

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

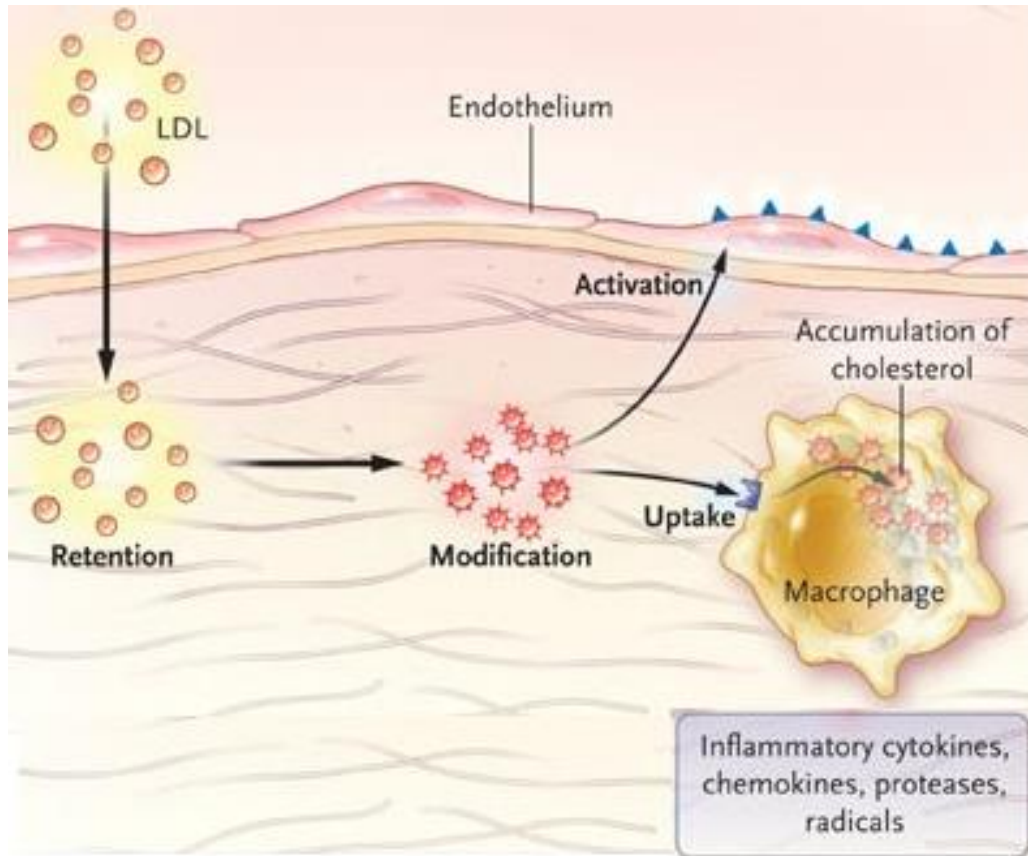


Inflammation et athérosclérose *(Hansson, NEJM, 2005)*

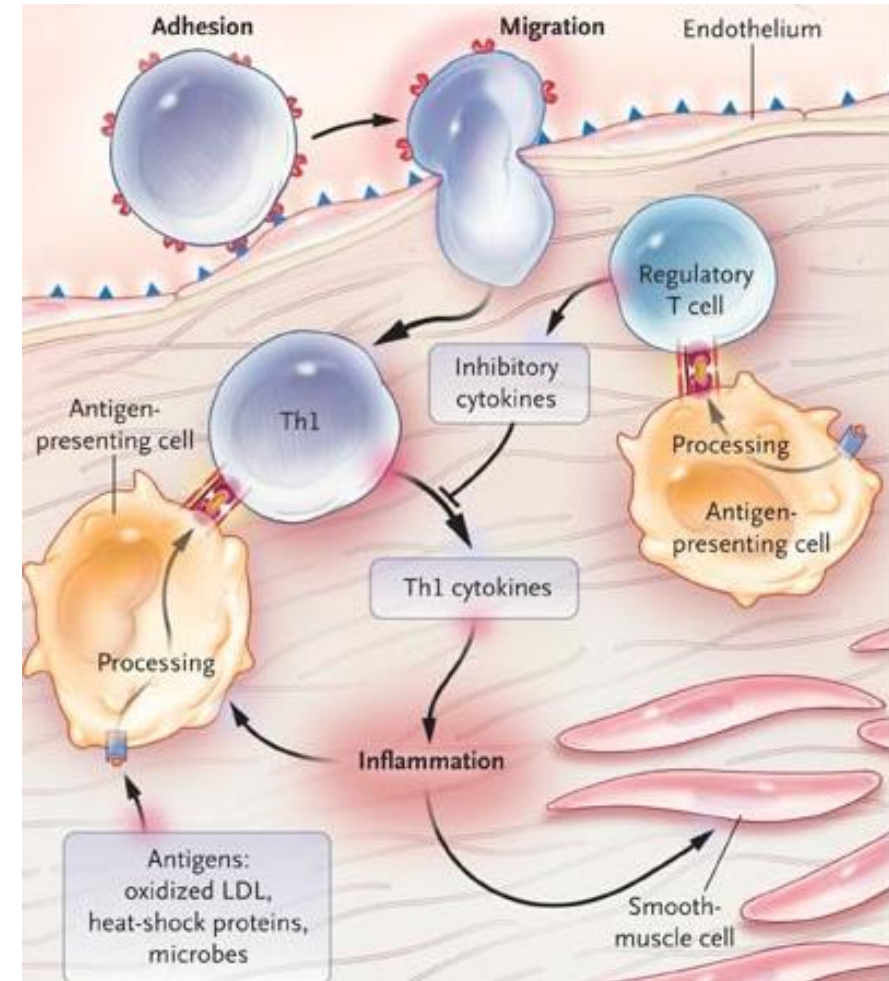
Accumulation et oxydation du LDL

Phagocytage des LDL par les macrophages

Formation de cellules spumeuses

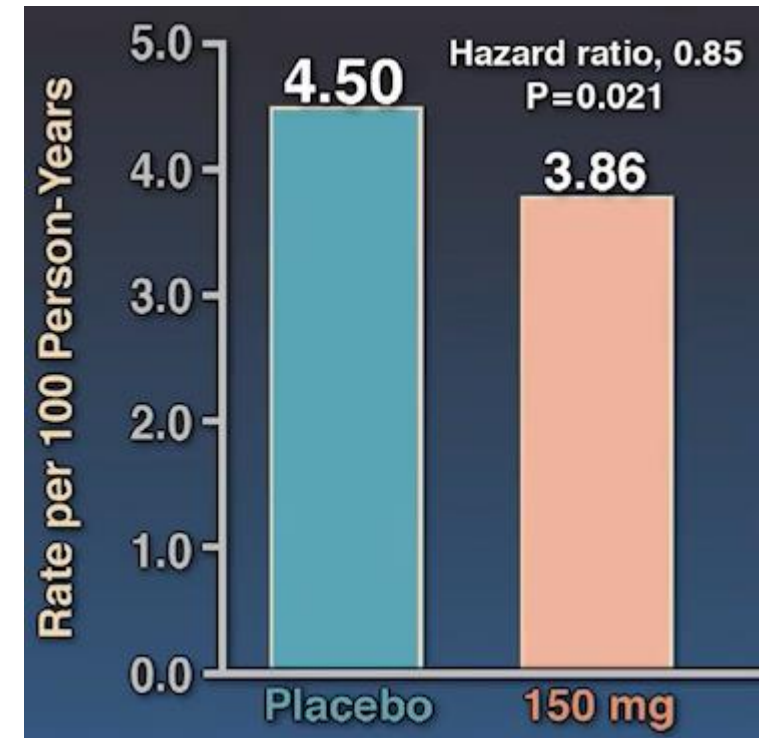


Amplification de l'inflammation par libération de cytokines



Des thérapies anti-inflammatoires efficaces...

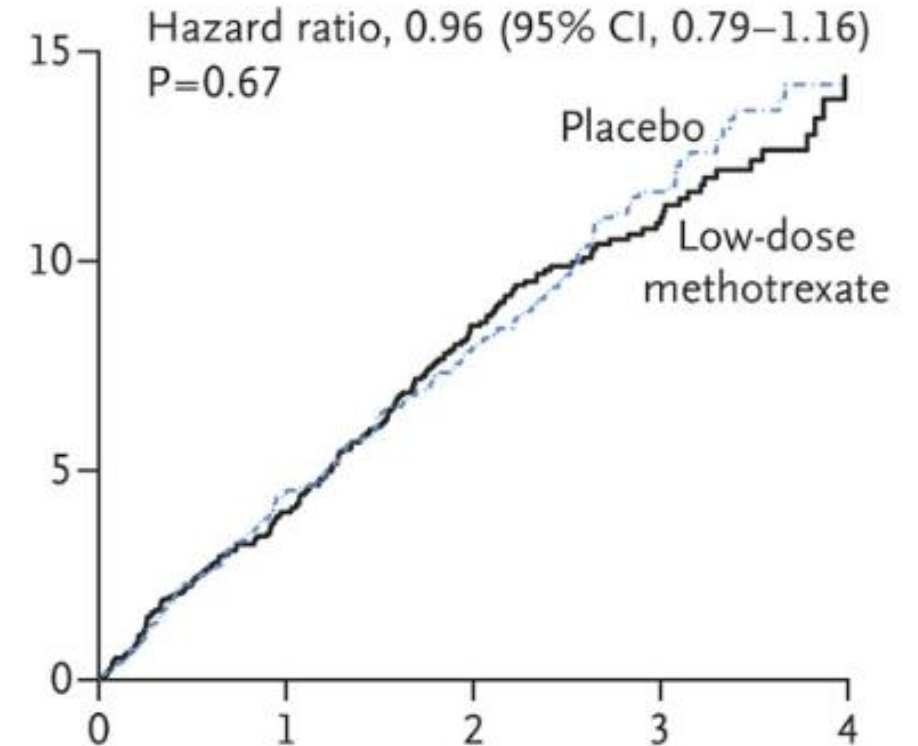
- **Etude CANTOS** (*Ridker, NEJM, 2017*)
 - Essai contrôlé randomisé versus placebo
 - Canakinumab :
 - un anti corps anti inflammatoire
 - inhibant l'IL-1 et inhibant les COX
 - Critères d'inclusion:
 - Patient avec coronaropathie
 - CRP-hs > 2mg/L
 - Critère de jugement:
 - Infarctus, AVC non fatals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



... mais pas toujours....

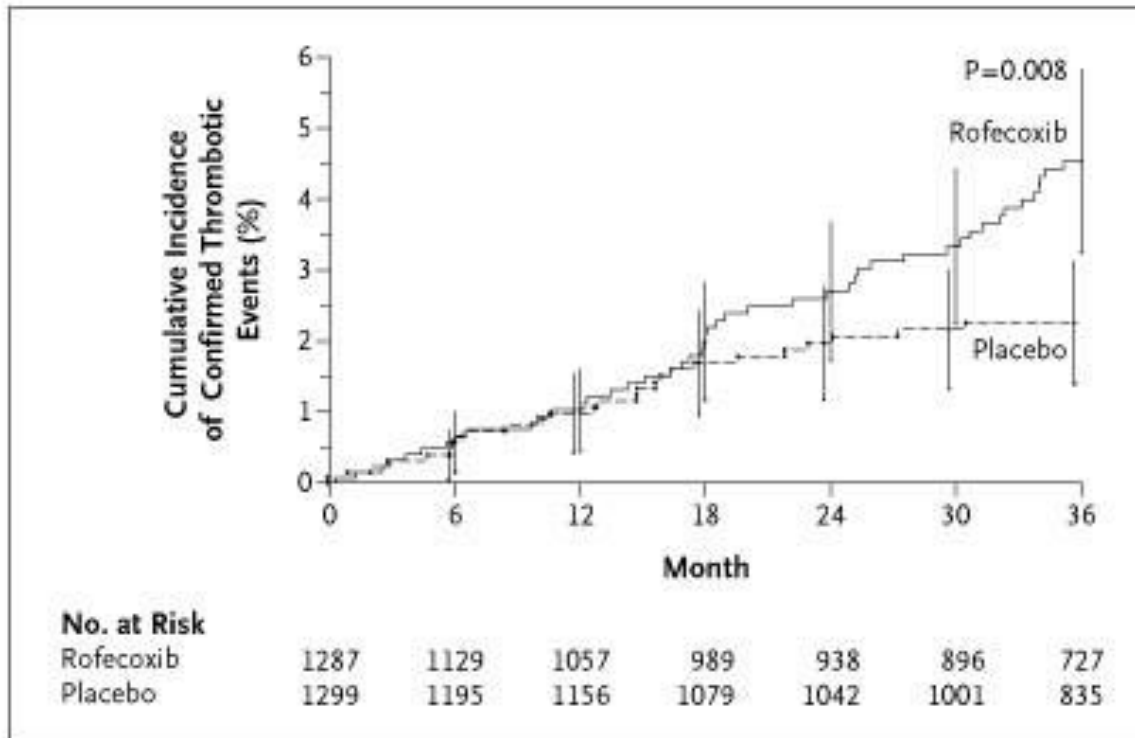
- **Etude CIRT** (*Ridker, NEJM, 2018*)

- 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

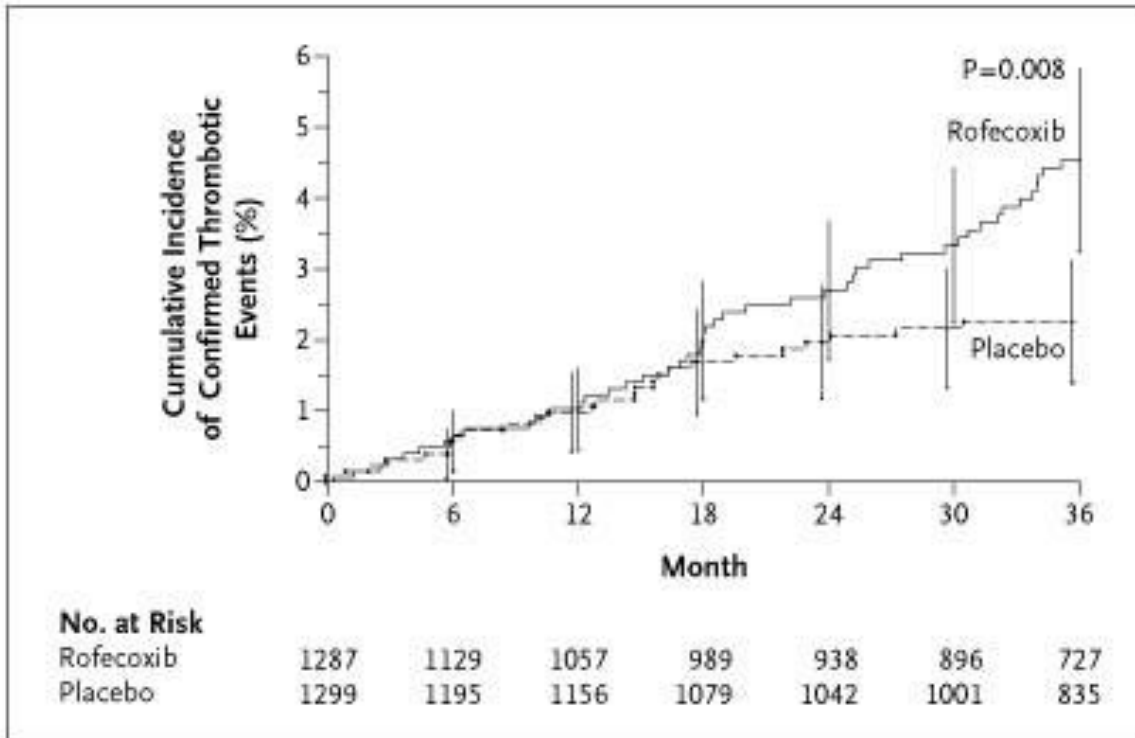
- **Les Coxibs, et notamment le rofecoxib:**
(Bresalier, NEJM, 2005)
 - Surrisque d'évènements cardiovasculaires
 - NNH = 135 patients/an



... et des risques

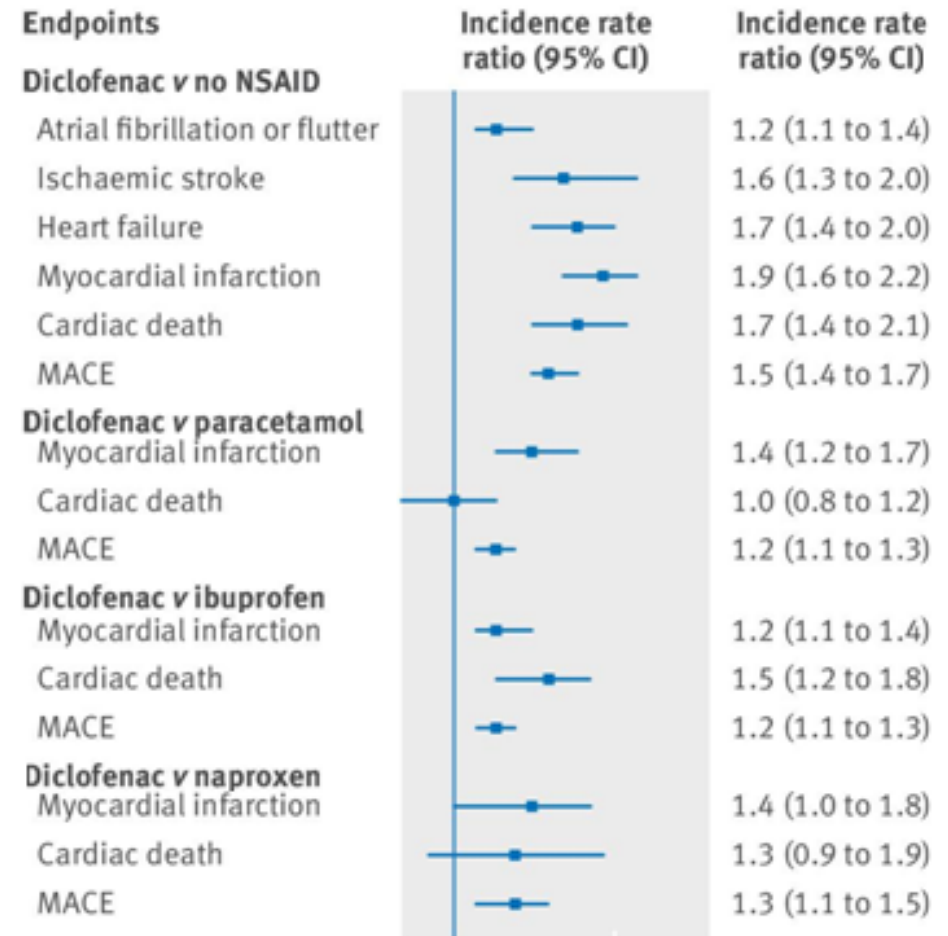


- **Les Coxibs, et notamment le rofecoxib:** (*Bresalier, NEJM, 2005*)
 - Surrisque d'évènements cardiovasculaires
 - NNH = 135 patients/an



• Les autres AINS:

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



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

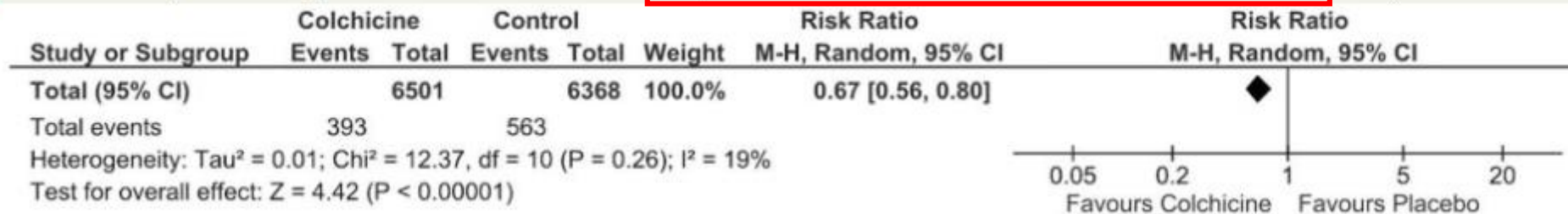


Figure 2 Forest plot showing the estimated relative risk of various types of major adverse cardiovascular and cerebrovascular events during colchicine treatment compared with placebo.

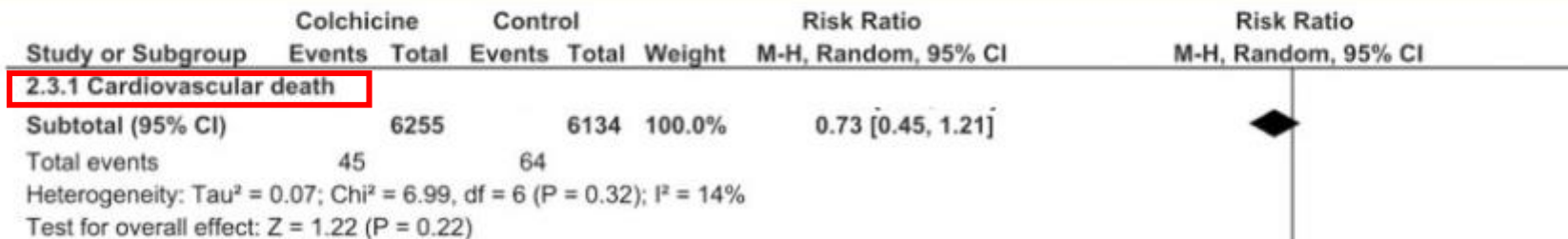
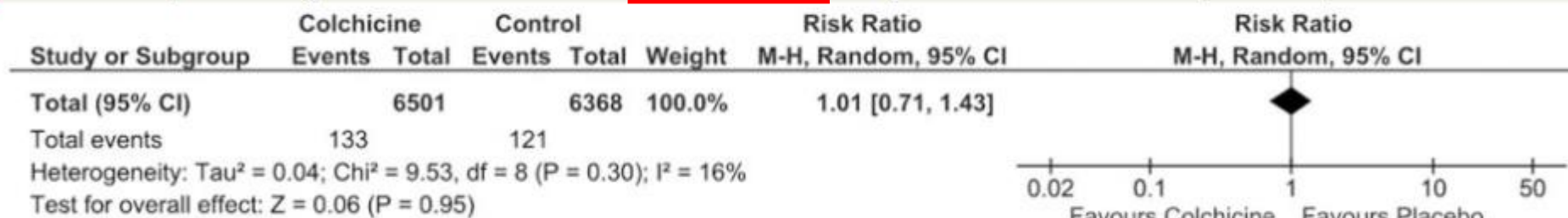


Figure 3 Forest plot showing the estimated relative risk of all-cause death during colchicine treatment compared with placebo.





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. ^{1,2}

- **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

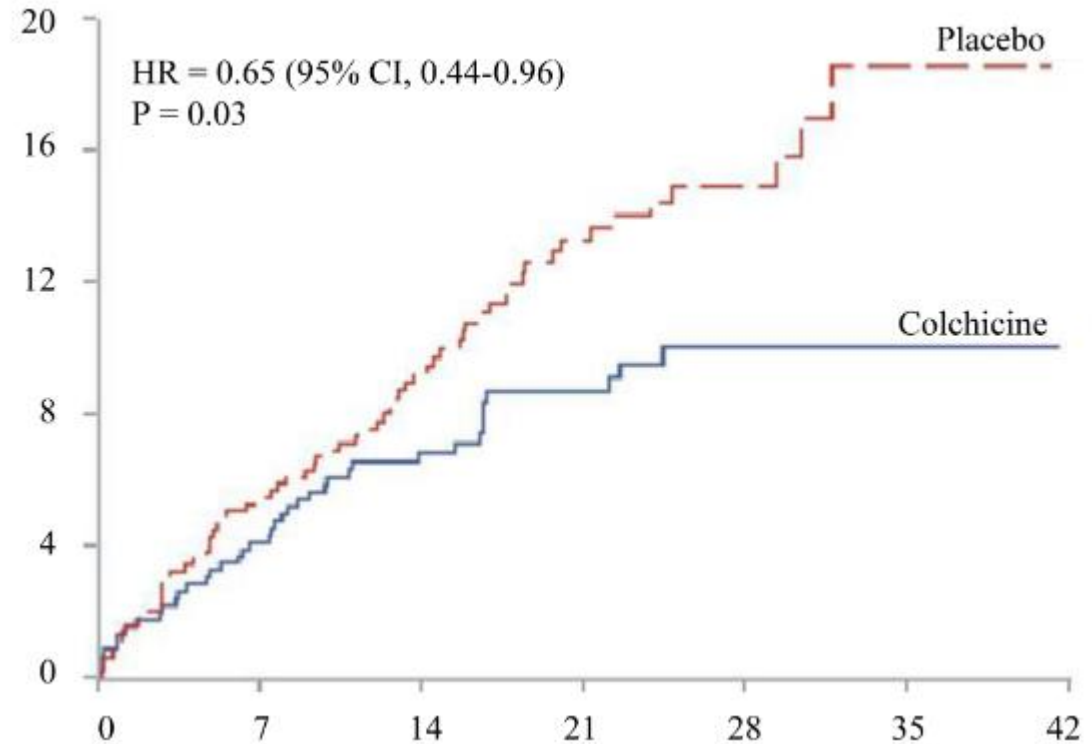
Concentrons nous sur le diabète de type 2 :



- **COLCOT, analyse ancillaire**

(Roubille, *Diabetes Care*, 2024)

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



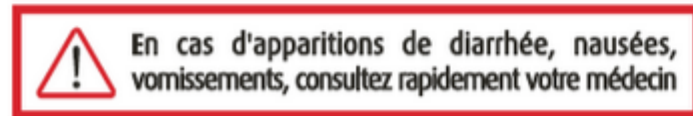
End point	Colchicine (n = 462)	Placebo (n = 497)	Hazard ratio (95% CI)	P value
Components of primary end point				
Cardiovascular death	8 (1.7)	14 (2.8)	0.61 (0.26–1.45)	0.26
Myocardial infarction	25 (5.4)	36 (7.2)	0.74 (0.44–1.23)	0.24
Stroke	2 (0.4)	10 (2.0)	0.21 (0.05–0.96)	0.04

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 ?

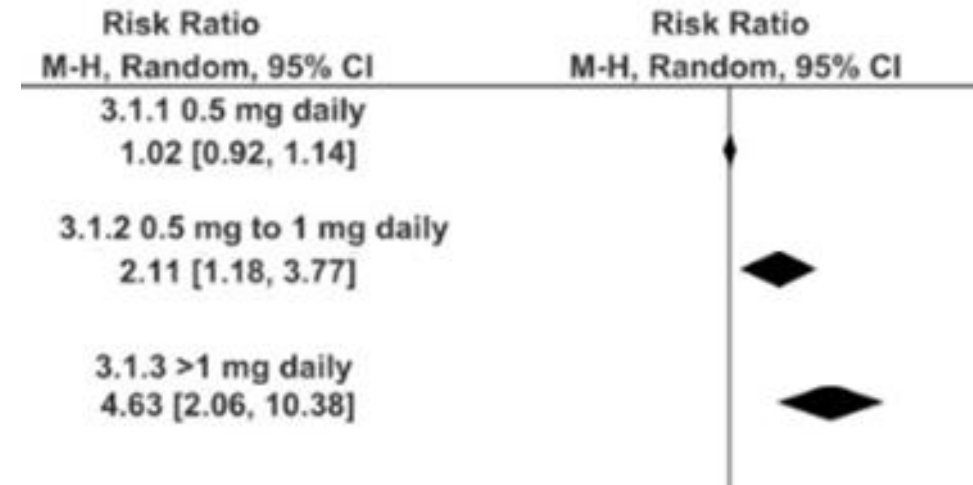


- Confirmation en revue systématique: (Andreis, Eur J Prev Cardiol, 2022)

- 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 hématique 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

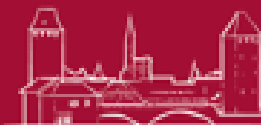
• Strasbourg • Reims • Dijon
• Nancy • Besançon

**CONGRÈS
NATIONAL**
CNGE Collège Académique



24^e

EXERCER
ET ENSEIGNER
LA MÉDECINE
GÉNÉRALE



Strasbourg
Palais de la musique et des congrès

20 • 21 • 22 NOVEMBRE 2024

Merci de votre attention!

