

CO-ORGANISÉ  
AVEC LES COLLÈGES  
RÉGIONAUX

• Strasbourg • Reims • Dijon  
• Nancy • Besançon

**CONGRÈS  
NATIONAL**  
CNGE Collège Académique



Strasbourg  
Palais de la musique et des congrès

20 • 21 • 22 NOVEMBRE 2024

# Diabète de type 2 et risque cardiovasculaire : prescrire la colchicine ?

## Point scientifique sur la colchicine en prévention cardiovasculaire

Alexandre Malmartel

DÉPARTEMENT de  
MÉDECINE GÉNÉRALE

Université de Paris 

Liens d'intérêt:

*Membre du Conseil Scientifique du CNGE*

[www.archimede.fr/Dpi@ALEXANDRE.MALMARTEL](http://www.archimede.fr/Dpi@ALEXANDRE.MALMARTEL)

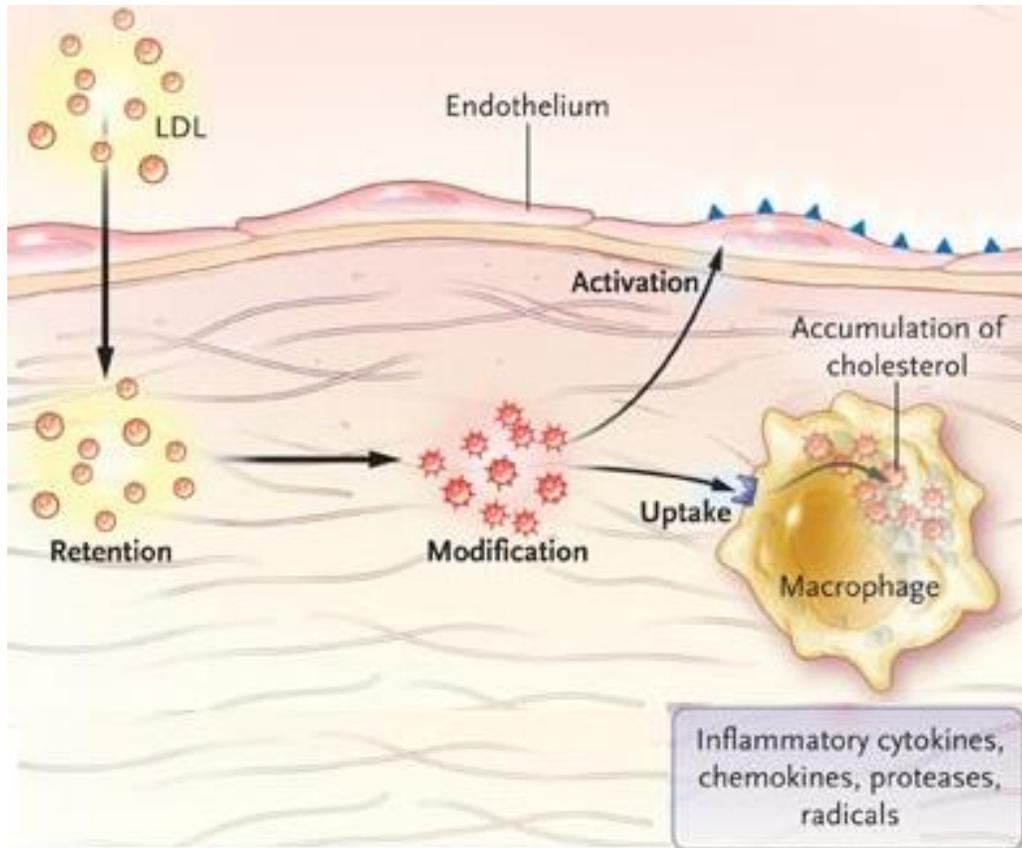


# Inflammation et athérosclérose *(Hansson, NEJM, 2005)*

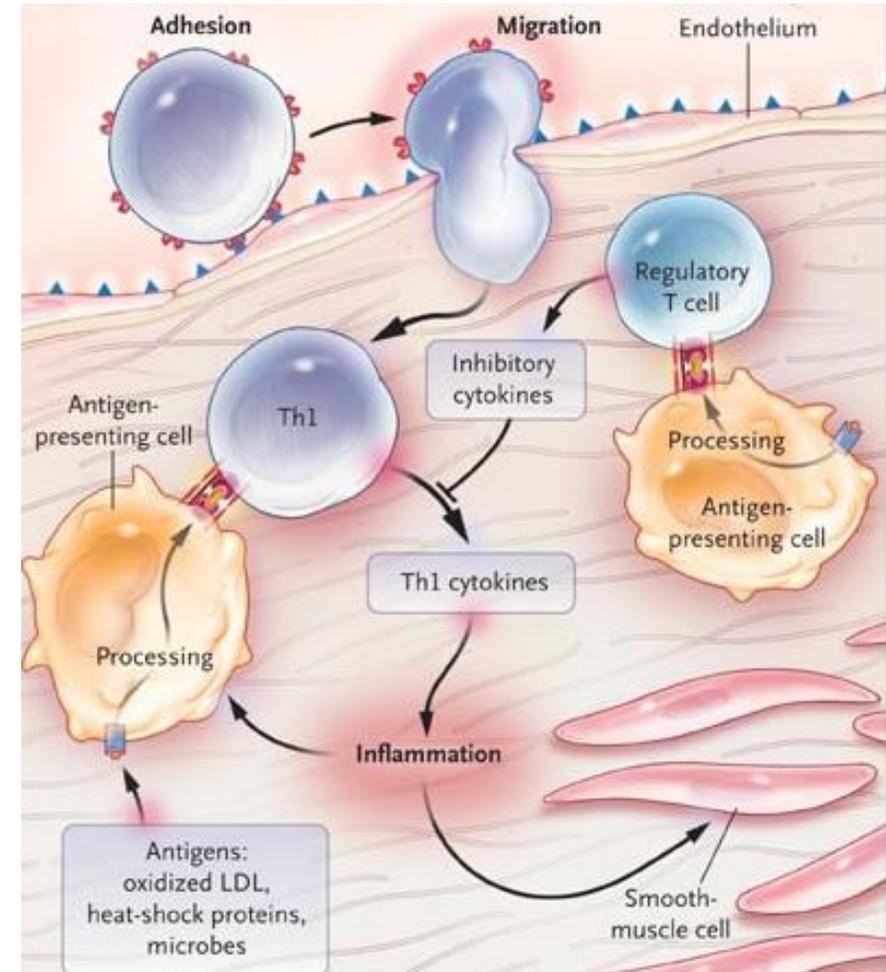
Accumulation et oxydation du LDL

Phagocytage des LDL par les macrophages

Formation de cellules spumeuses

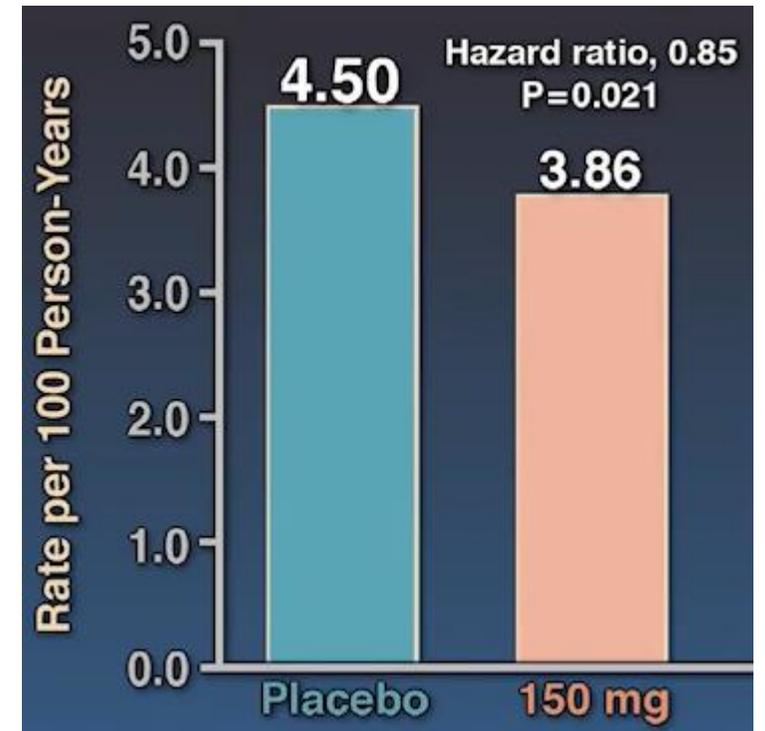


Amplification de l'inflammation par libération de cytokines



# Des thérapies anti-inflammatoires efficaces...

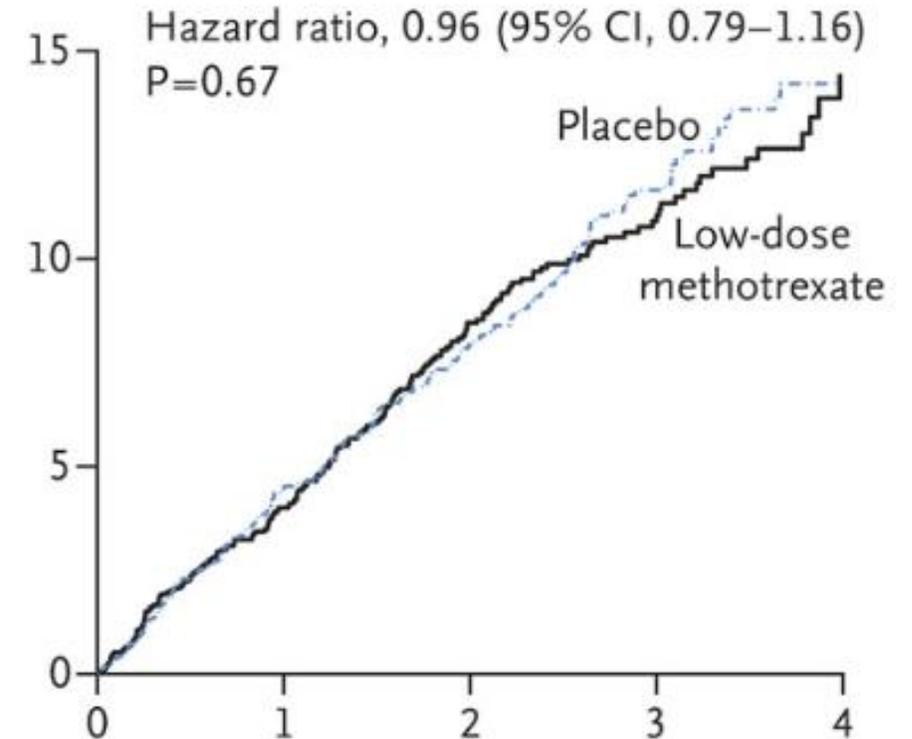
- **Etude CANTOS** (*Ridker, NEJM, 2017*)
  - Essai contrôlé randomisé versus placebo
  - Canakinumab :
    - un anti corps anti inflammatoire
    - inhibant l'IL-1 et inhibant les COX
  - Critères d'inclusion:
    - Patient avec coronaropathie
    - CRP-hs > 2mg/L
  - Critère de jugement:
    - Infarctus, AVC non fatals et mortalité cardiovasculaire



... mais pas toujours....

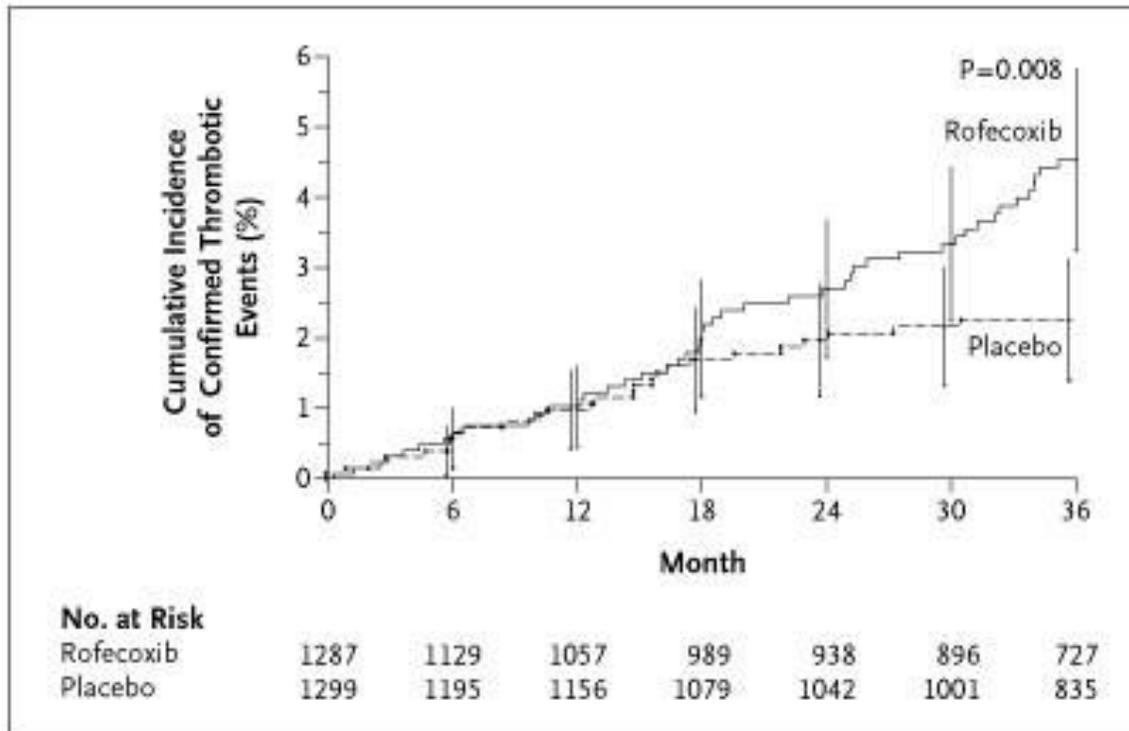
- **Etude CIRT** (*Ridker, NEJM, 2018*)

- Essai contrôlé randomisé versus placebo
- Méthotrexate
- Critères d'inclusion:
  - Patient avec coronaropathie
  - Diabète de type 2 ou syndrome métabolique
- Critère de jugement:
  - Infarctus, AVC non fatals et mortalité cardiovasculaire



## ... et des risques

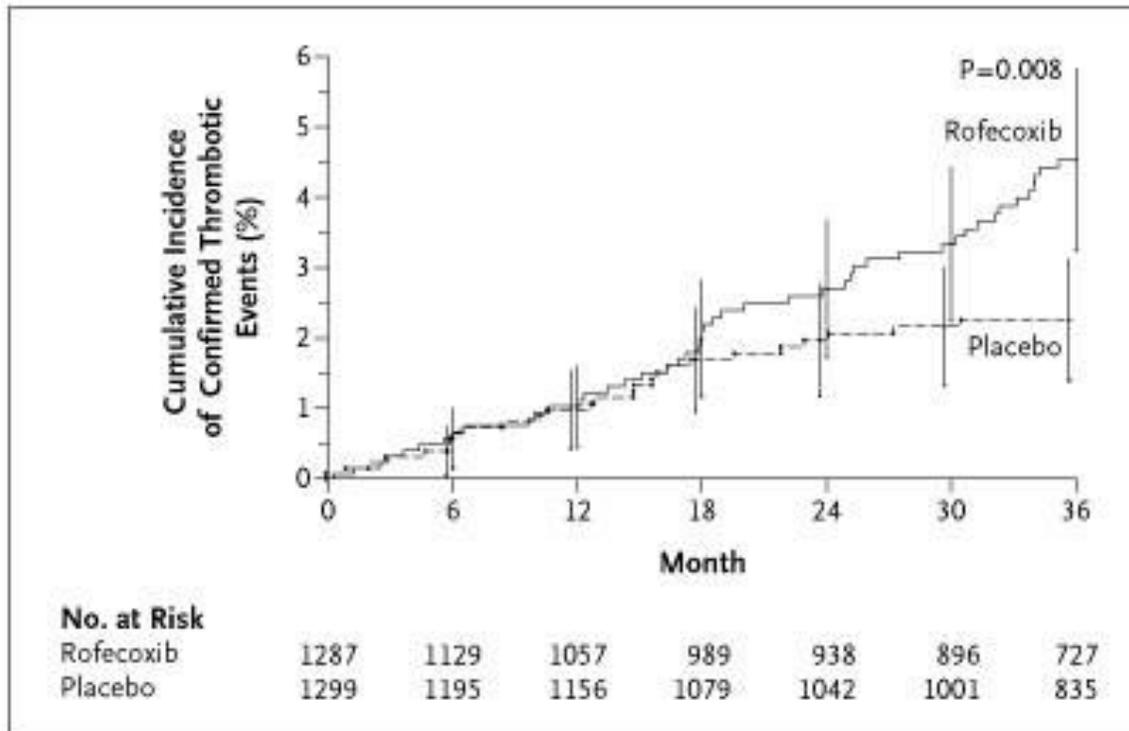
- **Les Coxibs, et notamment le rofecoxib:**  
(Bresalier, NEJM, 2005)
  - Surrisque d'évènements cardiovasculaires
  - NNH = 135 patients/an



# ... et des risques



- **Les Coxibs, et notamment le rofecoxib:** (*Bresalier, NEJM, 2005*)
  - Surrisque d'évènements cardiovasculaires
  - NNH = 135 patients/an



## • Les autres AINS:

- Notamment le diclofenac (*Schmidt, BMJ, 2018*)

| Endpoints                       | Incidence rate ratio (95% CI) | Incidence rate ratio (95% CI) |
|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| <b>Diclofenac v no NSAID</b>    |                               |                               |
| Atrial fibrillation or flutter  | 1.2 (1.1 to 1.4)              |                               |
| Ischaemic stroke                | 1.6 (1.3 to 2.0)              |                               |
| Heart failure                   | 1.7 (1.4 to 2.0)              |                               |
| Myocardial infarction           | 1.9 (1.6 to 2.2)              |                               |
| Cardiac death                   | 1.7 (1.4 to 2.1)              |                               |
| MACE                            | 1.5 (1.4 to 1.7)              |                               |
| <b>Diclofenac v paracetamol</b> |                               |                               |
| Myocardial infarction           | 1.4 (1.2 to 1.7)              |                               |
| Cardiac death                   | 1.0 (0.8 to 1.2)              |                               |
| MACE                            | 1.2 (1.1 to 1.3)              |                               |
| <b>Diclofenac v ibuprofen</b>   |                               |                               |
| Myocardial infarction           | 1.2 (1.1 to 1.4)              |                               |
| Cardiac death                   | 1.5 (1.2 to 1.8)              |                               |
| MACE                            | 1.2 (1.1 to 1.3)              |                               |
| <b>Diclofenac v naproxen</b>    |                               |                               |
| Myocardial infarction           | 1.4 (1.0 to 1.8)              |                               |
| Cardiac death                   | 1.3 (0.9 to 1.9)              |                               |
| MACE                            | 1.3 (1.1 to 1.5)              |                               |

# Et la colchicine dans tout ça ?



- **Effet anti-inflammatoire :**

- Inhibition d'étapes dans le processus de phagocytose (*Rott, JAMA 2003*)
- Réduction de production de cytokines (*Molad, Arthritis Rheum . 1992*)

# Et la colchicine dans tout ça ?



- **Effet anti-inflammatoire :**

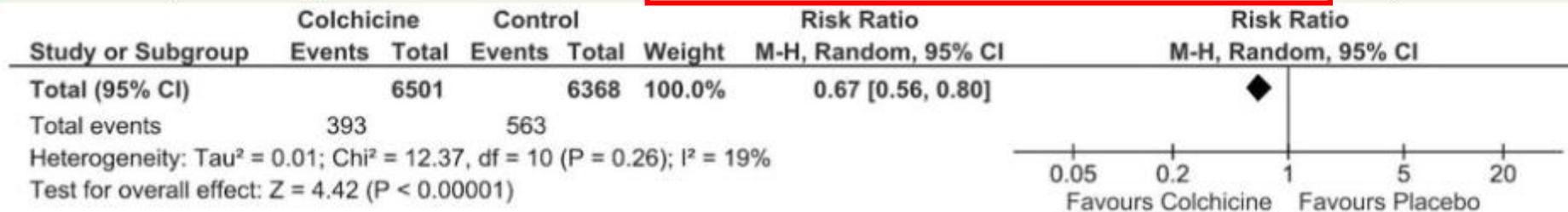
- Inhibition d'étapes dans le processus de phagocytose (*Rott, JAMA 2003*)
- Réduction de production de cytokines (*Molad, Arthritis Rheum . 1992*)

- **Une efficacité clinique en post-infarctus à 0,5mg/j**

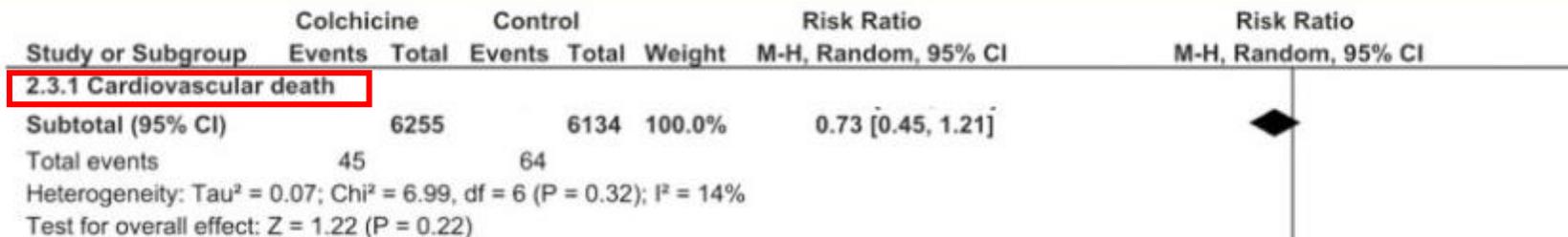
- 2019: COLCOT, 4745 patients (*Tardif, NEJM, 2019*)
  - réduction des évènements cardiovasculaires 0.77 [0.61-0.96], NNT= 62 patients à 2 ans
- 2020: LoDoCo2, 5522 patients (*Nidorf, NEJM 2020*)
  - réduction des évènements cardiovasculaires 0.69 [0.57-0.83], NNT= 36 patients à 2,5 ans
- 2024: CLEAR, 7062 patients (*Jolly, NEJM 2024*)
  - Pas de différence d'évènements cardiovasculaire ou de mortalité à 3 ans

# Quelle efficacité dans une revue systématique ? *(Andreis, Eur J Prev Cardiol, 2022)*

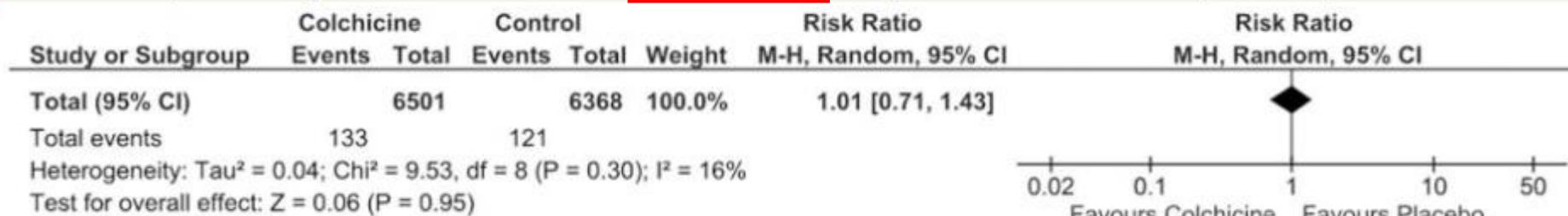
**Figure 1** Forest plot showing the estimated relative risk of major adverse cardiovascular and cerebrovascular events during colchicine treatment



**Figure 2** Forest plot showing the estimated relative risk of various types of major adverse cardiovascular and cerebrovascular events during colchicine treatment compared with placebo.



**Figure 3** Forest plot showing the estimated relative risk of all-cause death during colchicine treatment compared with placebo.





# Les recommandations internationales approuvent

- **Recommandations AHA 2023 « coronaropathie chronique »** (Virani, *J Am Coll Cardiol*, 2023)

**Recommendation for Colchicine**  
Referenced studies that support the recommendation are summarized in the [Online Data Supplement](#).

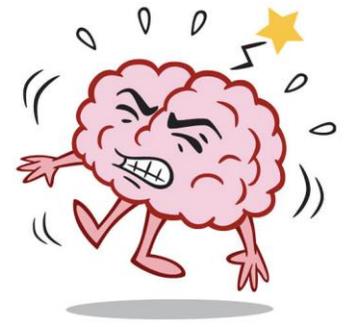
| COR | LOE | RECOMMENDATION  |
|-----|-----|---|
| 2b  | B-R | 1. In patients with CCD, the addition of colchicine for secondary prevention may be considered to reduce recurrent ASCVD events. <sup>1,2</sup> |

- **Recommandations ESC 2024 « coronaropathie chronique »** (Vrints, *Eur Heart J*. 2024)

**Anti-inflammatory drugs in patients with chronic coronary syndrome—Section 4**

|  |     |   |
|--|-----|---|
| In CCS patients with atherosclerotic CAD, low-dose colchicine (0.5 mg daily) should be considered to reduce myocardial infarction, stroke, and need for revascularization. | IIa | A |
|--|-----|---|

# Post-infarctus, « OK ». Qu'en est il en post-AVC ?



- **Essai CONVINC** (*Kelly, Lancet, 2024*)
  - Colchicine versus placebo
  - 3153 patients hospitalisé avec AVC non sévère
  - Critère principal: AVC, infarctus, arrêt cardiaque, hospitalisation pour coronaropathie
  - HR= 0,84 [0,68 – 1,05] p=0,12 à 3 ans
- **Essai CHANCE-3** (*Li, BMJ, 2024*)
  - Colchicine versus placebo
  - 8343 patients hospitalisé avec AVC modéré et CRP-hs > 2mg/L
  - Critère principal: récurrence d'AVC
  - HR= 0,96 [0,82 – 1,13] p = 0,64 à 3 mois
  - Critère secondaire: AVC, infarctus, mort cardiovasculaire
  - HR 0,98 [0,83 – 1,16] p = 0,79 à 3 mois

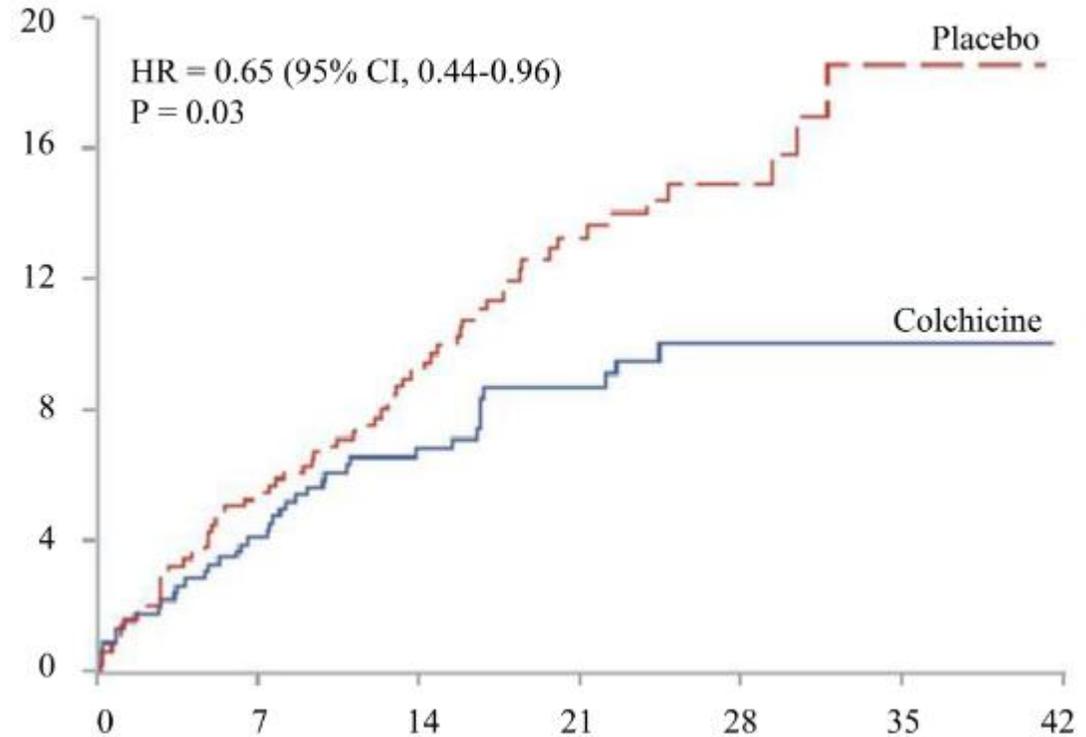
# Concentrons nous sur le diabète de type 2 :



- **COLCOT, analyse ancillaire**

(Roubille, *Diabetes Care*, 2024)

- 595 patients diabétiques avec coronaropathie
- Critère cardiovasculaire : NNT=22
- Porté par les AVC: NNT=63



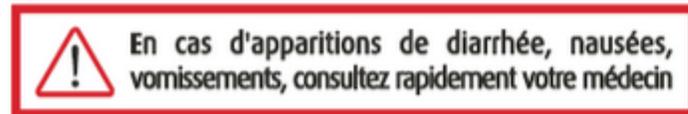
| End point                              | Colchicine<br>(n = 462) | Placebo<br>(n = 497) | Hazard<br>ratio (95% CI) | P<br>value |
|--|-------------------------|----------------------|--------------------------|------------|
| <b>Components of primary end point</b> |                         |                      |                          |            |
| Cardiovascular death                   | 8 (1.7)                 | 14 (2.8)             | 0.61 (0.26–1.45)         | 0.26       |
| Myocardial infarction                  | 25 (5.4)                | 36 (7.2)             | 0.74 (0.44–1.23)         | 0.24       |
| Stroke                                 | 2 (0.4)                 | 10 (2.0)             | 0.21 (0.05–0.96)         | 0.04       |

# Quels sont les risques ?

## Prise en charge par colchicine de la goutte : une nouvelle posologie plus faible et un message d'alerte sur les boîtes pour réduire le risque de surdosage

RISQUES MÉDICAMENTEUX - MÉDICAMENTS - PUBLIÉ LE 10/10/2023

Nous rappelons qu'en cas de diarrhée, nausée ou vomissements, signes de surdosage potentiel en colchicine, le traitement par la colchicine doit être réduit ou arrêté.



- Une marge thérapeutique étroite : 1,2–2,4 mg/jour, fatal si >0,5mg/kg  
(Wu ,Intern Emerg Med. 2022)
- Des décès décrits à partir de 7mg cumulé, de 10 mg en 5 jours, et de 8 mg en 3 jours  
(Finkelstein, Clin Toxicol, 2010)
- Evolution des surdosages/intoxications en 3 phases: (Stamp, Rheumatology, 2024)
  - 10-24h : phase gastro-intestinale
  - 2-7 jours: phase d'atteinte multiviscérale (atteintes hématologiques, cardio-respiratoire, métabolique)
  - Après 7 jours : « guérison chez les survivants »

# Quels sont les risques ?



- Les signaux des essais randomisés :
  - *COLCOT (à 2 ans)*
    - Nausées  $p=0,02$  ; NNH= 125 (NNH=53 dans le sous groupe diabète)
    - Pneumopathies  $p=0,03$  NNH=200 (NNH=50 dans le sous groupe diabète)
  - *LoDoCo2 (à 2,5 ans)*
    - Myalgies 1,15 [1,01–1,31]); NNH = 38
    - Mortalité non-cardiovasculaire 1,51 [0,99–2,31]; NNH = 167
  - *CONVINCE (à 3 ans)*
    - Diarrhées : 5,42 [3,75–7,84] NNH= 10
    - Nausées: 2,42 [1,48–3,95] ; NNH = 50
    - Hépatites: 1,56 [0,98–2,50]; NNH= 100

# Quels sont les risques ?



- Confirmation en revue systématique: (Andreis, Eur J Prev Cardiol, 2022)

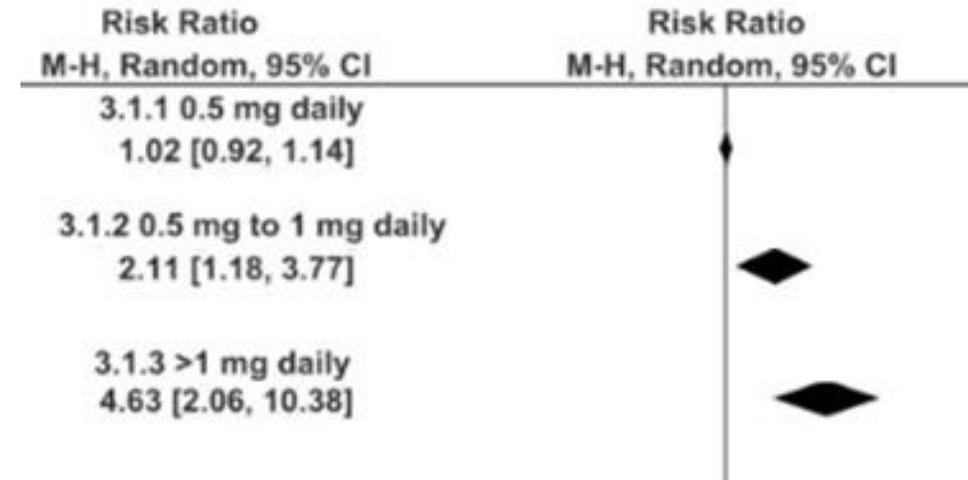
- Troubles digestifs HR 1,67 [1,20 – 2,34]
- Myalgies HR 1,16 [1,02 – 1,32]
- Pas de sur-risque: hématologique, cutané, hépatique, infectieux

- Des risques dose dépendants:

- pas d'augmentation de troubles digestifs à 0,5mg/j

- Et concernant la mortalité : (Fiolet, eClinicalMedicine 2024)

- Mortalité globale: HR= 1,09 [0,89 – 1,33]
- Mortalité cardio-vasculaire: HR= 0,89 [0,65 – 1,23]
- Mortalité non cardiovasculaire: HR =1,26 [0,97 – 1,64]



# Concernant les interactions médicamenteuses *(Dixon Am Heart J, 2022)*

## ■ Pharmacocinétique

- Métabolisme hépatique via glycoprotéine P et CYP 3A4
- Elimination 2/3 par voie biliaire et 1/3 par voie rénale dépendant du DFG
- Hépatites: 1,56 [0,98–2,50]; NNH= 100

## ■ Pas d'interactions attendue avec les traitements anti-diabétiques

## ■ Interactions théoriques avec les traitements cardiovasculaires :

- Statines: rhabdomyolyse
- Anti-vitamine K: risque hémorragique
- Amiodarone, verapamil, diltiazem : augmentation des toxicités

## ■ Cliniquement:

- Bon profil de sécurité au vu des essais randomisés



## Conclusion



- Efficacité en prévention cardiovasculaire :
  - **Réduction probable d'évènements cardiovasculaires** en post infarctus
  - Pas d'efficacité post-AVC démontrée malgré le très haut risque cardiovasculaire
- Risques connus de surdosage :
  - Augmentation des symptômes digestifs
  - **Pas de sur-risque d'évènements indésirable grave**
- Nécessiter de réaliser des évaluations médico-économique par rapport aux autres traitements
- **A tester chez le patient diabétique à très haut risque en prévention primaire**



CO-ORGANISÉ  
AVEC LES COLLÈGES  
RÉGIONAUX

• Strasbourg • Reims • Dijon  
• Nancy • Besançon

**CONGRÈS  
NATIONAL**  
CNGE Collège Académique



24<sup>e</sup>

EXERCER  
ET ENSEIGNER  
LA MÉDECINE  
GÉNÉRALE



Strasbourg  
Palais de la musique et des congrès

20 • 21 • 22 NOVEMBRE 2024

Merci de votre attention!

