

Étude LoDoCo2 : effet de la colchicine à faible dose en prévention cardiovasculaire secondaire chez les patients atteints de maladie coronarienne chronique

Elizabeth Delisle^{*1-3}, Pharm.D., M.Sc., Kym Archambault^{*1,4,5}, Pharm.D., M.Sc., Laurence Doré^{**1-3}, Pharm.D., M.Sc., Sandra Arencibia Cubas^{*1,2,6}, Pharm.D., M.Sc., Annie Charbonneau⁷, B.Pharm., M.Sc.

¹Candidate à la maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

²Résidente en pharmacie au moment de la rédaction, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Nord-de-l'île-de-Montréal, Hôpital du Sacré-Cœur, Montréal (Québec) Canada;

³Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Nord-de-l'île-de-Montréal, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

⁴Résidente en pharmacie au moment de la rédaction, Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Québec) Canada;

⁵Pharmacienne, Centre universitaire de Santé McGill, Hôpital Royal-Victoria, Montréal (Québec) Canada;

⁶Pharmacienne, Centre intégré de santé et de services sociaux de la Montérégie-Ouest, Hôpital Anna Laberge, Châteauguay (Québec) Canada;

⁷Pharmacienne, Centre universitaire de santé McGill, Site Glen, Montréal (Québec) Canada

*Elizabeth Delisle, Kym Archambault, Laurence Doré et Sandra Arencibia Cubas ont contribué de façon équivalente à la rédaction de cet article

Reçu le 25 avril 2021; Accepté après révision le 25 décembre 2021

Titre : *Colchicine in patients with chronic coronary disease.* N Engl J Med 2020;383:1838-47¹.

Auteurs : Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ et coll. pour le groupe de chercheurs LoDoCo2.

Commanditaires : Cette étude a été financée par plusieurs contributeurs : National Health Medical Research Council of Australia, Sir Charles Gairdner Research Advisory Committee, Withering Foundation the Netherlands, Netherlands Heart Foundation, Netherlands Organization for Health Research and Development et un regroupement de Teva, Disphar et Tiofarma aux Pays-Bas. Les commanditaires n'ont participé ni à la rédaction du protocole de recherche, ni à la conduite de l'étude, ni à l'analyse des résultats.

Cadre de l'étude : Au Canada, la maladie coronarienne athérosclérotique demeure une cause de décès et d'hospitalisation importante. Malgré les traitements de prévention secondaire et la maîtrise des facteurs de risque, on constate une récurrence élevée d'événements²⁻⁴. Il est donc pertinent d'explorer de nouvelles avenues en prévention secondaire des maladies cardiovasculaires.

L'athérosclérose et les maladies cardiaques sont d'origine multifactorielle. Parmi les facteurs contributifs, une cascade inflammatoire pourrait être un facteur important⁵. En 2017, les résultats de l'étude CANTOS ont contribué à créer un engouement pour l'utilisation de molécules anti-inflammatoires⁶. Ridker et coll. ont en effet montré que, comparativement au placebo, le canakinumab, un anticorps monoclonal inhibant l'interleukine 1B, a réduit le risque composite d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de mort d'origine cardiovasculaire de 15 % chez les patients ayant un taux de protéine C réactive supérieur à deux, mais augmente toutefois le risque d'infections mortelles⁶.

La colchicine, un traitement répandu et peu coûteux étudié à quelques reprises dans les dernières années, réduit le taux de protéine C réactive^{7,8}. Par son action sur les microtubules cellulaires et son effet inhibiteur sur la fonction des neutrophiles, la colchicine présente des propriétés anti-inflammatoires⁹. L'étude COLCOT a étudié cette molécule dans un contexte de maladie coronarienne aiguë et a révélé que son critère d'évaluation principal (mort d'origine cardiovasculaire, réanimation suivant un arrêt cardiaque, infarctus du myocarde, AVC ou hospitalisation pour cause d'angine) était moins fréquent chez les patients recevant la colchicine (0,5 mg une fois par jour) que chez ceux prenant le placebo¹⁰. Tong et coll. ont cependant obtenu des résultats contraires avec une dose de 0,5 mg, à raison de deux fois par jour. En effet, le traitement n'a pas réduit significativement l'occurrence du critère d'évaluation principal regroupant le syndrome coronarien aigu, l'arrêt cardiaque extrahospitalier ou l'AVC ischémique non cardio-embolique (Rapport de risques [RR] : 0,65; intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] : 0,38–1,09, $p = 0,10$). L'étude COPS a également soulevé une inquiétude concernant l'innocuité de la colchicine, évoquant un risque de mortalité toutes causes confondues supérieur au placebo¹¹.

Pour toute correspondance : Laurence Doré, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Nord-de-l'île-de-Montréal, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, 555, boulevard Gouin Ouest, Montréal (Québec) H3L 1K5, CANADA; Téléphone : 514 338-2222 poste 2666; Courriel : laurence.dore97@gmail.com

Dans la foulée de cet intérêt pour la colchicine, le groupe d'étude LoDoCo2 a tenté d'évaluer l'effet de ce traitement en prévention cardiovasculaire secondaire chez les patients atteints de maladie coronarienne chronique. Cette recherche se veut la suite de l'étude LoDoCo, une étude ouverte incluant 500 sujets qui a montré une supériorité de la colchicine sur le placebo pour le critère d'évaluation composite de syndrome coronarien aigu, d'arrêt cardiaque extrahospitalier ou d'AVC ischémique non cardio-embolique¹².

Protocole de recherche : L'étude LoDoCo2 est un essai à répartition aléatoire contrôlé stratifié, à double insu contre placebo. C'est une étude multicentrique menée dans 13 hôpitaux publics et privés d'Australie et dans 30 centres des Pays-Bas. Le calcul de la taille de l'échantillon s'est basé sur celui de l'étude LoDoCo¹². L'analyse du critère d'évaluation principal a été effectuée en fonction du délai d'apparition d'un événement, avec 331 événements à atteindre. Les critères d'évaluation secondaires ont été analysés de façon hiérarchique. Les chercheurs ont prévu une puissance de 90 % et une capacité à détecter une différence de 30 % (RR = 0,70) entre les deux groupes pour le critère principal, avec une valeur alpha de 0,05. Le protocole d'étude a été révisé et approuvé par un conseil institutionnel centralisé dans chaque pays. À la suite d'un recrutement plus lent qu'anticipé, les chercheurs ont modifié la taille de l'échantillon ainsi que le critère d'évaluation principal composite afin d'y inclure les revascularisations.

Patients : L'étude regroupait des patients de 35 à 82 ans souffrant d'une maladie coronarienne détectée par une coronarographie, une angiotomodensitométrie ou un score calcique coronaire d'au moins 400 unités d'Agatson mesuré par tomodensitométrie. Pour être admissibles à l'étude, les sujets potentiels devaient être dans un état clinique stable depuis six mois. Les critères d'exclusion étaient les suivants : insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine de moins 50 mL/min selon la classification du Kidney Disease : Improving Global Outcomes), insuffisance cardiaque sévère (New York Heart Association III ou IV), valvulopathie sévère, espérance de vie de moins de cinq ans ou effets indésirables connus à la prise de colchicine^{12,13}.

Interventions : Avant la répartition aléatoire, tous les sujets ont fait une période d'essai avec la prise quotidienne de 0,5 mg de colchicine pendant un mois. Cette première phase a permis de s'assurer que l'état cardiovasculaire des patients demeurant dans l'étude était stable, que le traitement était bien toléré et que les sujets étaient motivés à poursuivre leur participation dans l'étude. Par la suite, les sujets toujours admissibles qui avaient bien toléré le traitement et qui l'avaient respecté ont été répartis aléatoirement dans deux groupes dans une proportion de 1:1, soit dans le groupe recevant quotidiennement 0,5 mg de colchicine, soit dans le placebo, avec stratification en fonction du pays. Les évaluations cliniques étaient prévues avant la période d'essai, au moment de la répartition aléatoire, puis à tous les six mois jusqu'à la fin de l'étude. Les suivis cliniques étaient poursuivis, nonobstant l'arrêt prématuré du traitement.

Points évalués : Le critère d'évaluation principal était un composite de mort cardiovasculaire, d'infarctus spontané non procédural du myocarde, d'AVC ischémique ou d'une revascularisation coronarienne après une ischémie aiguë. Le critère secondaire clé était un composite comprenant la mort d'origine cardiovasculaire, un infarctus spontané du myocarde ou un AVC ischémique. Les autres critères secondaires évalués étaient, dans l'ordre : un composite d'infarctus du myocarde ou de revascularisation coronarienne après une ischémie aiguë, un composite de mort d'origine cardiovasculaire ou d'infarctus spontané du myocarde, une revascularisation coronarienne après un événement ischémique aigu, un infarctus du myocarde, la mort toutes causes confondues ou la mort d'origine cardiovasculaire. Divers effets indésirables d'intérêt ont été évalués, dont la neutropénie, la dysesthésie, les myalgies, la myotoxicité et les cancers.

Résultats : Le recrutement s'est terminé en décembre 2018 et l'étude, le 22 mai 2020. Les caractéristiques de base des patients au début de l'étude étaient globalement similaires. Après la période d'essai, 15,4 % des patients n'ont pas toléré la colchicine et n'ont donc pas été répartis aléatoirement. Les caractéristiques de base des sujets étudiés sont présentées dans le tableau I. Une minorité de femmes ont été incluses (16,5 % pour le groupe colchicine et 14,1 % pour le groupe témoin). Parmi les 6528 patients qui ont consenti à participer à l'étude et qui ont commencé la période d'essai, 5522 ont été répartis aléatoirement et 5478 ont au moins reçu une dose de colchicine ou de placebo. Le suivi médian a été de 28,6 mois, et 10,5 % des patients dans chaque groupe ont terminé le traitement prématurément. Les résultats pour les points évalués sont présentés dans le tableau II.

Le critère principal a été évalué en intention de traiter et les critères secondaires, selon une méthode hiérarchique. Un des événements du critère d'évaluation composite principal s'est produit chez 6,8 % des patients du groupe colchicine et chez 9,6 % des patients du groupe témoin (RR : 0,69; IC 95 % : 0,57–0,83, $p < 0,001$). Le critère secondaire clé a quant à lui été observé chez 4,2 % des patients du groupe colchicine et chez 5,7 % des patients du groupe témoin (RR : 0,72; IC 95 % : 0,57–0,92, $p = 0,007$). Les cinq premiers points évalués selon la hiérarchie prédéfinie ont montré des différences significatives favorisant le groupe colchicine. Cependant, la colchicine n'a pas permis de réduire la mort toutes causes confondues après la hiérarchisation des analyses.

Les données d'innocuité dans les deux groupes à l'étude sont présentées dans le tableau III. Les décès qui n'étaient pas d'origine cardiovasculaire étaient plus fréquents chez les sujets recevant la colchicine (RR : 1,51; IC 95 % : 0,99–2,31). Toutefois, en absolu, il s'agissait d'une augmentation de 0,6 %, soit 0,2 événement pour 100 patients-années. Un effet protecteur de la colchicine a été noté sur les symptômes de goutte. Des taux similaires de cancer, d'hospitalisation pour infection, de pneumonie ou de problème digestif ont été obtenus dans les deux groupes.

Tableau I. Caractéristiques des patients lors de l'entrée dans l'étude^a

Caractéristiques	Colchicine (n = 2762)	Placebo (n = 2760)
Âge (années), M ± ÉT	65,8 ± 8,4	65,9 ± 8,7
Femmes, n (%)	457 (17)	389 (14)
Fumeurs actifs, n (%)	318 (12)	330 (12)
Comorbidités, n (%)		
Hypertension	1421 (51)	1387 (50)
Diabète	632 (23)	662 (24)
Antécédents de syndrome coronarien aigu	2323 (84)	2335 (85)
≤ 24 mois	753 (27)	726 (26)
> 24 mois	1570 (57)	1609 (58)
Antécédents de pontage coronarien	319 (12)	391 (14)
Antécédents d'ICP	2100 (76)	2077 (75)
Fibrillation auriculaire	332 (12)	317 (12)
Goutte	220 (8)	226 (8)
Médicaments, n (%)		
Un seul antiplaquettaire	1849 (67)	1852 (67)
Double thérapie antiplaquettaire	638 (23)	642 (23)
Anticoagulant	342 (12)	330 (12)
Statine	2594 (94)	2594 (94)
Inhibiteur du système rénine-angiotensine	1995 (72)	1965 (71)
Bêta-bloquant	1692 (61)	1735 (63)
Inhibiteur des canaux calciques	633 (23)	611 (22)

Abréviations : ÉT : écart type; ICP : intervention coronarienne percutanée; M : moyenne

^aAdaptation du tableau 1 de : Nidorf et coll., avec permission¹

Tableau II. Résultats pour les éléments évalués^a

Résultats	Colchicine n (%)	Placebo n (%)	Rapport de risque (IC 95 %)
Critère d'évaluation principal			
Mortalité cardiovasculaire, IM, AVC ischémique ou revascularisation coronarienne ^b	187 (6,8)	264 (9,6)	0,69 (0,57–0,83)
Critères d'évaluation secondaires par ordre hiérarchique			
Mortalité cardiovasculaire, IM ou AVC ischémique	115 (4,2)	157 (5,7)	0,72 (0,57–0,92)
IM ou revascularisation coronarienne ^b	155 (5,6)	224 (8,1)	0,67 (0,55–0,83)
Mortalité cardiovasculaire ou IM	100 (3,6)	138 (5,0)	0,71 (0,55–0,92)
Revascularisation coronarienne ^b	135 (4,9)	177 (6,4)	0,75 (0,60–0,94)
IM	83 (3,0)	116 (4,2)	0,70 (0,53–0,93)
AVC ischémique	16 (0,6)	24 (0,9)	0,66 (0,35–1,25)
Mortalité toutes causes confondues	73 (2,6)	60 (2,2)	1,21 (0,86–1,71)
Mortalité cardiovasculaire	20 (0,7)	25 (0,9)	0,80 (0,44–1,44)

Abréviations : AVC : accident vasculaire cérébral; IM : infarctus du myocarde; IC à 95 % : intervalle de confiance à 95 %

^aAdaptation de la figure 3 de Nidorf et coll., avec permission¹

^bSuivant un événement ischémique aigu

Tableau III. Données d'innocuité pour les groupes à l'étude^a

Événements indésirables	Colchicine n (%)	Placebo n (%)	Rapport de risque (IC 95 %)
Mortalité d'origine autre que cardiovasculaire	53 (2)	35 (1,3)	1,51 (0,99–2,31)
Diagnostic de cancer	120 (4)	122 (4)	0,98 (0,76–1,26)
Hospitalisation pour infection	137 (5)	144 (5)	0,95 (0,75–1,20)
Hospitalisation pour pneumonie	46 (2)	55 (2)	0,84 (0,56–1,24)
Hospitalisation pour problèmes GI	53 (2)	50 (2)	1,06 (0,72–1,56)
Goutte ^b	38 (1,4)	95 (3)	0,40 (0,28–0,58)
Neutropénie ^c	4 (0,1)	3 (0,1)	-
Myotoxicité ^{c,d}	3 (0,1)	3 (0,1)	-
Myalgie ^b	384 (21)	334 (19)	1,15 (1,01–1,31)
Dysesthésie ^{b,e}	143 (8)	150 (8)	0,95 (0,76–1,18)

Abréviations : GI : gastro-intestinal; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %

^a Adaptation du tableau 2 de Nidorf et coll., avec permission⁷

^b Rapport cumulatif d'incidence

^c Rapport cumulatif d'incidence non mentionné par les auteurs

^d Rhabdomyolyse signalée pour un seul sujet du groupe colchicine, avec rétablissement complet

^e Engourdissement ou picotements. Données collectées uniquement de la cohorte des Pays-Bas

Grille d'évaluation critique

LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES?
Les patients ont-ils été répartis de façon aléatoire dans les groupes de traitement? OUI. La répartition aléatoire a été effectuée selon un ratio de 1:1. Elle a été stratifiée en fonction des pays d'origine des patients recrutés.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude? OUI. Les chercheurs ont choisi des analyses en intention de traiter. Une seconde analyse pour les patients ayant reçu au moins une dose du traitement a également été effectuée.
Le suivi des patients a-t-il été mené à terme? OUI. Les chercheurs ont continué de suivre les patients qui ne respectaient pas le traitement ou qui ne l'ont pas terminé, à l'exception d'un seul patient pour lequel le résultat du critère d'évaluation principal était inconnu.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter)? OUI. Le résultat du critère d'évaluation principal a été analysé en intention de traiter. Une analyse de sensibilité exploratoire pour les patients ayant reçu au moins une dose du traitement a également été menée.
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné? OUI. Il s'agit d'un essai à double insu. Le traitement et le placebo étaient identiques et fournis par la compagnie Aspen Pharmacare Australia sans frais.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude? OUI. Il ne semble pas y avoir eu de différence significative en ce qui concerne les caractéristiques de base des patients après la période d'essai. Cependant, les antécédents de pontage coronarien étaient légèrement supérieurs dans le groupe témoin, soit 11,5 % dans le groupe colchicine contre 14,2 % dans le groupe témoin.
Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche? OUI. Pour les médicaments mentionnés, l'utilisation était similaire dans les deux groupes. Sauf pour les statines, l'utilisation de médicaments ayant des bienfaits cardiovasculaires (p. ex. : inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 [iSGLT2], agoniste du <i>glucagon-like peptide-1</i> [GLP-1], inhibiteurs de la proprotéine convertase subtilisine-kexine de type 9 [iPCSK-9]) n'est pas fournie. Dans l'analyse de sous-groupe de l'objectif principal, l'effet de la colchicine était maintenu selon l'intensité du traitement reçu par le patient (élevée ou de faible à modérée, conformément à la définition de l'American College of Cardiology et de l'American Heart Association) ¹⁴ . Les auteurs mentionnent que le risque d'interaction de la colchicine avec les statines était faible ou non significatif. De plus, les autres médicaments pouvant interagir potentiellement avec la colchicine (p. ex. : amiodarone, inhibiteurs des canaux calciques de type non dihydropyridine) n'ont pas été pris en compte.
QUELS SONT LES RÉSULTATS?
Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement? L'utilisation de la colchicine chez les patients atteints de maladie coronarienne chronique a entraîné une réduction significative de 31 % du risque de mort d'origine cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde spontané non procédural, d'AVC ischémique ou de revascularisation coronarienne après un événement ischémique aigu. Les données indiquent que la revascularisation et les infarctus du myocarde sont les éléments qui contribuent le plus aux résultats. Sans être abordé de façon explicite par les auteurs, le nombre de sujets à traiter pour éviter un événement supplémentaire s'élève à 36. En contrepartie, les décès qui n'étaient pas d'origine cardiovasculaire ont augmenté de 50 % chez les sujets recevant la colchicine, un résultat qui frôle le seuil de significativité statistique (1,51, IC 95 % [0,99–2,31]). En outre, les résultats montrent une tendance à la hausse de la mortalité toutes causes confondues associée à la colchicine, quoique le résultat ne soit pas significatif (1,21, IC à 95 % [0,86–1,71]).

Quelle est la précision de l'effet évalué? L'intervalle de confiance pour le critère d'évaluation principal est assez étroit (IC 95 % [0,57–0,83]), ce qui permet d'assumer que la précision est adéquate. Pour les critères secondaires, bien que certains intervalles de confiance croisent la valeur nulle, ils sont généralement étroits. En ce qui concerne les décès qui ne sont pas d'origine cardiovasculaire, l'intervalle de confiance est plutôt large.

LES RÉSULTATS ME SERONT-ILS UTILES DANS LE CADRE DES SOINS PHARMACEUTIQUES QUE JE PRODIGUE?

Les résultats peuvent-ils être appliqués à mes patients? OUI. Bien qu'il s'agisse d'une étude multicentrique, les critères d'exclusion étaient stricts, ce qui réduit la validité externe de l'étude. D'abord, la population féminine n'était pas bien représentée (15,3 % des sujets) si on considère que le tiers des événements coronariens touchent les femmes au Canada^{15,16}. Ensuite, la période d'essai a permis de sélectionner seulement les patients qui ont toléré le traitement. Comme 15,4 % des patients recrutés initialement ont été exclus pour cause d'intolérance, la généralisation des résultats devient plus difficile. Les résultats peuvent s'appliquer aux patients correspondants à la population étudiée.

Les résultats ou « impacts » cliniques ont-ils tous été pris en considération? OUI. Les chercheurs ont choisi d'évaluer les complications cardiovasculaires pertinentes (mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique, revascularisation coronarienne) pour analyser l'effet de la colchicine en prévention secondaire chez les patients atteints de maladie coronarienne chronique. Toutes les définitions des complications sont fournies dans les suppléments de l'article, ce qui permet une standardisation des résultats. Cependant, les effets de la colchicine sur des médiateurs inflammatoires (y compris la protéine C réactive) et lipidiques n'ont pas été évalués, ce qui aurait été pertinent étant donné l'absence de données sur les mécanismes d'action de cette molécule sur le plan de l'inflammation vasculaire. Il est donc difficile de déterminer les patients qui en bénéficieraient le plus.

Les avantages obtenus sont-ils cliniquement significatifs? L'étude a montré une réduction significative du critère d'évaluation principal chez les patients atteints de maladie coronarienne chronique, le nombre de sujets à traiter pour éviter un événement supplémentaire étant de 36. Bien que l'augmentation de la mortalité qui n'est pas d'origine cardiovasculaire dans l'étude n'ait pas été significative, la possibilité d'un problème lié à l'innocuité de la colchicine ne peut être écartée. En effet, les résultats semblent indiquer qu'il faudrait traiter 200 patients pour entraîner une mort d'origine autre que cardiovasculaire. À première vue, les bienfaits de cet agent en prévention cardiovasculaire secondaire semblent attrayants, mais l'incertitude du risque augmenté de la mortalité d'origine autre que cardiovasculaire représente une limite significative à son utilisation en pratique pour cette indication.

Discussion

Nidorf et coll. ont mené une étude avec un devis robuste. Les résultats semblent indiquer que la prise de colchicine en prévention secondaire des maladies coronariennes stables pourrait réduire le critère d'évaluation principal composite comparativement au placebo¹. Selon les courbes de Kaplan-Meier, la différence apparaîtrait à six mois, puis les courbes continueraient de s'éloigner. Ces résultats viennent confirmer la réduction du risque cardiovasculaire chez les patients atteints de maladie coronarienne signalée dans les études COLCOT, COPS et LoDoCo¹⁰⁻¹². De plus, les chercheurs indiquent que chaque élément du critère principal contribue également à l'effet. Toutefois, les données montrent que la revascularisation est l'élément qui contribue le plus aux résultats significatifs en ce qui a trait aux infarctus du myocarde.

Une période d'essai d'un mois à raison de 0,5 mg de colchicine une fois par jour a été effectuée chez tous les participants avant leur répartition aléatoire pour diminuer les risques d'intolérance ou d'inobservance. Une proportion significative (9,4 %) de patients n'ont pas toléré le traitement. Au total, 15,4 % des sujets n'ont pas été répartis aléatoirement après la période d'essai. La majorité de ces patients ont signalé des effets indésirables digestifs. Il est donc attendu que l'incidence d'une intolérance au traitement limite encore plus l'utilisation en pratique. De plus, les auteurs n'ont pas effectué de comparaison entre le groupe de participants et le groupe s'étant retirés durant la période d'essai. Le fait que la dose utilisée dans l'étude (0,5 mg) ne soit pas offerte au Québec pourrait limiter le recours à la colchicine. Toutefois, puisque la dose commercialisée ici (0,6 mg) se rapproche de la dose étudiée, les répercussions cliniques seraient probablement minimales. Les critères d'exclusion limitent également la généralisation des résultats à plusieurs maladies souvent vues en pratique.

Les groupes étaient comparables au départ. D'autres maladies, marqueurs cliniques ou médicaments confondants

pertinents (p. ex. : indice de masse corporelle, intensité des doses de statines, marqueurs reflétant la gravité de la maladie coronarienne, comme le type et le nombre d'événements cardiovasculaires ou d'interventions de revascularisation) auraient pu être documentés, car ils auraient pu avoir un effet direct sur le critère d'évaluation principal mesuré. De plus, étant donné que l'étude portait sur l'effet anti-inflammatoire d'un médicament, il aurait été pertinent de mentionner les maladies inflammatoires ou auto-immunes des patients ou leurs taux de protéine C réactive.

Les critères d'exclusion stricts, la sélection des patients qui ont toléré le traitement au préalable et la faible représentativité des femmes limitent beaucoup la généralisation des résultats. La population qui bénéficierait le plus de ce traitement en pratique reste à déterminer.

Le suivi des patients a été effectué conformément au protocole. Les chercheurs ont établi les raisons des pertes au suivi et ont continué de suivre les patients n'ayant pas terminé le traitement. En conséquence, l'étude ne mentionne qu'un seul patient perdu au suivi. Toutefois, bien que le taux de non-persistance au traitement, qui était identique dans les deux groupes (10,5 %), ne soit pas négligeable, les chercheurs n'en ont pas spécifié les raisons. L'adhésion au traitement n'a pas été mentionnée par les auteurs.

Le traitement n'ayant pas montré de bienfaits en prévention secondaire cardiovasculaire durant un suivi médian de 28,6 mois, et l'effet du traitement n'ayant pas observé qu'à partir de six mois, l'étude ne permet pas de statuer sur une durée de traitement envisageable pour cette indication.

L'augmentation des décès qui n'étaient pas d'origine cardiovasculaire pendant la prise de colchicine n'est pas considérée comme significative. Par contre, l'intervalle de confiance associé soulève la possibilité d'un problème lié à l'innocuité de la colchicine (RR : 1,51; IC95 % : 0,99–2,31) étant donné que le résultat frôle le seuil de significativité statistique. Une analyse groupée de quatre études, incluant

LoDoCo, COLCOT, LoDoCo2 et COPS, a souligné que la mort d'origine autre que cardiovasculaire était significativement plus importante avec la colchicine (Rapport de cotes [RC] : 1,55; IC 95 % : 1,10–2,17, $p = 0,01$)¹⁷. Ces résultats, influencés à 62,4 % par ceux de l'étude LoDoCo2, ne permettent pas d'exclure complètement un risque accru de mort d'origine autre que cardiovasculaire, ce qui représente une limite à son application en pratique malgré les bienfaits observés sur les événements cardiovasculaires. Outre la mortalité d'origine autre que cardiovasculaire, l'étude n'a pas soulevé d'autres problèmes majeurs concernant l'innocuité de la colchicine dans ce contexte.

Conclusion

L'étude LoDoCo2 semble indiquer que la colchicine diminue les événements cardiovasculaires en contexte de maladie coronarienne chronique. Bien que les bienfaits de la molécule en prévention cardiovasculaire secondaire semblent intéressants, l'incertitude quant au risque possiblement

accru de mortalité d'origine autre que cardiovasculaire limite son inclusion dans l'arsenal thérapeutique. Afin d'inclure la colchicine dans les traitements de la maladie coronarienne chronique, d'autres études devront se pencher sur son innocuité à long terme. Il serait également pertinent de se pencher sur les populations cibles pour lesquelles il y a des bienfaits cliniques significatifs ainsi que sur la durée de traitement optimale pour maximiser les bienfaits et s'assurer de son innocuité.

Financement

Les auteurs n'ont déclaré aucun financement lié au présent article.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts lié à cet article.

Références

1. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ et coll. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med* 2020;383:1838-47.
2. Statistique Canada. Tableau 102-0561-Principales causes de décès, population totale, selon le groupe d'âge et le sexe, Canada. CANSIM (base de données sur les décès). Statistique Canada; 9 mars 2017. [en ligne] www5.statcan.gc.ca/cansim/a26?lang=fra&id=1020561&retrLang=fra (site visité le 19 janvier 2021).
3. Institut canadien d'information sur la santé. Indicateurs sur les hospitalisations, les chirurgies, les nouveau-nés et les accouchements en 2014–2015. Institut canadien d'information sur la santé; 8 mars 2016. [en ligne] https://secure.cihi.ca/free_products/cad_hospitalization_and_childbirth_snapshot_2015-2016_fr.pdf (site visité le 19 janvier 2021).
4. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J* 2015;36:1163-70.
5. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-95.
6. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C et coll. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017;377:1119-31.
7. Shah B, Pillinger M, Zhong H, Cronstein B, Xia Y, Lorin JD et coll. Effects of acute colchicine administration prior to percutaneous coronary intervention: COLCHICINE-PCI randomized trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2020;13:e008717.
8. 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.
9. Leung YY, Yao Hui LL, Kraus VB. Colchicine-update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum* 2015;45:341-50.
10. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP et coll. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2019;381:2497-505.
11. Tong DC, Quinn S, Nasis A, Hiew C, Roberts-Thomson P, Adams H et coll. Colchicine in patients with acute coronary syndrome. *Circulation* 2020;142:1890-900.
12. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:404-10.
13. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(suppl. 1):S1-S266.
14. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH et coll. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(25 Part B):2889-934.
15. Tran DT, Welsh RC, Ohinmaa A, Thanh NX, Bagai A, Kaul P. Quality of acute myocardial infarction care in Canada: a 10-year review of 30-day in-hospital mortality and 30-day hospital readmission. *Can J Cardiol* 2017;33:1319-26.
16. Lee DS, Chiu M, Manuel DG, Tu K, Wang X, Austin PC et coll. Trends in risk factors for cardiovascular disease in Canada: temporal, socio-demographic and geographic factors. *CMAJ* 2009;181:E55-E66.
17. Galli M, Princi G, Crea F, D'Amario D. Colchicine and risk of non-cardiovascular death in patients with coronary artery disease: a pooled analysis underlying possible safety concerns. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2021;7:e18-e19.