



B. GRANEL
Service de Médecine Interne,
Hôpital Nord, MARSEILLE.

Péricardites : quelle est la place du traitement par colchicine ?

L'association colchicine et traitement conventionnel (aspirine ou AINS) est le traitement de première intention de la péricardite aiguë idiopathique, virale, auto-immune et les syndromes post-péricardiotomie.

La colchicine semble être également un traitement efficace de la prévention des rechutes des péricardites récidivantes après échec d'un traitement conventionnel. Elle est actuellement proposée en association avec l'aspirine dès la première rechute.

Le diagnostic de péricardite dans sa forme aiguë repose sur une triade comprenant la douleur péricardique, la fièvre et le frottement péricardique. Des anomalies de la radiographie thoracique avec augmentation de taille de l'ombre cardiaque (*fig. 1*) et/ou épanchement pleural sont fréquemment observées. L'électrocardiogramme montre des anomalies diffuses, non systématisées (*fig. 2*), d'évolution variable dans le temps. La forme "idiopathique" ou présumée virale représente près de 80 % des causes de péricardite aiguë [1, 2]. La rechute est la complication la plus fréquente de la péricardite : observée dans 15 à 32 % des cas (24 % en moyenne) [2-4], elle entraîne une importante invalidité pour le patient et peut durer pendant plusieurs années.

Le traitement de la péricardite (en dehors de celui de sa cause quand elle est identifiée) repose en première intention sur l'aspirine ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) [5]. La colchicine est actuellement proposée en association avec les AINS car elle a montré son efficacité dans le traitement de la phase aiguë et dans la prévention des rechutes [5]. Elle tend à être préférée à la corticothérapie dont les indications sont de plus en plus restreintes. Cette mise au point résume les différentes publications sur l'utilisation de la colchicine dans le traitement de la péricardite, en orientant le propos sur la péricardite aiguë idiopathique de l'adulte.

■ LA COLCHICINE DANS LA PRÉVENTION DES RECHUTES DE LA PÉRICARDITE AIGUE

1. – Définition et généralités

C'est dans la péricardite récidivante (ou à rechute) que la colchicine fut initialement essayée. Sous le terme de péricardite récidivante, on peut isoler la péricardite "intermittente" et la péricardite "incessante". La péricardite est "intermittente" quand au moins deux rechutes sont observées, séparées d'une période libre sans traitement de plus de six semaines [2, 4]. Elle est "incessante" quand la rechute est observée à la baisse ou au sevrage du traitement dans un délai de moins de six semaines [4].

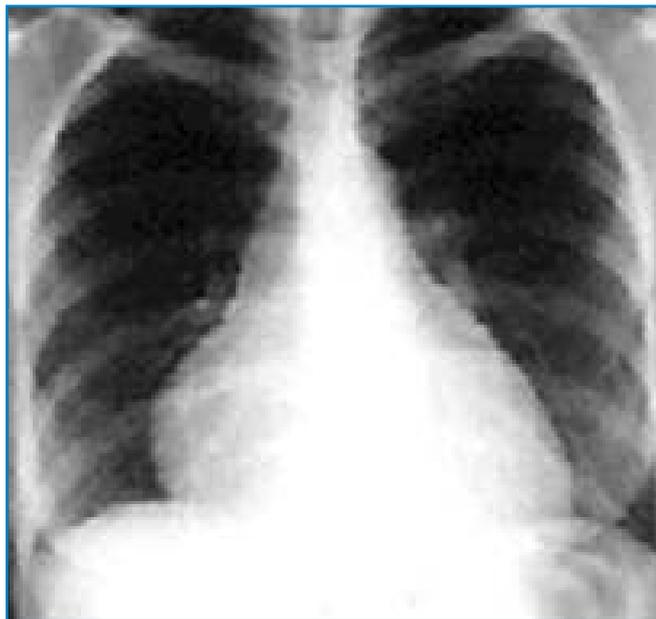


Fig. 1 : Radiographie thoracique montrant au cours d'une péricardite aiguë une majoration de l'ombre cardiaque, en rapport avec l'épanchement.

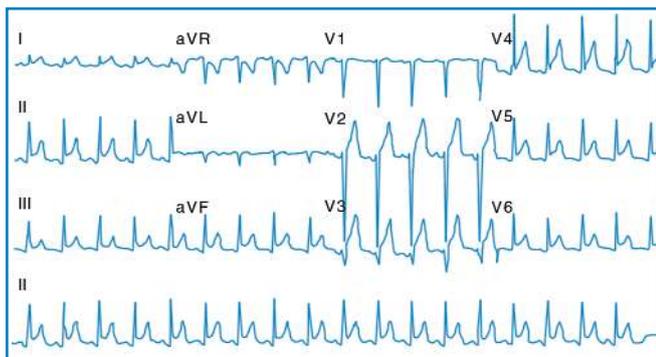


Fig. 2 : Electrocardiogramme 12 dérivations d'un patient ayant une péricardite aiguë montrant une élévation diffuse du segment ST.

La forme la plus typique de péricardite récidivante est celle qui survient après un premier épisode de péricardite aiguë bénigne idiopathique ou présumée d'origine virale. Les autres causes sont représentées par les syndromes post-infarctus myocardique, post-péricardectomie et post-traumatique, les péricardites des maladies auto-immunes (lupus systémique, sclérodémie systémique, polyarthrite rhumatoïde...) et les péricardites inflammatoires (maladie périodique ou fièvre méditerranéenne familiale) [4]. Classiquement, les péricardites récidivantes se compliquent rarement de tamponnade (surtout quand cette dernière n'est pas observée initialement) et évoluent très rarement vers la constriction [4]. De ce fait, aucune étude ne porte sur l'intérêt de la colchicine dans ces deux complications.

2. – Données de la littérature sur la prévention des rechutes par la colchicine (tableau I)

C'est sur l'observation de l'efficacité de la colchicine dans la prévention des rechutes de la maladie périodique (polysérite récidivante) que Rodriguez de la Serna *et al.* [6] furent les premiers, en 1987, à suggérer l'intérêt de la colchicine dans la prévention des rechutes de péricardite aiguë. Dans leur étude préliminaire incluant trois patients souffrant de péricardite récidivante (2 idiopathiques et 1 lupique) résistante aux AINS et à la corticothérapie, l'administration de la colchicine (1 mg/j) a permis un sevrage de la corticothérapie. Aucune rechute sous colchicine n'était observée au cours du suivi (15-35 mois).

D'autres séries se sont depuis rajoutées et sont présentées dans le **tableau I** [3, 7, 8-11]. De ces études, on peut retenir :

- l'efficacité de la colchicine dans la prévention des rechutes,
- la possibilité d'obtenir un sevrage des traitements antérieurs et en particulier de la cortisone, en pratiquant une décroissance très progressive,
- la durée de traitement par colchicine n'est pas déterminée précisément, mais elle ne doit pas être inférieure à 1 an et probablement proposée pour au moins 2 ans,
- la dose recommandée est en moyenne de 1 mg/j avec une décroissance progressive. La nécessité d'une dose de charge de 2 à 3 mg/j n'est pas clairement démontrée,
- des rechutes restent possibles à l'arrêt de la colchicine, mais elles sont peu intenses et peuvent être traitées de façon symptomatique ou par la seule reprise de la colchicine [7],
- dans la série de Millaire *et al.* [8], la colchicine est utilisée avant le traitement par cortisone et semble pouvoir éviter le recours à cette dernière : 14/19 patients ayant une péricardite récidivante n'avaient pas de récidives sous colchicine, 4 patients récidivaient mais la symptomatologie restait sensible aux AINS, et seul 1 patient ayant de multiples rechutes a nécessité la mise sous cortisone,
- pour certains auteurs [12], la corticothérapie aurait un rôle dans l'entretien des rechutes. Plus récemment, il a été suggéré qu'une corticothérapie antérieure était un facteur de risque de rechute sous colchicine [13] : dans une analyse rétrospective de 119 cas de patients traités par colchicine après au moins deux rechutes, seulement 18 % des patients présentaient encore des rechutes sous colchicine et 30 % à son arrêt. Il y avait davantage de rechutes sous colchicine chez les patients ayant reçu antérieurement un traitement par cortisone (43 % versus 13 %, $p = 0,02$),
- enfin, ces études concernent le plus souvent les péricardites récidivantes idiopathiques, mais l'efficacité de la colchicine

Réf.	n	Nombre de rechutes/patient	Traitement reçu au préalable	Dose de colchicine	Evolution	Différence entre la durée des rémissions avant et après colchicine	Sevrage de la colchicine	Evolution à l'arrêt
9	9	Au moins 3, moyenne 4,3 épisodes	Aspirine, AINS, cortisone	1 mg/j	Favorable, aucune rechute sous colchicine (10 à 54 mois de suivi) Sevrage de la cortisone possible	3,3 mois versus 24,3 mois, $p < 0,002$	Effectué chez 3 patients (après 26, 24 et 18 mois)	1 rechute à 6 mois
7	8	2 à 4 épisodes	Aspirine, AINS, cortisone, DP	1 mg/j en moyenne	Favorable, aucune rechute sous colchicine (18 à 34 mois de suivie) et sevrage de la cortisone possible	6 ± 4 mois versus 26 ± 8 mois, $p < 0,0001$	Effectué chez 4 patients (après 3 à 9 mois)	Récidive de la péricardite chez les 4 patients en 1 à 12 semaines, sensible à la reprise de la colchicine
8	19	≥ 2	Aspirine, AINS	Dose de charge 3 mg/j puis 1 mg/j	Favorable, aucune rechute sous colchicine pour 14/19 patients (74 %) pendant le suivi de 32 à 44 mois 1 patient ayant plusieurs récurrences a été mis sous cortisone	ND	ND	ND
10	10	≥ 2	Aspirine, AINS, cortisone, DP	1 à 2 mg/j	Favorable, aucune rechute sous colchicine pour 8/10 patients et sevrage de la cortisone possible (suivi > 6 mois) Pour les 2 autres, récurrence d'intensité moindre sous colchicine et sensible à l'augmentation de la dose	4 ± 3 mois versus 27 ± 20 mois, $p < 0,01$	ND	ND
3, 11	51	moyenne de 3,58 ± 3,64	Aspirine, AINS, cortisone, DP	Dose de charge 0,5-3 mg/j puis 0,5-2 mg/j	Favorable, rechute sous colchicine chez seulement 7/51 patients, (13,7 %) suivi de 6 à 128 mois	3,1 ± 3,3 versus 43 ± 35 mois, $p < 0,0001$	Effectuée chez 39 patients	Rechute chez 14/39 (35,8 %) patients, sensible à la reprise de la colchicine

n = Nombre de patients, DP = drainage péricardique, ND = non donné.

Tableau I : Efficacité de la colchicine dans la prévention des rechutes de la péricardite récidivante.

est également observée pour les péricardites récidivantes post-traumatiques (infarctus myocardique, pontage coronarien, traumatisme thoracique) [7] et pour quelques péricardites lupiques [10].

Quelques remarques s'imposent :

– la réponse favorable quasi constante sous colchicine chez des patients ayant reçu au préalable un traitement maximaliste (aspirine, AINS et cortisone) est surprenante et laisse des

Colchicine dans le traitement de la péricardite aiguë

- L'essai COPE montre que la colchicine, en association avec l'aspirine, est efficace et bien tolérée pour le traitement d'un premier épisode de péricardite aiguë. Cette association diminue aussi le risque de rechutes.
- L'association colchicine + traitement conventionnel (aspirine ou AINS) doit donc être considérée comme le traitement de première intention de la péricardite aiguë idiopathique, virale, auto-immune et les syndromes post-péricardiotomie.
- Cet essai suggère également que le traitement par cortisone est associé à un risque plus élevé de rechute et devrait donc être le plus souvent évité.

Colchicine dans la prévention des rechutes de péricardites idiopathiques

- D'après les séries publiées à ce jour, la colchicine semble être un traitement efficace de la prévention des rechutes des péricardites récidivantes après échec d'un traitement conventionnel.
- Elle est actuellement proposée en association avec l'aspirine dès la première rechute. Elle doit être proposée avant la mise sous cortisone, cette dernière étant responsable d'un plus grand nombre de rechutes et d'une moindre efficacité de la colchicine.
- La dose recommandée est en moyenne de 1 mg/j et la durée de traitement proposée est d'au moins un an, voire deux ans, avant d'envisager un sevrage progressif. Elle est beaucoup mieux tolérée que la cortisone et seuls des effets indésirables gastro-intestinaux modérés et améliorés par la baisse de la dose sont rapportés.

doutes sur la sélection des patients lorsqu'il s'agit de petites séries rapportées,

– la plupart des séries publiées ne sont pas contrôlées et il est donc difficile de faire la part des choses entre l'efficacité de la colchicine et l'évolution spontanément favorable de la maladie péricardique. La seule étude randomisée prospective est celle de Imazio *et al.* [14] dans l'essai CORE (COLchicine for REcurrent pericarditis) : 84 patients consécutifs présentant un premier épisode de péricardite étaient randomisés pour recevoir un traitement pas aspirine seule ($n = 42$) ou un traitement par aspirine + colchicine ($n = 42$). Sur un suivi moyen de 20 mois, le groupe colchicine avait moins de rechute que celui sous traitement conventionnel (24 % versus 50,6 %, $p = 0,02$) et moins de symptômes persistant à 72 h de traitement (10 % versus 31 %, $p = 0,03$).

En conclusion, la colchicine semble être un traitement efficace de la prévention des rechutes des péricardites récidivantes. Elle devrait pouvoir être proposée dans cette indication dès la

première rechute, en association avec les AINS et avant la mise sous cortisone. Elle est beaucoup mieux tolérée que la cortisone et seuls des effets indésirables gastro-intestinaux modérés et améliorés par la baisse de la dose sont rapportés.

II LA COLCHICINE DANS LE TRAITEMENT DE LA PERICARDITE AIGUE

Il y a des indications spécifiques où la colchicine est le traitement de première intention de la péricardite aiguë, comme la péricardite survenant au cours d'une poussée de maladie périodique (ou fièvre méditerranéenne familiale) [15], et plus exceptionnellement la péricardite urémique résistante à la dialyse [16]. Ce n'est que plus récemment que la colchicine a été évaluée dans le traitement de la péricardite aiguë idiopathique.

L'article de référence est celui de Imazio *et al.* [17], rapportant les résultats de l'essai COPE (COLchicine for acute PERicarditis) : il s'agit d'une étude prospective ouverte randomisée sur 120 patients, conduite dans deux centres d'Italie. Tous les patients présentant un premier épisode de péricardite et remplissant les critères d'inclusion (péricardite aiguë idiopathique, virale, auto-immune, syndromes post-péricardiotomie, âge > 18 ans) et sans critères d'exclusion (élimination des péricardites tuberculeuses, néoplasiques et purulentes) recevaient soit un traitement par aspirine pendant un mois (groupe I, $n = 60$), soit un traitement par aspirine (à la même dose) avec de la colchicine pendant trois mois (groupe II, $n = 60$). Une corticothérapie était prescrite chez 19 patients en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance à l'aspirine (répartition équivalente dans les 2 groupes). La durée moyenne de suivi était de 24 mois (8 à 39 mois).

Un taux de rechute plus fréquent était observé dans le groupe aspirine seule, par rapport au groupe aspirine + colchicine (33,3 % dans le groupe I versus 11,7 % dans le groupe II, $p = 0,009$). Presque toutes les rechutes survenaient dans les 18 mois. L'analyse en sous-groupe montrait un taux de rechute à 18 mois de 8,8 % chez les patients traités par aspirine + colchicine, de 23,5 % chez ceux recevant de l'aspirine seule, de 86,7 % dans le sous-groupe prednisone et de 11 % dans le sous-groupe prednisone + colchicine. Le critère secondaire (persistance des symptômes après 72 heures de traitement) était plus rarement observé dans le groupe II (11,7 %) que dans le groupe I (36,7 %, $p = 0,003$). Il est à noter qu'en analyse multivariée, l'utilisation de cortisone représentait un facteur de risque indépendant de rechutes (OR de 4,3), alors que l'utilisation de la colchicine était un facteur protecteur de la rechute. Cet essai

montre donc que la colchicine en association avec l'aspirine est efficace dans le traitement d'un premier épisode de péricardite aiguë ainsi que dans la prévention des rechutes.

Enfin, Adler *et al.* [18] ont étudié l'efficacité de la colchicine dans le traitement des épanchements péricardiques de grande abondance compliquant une péricardite idiopathique. Les deux patients n'avaient pas répondu à un traitement par AINS ± cortisone ± drainage péricardique. La réponse sous colchicine fut immédiate avec régression de l'épanchement péricardique et l'absence de récurrence après respectivement 24 et 6 mois de suivi. Des études complémentaires sont cependant nécessaires pour confirmer l'efficacité de la colchicine dans cette indication.

■ LE MECANISME D'ACTION DE LA COLCHICINE

Le mécanisme exact par lequel la colchicine influence l'évolution des péricardites est encore inconnu. La colchicine se fixe aux microtubules (liaison à la tubuline) et bloque la polymérisation des microtubules. Elle inhibe le mouvement transcellulaire du collagène et des granules, et la sécrétion de nombreuses substances [19]. La colchicine inhiberait également la production de facteurs chimiotactiques. Elle modifie les fonctions des polynucléaires neutrophiles et inhibe leur capacité de migration. Son action sur les polynucléaires rendrait compte en grande partie de son effet anti-inflammatoire bénéfique sur le péricarde. ■

Bibliographie

1. PERMANYER-MIRALDA G, SAGRISTA-SAULEDA J, SOLER-SOLER J. Primary acute pericardial disease : a prospective series of 231 consecutive patients. *Am J Cardiol*, 1985 ; 56 : 623-30.
2. GRANEL B, SERRATRICE J, REY J, PACHE X, SWIADER L, HABIB G *et al.* La péricardite idiopathique chronique ou récidivante est-elle une maladie inflammatoire autonome ? *Rev Med Interne*, 2001 ; 22 : 1204-12.
3. ADLER Y, FINKELSTEIN Y, GUINDO J, RODRIGUEZ DE LA SERNA A, SHOENFELD Y, BAYES-GENIS A *et al.* Colchicine treatment for recurrent pericarditis. A decade of experience. *Circulation*, 1998 ; 97 : 2183-5.
4. SOLER-SOLER J, SAGRISTA-SAULEDA J, PERMANYER-MIRALDA G. Relapsing pericarditis. *Heart*, 1994 ; 90 : 1364-8.
5. Task Force members. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial disease : executive summary. *Eur Heart J*, 2004 ; 25 : 587-610.
6. RODRIGUEZ DE LA SERNA, GUINDO J, MARTI FV, BAYES DE LUNA A. Colchicine for recurrent pericarditis. *Lancet*, 1987 ; 2 : 1517.
7. ADLER Y, ZANDMAN-GODDARD G, MORDECHAI R, AVIDAN B, ZEMER D, EHRENFELD M *et al.* Usefulness of colchicine in preventing recurrences of pericarditis. *Am J Cardiol*, 1994 ; 73 : 916-7.
8. MILLAIRE A, DE GROOTE P, DECOULX E, GOULLARD L, DUCLOUX G. Treatment of recurrent pericarditis with colchicine. *Eur Heart J*, 1994 ; 15 : 120-4.
9. GUINDO J, RODRIGUEZ DE LA SERNA A, RAMI J, DE MIGUEL DIZA MA, SUBIRANA MT, PEREZ AYUZO MJ *et al.* Recurrent pericarditis : relief with colchicine. *Circulation*, 1990 ; 82 : 1117-20.
10. CACOUB P, SBAI A, WECHSLER B, AMOURA Z, GODEAU P, PIETTE JC. Efficacité de la colchicine dans les péricardites aiguës récidivantes idiopathiques. *Arch Mal Cœur*, 2000 ; 93 : 1511-4.

11. GUINDO J, ADLER Y, SPODICK DH, RODRIGUEZ DE LA SERNA A, SHOENFELD Y, DANIEL-RIESCO C *et al.* Colchicine for recurrent pericarditis : 51 patients followed up for 10 years. *Circulation*, 1997 ; 96 (suppl. I) : I-29.
12. GODEAU P, DERRIDA JP, BLETRY O, HERREMAN G. Péricardites aiguës récidivantes et corticodépendance. A propos de 10 observations. *Sem Hop Paris*, 1975 ; 51 : 2393-400.
13. ARTOM G, KOREN-MORAG N, SPODICK DH, BRUCATO A, GUINDO J, BAYES DE LUNA A *et al.* Pretreatment with corticosteroids attenuates the efficacy of colchicine in preventing recurrent pericarditis : a multi-centre all-case analysis. *Eur Heart J*, 2005 ; 26 : 723-7.
14. IMAZIO M, BOBBIO M, CECCHI E *et al.* Colchicine as first-choice therapy for recurrent pericarditis. Results of the CORE (COLchicine for REcurrent pericarditis trial). *Arch Intern Med*, 2005 ; 165 : 1987-91.
15. BEN-CHETRIT E, LEVY M. Familial Mediterranean fever. *Lancet*, 1998 ; 351 : 659-64.
16. SPAIA S, PATSALAS S, AGELOU A, THEODOROGLIOU C, ASKEPIDIS N, PAZAROGLIOU M *et al.* Managing refractory uraemic pericarditis with colchicine. *Nephrol Dial transplant*, 2004 ; 19 : 2422-3.
17. 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 : 12012-16.
18. ADLER Y, GUINDO J, FILKENSTEIN Y, KHOURI A, BAYES-GENIS A. Colchicine for large pericardial effusion. *Clin Cardiol*, 1998 ; 21 : 143-4.
19. MOLAD Y. Update on colchicine and its mechanism of action. *Curr Rheumatol Rep*, 2002 ; 3 : 252-6.

Formation et services Sanofi-Aventis

Le métier de médecine évolue dans une société en mutation, et dans un secteur en crise, la santé. Accompagner les professionnels de santé dans ces changements, les aider à assumer leur mission de Santé publique est essentiel.

Pour y parvenir, Sanofi-Aventis France propose aux médecins de les accompagner sur tous les versants de leur vie professionnelle, avec une offre placée sous le signe d'une véritable multidisciplinarité. Elle se décline sur un axe médical et sur un axe "métier". Grâce à des moyens de formations classiques et éprouvés, mais aussi à des supports recourant aux technologies les plus innovantes (comme la NetFMC par exemple), médecins généralistes, spécialistes, pharmaciens, praticiens hospitaliers, étudiants... auront accès à un ensemble de savoirs nécessaires à l'évolution de leur activité à toute étape de leur carrière.

Traditionnellement, la formation est organisée par discipline. Dans le cas des professionnels de santé, il s'avère que ce concept semble avoir atteint ses limites et qu'une lecture décloisonnée répond mieux à leurs impératifs en matière de formation professionnelle. C'est pour cela que Sanofi-Aventis a structuré son offre de services et de formation "métier" par objectifs précis : "Pour mieux gérer votre temps", "Pour optimiser en permanence votre pratique médicale", "Pour accompagner l'évolution de votre relation au patient", "Pour faciliter le travail avec vos partenaires", au plus près des préoccupations actuelles des professionnels de santé.

Là où l'offre de Sanofi-Aventis est originale, c'est qu'elle s'adresse à l'ensemble des professionnels de santé. Etudiants en médecine, internes, médecins généralistes, spécialistes, infirmières, pharmaciens, libéraux ou hospitaliers... tous peuvent y accéder. ■