démontré que la colchicine modulait la sécrétion du facteur de nécrose tumorale (TNF) $\alpha$  par les macrophages du foie dans un modèle de rat. <sup>[111]</sup> Dans une lignée cellulaire de macrophages du cerveau de la souris, la colchicine a inhibé la libération d'IL1 $\beta$  induite par l'ATP en empêchant la réorganisation des microtubules et en inhibant l'activation de la famille de gènes homologues Ras, membre A (Rho) de macrophages de cerveau de souris, la colchicine a inhibé la libération d'IL1 $\beta$  induite par l'ATP en empêchant la réorganisation des microtubules et en inhibant l'activation de la famille de gènes homologues Ras, membre A(RhoA) / Rho-associated, coiled-coil containing protein kinase (ROCK). <sup>[112]</sup>

Marques-da-Silva et al ont récemment démontré que colchicine est un inhibiteur puissant de la formation de pores induite par l'activation des deux récepteurs purinergiques P2X7 et P2X2 à la fois in vitro et in vivo. <sup>[113]</sup> En présence de colchicine, les macrophages péritonéaux de souris ont montré une moindre perméabilité au bromure d'éthidium induite par l'ATP, et moins de formation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), d'oxyde nitrique (NO) et de libération d'IL1 $\beta$ .

Après un traitement à la colchicine, les souris inoculées avec du lipopolysaccharide et l'ATP ont également présenté une diminution de la production de ROS, d'IL1 $\beta$ , d'interféron et de NO. La formation de pores P2X7 est une étape nécessaire de la réponse immunitaire innée pour déclencher l'activation de l'inflammasome NALP3 induite par l'ATP. <sup>[114]</sup>

Cet événement se situe en amont de la dépolymérisation des microtubules et peut représenter une nouvelle cible thérapeutique pour le traitement de l'inflammation chronique. <sup>[115]</sup>

#### **4.2.2.4 Stimulation de la présentation des antigènes**

A des concentrations relativement faibles (3 $\mu$ g/ml), la colchicine de souris favorise la maturation des cellules dendritiques, la génération de cytokines et la présentation d'antigènes à des lymphocytes CD4<sup>+</sup> naïfs allogènes. <sup>[116]</sup>

Mettant en évidence l'importance des microtubules dans les cellules traitement des antigènes, cet effet stimulant de la colchicine sur les cellules dendritiques (en tant que cellules

présentatrices d'antigènes) a encore été démontré plus avant sur des cellules dendritiques humaines. [116-117-118]

### 4.2.3 Effets anti-fibrotiques et de protection cardiovasculaire

La colchicine a inhibé la fibrose tubulo-interstitielle en stimulant l'expression de Bcl-2 et la suppression de la caspase-3 et a ainsi supprimé l'apoptose des cellules rénales. [94]

Dans un modèle de rat avec une maladie rénale chronique hypertendue, la colchicine inhibe la fibrose rénale via l'inhibition de la signalisation de RhoA et l'infiltration de cellules inflammatoires. [119]

Dans un modèle de rat, la colchicine a inhibé la fibrose hépatique en inhibant l'activation des cellules stellaires hépatiques et en induisant l'apoptose des cellules stellaires. [120]

Dans un modèle de sclérose péritonéale encapsulée, la colchicine a inhibé l'activité du facteur de croissance anti-transformant (TGF)- $\beta$ 1. [121]

Dans une étude in vitro utilisant des fibroblastes pulmonaires humains, la colchicine a inhibé la différenciation des myofibroblastes par l'intermédiaire des mécanismes Rho/serum réponse factor (SRF) dépendante, mais indépendante de Smad. [122]

Les applications cardiovasculaires de la colchicine ont évolué au cours de la dernière décennie. On a observé que les patients atteints de FMF traités à la colchicine présentaient des marqueurs plus faibles de la dysfonction endothéliale et des troubles cardiovasculaires, tels que la  $\beta$ -thromboglobuline et le volume moyen des plaquettes. [123-124]

La colchicine a inhibé l'hyperplasie intimale et le facteur de croissance endothéliale vasculaire des leucocytes et l'expression du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) dans un modèle d'angioplastie chez le chien. [125]

Dans un modèle d'hypertension artérielle pulmonaire chez le rat, la colchicine a supprimé la prolifération des cellules musculaires lisses, augmenté l'apoptose cellulaire et réduit l'expression des protéines d'inflammation (TNF- $\alpha$  et NF- $\kappa$ B). [126] Il a été démontré que la colchicine avait des effets protecteurs synergiques avec l'atorvastatine sur la fonction endothéliale, une réduction de la protéine C-réactive (CRP) et la phospholipase A2 associée aux lipoprotéines (Lp-PLA2), et une production accrue de NO chez les rats. [127] Les applications cliniques de la colchicine dans péricardite et l'athérosclérose ont fait l'objet de recherches intenses.

## 5 Utilisations thérapeutiques de la colchicine

L'action anti-inflammatoire de la colchicine est utilisée dans la crise de goutte, la chondrocalcinose articulaire et la prévention de certaines pathologies inflammatoires comme la maladie périodique ou Fièvre Méditerranéenne Familiale (FMF), la maladie de Behçet, la sclérodermie, ou encore certaines formes cliniques de sarcoïdose et de maladie sérique. Aujourd'hui, la colchicine est également indiquée dans le traitement de la cirrhose notamment la cirrhose biliaire primitive, du purpura thrombopénique immunologique, ainsi qu'un grand nombre de dermatoses riches en polynucléaires comme la pustulose palmoplantaire et le psoriasis.

### 5.1 La goutte

Elle s'agit d'une arthrite aiguë liée à la présence de microcristaux d'urate de sodium (OMS), dans les articulations ou les tissus, se formant lorsque l'uricémie dépasse le seuil de saturation (68mg/L). Ces microcristaux précipitent et entraînent une réaction inflammatoire aiguë non spécifique avec phagocytose par les polynucléaires et libération d'enzymes lysosomiales par les cellules phagocytaires.

Ahern et al réalisent en 1987 la première étude de la prise de colchicine par voie orale, contre placebo, dans le traitement de la crise de goutte sur 43 patients (22 sous colchicine et 21 sous placebo). Le schéma thérapeutique comportait 1mg de colchicine, puis 0,5mg toutes les deux heures jusqu'à l'apparition d'une réponse complète ou d'une toxicité. Le traitement s'est avéré plus efficace que le placebo puisque l'on a observé une amélioration chez les deux tiers des patients traités par colchicine après 48h contre un tiers pour les patients recevant le placebo. Cependant, tous les patients sous colchicine ont présenté des troubles digestifs (diarrhée et/ou vomissements). <sup>[128]</sup>

Ce schéma thérapeutique existe depuis longtemps, mais aujourd'hui, il y a une tendance à réduire les doses. En fait, l'étude de AGREE (Acute Gout Flare Receiving Colchicine Evaluation) en 2010 par Terkeltaub et al sur 575 participants a comparé le traitement par de faibles doses en colchicine, soit 3 doses de 0,6 mg en une heure (1,8 mg au total) contre la dose élevée de 0,6 mg huit fois en six heures (4,8 mg au total), et un placebo. Le traitement a été instauré dans les 12h suivant le début de la crise. Les résultats obtenus montrent une efficacité comparable des faibles et des fortes doses et supérieure au placebo. On note également une toxicité digestive importante pour les fortes doses alors qu'il n'y a pas de différence significative de toxicité entre les faibles doses et le placebo. <sup>[84]</sup>

Pendant longtemps, la posologie usuelle de la colchicine pour l'accès goutteux en France était de :

- 3 comprimés le 1er jour en trois prises, soit 3 mg de colchicine par jour.
- 2 comprimés les 2ème et 3ème jours en deux prises, soit 2 mg de colchicine par jour.
- 1 comprimé le 4ème jour et les jours suivants, soit 1mg de colchicine par jour.

Cependant, ce schéma 3-2-2-1 a vécu.

La colchicine est d'autant plus efficace quand elle est donnée précocement (dans les 12 premières heures si possibles et jusqu'à 36 heures après le début de la crise) et doit être utilisée à des doses faibles.

Les doses devront être adaptées chez le sujet âgé ( $\geq 60$  ans) et en cas d'insuffisance rénale :

- Pour une clairance de la créatinine entre 35 et 50mL/min, la dose maximale par 24 heures est de 0,6mg.
- Pour une clairance de la créatinine entre 10 et 35mL/min, la dose ne doit pas dépasser 0,6 mg tous les deux à trois jours.
- Pour une clairance de la créatinine inférieure à 10 mL/min, en cas de dialyse ou de dysfonctionnement hépatobiliaire sévère, le traitement par colchicine est contre indiqué.
- La dose est encore diminuée de moitié après 70 ans.

## **5.2 Preuves pour la colchicine dans la Pseudogout, FMF et maladie de Bechet**

Il n'existe qu'une base de preuves limitée pour l'utilisation de la colchicine dans la prophylaxie de la pseudogoutte, <sup>[129]</sup> bien que cette pratique recommandée et qu'elle soit certainement rationnelle étant donné que la pathogénie inflammatoire de l'urate et de l'acide urique, pilotée par l'IL-1 inflammatoire de l'urate et de la maladie du dépôt de cristaux de pyrophosphate de calcium induite par les cristaux aiguë induite par les cristaux. <sup>[130-131]</sup> La base de preuves pour l'utilisation de la colchicine dans la FMF est bien établie. Cependant, pour des raisons peu claires, la colchicine est moins efficace pour l'arthrite que pour la sérosité, la fièvre et l'inflammation que pour la sérosité la fièvre et la prévention d'amyloïdose dans la FMF . <sup>[132-133-134]</sup>

La colchicine continue d'avoir des rôles recommandés rôles dans la prise en charge de la maladie de Behçet, en particulier pour la manifestation cutanéomuqueuse (érythème noueux) et les symptômes articulaires sur la base d'essais contrôlés réalisés à ce jour . [135-136]

### **5.3 Évolution de l'application de la colchicine dans les affections non rhumatismales**

Y compris les troubles fibroprolifératifs La combinaison des effets antiprolifératifs, anti-inflammatoires, et de modulation de la fibrose des inhibiteurs de microtubules comme le paclitaxel (Taxol®) a fait l'objet d'une application clinique croissante pour des indications antinéoplasiques systémiques et pour la modulation locale du remodelage tissulaire par l'enrobage d'endoprothèses artérielles stents . [136-137] Malheureusement, les études précliniques de la colchicine par voie orale pour l'hyperplasie intinale après angioplastie par ballonnet dans les artères ilio-fémorales canines ont suggéré que la colchicine à forte dose, mais pas à faible dose, inhibait significativement la resténose. [138]

Les effets de la colchicine sur la prolifération des fibroblastes et la fibrose qui ont suscité des précliniques et cliniques, notamment le traitement par colchicine de la néphropathie due à la cyclosporine. Les résultats positifs précliniques du traitement à la colchicine pour inhiber la néphropathie à la cyclosporine chez les rats Sprague-Dawley [139-140] ont été associés à la démonstration que la colchicine supprime l'apoptose cellulaire rénale par la stimulation de l'expression de Bcl-2 et la suppression de l'activité de la caspase3 et que la colchicine diminue l'afflux de macrophages induit par l'expression de l'ostéoponine . [141] Les effets potentiels de la colchicine dans la prévention de la vitréorétinopathie proliférative, y compris après un décollement de la rétine, sont également étudiés aux Etats-Unis dans le cadre d'essais cliniques enregistrés.

### **5.4 La colchicine pour les troubles hépatiques**

La colchicine continue d'être étudiée pour les troubles fibrotiques hépatiques. La cirrhose biliaire primaire est une indication potentielle rationnelle, étant donné la concentration intense de colchicine dans la bile [142] et de l'évolution des connaissances sur la capacité de la colchicine à moduler la composition de la bile. [143]

L'efficacité de la colchicine n'a pas encore atteint le niveau de la norme de soins pour cette affection. Les progrès récents de la radiothérapie pour le carcinome hépatocellulaire (CHC) ont limité l'exposition des tissus l'exposition du tissu hépatique normal, ce qui permet de délivrer des doses plus élevées et d'améliorer la réponse au traitement. [144]



Comme les cellules sont plus radiosensibles dans la phase G2/M et que la colchicine arrête le cycle la colchicine arrête le cycle cellulaire à cette phase, la colchicine a été évaluée comme un radio sensibilisateur pour le CHC mais peut agir d'une manière qui n'est pas liée au cycle cellulaire. [144]

Des travaux récents ont évalué si la colchicine pouvait retarder le développement du CHC chez les patients diagnostiqués avec une cirrhose hépatique liée au virus de l'hépatite.

L'hépatite virale est associée à un risque énormément plus élevé de CHC, probablement secondaire à l'inflammation. Les effets de la colchicine sur progression de la cirrhose chez les patients atteints d'hépatite virale, bien que décevants à ce jour, font l'objet d'une étude plus approfondie. Cependant, la colchicine a supprimé le développement du CHC ; chez 9% des patients traités ont développé un CHC, alors que chez les patients non traités, 29% ont développé un CHC (P 0,0001), et le délai de développement du CHC était plus long chez les patients traités à la colchicine (222 15 mois contre 150 12 mois ; P 0.005). [145]

## 5.5 La colchicine dans le traitement des maladies cardiovasculaires

La protéine C-réactive (CRP) est un biomarqueurs d'inflammation et d'infection on sait maintenant qu'une élévation de la CRP est maintenant connue comme étant à la fois un prédicteur et un facteur pathogène dans les événements vasculaires tels que la maladie coronarienne. [146]

Une étude pilote récente a évalué si la colchicine à faible dose, en tant que traitement anti-inflammatoire, pouvait réduire les taux de hs-CRP chez les patients atteints de maladie coronarienne stable dont la CRP restait élevée malgré un traitement à l'aspirine et à l'atorvastatine à forte dose. La colchicine orale à faible dose (0,5 mg deux fois par jour) a été associée à une diminution de 60 % des taux de hs-CRP (intervalle de confiance intervalle de confiance, 54 à 67 % ; P 0,001). [147]

Le traitement par la colchicine fait l'objet d'études intensives pour le traitement de la péricardite aiguë et récurrente. [148] Les directives de pratique de la Société européenne de cardiologie préconisent que la colchicine semble être efficace lorsqu'elle est ajoutée à un régime d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou comme monothérapie pour traiter une attaque initiale ou pour prévenir une récurrence. [149]

Dans 2 études randomisées et ouvertes, Colchicine for acute PERicarditis (**COPE**) Trial et Colchicine for REcurrent aiguë (**CORE**), les investigateurs ont comparé la colchicine et l'aspirine à un traitement conventionnel à base d'aspirine ( la prednisone si l'aspirine était

contre-indiquée) ont montré que la colchicine adjuvante diminuait significativement le risque de récurrence comparé au groupe au groupe traité par l'aspirine seulement. [148-150]

## 6 Interactions médicamenteuses

L'association de deux traitements aux colchicines est particulièrement contre-indiquée en raison du risque d'épisodes toxiques voire potentiellement mortelles : les macrolides (telithromycine, azithromycine, clarithromycine, dirithromycine, érythromycine+++, josamycine, midécamycine, roxithromycine) et la pristinamycine.

L'effet potentialisateur de la colchicine sur la neuromyopathie peut survenir quelques semaines après le début du traitement par la cyclosporine, qui peut entrer en compétition avec la colchicine pour la liaison à l'enzyme CYP3A4. Les interactions dans ces cas dépendent de l'affinité de chaque médicament pour l'enzyme. Cette complication est souvent associée à une néphropathie à la cyclosporine et à une baisse du taux de filtration glomérulaire. [85]

Notamment, la cyclosporine s'est avérée retarder la diarrhée induite par la colchicine dans un système de modèle animal, probablement en raison de la modulation de l'ABCB1 intestinal. Par conséquent, on soupçonne que la cyclosporine pourrait masquer les effets secondaires gastro-intestinaux de la colchicine chez l'homme qui pourraient autrement être un indice du développement d'une toxicité systémique de la colchicine. À l'exception de la spiramycine, les macrolides sont des inhibiteurs du CYP-3A4 et de la glycoprotéine P qui provoquent l'accumulation de la colchicine et augmentent sa concentration plasmatique, produisant ainsi des effets secondaires dose-dépendants. Ainsi, la clarithromycine augmente le risque de toxicité mortelle de la colchicine et plus particulièrement en cas d'insuffisance rénale.

La colchicine présente également une interaction avec la pristinamycine au niveau de son métabolisme hépatique. Suite à l'introduction des antibiotiques chez les patients traités à la colchicine, plusieurs cas de toxicité, ont été rapportés avec défaillance multiviscérale, parfois fatals. [84] La co-prescription de Pyostacine® doit donc être proscrite.

Le traitement à la colchicine peut modifier l'absorption d'autres composés ou médicaments par les intestins. Il peut induire une malabsorption de la vitamine B12 en réduisant le nombre de récepteurs du facteur intrinsèque B12 comme le montre la muqueuse intestinale des cobayes. [151]

## 7 Effets indésirables de la colchicine

La colchicine étant une molécule douée d'effet thérapeutique, elle va donc présenter des effets secondaires qui peuvent survenir après la prise du médicament. Lorsqu'ils seront néfastes pour le patient, on va parler d'effets indésirables. Ils sont classés généralement par organe et par fréquence et sont inscrits sur la notice du médicament concerné. Les effets indésirables dépendent de la dose employée mais aussi de la biodisponibilité qui est variable d'un sujet à l'autre.

Les fréquences sont définies en :

- **très fréquent** : c'est-à-dire un effet indésirable retrouvé chez plus de 1 patient sur 10 traité par colchicine
- **fréquent** : l'effet indésirable est retrouvé chez 1 à 10 patients sur 100
- **peu fréquent** : l'effet indésirable est retrouvé chez 1 à 10 patients sur 1000
- **rare** : l'effet indésirable est retrouvé chez 1 à 10 patients sur 10 000
- **très rare** : l'effet indésirable est retrouvé chez moins de 1 patient sur 10000

Les effets indésirables liés à la prise de colchicine sont les suivantes :

-affections de la sphère gastro-intestinale : les troubles gastro-intestinaux à type de diarrhées, nausées, vomissements sont des effets indésirables fréquents. Ces troubles sont dose-dépendants et réversibles à l'arrêt du traitement ou à la diminution de posologie. Ils sont à surveiller de très près car ils sont aussi les premiers signes d'un surdosage en colchicine. Leur apparition doit impérativement entraîner une diminution de posologie ou un arrêt de traitement. Le médecin prescripteur doit aussi en être prévenu. Il convient également de ne pas traiter les traiter de manière symptomatique puisqu'ils peuvent témoigner d'un surdosage.

- affections musculo-squelettiques et systémiques : des troubles neuromyopathiques sont des effets indésirables peu fréquents. Ces troubles vont toucher les membres inférieurs dans la plupart des cas et de façon asymétrique. Ils vont aussi engendrer des troubles de la sensibilité. Ils sont réversibles à l'arrêt du traitement. Les manifestations centrales peuvent aller jusqu'à des crises convulsives. De très rares cas de rhabdomyolyse ont été rapportés.

L'insuffisance rénale est un facteur de risque majeur de l'apparition de ces effets.

- affections hématologique et du système lymphatique : des cas peu fréquents de leucopénie, neutropénie et de thrombopénie ont été rapportés. Ces troubles peuvent être surveillés en réalisant une NFS ainsi qu'une numération plaquettaire en particulier chez les personnes présentant une insuffisance rénale ou hépatique. Ces effets traduisent l'effet anti-mitotique de la colchicine sur la moelle osseuse. Ils apparaissent le plus souvent dans les premiers jours de traitement. [153]

-De très rares cas de pancytopénies par toxicité médullaire ont été rapportés chez des patients à risque de surdosage en colchicine et/ou chez des patients ayant un traitement susceptible d'entraîner une toxicité médullaire (médicaments cytotoxiques, antirétroviraux). [152]

- affections de la peau et du tissu sous-cutané : de rares effets cutanés sous forme d'urticaires et d'éruptions morbilliformes ont été rapportés.

- affections des organes de la reproduction et du sein : des effets indésirables exceptionnels sous forme d'azoospermie peuvent apparaître au cours du traitement par colchicine. Cette absence de spermatozoïdes est réversible à l'arrêt du traitement et cela n'impose pas forcément un arrêt de traitement sauf en cas de désir d'enfant de la part du couple. [154]

D'autres effets indésirables existent pour la spécialité COLCHIMAX® et sont liés au méthylsulfate de tiémonium :

- sécheresse buccale
- épaissement des sécrétions bronchiques
- diminution de la sécrétion lacrymale
- troubles de l'accommodation
- tachycardies, palpitations
- constipation et rétention urinaire
- excitabilité et irritabilité
- confusion mentale chez les personnes âgées. [155]

## 8 Contre-indications de la colchicine

Il existe plusieurs contre-indications à un traitement par colchicine. Elles peuvent être liées à l'état du patient ou bien à la prise d'autres médicaments.

### 8.1 Liées à l'état du patient

- Une insuffisance rénale sévère avec une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min. En effet, une partie de la colchicine est éliminée par voie rénale et une défaillance de la fonction rénale entraînerait une mauvaise élimination de la colchicine avec accumulation du produit dans l'organisme et un surdosage important. <sup>[156]</sup>

- Une insuffisance hépatique sévère : la colchicine est métabolisée par voie hépatique. Si le foie ne fonctionne plus correctement, il va y avoir accumulation du produit et risque de surdosage pouvant entraîner rapidement une intoxication du patient du fait de la faible marge thérapeutique de la colchicine.

### 8.2 Liées à la prise d'autres médicaments

- Association avec un macrolide : télithromycine, clarithromycine, dirithromycine, érythromycine, josamycine, midécamycine, roxithromycine.

- Association avec la pristinamycine, antibiotique appartenant à la famille des synergistines et utilisée dans la prise en charge des bronchites sur-infectées, des infections cutanées, des pneumopathies aiguës et des sinusites. Cette molécule existe sous trois spécialités : PYOSTACINE® 250 mg, PYOSTACINE® 500mg et PRISTAM® 500 mg.

Ces antibiotiques sont des inhibiteurs du cytochrome 3A4 responsable de la métabolisation de la colchicine. On va assister à une diminution du métabolisme de la colchicine et donc une augmentation de sa concentration plasmatique engendrant alors des effets toxiques pouvant aboutir jusqu'au décès. <sup>[157]</sup>

-D'autres contre-indications sont liées au méthylsulfate de tiémonium, antispasmodique anticholinergique, retrouvé dans la spécialité COLCHIMAX® :

- risque de glaucome par fermeture d'angle

- risque de rétention urinaire liée à des troubles uréthro –prostatiques

- allaitement : le méthylsulfate de tiémonium passe dans le lait et est susceptible d'engendrer des effets atropiniques chez l'enfant aux doses thérapeutiques. <sup>[155]</sup>

## 9 Colchicine, Grossesse et allaitement

### 9.1 Grossesse sous colchicine

La colchicine est utilisée chez la femme jeune dans le traitement de la maladie périodique ainsi que dans la maladie de Behçet . Les données qui ont été publiées chez la femme enceinte exposées à la colchicine sont très nombreuses et très rassurantes. Le passage de la colchicine dans le placenta est faible. La concentration au cordon est environ de 15% de la concentration maternelle. Ce dosage a été réalisé sur une seule patiente, il n'y a donc pas beaucoup de recul.

Il a été soulevé la possibilité de survenue de rares cas d'anomalies chromosomiques chez les patients traités en cours de grossesse car de rares cas isolés de trisomie 21 avait été mis en évidence. Cela n'a jamais été confirmé par des études récentes.

En pratique, il est possible de poursuivre un traitement à base de colchicine en prévision d'une grossesse L'utilisation de colchicine est possible quel que soit le terme de la grossesse.

### 9.2 Allaitement sous colchicine

La colchicine est lipophile et peut donc passer dans le lait maternel. La quantité ingéré par le bébé est variable et peut aller jusqu'à 10% de la dose maternelle (calculée en mg/kg). Le pic de colchicine dans le lait semble être une à deux heures après la prise et la concentration dans le lait semble diminuer fortement entre la 7ème et la 11ème heure après la prise. Parmi plus de 150 enfants allaités par leur mère sous traitement à base de colchicine, aucun événement particulier n'a été signalé à ce jour. De plus, les femmes traitées par colchicine sont habituellement autorisées à allaiter dans les pays où la maladie périodique à une forte prévalence. <sup>[159]</sup> En pratique, l'allaitement est autorisé chez une femme traitée par colchicine.

On préférera tout de même éviter l'utilisation de COLCHIMAX chez la femme à cause de la présence de méthylsulfate de tiémonium qui est un antispasmodique atropinique et la poudre d'opium, qui est un morphinique. Pour réduire les quantités de colchicine reçues par l'enfant, on conseille à la mère de prendre son traitement juste avant la tétée du soir. En effet, l'intervalle avant la tétée suivante s'allongera au fur et à mesure que l'enfant fait ses nuits.

Il faut tout de même surveiller l'apparition de diarrhées chez l'enfant qui peuvent faire réévaluer la poursuite de l'allaitement.

En raison des nombreuses interactions médicamenteuses, il est déconseillé d'administrer des macrolides aux enfants allaités par une mère recevant un traitement à base de colchicine. <sup>[158]</sup>

## 10 L'intoxication à la colchicine

L'intoxication à la colchicine présente une forte morbidité. Lorsque la dose de colchicine ingérée est inférieure à 0,5 mg/kg, les signes clinicobiologiques se résument à des troubles digestifs et à une diminution des facteurs de la coagulation. Pour des doses comprises entre 0,5 et 0,8 mg/kg, le risque de décès est évalué à 10%, une aplasie médullaire venant compléter le tableau de toxicité. Enfin, après absorption d'une dose supérieure à 0,8 mg/kg, le pronostic est fatal : une insuffisance circulatoire réfractaire majeure s'installant pendant les 72 premières heures. Alors que les doses thérapeutiques sont de l'ordre de 0,015 à 0,030 mg/kg, le rapport entre doses thérapeutiques et doses fatales est voisin de 30 et de 16 pour que les effets secondaires engendrés par le surdosage nécessitent une hospitalisation. Il existe donc une faible marge entre la zone thérapeutique et la zone toxique, suggérant qu'une faible variation de la dose de colchicine puisse conduire rapidement d'une activité pharmacologique vers des effets toxiques. Même s'il n'existe pas de relations directes entre les concentrations plasmatiques et les effets mais plutôt avec les concentrations intraleucocytaires. <sup>[159]</sup>

L'évolution de l'intoxication à la colchicine peut être divisée en trois phases, avec un chevauchement entre les étapes : <sup>[84]</sup>

Au premier stade avant la 24<sup>ème</sup> heure, les symptômes gastro-intestinaux dominent. Il peut y avoir une perte excessive de liquide par la diarrhée, entraînant une hypovolémie et une déshydratation extracellulaire ainsi qu'une diminution des facteurs de coagulation (Taux de prothrombine (TP), facteurs V, VII) avec Coagulation Intra Vasculaire Disséminée (CIVD) asymptomatique, Cette phase peut être la représentation d'une intoxication bénigne.

Le deuxième stade est dominé par une défaillance multiviscérale, qui peut inclure : une insuffisance médullaire, atteintes neurologiques (syndrome confusionnel), une insuffisance rénale, le syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA), atteintes cardiaque (choc cardiogénique d'apparition soudaine entre la 24<sup>e</sup> et la 72<sup>e</sup> heure), une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) et une alopécie. Une majeure partie des décès résulte d'une septicémie entre le 3<sup>ème</sup> et le 7<sup>ème</sup> jour. Les patients qui survivent à cette étape peuvent entrer dans la troisième étape qui se caractérise par une récupération de la moelle osseuse et une leucocytose de rebond, la résolution de la défaillance d'un organe et la repousse des cheveux.

# **Chapitre 03 : La colchicine en prévention secondaire des maladies coronariennes**



Malgré un traitement médical optimal, les patients atteints de syndromes coronariens aigus (SCA) ont un risque substantiel de morbidité et de mortalité. L'inflammation joue un rôle central à tous les stades de l'athérosclérose, du début à la progression, et peut finalement contribuer aux complications persistantes du SCA. Cependant, des données cliniques et expérimentales ont montré que les biomarqueurs en aval de l'inflammation tels que la protéine C-réactive à haute sensibilité et l'interleukine-6 sont associés à un risque accru d'événements cardiovasculaires, indépendamment du taux de cholestérol. <sup>[160]</sup>

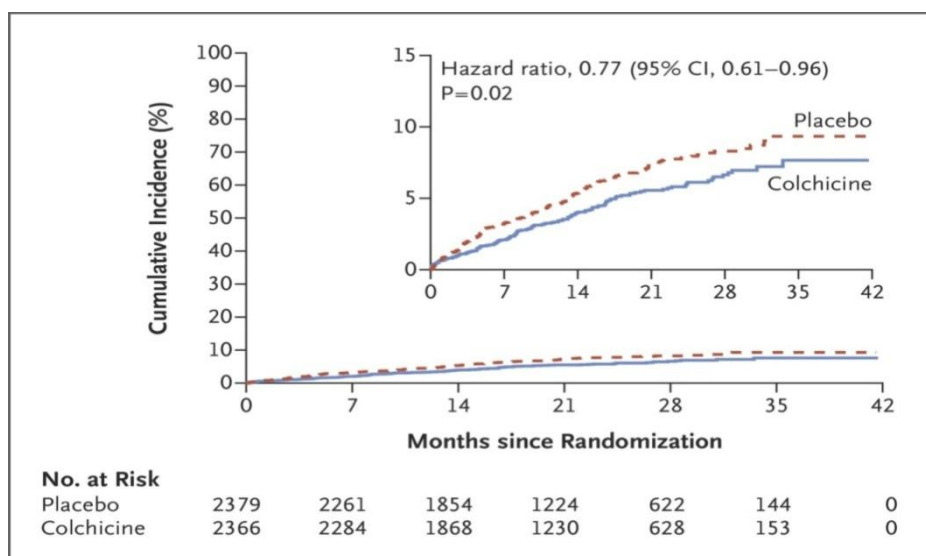
Plusieurs approches thérapeutiques d'efficacité différente ont été développées pour répondre aux besoins anti-inflammatoires après syndrome coronarien aigu comme le canakinumab ou la colchicine à mécanisme d'action anti-inflammatoire. L'inhibition de l'interleukine-1 $\beta$  par l'anticorps monoclonal injectable canakinumab a entraîné un risque d'événements cardiovasculaires inférieur de 15 % à celui observé avec le placebo dans l'étude canakinumab (CANTOS) sur les résultats de la thrombose anti-inflammatoire, mais a également entraîné une incidence légèrement plus élevée d'infections mortelles. À la lumière de ces résultats divergents et étant donné que le canakinumab n'a pas été approuvé pour la prévention cardiovasculaire, la recherche d'un traitement anti-inflammatoire alternatif largement utilisé qui pourrait réduire le risque d'événements athéroscléreux chez les patients atteints de maladie coronarienne. <sup>[160]</sup>

Le profil sécuritaire de la colchicine représente un avantage comme un traitement anti-inflammatoire pour l'athérosclérose. Elle ne présente aucun effet secondaire significatif à long terme, contrairement aux AINS et glucocorticoïdes, qui augmentent le risque d'événements cardiovasculaires. Les effets secondaires de la colchicine sont principalement gastro-intestinaux (>10 %), avec des diarrhées, nausées et vomissements.

Multiple essais cliniques ont déjà évalué les bénéfices de la colchicine pour de nombreuses maladies cardiovasculaires inflammatoires, telles que la péricardite, le syndrome postpéricardiotomie, la fibrillation auriculaire, la prévention de sténose à la suite de procédures de revascularisation, l'insuffisance cardiaque chronique. <sup>[161]</sup>

Dans une étude expérimentale d'efficacité et innocuité de la colchicine à faible dose après un infarctus du myocarde « COLCOT (Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial, », qui a randomisé 4 745 patients en double aveugle recrutés dans les 30 jours suivant un infarctus du myocarde. <sup>[162]</sup> Les patients ont été répartis au hasard pour recevoir soit de la colchicine à

faible dose (0,5 mg une fois par jour) soit un placebo. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était un critère composite de décès d'origine cardiovasculaire, d'arrêt cardiaque réanimé, d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral ou d'hospitalisation urgente pour angor entraînant une revascularisation coronarienne. Le critère d'évaluation principal s'est produit chez 5,5 % des patients du groupe colchicine, contre 7,1 % de ceux du groupe placebo (risque relatif, 0,77 ; intervalle de confiance [IC] à 95 %, 0,61 à 0,96 ; P = 0,02). Les rapports de risque étaient de 0,84 (IC à 95 %, 0,46 à 1,52) pour les décès d'origine cardiovasculaire, 0,83 (IC à 95 %, 0,25 à 2,73) pour l'arrêt cardiaque réanimé, 0,91 (IC à 95 %, 0,68 à 1,21) pour l'infarctus du myocarde, 0,26 (IC à 95 %, 0,10 à 0,70) pour les accidents vasculaires cérébraux et 0,50 (IC à 95 %, 0,31 à 0,81) pour une hospitalisation urgente pour angor entraînant une revascularisation coronarienne. Des diarrhées ont été signalées chez 9,7 % des patients du groupe colchicine et chez 8,9 % de ceux du groupe placebo (P = 0,35). Le pourcentage du taux de protéine C-réactive à haute sensibilité à 6 mois après l'infarctus du myocarde étaient de -70,0% dans le groupe colchicine et de -66,6% dans le groupe placebo.

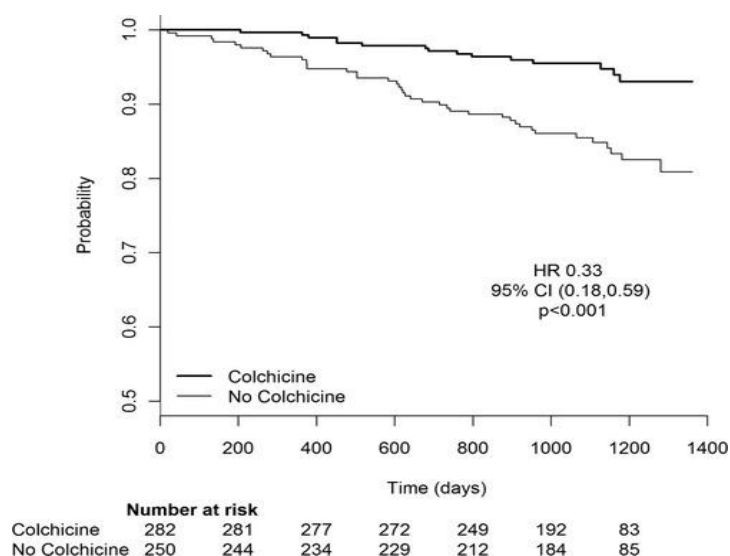


**Figure 16** : Incidence cumulée des événements cardiovasculaires (population en intention de traiter). [162]

-Une autre étude multicentrique, randomisé, en double aveugle « The Australian COPS Randomized Clinical Trial » et contrôlé par placebo impliquant 17 hôpitaux en Australie qui fournissent des services de soins cardiaques aigus. [163] Les participants éligibles étaient des adultes (18 à 85 ans) qui présentaient un SCA et présentaient des signes de maladie coronarienne à l'angiographie coronarienne gérée soit par une intervention coronarienne percutanée, soit par un traitement médical. Les patients ont reçu soit de la colchicine (0,5 mg

deux fois par jour pendant le premier mois, puis 0,5 mg par jour pendant 11 mois) soit un placebo, en plus de la pharmacothérapie de prévention secondaire standard, et ont été suivis pendant au moins 12 mois. Le critère de jugement principal était un critère composite de mortalité toutes causes confondues, de SCA, de revascularisation urgente induite par l'ischémie (non planifiée) et d'AVC ischémique non cardio-embolique dans une analyse du délai jusqu'à l'événement. Au total, 795 patients ont été recrutés entre décembre 2015 et septembre 2018 (âge moyen,  $59,8 \pm 10,3$  ans ; 21 % de femmes), dont 396 ont été affectés au groupe colchicine et 399 au groupe placebo. Au cours du suivi de 12 mois, il y a eu 24 événements dans le groupe colchicine contre 38 événements dans le groupe placebo ( $P = 0,09$ , log-rank). Il y avait un taux plus élevé de décès total (8 versus 1 ;  $P = 0,017$ , log-rank) et, en particulier, de décès non cardiovasculaires dans le groupe colchicine (5 versus 0 ;  $P = 0,024$ , log-rank). Les taux d'effets indésirables rapportés n'étaient pas différents (colchicine 23,0 % versus placebo 24,3 %), et il s'agissait principalement de symptômes gastro-intestinaux (colchicine, 23,0 % versus placebo, 20,8 %).

La nécessité de valider les bénéfices cardiovasculaires de la colchicine dans le cadre d'un essai clinique randomisé a mené à la réalisation du Low-Dose Colchicine (LoDoCo) trial <sup>[164]</sup> 532 patients atteints d'une maladie coronarienne stable recevant de l'aspirine et/ou du clopidogrel (93 %) et des statines (95 %) ont reçu au hasard de la colchicine 0,5 mg/jour ou pas de colchicine et suivie pendant une médiane de 3 ans. Le critère de jugement principal était l'incidence composite du syndrome coronarien aigu, de l'arrêt cardiaque extrahospitalier ou de l'AVC ischémique non cardio-embolique. Le résultat principal s'est produit chez 15 des 282 patients (5,3 %) qui ont reçu de la colchicine et 40 des 250 patients (16,0 %) qui n'ont reçu aucune colchicine (rapport de risque : 0,33 ; intervalle de confiance à 95 % [IC] 0,18 à 0,59 ;  $p < 0,001$  ; nombre nécessaire pour traiter. Dans une analyse secondaire pré-spécifiée pendant le traitement qui a exclu 32 patients (11 %) affectés à la colchicine qui se sont retirés dans les 30 jours en raison d'une intolérance intestinale et 7 autres patients (2 %) qui n'ont pas commencé le traitement, le résultat principal s'est produit chez 4,5 % versus 16,0 % (hazard ratio : 0,29 ; IC 95 % : 0,15 à 0,56 ;  $p < 0,001$ ).



**Figure 17** : résultat principal [164]

Une étude prospective, en double aveugle, contrôlée par placebo, réalisée dans 2 hôpitaux de référence pour l'intervention coronarienne percutanée primaire dans la grande région d'Athènes, tandis que les études d'IRM ont toutes été réalisées dans un troisième centre (séparé). Les patients présentant un STEMI,  $\leq 12$  heures après le début de la douleur thoracique, de juillet 2013 à mars 2015, ont été inclus. Les principaux critères d'exclusion étaient : âge  $\leq 18$  ou  $\geq 80$  ans, maladie inflammatoire ou infectieuse active ou malignité connue, traitement en cours avec des corticostéroïdes ou d'autres agents anti-inflammatoires, hypersensibilité connue à la colchicine ou traitement chronique en cours avec la colchicine, insuffisance rénale sévère (estimation glomérulaire débit de filtration  $<30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ ), insuffisance hépatique (Child-Pugh classe B ou C), arrêt cardiaque, fibrillation ventriculaire ou choc cardiogénique comme symptôme initial, thrombose de stent, angor dans les 48 heures précédant l'infarctus, antécédent d'infarctus du myocarde, occlusion de l'artère coronaire principale gauche ou circonflexe gauche ou avec des preuves de collatéraux coronariens dans la région à risque lors de la coronarographie initiale, de la présence d'implants métalliques (matériau ferromagnétique) et de l'incapacité ou du refus de fournir un consentement éclairé. Le protocole a été approuvé par les comités d'examen institutionnels et a été mis en œuvre conformément aux dispositions de la Déclaration d'Helsinki. Tous les patients ont donné leur consentement éclairé. Les patients ont été répartis au hasard, pour recevoir de la colchicine, en commençant par une dose de charge de 2 mg (1,5 mg initialement suivi de 0,5 mg 1 heure plus tard) et continuer avec 0,5 mg deux fois par jour, ou

un placebo, pendant 5 jours. Les patients pesant moins de 60 kg ont reçu 0,5 mg une fois par jour. Surveillance des événements indésirables axée sur les manifestations gastro-intestinales, l'hépatotoxicité, la myélotoxicité et la myotoxicité. Le nombre maximal de neutrophiles (le nombre le plus élevé de neutrophiles mesuré pendant l'hospitalisation) était de 7543 (6549-10 118) / $\mu$ L dans le groupe colchicine par rapport à 8922 (7880-10 307)/ $\mu$ L chez les témoins (P=0,008). Elle était significativement associée à la taille relative et absolue de l'infarctus en IRM-LGE, ainsi qu'à l'aire sous la courbe de la CK MB (Spearman  $\rho$  0,79 ; P<0,001). Ces corrélations étaient significatives indépendamment du traitement de l'étude (colchicine ou placebo). Les taux maximaux de protéine C-réactive étaient également plus élevés dans le groupe témoin que chez les patients traités par la colchicine (63,8 [34,7-103,4] mg/l contre 42,9 [16,3-71,4] mg/l ; P=0,019). La protéine C-réactive maximale était corrélée (bien que moins fortement que le nombre de neutrophiles) avec la taille relative de l'infarctus IRM-LGE (Spearman  $\rho$  0,42 ; P=0,001), la taille absolue indexée de l'infarctus (Spearman  $\rho$  0,43 ; P=0,001) et l'aire sous la courbe de la CK-MB (Spearman  $\rho$  0,38 ; P<0,001).

## Discussion

Notre recherche a évalué l'effet de la colchicine en prévention secondaire des syndromes coronariens, spécifiquement sur les SCA et les IM. Les résultats de cette recherche ont révélé que les patients souffrant d'un SCA ou d'un infarctus du myocarde qui avaient reçu de la colchicine présentaient une incidence similaire du critère composite primaire et des événements indésirables gastro-intestinaux par rapport au groupe sans colchicine. Il convient de noter que la fréquence des accidents vasculaires cérébraux a diminué de manière significative après l'administration de colchicine. Une autre constatation que la colchicine a révélé un effet marginalement significatif sur la réduction du taux sérique de hs-CRP, a des effets inhibiteurs pléiotropes sur l'inflammation, notamment l'inhibition de la polymérisation des microtubules ainsi que l'activation de l'interleukine 1, de l'interleukine 6 et de l'inflammasome NLRP3. Le médiateur clé, qui contrôle la synthèse de la plupart des protéines de phase aiguë, y compris la hs-CRP, semble être l'IL-6. Par conséquent, il est théoriquement attendu et démontré expérimentalement que l'utilisation de la colchicine diminue les niveaux de hs-CRP, ce qui entraîne moins d'événements cardiaques indésirables. Dans notre recherche la diminution du taux sérique hs-CRP n'était pas significatif dans toutes les études de. Les études incluses étaient différentes en ce qui concerne le type et la gravité des maladies, la dose de charge de colchicine, le moment de l'administration de la colchicine, la durée du suivi et le nombre de patients subissant une ICP dans chaque étude et même les différents groupes de chaque étude. Tout cela peut aboutir à l'hétérogénéité des résultats concernant hs-CRP.

Bien que notre recherche concentrée spécifiquement sur les patients atteints de SCA pour des résultats plus fiables, il existe plusieurs limites à reconnaître. Premièrement, il est possible que l'hétérogénéité méthodologique des études incluses ait affecté nos résultats. Par exemple, le début, la durée, la dose quotidienne et la dose de charge de la colchicine n'étaient pas complètement les mêmes dans aucune des études incluses. Deuxièmement, les résultats cliniques concrets ont été principalement déterminés par l'étude COLCOT, car cette étude représentait environ 70 % ou plus du poids de cette recherche. En effet, COLCOT est la seule étude multinationale d'envergure sur ce sujet. Cette recherche avec toutes ses limites fournirait une base pour des recherches conçues avec précision à l'avenir tout en indiquant un effet prometteur possible de la colchicine sur le SCA. Il reste encore du chemin à parcourir jusqu'à la prise en compte de la consommation de colchicine dans la pratique clinique quotidienne.

## **Critère d'exclusion**

Les critères d'exclusion sont les suivants : articles sans description des sujets, études dont les données brutes ne peuvent être extraites, articles sans groupe témoin, articles mettant en vedette des patients atteints d'autres maladies cardiovasculaires, publications de données répétées et articles qui n'étaient pas disponibles dans le texte intégral a été exclu.

# Conclusion



## **Conclusion**

La colchicine, en particulier à faible dose, semble être relativement sûre en milieu clinique et permet de réduire le risque d'événement cardiovasculaire après un syndrome coronaire aigu. Cependant, ce résultat devrait être traité avec plus de prudence, en raison d'hétérogénéité méthodologique avec intérêt des résultats d'une méta-analyse plus large et du risque des événements gastro-intestinaux indésirables qu'ils faut prendre en considération, le moment d'administration, la pharmacocinétique et la relation dose-réponse de la colchicine et d'autres sont nécessaires afin d'identifier une méthode efficace pour réduire la taille de l'infarctus ou limiter le remodelage.

## Résumé

L'inflammation joue un rôle important dans la physiopathologie de l'athérosclérose avec une corrélation entre la réponse inflammatoire et la taille de l'infarctus et les événements indésirables après un syndrome coronaire aigu. Plusieurs approches thérapeutiques avec différentes efficacité ont été développées comme la colchicine qui apparaît comme une option thérapeutique en prévention secondaire dans la maladie coronarienne. Le niveau de protéine C-réactive à haute sensibilité est élevé dans presque 60 % des patients atteints de SCA. La CRP est un facteur indépendant prédictif des événements cardiovasculaires majeurs après un syndrome coronaire aigu. La colchicine peut réduire rapidement l'inflammation, ainsi, une réduction du risque de complications.

## **Abstract**

Inflammation plays an important role in the pathophysiology of atherosclerosis with a correlation between inflammatory response and infarct size and adverse events after an acute coronary syndrome. Several therapeutic approaches with different efficacy have been developed such as colchicine which appears as a therapeutic option in secondary prevention in coronary artery disease. The level of high-sensitivity C-reactive protein is elevated in almost 60% of patients with ACS. CRP is an independent predictor of major cardiovascular events after acute coronary syndrome. Colchicine can rapidly reduce inflammation, thus reducing the risk of complications

## ملخص

يلعب الالتهاب دورًا مهمًا في الفيزيولوجيا المرضية لتصلب الشرايين مع وجود ارتباط بين الاستجابة الالتهابية وحجم الاحتشاء والأحداث الضائرة بعد متلازمة الشريان التاجي الحادة. تم تطوير العديد من الأساليب العلاجية ذات الفعالية المختلفة مثل الكولشيسين الذي يظهر كخيار علاجي في الوقاية الثانوية في مرض الشريان التاجي. يرتفع مستوى بروتين هو مؤشر مستقل لأحداث ACS CRP سي التفاعلي عالي الحساسية في ما يقرب من 60% من المرضى المصابين بـ القلب والأوعية الدموية الرئيسية بعد متلازمة الشريان التاجي الحادة. يمكن أن يقلل الكولشيسين الالتهاب بسرعة ، وبالتالي يقلل من خطر حدوث مضاعفات

## BIBIOGRAPHIE

1. Organisation mondiale de la santé:maladies cardiovasculaires; janvier 2016.
2. D. Nibouche, problématique de la prise en charge du SCA, registre RECORD 2013
3. Alberto Aimoa,b,\* , Domingo A Pascual-Figal c , Andrea Barisona,e , Germán Cediél d, Álvaro Hernández Vicentec , Luigi F Saccaroa , Michele Emdina,e , Antoni Bayes-Geni Trends in Cardiovascular Medicine <http://www.elsevier.com/locate/tcm> Colchicine for the treatment of coronary artery disease <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2020.10.007>
4. Pr Gérard Outrequin | Dr Bertrand Boutillier Anatomie humaine<sup>com</sup> Vascularisation du cœur
5. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994, 9(1): 583-612
6. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, and al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2000, 36(3): 970-1062
7. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature. *Circulation* 1979, 59(3): 607-60
8. Albert Charpentier. Évaluation des Tests Biologiques pour le Diagnostic d'Evènements Coronariens Aigus en Médecine d'Urgence. Thèse de doctorat d'université Toulouse 3 Paul Sabatier, 2010: 208
9. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined-a consensus document of The Joint Europe Society of Cardiology/American College of

Cardiology Committed for the redefinition of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2000: 959-969.

10. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, and al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. Clin Chem 2000, 53: 552-574
11. Beaudoux JL, Durand G. Marqueurs de dysfonctionnement cardiaque. Biochimie médicale, marqueurs actuels et perspectives, 2<sup>e</sup> édition, 2006:194206
12. Besma T. Rôle du médecin urgentiste face à un SCA avec sus décalage ST. AHU cardiologie.2010: 58.
13. Saenger AK, Jaffe AS. The use of biomarkers for the evaluation and treatment of patients with acute coronary syndromes. Med Clin North Am 2007, 91(4): 657-681 sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med 2017;376:1713-22.
14. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. N Engl J Med 2019;380:11-22.
15. S, terbllichkeit und deren Hauptursachen in der Schweiz. Bundesamt für Statistik 29.4.2013.
16. Etienne Puymirat ,Nadia Aissaoui, Tabassome Simon, Vincent Bataille, Elodie Drouet Geneviève Mulak, Jean Ferrières, Nicolas Danchin. L'infarctus du sujet âgé : données du registre FAST-MI 2010 - 2015 Acute myocardial Infarction in the elderly. The FAST-MI Registry ;
17. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. The new England journal of

medicine 2010; 362:2155–65.

18. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology
19. Colchicine Intoxications aiguës et prise en charge DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE Soutenue publiquement le 11 mai 2017 Par Laury LAHAYE UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE UFR DE PHARMACIE.
20. global epidemiology of ischemic heart disease: results from the global burden of disease study moien ab khan , muhammad jawad hashim , halla mustafa , may yousif baniyas , shaikha khalid buti mohamad al suwaidi , rana alkatheeri , fatmah mohamed khalfan alblooshi , meera eisa ali hassan almatrooshi , mariam eisa hazeem alzaabi , reem saif al darmaki , shamsa nasser ali hussain lootah doi: 10.7759/cureus.9349
21. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) Jean-Philippe Collet, Holger Thiele, Emanuele Barbato, Olivier Barthélémy, Johann Bauersachs, Deepak L Bhatt, Paul Dendale, Maria Dorobantu, Thor Edvardsen, Thierry Folliguet ... Show more European Heart Journal, Volume 42, Issue 14, 7 April 2021, Pages 1289–1367, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575> Published: 29 August 2020.
22. Angor instable Ranya N. Sweis , MD, MS, Northwestern University Feinberg School of Medicine; Arif Jivan , MD, PhD, Northwestern University Feinberg School of Medicine Dernière révision totale juil. 2020| Dernière modification du contenu juil. 2020.
23. Référentiel national de cardiologie pour les DCEM, <http://www.sfcardio.fr/enseignement/cardiologues-enformation/documents/detravail/cardiologie/>
24. Infarctus du myocarde aigu Ranya N. Sweis , MD, MS, Northwestern University Feinberg School of Medicine; Arif Jivan , MD, PhD, Northwestern University Feinberg School of Medicine Dernière révision totale juil. 2020| Dernière modification du contenu juil. 2020

25. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease List of authors. Göran K. Hansson, M.D., Ph.D. April 21, 2005 N Engl J Med 2005; 352:1685-1695 DOI: 10.1056/NEJMra043430
26. Syndrome coronarien aigu. GACH, Olivier ; El Hussein, Ziad ; Lancellotti, Patrizio
27. Syndrome coronarien aigu aux urgences Dr Varenne Olivier (Cardiologie Cochin), Dr Chenevrier-Gobeaux Camille (Biochimie Cochin), Dr Allo Jean- Christophe (SAU Cochin).
28. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease List of authors. Göran K. Hansson M.D., Ph.D. April 21, 2005 N Engl J Med 2005; 352:1685-1695 DOI: 10.1056/NEJMra043430.
29. Jonasson L., Holm J., Skalli O., Bondjers G., Hansson G.- Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. Atherosclerosis, 1986 : 6 : 131-1
30. F. DELAHAYE Service de Cardiologie, Hôpital Louis Pradel, BRON. réalités Cardiologiques, Recommandations de la Société européenne de cardiologie sur les infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST
31. tem 219 : Facteurs de risque cardiovasculaire et prévention Collège des Enseignants de Cardiologie et Maladies Vasculaires
32. Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, Pandey MR, Valentin V, Hunt D, et al. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. Lancet 2006;368(9536):647-58.
33. Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, Rostron B, Thun M, Anderson RN, et al. 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. N Engl J Med 2013;368(4):341-50
34. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R ; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002 ; 360 (9349) : 1903-13. Erratum in: Lancet 2003 ; 361 (9362) : 1060.
35. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: Lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. Lancet 2014 ; 383 (9932) : 1899-911



36. Reusch JE, Draznin BB. Atherosclerosis in diabetes and insulin resistance. *Diabetes Obes Metab* 2007;9(4):455-63.25.
37. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360(9349):1903-13. subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339(4):229-34.
38. Médecine Nucléaire -Imagerie fonctionnelle et métabolique -2001 - vol.25 -n°2 chrome-extension://mhjfbmdgcfjbbpaeojfohoefgiehjai/index.html
39. Ruppert A-M, et al. Prise en charge du tabagisme en périopératoire. *Rev Pneumol Clin* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.pneumo.2018.04.007>
40. Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, Pandey MR, Valentin V, Hunt D, et al. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet* 2006;368(9536):647-58.
41. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *Bmj* 1998;316(7137):1043-7.
42. Mucha L, Stephenson J, Morandi N, Dirani R. Meta-analysis of disease risk associated with smoking, by gender and intensity of smoking. *Gend Med* 2006;3(4):279-91.
43. Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, Rostron B, Thun M, Anderson RN, et al. 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *N Engl J Med* 2013;368(4):341-50
44. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee DJ, Sherwin R, et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992;152(7):1490-500.34.
45. La prise en charge des pathologies cardiovasculaires en Europe , Rapports à la commission des comptes de sécurité sociale, Juin 2010,p10-4
46. Haute Autorité de Santé : Efficacité et efficacies des hypolipémiants une analyse centrée sur les statines , Juillet 2010,vol 94
47. McQueen MJ, Hawken S, Wang X, Ounpuu S, Sniderman A, Probstfield J, et al. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. *Lancet* 2008;372(9634):224-33.

48. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Boren J, Andreotti F, Watts GF, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010;31(23):2844-53.
36. Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 1990;82(2):495-506.
49. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, et al.
50. Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, Whyte JL, Gamst A, Chen RS. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004;109(1):42-6.
51. Lavie CJ, Ozemek C, Carbone S, et al. Sedentary behavior, exercise, and cardiovascular health. *Circ Res* 2019;124(5):799–815.
52. Thivel D, Tremblay A, Genin PM, et al. Physical activity, inactivity, and sedentary behaviors: definitions and implications in occupational health. *Front Public Health* 2018;6:288, <http://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2018.00288>.
53. Blair SN, Kohl HWI, Paffenbarger RS Jr, et al. Physical fitness and all-cause mortality. *JAMA* 1989;262:2395–401.
54. Wei M, Kampert JB, Barlow CE, et al. Relationship between low cardiorespiratory fitness and mortality in normalweight, overweight, and obese men. *JAMA* 1999;282:1547– 53
55. Swift DL, Lavie CJ, Johannsen NM, Arena R, Earnest CP, O'Keefe JH, et al. Physical activity, cardiorespiratory fitness, and exercise training in primary and secondary coronary prevention. *Circ J* 2013;77(2):281-92.
56. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36(3):533-53
57. Bray GA. Overweight, mortality, and morbidity. In: Bouchard C, editor. *Physical activity and obesity*. Champaign (IL): Human Kinetics Press; 2000. p. 31–53
58. Hall WD, Ferrario CM, Moore MA, et al. Hypertension-related morbidity and mortality in the Southeastern United States. *Am J Med Sci* 1997;313:195–209.

59. Alpert MA. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. *Am J Med Sci* 2001;321:225-36.
60. Johnson AL, Cornoni JC, Cassel JC, Tyroler HA, Heyden S, Hames CG. Influence of race, sex and weight on blood pressure in young adults. *Am J Cardiol* 1975;35:523-30.
61. Messerli FH, Ventura HO, Reisin E, et al. Borderline hypertension and obesity: two prehypertensive states with elevated cardiac output. *Circulation* 1982;66:55-60
62. Infarctus du myocarde aigu Par Ranya N. Sweis , MD, MS, Northwestern University Feinberg School of Medicine; Arif Jivan , MD, PhD, Northwestern University Feinberg School of Medicine Dernière révision totale juil. 2020| Dernière modification du contenu juil. 2020 .
63. Infarctus du myocarde aigu Par Ranya N. Sweis , MD, MS, Northwestern University Feinberg School of Medicine; Arif Jivan , MD, PhD, Northwestern University Feinberg School of Medicine
64. . <https://www.journal-anesthesie.com/comment-apprendre-facilement-lescauses-dun-sus-decalage-du-segment-st/>
65. Grand A, Glaizal S, Caudie C, Schrive I, Matas O, Fichter P, Shibli S. Intérêt du dosage de la myoglobine sérique au cours de l'infarctus myocardique récent. *Ann Cardiol Angéiol* 1990, 39: 137-142.
66. Kagen L, Scheidt S, Roberts L, Porter A, Paul H. Myoglobinemia following myocardial infarction. *Am J Med* 1975, 58: 177-182.
67. Gibler B, Gibler C, Weinshenker E, Abottsmith C, and al. Myoglobin as an early indicator of acute myocardial infarction. *Ann Emerg Med* 1987, 16: 851856.
68. Guide des analyses spécialisées. Laboratoire pasteur CERBA. 5 édition. 2007: 329-949.
69. Mair J, Artner-Dworzak E, Leichleitner P, Morass B, Smidt J, and al. Early diagnosis of acute myocardial infarction by a newly developed rapid immunoturbidimetric assay for myoglobin. *Br Heart J* 1992, 68: 462-468.
70. Fiche technique Bekman Coulter CK-MB 2013.
71. Tsung SH. Creatine kinase isoenzyme patterns in human tissue obtained at surgery. *Clin Chem* 1976, 22: 173-174.

72. Urdal P, Urdal K, Stromme JH. Cytoplasmic creatine kinase isoenzymes quantitated in tissue specimens obtained at surgery. *Clin Chem* 1983, 29: 310313.
73. Goulle JP, Mechard D, Laine G, Jeanmet A, Cramer J, Maitrot B, et al. Répartition isozymique de la créatine kinase dans différents organes humains. Intérêt en pathologie humaine. *Ann Biol Clin* 1979, 37: 303-307.
74. El Allaf M, Chapelle JP, El Allaf D, Adam A, Faymonville ME, et al. Differentiating muscle damage from myocardial injury by means of the serum creatine kinase (CK) isoenzyme MB mass measurement/total CK activity ratio. *Clin Chem* 1986, 32: 291-295
75. Haute autorité de santé. Les marqueurs cardiaques dans la maladie coronarienne et l'insuffisance cardiaque en médecine ambulatoire. Rapport d'évaluation technique. HAS 2010.
76. Lefèvre G, Lapercheb T. Marqueurs biochimiques du syndrome coronarien aigu. *Revue francophone des laboratoires* .2009, 409: 51-58.
77. Twerenbold R, Reichlin T, Reiter M, Muller C. High-sensitive cardiac troponin: friend or foe *Swiss medical weekly* 2011;141:w13202
78. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *The New England journal of medicine* 2009;361:858–67.
79. Reichlin T, Schindler C, Drexler B, et al. One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. *Arch Intern Med* 2012;172:1211–8
80. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1773035X0970200X>
81. médicaments administrés pour traiter la maladie des artères coronaires par ranya n. sweis , md, ms, northwestern university feinberg school of medicine; arif jivan , md, phd, northwestern university feinberg school of medicine
82. history of the use of colchicum and related medicaments in gout with suggestions for further research by edward f. hartung new york city (received for publication december 22, 1953).
83. Colchicum autumnale dans les montagnes Kőszeg, Hongrie. Crédit : Várkonyi Tibor. Creative
84. Colchicum autumnale dans les montagnes Kőszeg, Hongrie. Crédit : Várkonyi Tibor. Creative

85. Colchicine: 1998 Update Eldad Ben-Chetrit and Nlcha Levy  
[https://doi.org/10.1016/S0049-0172\(98\)80028-0](https://doi.org/10.1016/S0049-0172(98)80028-0)
86. Alkaloids derived from tyrosine: Penethylisoquinoline (autumnaline, colchicine)P  
 PAUL, M HALDER, S JHA Published in Springer Berlin Heidelberg 2013.
87. Stanley L. Wallace (1974). Colchicine. , 3(4), 369–381. doi:10.1016/0049-0172(74)90006-7
88. .Chappey O, Scherrmann J. La colchicine: données récentes sur sa pharmacocinétique et sa pharmacologie clinique. Rev Médecine Interne. oct 1995;16(10):782-9.  
[https://doi.org/10.1016/0248-8663\(96\)80790-9](https://doi.org/10.1016/0248-8663(96)80790-9).
89. Actualité de la colchicine Colchicine today◇ Elisabeth Niel, Jean-Michel Scherrmann\*  
 Inserm U705, UMR CNRS 7157, universités Paris-V et VII, neuropsychopharmacologie des addictions, hôpital Fernand-Widal, 200, rue du Faubourg Saint-Denis, 75475 Paris cedex 10, France Reçu le 28 octobre 2005 ; accepté le 21 mars 2006 Disponible sur internet le 15 septembre 2006.
90. Effect of Cyclosporine on Colchicine Secretion by a Liver Canalicular Transporter Studied In Vivo K. VINCENT SPEEG,' ALMA L. MALDONADO,1 JULIE LIACI~ AND DONNA MUIRHEAD~ Division of Gastroenterology,1 Department of Medicine and 'Department of Surgery, The University of Texas Health Science Center and A.L. Murphy Memorial VA Hospital, Sun Antonio, Texas 78284.
91. Niel E, Scherrmann J-M. Actualité de la colchicine. Rev Rhum. déc 2006;73(12):1338-45  
[10.1016/j.jbspin.2006.03.006](https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2006.03.006).
92. colchicine intoxications aiguës et prise en charge de diplôme d'état de docteur en pharmacie soutenue publiquement le 11 mai 2017 par laury lahaye universite de picardie jules verne ufr de pharmacie
93. Colchicine and the HeartPushing the EnvelopeSpyridon Deftereos, MD,\*yGeorgios Giannopoulos, MD,\* Nikolaos Papoutsidakis, MD,\*Vasiliki Panagopoulou, MD,\* Charalampos Kossyvakis, MD,\* Konstantinos Raisakis, MD,\*Michael W. Cleman, MD,yChristodoulos Stefanadis, MDzAthens, Greece; and New Haven, Connecticut Inc.<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.08.726>

94. Bhattacharyya B, Panda D, Gupta S, Banerjee M. Anti-mitotic activity of colchicine and the structural basis for its interaction with tubulin. *Med Res Rev* 2008;28(1):155-183.
95. Niel E, Scherrmann J-M. Actualité de la colchicine. *Rev Rhum.* déc 2006;73(12):1338-45
96. Massarotti A, Coluccia A, Silvestri R, Sorba G, Brancale A. The tubulin colchicine domain: a molecular modeling perspective. *ChemMedChem* 2012;7(1):33-42.
97. Charpentier MS, Whipple RA, Vitolo MI, Boggs AE, Slovic J, Thompson KN, et al. Curcumin targets breast cancer stem-like cells with microtentacles that persist in mammospheres and promote reattachment. *Cancer Res* 2014;74(4):1250-1260
98. Meshki J, Douglas SD, Hu M, Leeman SE, Tuluc F. Substance P induces rapid and transient membrane blebbing in U373MG cells in a p21-activated kinase-dependent manner. *PloS one* 2011;6(9):e25332.
99. Phelps P. Polymorphonuclear leukocyte motility in vitro: IV. Colchicine inhibition of chemotactic activity formation after phagocytosis of urate crystals. *Arthritis Rheum* 2008;58(2 Suppl):S25-S33
100. Ryckman C, McColl SR, Vandal K, de Médicis R, Lussier A, Poubelle PE, et al. Role of S100A8 and S100A9 in neutrophil recruitment in response to monosodium urate monohydrate crystals in the air-pouch model of acute gouty arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48(8):2310-2320.
101. Asako H, Kubes P, Baethge BA, Wolf RE, Granger DN. Colchicine and methotrexate reduce leukocyte adherence and emigration in rat mesenteric venules. *Inflammation* 1992;16(1):45-56.
102. Cronstein BN, Molad Y, Reibman J, Balakhane E, Levin RI, Weissmann G, et al. Colchicine alters the quantitative and qualitative display of selectins on endothelial cells and neutrophils. *J Clin Invest* 1995;96(2):994-1002.
103. Roberge CJ, Gaudry M, de Médicis R, Lussier A, Poubelle PE, Naccache PH, et al. 32 Crystal-induced neutrophil activation. IV. Specific inhibition of tyrosine phosphorylation by colchicine. *J Clin Invest* 1993;92(4):1722-1729.

104. Chia EW, Grainger R, Harper JL. Colchicine suppresses neutrophil superoxide production in a murine model of gouty arthritis: a rationale for use of low-dose colchicine. *Br J Pharmacol* 2008;153(6):1288-1295.
105. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 2006;440(7081):237-241.
106. Misawa T, Takahama M, Kozaki T, Lee H, Zou J, Saitoh T, et al. Microtubule-driven spatial arrangement of mitochondria promotes activation of the NLRP3 inflammasome. *Nat Immunol* 2013;14(5):454-460
107. Yu JW, Farias A, Hwang I, Fernandes-Alnemri T, Alnemri ES. Ribotoxic stress through p38 mitogen-activated protein kinase activates in vitro the human pyrin inflammasome. *J Biol Chem* 2013;288(16):11378-11383.
108. Liu CY, Liao HF, Shih SC, Lin SC, Chang WH, Chu CH, et al. Colchicine sensitizes human hepatocellular carcinoma cells to damages caused by radiation. *World J Gastroenterol* 2005;21:11:4237-40
109. Fordham JN, Kirwan J, Cason J, Currey HL. Prolonged reduction in polymorphonuclear adhesion following oral colchicine. *Ann Rheum Dis* 1981;40(6):605-608.
110. Pascual E, Castellano JA. Treatment with colchicine decreases white cell counts in synovial fluid of asymptomatic knees that contain monosodium urate crystals. *J Rheumatol* 1992;19:600-603.
111. Viktorov AV, Yurkiv VA. Albendazole and colchicine modulate LPS- induced secretion of inflammatory mediators by liver macrophages. *Bull Exp Biol Med* 2011;151(6):683-685.
112. Takenouchi T, Iwamaru Y, Sugama S, Sato M, Hashimoto M, Kitani H, et al. 35 Lysophospholipids and ATP mutually suppress maturation and release of IL-1 beta in mouse microglial cells using a Rho-dependent pathway. *J Immunol* 2008;180(12):7827-7839.
113. Marques-da-Silva C, Chaves MM, Castro NG, Coutinho-Silva R, Guimaraes MZP. Colchicine inhibits cationic dye uptake induced by ATP in P2X2 and P2X7 receptor-

- expressing cells: implications for its therapeutic action. *Br J Pharmacol* 2011;163(5):912-926.
114. Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. *Cell* 2010;140(6):821-832. 32. Pelegrín P. Many ways to dilate the P2X7 receptor pore. *Br J Pharmacol* 2011;163(5):908-911.
- 1 JC, Sacks F, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, et al.
115. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, et al.
116. Mizumoto N, Tanaka H, Matsushima H, Vishwanath M, Takashima A. Colchicine 36 promotes antigen cross-presentation by murine dendritic cells. *J Invest Dermatol* 2007;127(6):1543-1546.
117. Marin-Esteban V, Charron D, Gelin C, Mooney N. Chemotherapeutic agents targeting the tubulin cytoskeleton modify LPS-induced cytokine secretion by dendritic cells and increase antigen presentation. *J Immunother (1997)* 2010;33(4):364-370.
118. Peachman KK, Rao M, Palmer DR, Zidanic M, Sun W, Alving CR, et al. Functional microtubules are required for antigen processing by macrophages and dendritic cells. *Immunol Lett* 2004;95(1):13-24.
119. Guan T, Gao B, Chen G, Chen X, Janssen M, Uttarwar L, et al. Colchicine attenuates renal injury in a model of hypertensive chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013;305(10):F1466-F1476.
120. Shu JC, He YJ, Lv X, Ye GR, Wang LX. Curcumin prevents liver fibrosis by inducing apoptosis and suppressing activation of hepatic stellate cells. *Journal of natural medicines* 2009;63(4):415-420.
121. Bozkurt D, Bicak S, Sipahi S, Taskin H, Hur E, Ertlav M, et al. The effects of colchicine on the progression and regression of encapsulating peritoneal sclerosis. *Perit Dial Int* 2008;28 Suppl 5:S53-S57.
122. Sandbo N, Ngam C, Torr E, Kregel S, Kach J, Dulin N, et al. Control of myofibroblast differentiation by microtubule dynamics through a regulated localization of mDia2. *J Biol Chem* 2013;288(22):15466-15473.



123. Abanonu GB, Daskin A, Akdogan MF, Uyar S, Demirtunc R. Mean platelet volume and  $\beta$ -thromboglobulin levels in familial Mediterranean fever: effect of colchicine use? *European journal of internal medicine* 2012;23(7):661-664.
124. Terekeci HM, Oktenli C, Ozgurtas T, Nalbant S, Top C, Celik S, et al. Increased asymmetric dimethylarginine levels in young men with familial Mediterranean fever 38 (FMF): is it early evidence of interaction between inflammation and endothelial dysfunction in FMF? *J Rheumatol* 2008;35(10):2024-2029.
125. Atta HM, El-Rehany MA, Abdel Raheim SR, Fouad R, Galal AMF. Colchicine inhibits intimal hyperplasia and leukocyte VEGF expression in dogs. *J Surg Res* 2008;146(2):184-189.
126. Lee FY, Lu HI, Zhen YY, Leu S, Chen YL, Tsai TH, et al. Benefit of combined therapy with nicorandil and colchicine in preventing monocrotaline- induced rat pulmonary arterial hypertension. *Eur J Pharm Sci* 2013;50(3-4):372-384.
127. Huang C, Cen C, Wang C, Zhan H, Ding X. Synergistic effects of colchicine combined with atorvastatin in rats with hyperlipidemia. *Lipids Health Dis* 2014;13:67.
128. does colchicine work? the results of the first controlled study in acute gout m. j. ahern m. mcredle senior lecturer, department of medicine, flinders university of south australm sa hospital, nsw senior scientific officer, department of rheumatology, royal north shore c. reid p. m. brooks registrar 111 rheumatology repatriation general hospital, daw park.
129. Alvarez A, Spilberg I. Colchicine prophylaxis in pseudogout. *J Rheumatol* 198;13:804-5.
130. Terkeltaub R. Pathogenesis and treatment of crystal-induced inflammation. In: Koopman WJ, Moreland LW, editors. *Arthritis*
131. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 2006;440:237-41
132. Lidar M, Livneh A. Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements. *Neth J Med* 2007;65:318-24.

133. Rigante D, La Torraca I, Avallone L, Pugliese AL, Gaspari S, Stabile A. The pharmacologic basis of treatment with colchicine in children with familial Mediterranean fever. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2006;10:173-8
134. Ben-Chetrit E. Familial Mediterranean fever (FMF) and renal AA amyloidosis—phenotype-genotype correlation, treatment and prognosis. *J Nephrol* 2003;16:431-4.
135. Yurdakul S, Mat C, Tüzün Y, Ozyazgan Y, Hamuryudan V, Uysal O, et al. A double-blind trial of colchicine in Behçet's syndrome. *Arthritis Rheum* 2001;44:2686-92
136. Malumbres M. Therapeutic opportunities to control tumor cell cycles. *Clin Transl Oncol* 2006;8:399-408
137. Vaina S, Serruys PW. Progressive stent technologies: new approaches for the treatment of cardiovascular diseases. *Exp Opin Drug Deliv* 2006;3:783-97.
138. Atta HM, El-Rehany MA, Abdel Raheim SR, Fouad R, Galal AM. Colchicine inhibits intimal hyperplasia and leukocyte VEGF expression in dogs. *J Surg Res* 2008;146:184-9
139. Sabry A, EL-Dahshan, El-Hussieni A. Prevention of chronic cyclosporine nephrotoxicity in Sprague Dawley rats: role of colchicine and omega-3-fatty acids. *Int Urol Nephrol* 2007;39: 271-3
140. Li C, Yang CW, Ahn HJ, Kim WY, Park CW, Park JH, et al. Colchicine decreases apoptotic cell death in chronic cyclosporine nephrotoxicity. *J Lab Clin Med* 2002;139:364-71
141. Li C, Yang CW, Ahn HJ, Kim WY, Park CW, Park JH, et al. Colchicine suppresses osteopontin expression and inflammatory cell infiltration in chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Nephron* 2002;92:422-30
142. Terkeltaub R. Pathogenesis and treatment of crystal-induced inflammation. In: Koopman WJ, Moreland LW, editors. *Arthritis*
143. Misra S, Varticovski L, Arias IM. Mechanisms by which cAMP increases bile acid secretion in rat liver and canalicular membrane vesicles. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003;285:G316-24.

144. Liu CY, Liao HF, Shih SC, Lin SC, Chang WH, Chu CH, et al. Colchicine sensitizes human hepatocellular carcinoma cells to damages caused by radiation. *World J Gastroenterol* 2005;21:11:4237-40
145. Arrieta O, Rodriguez-Diaz JL, Rosas-Camargo V, Morales-Espinosa D, Ponce de Leon S, Kershenobich D, et al. Colchicine delays the development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis virus-related liver cirrhosis. *Cancer* 2006;15:107:1852-8
146. Bisioendial RJ, Kastelein JJ, Stroes ES. C-reactive protein and atherogenesis: from fatty streak to clinical event. *Atherosclerosis* 2007;195:e10-8.
147. Nidorf M, Thompson PL. Effect of colchicine (0.5 mg twice daily) on high-sensitivity C-reactive protein independent of aspirin and atorvastatin in patients with stable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2007;99:805-7
148. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, Demarie D, Demichelis B, Pomari F, et al. Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis: results of the colchicine for acute pericarditis (COPE) trial. *Circulation* 2005;112:2012-6
149. Maisch B, Seferovic PM, Ristic AD, Erbel R, Rienmüller R, Adler Y, et al. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary; The Task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:587-610.
150. 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* 2005;165:1987
151. Stopa EG, O'Brien R, Katz M. Effet de la colchicine sur le récepteur du facteur intrinsèque de la vitamine B12 du cobaye. *Gastroentérologie*. 1979; 76 : 309–314. [ PubMed ] [ Google Scholar ].
152. Résumé des Caractéristiques du Produit - Colchicine Opocalcium 1mg [Internet]. [cité 7 déc 2016]. Disponible sur : <http://agenceprd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0278160.htm>

153. Intoxication Aigüe par la Colchicine [Internet]. [cité 31 août 2016]. Disponible sur : [http://scolarite.fmpusmba.ac.ma/cdim/mediatheque/e\\_theses/173-16.pdf](http://scolarite.fmpusmba.ac.ma/cdim/mediatheque/e_theses/173-16.pdf)
154. BDM : fiche [Internet]. [cité 8 déc 2016]. Disponible sur : [http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm//fiche/index\\_fic\\_effinddt.php?p\\_code\\_cdf=QR6&p\\_code\\_cip=3400931499558&p\\_menu=FICHE&p\\_site.](http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm//fiche/index_fic_effinddt.php?p_code_cdf=QR6&p_code_cip=3400931499558&p_menu=FICHE&p_site.)
155. Résumé des Caractéristiques du Produit-Colchimax [Internet]. [cité 8 déc 2016]. Disponible sur <http://agenceprd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=61331730&typedoc=R&ref=R0219294.htm>
156. La colchicine [Internet]. [cité 8 déc 2016]. Disponible sur <http://sspf.claroline.com/claroline/backends/download.php?url=L2VuZXZzX2bpdnpZXJfMjAxMSNEWS>
157. 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 7 déc 2016]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Mise-en-garde-pour-les-specialites-a-base-de-colchicine-Point-d-information>
158. Colchicine - Centre de Références sur les Agents Tératogènes [Internet]. [cité 8 oct 2016]. Disponiblsur <http://lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=colchicine>
159. Colchicine Intoxication: Clinical Pharmacology, Risk Factors, Features, and Management By Chaim Putterman, Eldad Ben-Chetrit, Yoseph Caraco, and Micha Levy [https://doi.org/10.1016/0049-0172\(91\)90003-I](https://doi.org/10.1016/0049-0172(91)90003-I)
160. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease P.M. Ridker, B.M. Everett, T. Thuren, J.G. MacFadyen, W.H. Chang, C. Ballantyne, F. Fonseca, J. Nicolau, W. Koenig, S.D. Anker, J.J.P. Kastelein, J.H. Cornel, P. Pais, D. Pella, J. Genest, R. Cifkova, A. Lorenzatti, T. Forster, Z. Kobalava, L. Vida-Simiti, M. Flather, H. Shimokawa, H. Ogawa, M. Dellborg, P.R.F. Rossi, R.P.T. Troquay, P. Libby, and R.J. Glynn, for the CANTOS Trial Group \*doi:10.1056/NEJMoa1707914

161. Verma, S., et al., Colchicine in cardiac disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord*, 2015. 15: p. 96 – . doi:10.1002/14651858.CD010652.pub2.
162. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction List of authors. Jean-Claude Tardif, M.D., Simon Kouz, M.D., David D. Waters, M.D., Olivier F. Bertrand, M.D., Ph.D., Rafael Diaz, M.D., Aldo P. Maggioni, M.D., Fausto J. Pinto, M.D., Ph.D., Reda Ibrahim, M.D., Habib Gamra, M.D., Ghassan S. Kiwan, M.D., Colin Berry, M.D., Ph.D., José López-Sendón, M.D., Petr Ostadal, M.D., Ph.D., Wolfgang Koenig, M.D., Denis Angoulvant, M.D., Jean C. Grégoire, M.D., Marc-André Lavoie, M.D., Marie-Pierre Dubé, Ph.D., David Rhainds, Ph.D., Mylène Provencher, Ph.D., Lucie Blondeau, M.Sc., Andreas Orfanos, M.B., B.Ch., Philippe L. L’Allier, M.D., Marie-Claude Guertin, Ph.D., and François Roubille, M.D., Ph.D.
163. Colchicine in Patients With Acute Coronary Syndrome The Australian COPS Randomized Clinical Trial David C. Tong, Stephen Quinn, Arthur Nasis, Chin Hiew, Philip Roberts-Thomson, Heath Adams, Rumes Sriamaweswaran, Nay M. Htun, William Wilson, Dion Stub, William van Gaal, Laurie Howes, Nicholas Collins, Andy Yong, Ravinay Bhindi, Robert Whitbourn, Astin Lee, Chris Hengel, Kaleab Asrress, Melanie Freeman, John Amerena, Andrew Wilson and Jamie Layland. Originally published 29 Aug 2020 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050771> *Circulation*. 2020;142:1890–1900.
164. Low-Dose Colchicine for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease Stefan M. Nidorf, MD, MBBS,\* John W. Eikelboom, MBBS,† Charley A. Budgeon, BSC(HONS),‡ Peter L. Thompson, MD§Perth, Australia; and Hamilton, Ontario, Canada doi/epdf/10.1016/j.jacc.2012.10.027

