

Quelle est l'utilité clinique de la colchicine dans la maladie cardiovasculaire?

Marie-Ève Grenier^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., Julie Méthot^{3,4}, B.Pharm., Ph.D.

¹Au moment de la rédaction, candidate à la résidence spécialisée en cardiologie à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (IUCPQ), Québec (Québec) Canada;

²Pharmacienne, Centre hospitalier universitaire de Montréal (CHUM), Montréal (Québec) Canada;

³Pharmacienne, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (IUCPQ), Québec (Québec) Canada;

⁴ Professeure adjointe, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada

Reçu le 27 juin 2013; Accepté après révision le 22 juillet 2013; Addendum accepté le 2 septembre 2013

Exposé de la question

La colchicine est l'une des plus vieilles molécules inscrites dans les pharmacopées. Son utilisation remonte à plus de 3000 ans^{1,4}. La colchicine provient d'une plante, le *colchicum autumnale*, qui se développerait près de la mer Noire. C'est Anton von Störck, médecin autrichien de la fin du 18^e siècle, connu pour ses recherches sur les propriétés médicinales de certaines plantes et pour être l'un des pionniers de la recherche expérimentale, qui fut le premier à vanter les propriétés des bulbes de colchicine pour traiter plusieurs maux. Il en avait d'ailleurs fait l'expérience sur lui-même. Il avait noté une augmentation de son volume urinaire à l'ingestion de faibles doses de ce bulbe. Toutefois, des doses plus importantes menaient à de la diarrhée, des douleurs abdominales et des ténésmes^{1,4}. Ce n'est qu'en 1820 que deux chimistes français ont isolé le principe actif de cette plante, la configuration absolue n'ayant été trouvée qu'en 1955. Initialement, la colchicine était utilisée pour le traitement des rhumatismes, en particulier de la goutte, et le soulagement de la douleur et de l'inflammation qui leur étaient associées^{1,3,4}. Elle était également utilisée pour ses effets cathartiques et émétiques. Récemment, son utilisation pour les maladies cardiovasculaires est de plus en plus posée en hypothèse et étudiée⁵⁻⁹. Le présent article répond à la question d'où provient l'effet anti-inflammatoire de la colchicine et quelles sont les données disponibles sur le plan cardiovasculaire?

Réponse à la question

Effet anti-inflammatoire

Le mécanisme d'action de la colchicine n'est pas encore complètement élucidé⁴. Toutefois, un lien semble exister entre l'effet anti-inflammatoire de la colchicine et la tubuline, une protéine agissant dans la division cellulaire^{1,3,4}. La tubuline est constituée de deux formes : alpha et bêta. Les sous-unités alpha et bêta forment des dimères qui se polymérisent pour former à leur tour de longs filaments de microtubules. La colchicine se lie à ces dimères de tubuline et les empêche de former des microtubules. Or ceux-ci sont indispensables à la formation des fibres du fuseau pendant la mitose et la

méiose ainsi qu'à de nombreux autres processus cellulaires. Par son action sur la tubuline, la colchicine interfère avec plusieurs fonctions des leucocytes, y compris la migration et la dégranulation. La colchicine inhibe la migration des neutrophiles et la phagocytose ainsi que la migration des macrophages. Ceci expliquerait en partie l'effet anti-inflammatoire de la colchicine. Certains parlent également d'effet inhibiteur direct sur d'autres molécules jouant un rôle clé dans l'inflammation^{3,4}.

Intérêt de la colchicine dans la maladie cardiovasculaire

L'intérêt grandissant qu'a suscité la colchicine au cours de la dernière décennie pour le traitement de la maladie cardiovasculaire semble justifié. Les études portant sur la colchicine pour le traitement de la péricardite, de la fibrillation auriculaire et de la maladie coronarienne athérosclérotique sont rapportées ci-dessous.

Péricardite

L'utilisation de la colchicine dans le domaine cardiovasculaire semble intéressante pour le traitement de la péricardite³⁻¹⁰. Il faut noter que les lignes directrices européennes et américaines portant sur le traitement de la péricardite n'ont pas été mises à jour depuis 2004¹¹; à cette époque, la colchicine n'était pas vraiment recommandée. Son efficacité pour traiter les épisodes récurrents de péricardite reposait sur de petits rapports de cas¹².

En 2005, Imazio et collaborateurs ont été les premiers à révéler l'intérêt du médicament pour la prévention des récurrences de péricardites⁵. Dans l'étude COPE, étude prospective à répartition aléatoire et ouverte, 120 patients (âge moyen : 56 ± 18 ans) souffrant d'une première atteinte de péricardite ont été également répartis en deux groupes de manière à pouvoir comparer le traitement conventionnel (aspirine à haute dose : 800 mg trois à quatre fois par jour pendant 7 à 10 jours, puis diminution graduelle sur trois à quatre semaines) au traitement conventionnel additionné de colchicine. La dose de colchicine était de 1 mg deux fois par jour le premier jour puis de 0,5 mg deux fois par jour pendant

trois mois (la dose était réduite de moitié si le patient pesait moins de 70 kg ou était intolérant). Après un suivi moyen de 24 mois, ils ont noté une diminution significative du taux de récurrences de péricardite (32,3 % *vs* 10,7 % ; $p = 0,004$; nombre de patients à traiter [NNT] de cinq pour le groupe colchicine). Après 72 heures, la persistance des symptômes avait également diminué. Dans le groupe ASA et colchicine, seuls cinq patients (8,3 %) ont abandonné la colchicine pour cause de diarrhée⁵. Des effets secondaires mineurs (douleur abdominale, dyspepsie) ont été rapportés par quatre patients (6,7 %) du groupe conventionnel⁵.

La même année, les mêmes auteurs ont publié l'étude CORE, une étude à la méthodologie similaire, mais s'adressant à 84 patients (54 ± 16 ans) ayant une récurrence de péricardite⁶. L'étude portait sur le même régime, à l'exception de la colchicine qui était maintenue pendant six mois. Finalement, le taux de récurrences avait également diminué de manière statistiquement significative; taux de récurrences à 18 mois : 24 % dans le groupe colchicine *versus* 50,6 % dans le groupe placebo $p = 0,02$ (NNT = 4). Le taux d'abandon pour cause de diarrhée (7 %) était comparable à celui obtenu dans l'étude COPE⁶.

En 2010, ils ont publié l'étude COPPS portant sur la prévention de la péricardite en période postopératoire^{7,8}. Si l'on considère que jusqu'à 40 % des patients développent une péricardite à la suite d'une intervention chirurgicale du péricarde, la prophylaxie à l'aide de la colchicine semble une avenue intéressante^{7,8}. Dans cette étude conduite à double aveugle, les 360 patients ($65,7 \pm 12,3$ ans) admis étaient répartis aléatoirement dans le groupe placebo ou colchicine (voir dose étude COPE)⁵ pendant un mois, le traitement ayant débuté le troisième jour après l'opération. Le taux de péricardite est passé de 21,1 % à 8,9 % 12 mois après l'intervention chirurgicale ($p = 0,002$; NNT = 8)⁸. Les effets secondaires (intolérance gastro-intestinale) ont été similaires dans les deux groupes (5 % *versus* 8,9 %, $p = 0,2$). Dans le groupe colchicine, 11,7 % des sujets (21) ont arrêté le traitement *versus* 6,7 % (12 sujets) dans le groupe traitement conventionnel ($p = 0,145$)⁸.

Imazio et collaborateurs ont publié en 2011 l'étude CORP incluant 120 patients (47 ± 15 ans) avec une récurrence de péricardite¹⁰. Contrairement à l'étude CORE, celle-ci s'est déroulée en double aveugle dans quatre centres en Italie^{6,10}. L'étude portait sur le même régime de colchicine qui était maintenu pendant six mois. Le taux de récurrence avait diminué de manière statistiquement significative, taux de récurrences à 18 mois : 24 % dans le groupe colchicine *versus* 55 % dans le groupe placebo, $p < 0,001$ (NNT = 4). Le taux d'abandon était de 8% dans le groupe colchicine.

L'intérêt de la colchicine dans les cas de péricardite provient des études d'Imazio et collaborateurs^{5,6,8,10}. Il sera intéressant de voir comment les nouvelles lignes directrices se positionneront. Il importe cependant de garder présent à l'esprit que les deux premières études étaient ouvertes^{5,6}. Ceci est susceptible d'avoir conduit à des biais de performance. Or les auteurs justifient leur choix en mentionnant que des cardiologues indépendants évaluaient les événements. Le bénéfice de la colchicine dans la péricardite récidivante a été confirmé dans CORP¹⁰. Les études démontrent tout l'intérêt de l'ajustement de la colchicine selon la tolérance ou le poids^{5,6,8,10}. En effet, on ne procédait à aucun ajustement selon la fonction rénale, toutefois, les patients ayant une créatinine sérique de plus de

221 $\mu\text{mol/L}$ avaient été exclus des études^{5,6,8,10}. Les patients souffrant de péricardite idiopathique (comme ceux des études CORE et COPE) sont souvent jeunes et sans comorbidité^{5,6}. La population de patients en situation postopératoire, comme dans l'étude COPPS, est différente et souvent plus âgée⁸. Il sera intéressant de suivre les résultats de l'étude COPPS-2 actuellement en cours¹³. Cette étude multicentrique, en double aveugle et à répartition aléatoire est conduite dans le but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la colchicine pour la prévention du syndrome de postpéricardiotomie, des effusions postopératoire et de la fibrillation auriculaire postopératoire. Elle évalue l'effet de la colchicine (0,5 mg deux fois par jour (0,5 mg < 70 kg) de 48 à 72 heures avant l'intervention jusqu'à un mois après la chirurgie) *versus* le placebo. La survenue de syndrome postpéricardiotomie, d'épanchements et de fibrillation auriculaire trois mois après la chirurgie cardiaque constitue l'issue primaire évaluée¹³.

Fibrillation auriculaire

De 10 à 40 % des patients ayant subi un pontage coronarien développeront de la fibrillation auriculaire (FA)^{14,15}. Ce risque augmente jusqu'à 50 à 60 % lors du remplacement d'une valve^{14,15}. Actuellement, on pense que la FA en période postopératoire est influencée par une surcharge volémique, une activation neurohormonale et une réponse inflammatoire à la circulation extracorporelle durant l'opération. Les lignes directrices canadiennes sur le traitement de la fibrillation auriculaire après une chirurgie cardiaque recommande la poursuite ou l'ajout des bêta-bloqueurs, du sotalol ou de l'amiodarone à titre prophylactique¹⁵. Imazio et collaborateurs ont repris la population de COPPS et analysé si les patients ayant reçu de la colchicine avaient moins développé de FA en situation postopératoire que ceux ayant reçu le placebo. Par son effet anti-inflammatoire, la colchicine a fait passer de 22 % à 12 % ($p = 0,021$; NNT = 11) le développement de FA¹⁴. Or COPPS-AF est une sous-étude de COPPS, ce qui permet de ne générer que des hypothèses. L'administration de la colchicine avait débuté au jour 3, et la FA se manifeste souvent entre le jour 2 et 3. Par ailleurs, un nombre plus élevé de patients du groupe colchicine recevaient des bêta-bloqueurs. Cette différence est susceptible d'avoir contribué à la surestimation des bienfaits de la colchicine^{14,16}. Il faudra suivre de près l'étude COPPS-2 actuellement en cours et portant notamment sur la prévention de la FA post-opératoire par l'emploi de colchicine¹³.

Une étude grecque évaluant l'emploi de la colchicine à la suite de l'isolation des veines pulmonaires a apporté dernièrement des indices intéressants sur l'effet anti-inflammatoire de cette molécule¹⁷. N'ayant pas d'objectifs cliniques précis, elle tente présentement d'évaluer si l'impact négatif de la colchicine sur les marqueurs de l'inflammation se traduit par la diminution du taux de FA¹⁷⁻¹⁹. Ainsi, les études actuelles menées avec la colchicine ont généré des hypothèses intéressantes relatives à la FA. Il est néanmoins nécessaire de mener d'autres études mieux bâties.

Maladie coronarienne athérosclérotique

La présence de neutrophiles dans les lésions coronariennes responsables du syndrome coronarien aigu (SCA) a permis d'envisager l'hypothèse voulant que l'inhibition de la fonction des neutrophiles par la colchicine pourrait diminuer l'instabilité de la plaque chez les patients atteints de maladie

coronarienne athérosclérotique (MCAS) stable^{20,21}. L'étude Low-Dose-Colchicine (LoDoCo) est une étude prospective, à répartition aléatoire, ouverte avec évaluation à l'insu des critères d'évaluation²⁰. Elle s'est déroulée auprès de 532 patients (66 ± 9 ans) atteints de MCAS objectivée à l'angiographie et stable depuis au moins six mois. Deux groupes étaient à l'étude : le placebo ou l'emploi de colchicine à 0,5 mg une fois par jour pendant trois ans. On a noté une diminution de 67 % (NNT 11) du risque relatif de développer un SCA, de faire un arrêt cardiorespiratoire à l'extérieur de l'hôpital ou un AVC ischémique non cardioembolique. Il n'y avait toutefois aucun effet sur les thromboses de tuteurs, mécanisme qui ne serait pas expliqué par les neutrophiles²⁰.

Enfin, la dernière étude publiée avant la rédaction de cet article portait sur la prévention du risque de resténose de tuteurs métalliques chez des patients diabétiques ne pouvant recevoir de tuteurs médicamenteux²². La resténose intratuteur provient d'un mécanisme inflammatoire et se produit très tôt en comparaison de la thrombose qui survient plus tardivement. L'emploi de colchicine à 0,5 mg deux fois par jour pendant six mois réduisait ce taux de resténose à 16 % *versus* 33 % ($p = 0,007$)^{22,23}. Seize pour cent (16 %) des patients du groupe colchicine ont rapporté de la diarrhée et des nausées comparativement à 7 % dans le groupe placebo ($p = 0,058$). Dix-sept (17) patients, (17 %) *versus* 9 patients (9 %), du groupe placebo ($p = 0,116$) ont cessé de prendre la colchicine avant la fin des six mois de traitement.

Les effets de la colchicine pour le traitement de la MCAS seront davantage étudiés dans un avenir proche. Pour le moment, certains ont reproché à la première étude sa trop faible population et l'utilisation de la méthodologie PROBE (étude prospective à répartition aléatoire, ouverte avec évaluation à l'insu des critères d'évaluation)²¹ qui introduirait certains biais par opposition à la répartition aléatoire conventionnelle²⁴. Le Dr Nirdof rapporte avoir obtenu une subvention pour lancer une telle étude portant sur la colchicine administrée à cette population²⁵. Quant aux effets de la colchicine sur les porteurs de tuteurs métalliques, ils semblent intéressants. Toutefois, les nouveaux tuteurs métalliques sont associés à une régression des resténoses, ce qui n'est pas le cas de ceux employés dans cette étude. Nous ignorons donc si les effets négatifs gastro-intestinaux de la colchicine surpassent encore les bienfaits²⁴.

Toxicité et prévention

D'un point de vue pharmacocinétique, la colchicine a un métabolisme qui passe par la glycoprotéine P (P-gp) et le cytochrome P450 (CYP3A4) : les inhibiteurs de

la P-gp et/ou du CYP3A4 peuvent entraîner des interactions cliniquement significatives : c'est le cas des macrolides, qui sont des inhibiteurs à la fois de la P-gp et du 3A4 (en particulier érythromycine et clarithromycine), ainsi que le kétoconazole, l'itraconazole, le ritonavir, le diliazem, le vérapamil et le jus de pamplemousse^{1,2,25,26}. La colchicine est majoritairement métabolisée par le CYP3A4 et excrétée par les fèces. Dix à 20 % de la colchicine se retrouve inchangée dans les urines. Le temps de demi-vie est de 4,4 heures dans le plasma et de 60 heures dans les leucocytes pour une dose de 1 mg. Il faut garder présent à l'esprit que la demi-vie est prolongée de 100 % lors d'insuffisance rénale et de 10 fois en

présence de cirrhose^{1-3,25,26}. L'ajustement de la colchicine selon le poids, la tolérance et les conditions du patient augmente grandement la tolérance à la molécule^{1-5,26}. La monographie de la colchicine recommande de porter une attention particulière aux personnes âgées, atteintes de maladies rénales ou gastro-intestinales²⁵. En effet, ces patients demeurent plus sujets aux toxicités. Des dyscrasies sanguines (leucopénie, thrombocytopenie, anémie aplasique, etc.) peuvent survenir à la suite de l'emploi chronique de la molécule. Des toxicités neuromusculaires et des rhabdomyolyses peuvent survenir notamment chez les insuffisants rénaux ou en association avec des hypolipidémiantes. Le suivi est important, mais son emploi concomitant n'en fait pas pour autant une contre-indication^{1,3,25}. En présence d'insuffisance rénale, les recommandations fournies dans la littérature médicale varient, mais toutes proposent une réduction des doses^{2,25,26}. La monographie propose une diminution de 50 % à 70 % des doses en cas d'insuffisance rénale (ClCr < 50 ml/min); un régime restreint à une seule prise par jour (0,5 à 0,6 mg) ou à une prise un jour sur deux est aussi possible²⁵. Imazio et coll. proposent d'utiliser une dose de 0,5 à 0,6 mg par jour quand la ClCr s'inscrit entre 35 et 49 ml/min, de 0,5 à 0,6 mg tous les deux à trois jours si la ClCr se situe entre 10 et 34 ml/min²⁶. Il est préférable d'éviter l'administration de colchicine lorsque la ClCr est inférieure à 10 ml/min²⁵. Pour les enfants jusqu'à cinq ans inclusivement, on propose de ne pas dépasser 0,5 mg par jour. Pour ceux de plus de cinq ans, il est acceptable d'utiliser une dose de 1 à 1,5 mg/jour (diviser la dose en deux ou trois prises)²⁵. On propose également de réduire de moitié la dose quotidienne destinée aux patients de plus de 70 ans^{2,5,6,8,26}.

Les effets indésirables affectent habituellement le système gastro-intestinal (jusqu'à 10 à 15 %)^{25,26}. Ils se manifestent sous forme de nausées, de vomissements, de diarrhée, de douleurs abdominales et peuvent ainsi diminuer l'observance et être la cause de l'arrêt du traitement; ils sont généralement légers et disparaissent à l'arrêt de l'administration de la molécule^{25,26}.

Il convient de respecter plusieurs paramètres cliniques lors d'un traitement à la colchicine¹. Il est recommandé d'évaluer les fonctions rénale et hépatique ainsi que la formule sanguine avant et durant le premier mois. La présence d'une interaction potentielle ou un changement dans la situation clinique pouvant affecter les fonctions rénale ou hépatique nécessite une nouvelle évaluation de ces paramètres. La présence de nausées ou de vomissements et de diarrhées importantes et persistantes après l'arrêt de la colchicine nécessite une nouvelle évaluation de ces paramètres. Dans la mesure du possible, on devrait éviter d'administrer de la colchicine aux patients ayant une fonction rénale inférieure à 30 ml/minute (lors d'une utilisation prolongée), une thrombocytopenie, une leucopénie ou une anémie inexpliquée et instable, une dysfonction hépatique grave ou pendant la grossesse²⁵.

Conclusion

La colchicine est une vieille molécule à index thérapeutique étroit, dont on ne comprend que partiellement le mécanisme anti-inflammatoire. L'inflammation fait partie intégrante de la pathophysiologie des maladies cardiovasculaires. Une vingtaine d'études, dont huit à répartition aléatoire, contrôlées et à double insu portant sur la colchicine et la

maladie cardiovasculaire seraient en cours¹. Cet article avait pour objectif de familiariser le lecteur avec ce champ d'intérêt. En tant que professionnel du médicament, le pharmacien se doit de connaître les propriétés anti-inflammatoires de la colchicine, ses effets indésirables ainsi que la gestion de ces derniers. Avec le temps et si la tendance se maintient, le recours à cette molécule deviendra systématique; le pharmacien pourra favoriser son usage optimal en proposant des ajustements de doses selon la fonction rénale et selon la tolérance, le cas échéant.

Addendum

Depuis la rédaction de ce texte, un nouvel article concernant l'utilisation de la colchicine pour des cas de péricardite aiguë a été publié²⁷. Imazio et collaborateurs y rapportent une étude prospective, à répartition aléatoire et en double aveugle; 240 patients (âge moyen 52,1 ± 16,9 ans) souffrant d'une première péricardite ont été également répartis dans deux groupes de manière à pouvoir comparer le traitement conventionnel (aspirine à haute dose : 800 mg trois à quatre fois par jour ou ibuprofène 600 mg trois fois par jour pendant 7 à 10 jours, puis diminution graduelle sur trois à quatre semaines) au traitement conventionnel additionné de colchicine. La dose de colchicine était de 0,5 mg deux fois par jour pendant trois mois (la dose était réduite de moitié si le patient pesait moins de 70 kg ou était intolérant). Après un suivi moyen de 22 mois, on a noté une diminution significative

du taux de récurrence de péricardite ou de persistance de la péricardite initiale (37,5 % vs 16,7 %; $p < 0,001$; nombre de patients à traiter [NNT] de quatre pour le groupe colchicine). Après 72 heures, la persistance des symptômes avait également diminué. Dans le groupe ASA et colchicine, seuls cinq patients (8,3%) avaient abandonné la colchicine pour cause de diarrhée⁵. Les effets secondaires touchant principalement le système gastro-intestinal et l'arrêt de la médication en cours d'étude ont été similaires dans les deux groupes. Cette étude visait le même groupe de patients que l'étude ouverte COPE⁵. Ces nouveaux résultats d'Imazio et collaborateurs en 2013 viennent donc appuyer ceux de COPE avec l'avantage d'avoir été réalisés en double aveugle.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs. Marie-Ève Grenier reçoit une bourse du Centre hospitalier universitaire de Montréal (CHUM) pour son stage spécialisé en cardiologie à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec.

Conflit d'intérêts

Les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiel. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Références

- Roubille F, Kritikou E, Busseuil D, Barrere-Le-maire S, Tardif JC. Colchicine : an old wine in a new bottle? *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem* 2013;12:14-23.
- Cocco G, Chu DC, Pandolfi S. Colchicine in clinical medicine. A guide for internists. *Eur J Intern Med* 2010;21:503-8.
- Molad Y. Update on colchicine and its mechanism of action. *Curr Rheumatol Rep* 2002;3:252-6.
- Lange U, Schumann C, Schmidt KL. Current aspects of colchicine therapy: classical indications and new therapeutic uses. *Eur J Med Res* 2001;6:150-60.
- Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, Demarie D, Demicheli B, Pomari F et coll. Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis: results of the COLchicine for acute PERicarditis (COPE) trial. *Circulation*. 2005;112:2012-6.
- Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, Demarie D, Pomari F, Moratti M et coll. Colchicine as first choice therapy for recurrent pericarditis: results of the CORE (COLchicine for REcurrent pericarditis) trial. *Arch Intern Med* 2005;165:1987-91.
- Mack DR, Cohoon WD, Lowe DK. Colchicine for the Primary Prevention of the Postpericardiotomy Syndrome. *Ann Pharmacother* 2011;45:803-6.
- Imazio M, Trincherio R, Brucato A, Rovere ME, Gandino A, Cemin R et coll. COLchicine for the Prevention of the Postpericardiotomy Syndrome (COPPS): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2010;31:2749-54.
- Markel G, Imazio M, Brucato A, Adler Y. Prevention of recurrent pericarditis with colchicine in 2012. *Clin Cardiol* 2013;36:125-8.
- Imazio M, Brucato A, Cemin R, Ferrua S, Belli R, Maestroni S, et collaborateurs. Colchicine for recurrent pericarditis (CORP): A randomized trial. *Ann Intern Med* 2011;155:409-14.
- Maisch B, Seferović PM, Ristić AD, Erbel R, Rienmüller R, Adler Y et coll. Task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European Society of Cardiology. 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.
- Adler Y, Finkelstein Y, Guindo J, Rodriguez de la Serna A, Shoefeld Y, Bayes-Genis A et coll. Colchicine treatment for recurrent pericarditis. A decade of experience. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9626180> *Circulation* 1998;97:2183-5.
- U.S. National Institutes of Health. Clinicaltrials.gov - Colchicine for Prevention of the Post-pericardiotomy Syndrome and post-operative atrial fibrillation (COPPS-2 Trial) [en ligne] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01552187?term=copps&rank=1> (site visité le 17 juillet 2013).
- Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, Rovere ME, Gandino A, Cemin R et coll. Colchicine reduces postoperative atrial fibrillation: results of the Colchicine for the Prevention of the Postpericardiotomy Syndrome (COPPS) atrial fibrillation substudy. *Circulation* 2011;124:2290-5.
- Mitchell LB. CCS Atrial Fibrillation Guidelines Committee. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: prevention and treatment of atrial fibrillation following cardiac surgery. *Can J Cardiol* 2011;27:91-7.
- Mearns BF. Atrial fibrillation: Colchicine lowers postoperative AF risk. *Nat Rev Cardiol* 2011;9:67.
- Defferios S, Giannopoulos G, Kossyvakis C, Efremidis M, Panagopoulou V, Kaoukis A et coll. Colchicine for prevention of early atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1790-6.
- Marcus GM, HSU JC. Colchicine after pulmonary vein isolation to prevent the early recurrence of atrial fibrillation : mollifying and inflammatory response? *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1797-8.
- Figueiras-Rama D, Montoro N, Gomez-Gallanti A, Garofalo D, Peinado R. A et coll. Colchicine after pulmonary vein isolation: is inflammation the new anti-arrhythmic target. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1464-5.
- Nidorf SM, Eijlboom JW, Rudgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:404-10.
- Vogel RA, Forrester JS. Cooling off hot hearts: a specific therapy for vulnerable plaque? *J Am Coll Cardiol* 2013;61:411-2.
- Defferios S, Giannopoulos G, Raisakis K, Kossyvakis C, Kaoukis A, Panagopoulou V et coll. Colchicine treatment for the prevention of bare-metal stent restenosis in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1679-85.
- Strauss BH. Diabetic patients receiving bare-metal stents: no option patients? *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1686-7.
- Desmoullins C. Colchicine en prévention secondaire chez le coronarien stable : ça marche. [en ligne] <http://www.theheart.org/fr/article/1477001.do> (site visité le 17 juillet 2013).
- Monographie de la colchicine. Dans : L'Association des pharmaciens du Canada, e-cps, Ottawa (ON) : Association des pharmaciens; 2011. [en ligne] www.e-therapeutics.ca (site visité le 6 juin 2013).
- Imazio M, Brucato A, Trincherio R, Spodick D, Adler Y. Colchicine for pericarditis: hype or hope? *Eur Heart J* 2009;30:532-9.
- Imazio M, Brucato A, Cemin R, Ferrua S, Maggolini S, Beqaraj F et coll. ICAP Investigators. A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. *N Engl J Med* 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1208536 [en ligne] <http://www.nejm.org/> (site visité le 1^{er} septembre 2013).