

Université de Montréal

Impact de la colchicine sur l'inflammation vasculaire
Étude COLPET

par Marc-Alexandre Gingras

Département de médecine
Faculté de médecine

Mémoire présenté
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise
en Sciences biomédicales
option générale

Juin 2017

© Marc-Alexandre Gingras, 2017

Résumé

Contexte :

Des études récentes suggèrent que la colchicine permettrait de diminuer le risque d'événements cardiovasculaires. L'étude COLPET évaluait l'impact de la colchicine sur l'inflammation vasculaire mesurée par TEP/TDM chez des patients souffrant de MCAS stable.

Méthodes :

Dans cette étude randomisée à double insu de phase II, les patients étaient traités pendant 24 semaines avec 1 comprimé quotidien de colchicine 0.6 mg ou de placebo. L'inflammation vasculaire était évaluée par la captation de ¹⁸F-FDG dans l'aorte ascendante et les carotides à la TEP/TDM au début et à la fin de la thérapie. L'issue d'intérêt primaire était la variation de la moyenne du *target-to-background ratio* maximal des coupes d'images de l'aorte ascendante (Mean MAX TBR). Les issues d'intérêt secondaires incluaient plusieurs paramètres additionnels de TEP/TDM, ainsi que des mesures sériées de biomarqueurs inflammatoires sériques, dont la hs-CRP.

Résultats :

Cent-onze patients étaient randomisés dans l'étude, dont 56 au groupe placebo et 55 au groupe colchicine. La colchicine n'avait aucun impact significatif sur l'issue d'intérêt primaire (variation de la moyenne: 0.051; IC95% : -0.016 à 0.117; p=0.1346) ou sur les issues d'intérêt secondaires de TEP/TDM. Cependant, les patients traités à la colchicine présentaient une diminution de 28% de leurs niveaux de hs-CRP (p=0.0026).

Conclusion :

La thérapie à la colchicine pendant 24 semaines n'a eu aucun impact significatif sur la captation de ¹⁸F-FDG par l'aorte ascendante et les carotides. Cependant, une réduction de 28 % des niveaux de hs-CRP était observée chez les patients du groupe colchicine. L'étude randomisée multicentrique de phase III *Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial* (COLCOT) est en cours pour évaluer les bénéfices cardiovasculaires à long terme de la

colchicine (0.5 mg par jour), lorsque débutée pendant les trente jours suivant un infarctus du myocarde.

Mots-clés : athérosclérose, inflammation vasculaire, maladies cardiovasculaires, tomographie par émission de positrons, fluorodéoxyglucose, colchicine, protéine-C réactive, biomarqueurs

Abstract

Background :

Recent studies suggest that colchicine reduces cardiovascular risk. The COLPET Study evaluated the impact of colchicine on vascular inflammation, as measured by PET/CT, in patients with stable CAD.

Methods:

In this randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial, patients were treated for 24 weeks with a daily tablet of colchicine 0.6 mg or placebo. Vascular inflammation was assessed by uptake of ^{18}F -FDG in the ascending aorta and carotid arteries on PET/CT at baseline and at the end of study drug therapy. The primary outcome was the change in the mean of maximal target-to-background ratio of the image slices of the ascending aorta (Mean MAX TBR). Secondary outcomes included various PET/CT parameters, as well as serial measures of inflammatory biomarkers, such as hs-CRP.

Results:

A total of 111 patients were randomized, with 56 in the placebo group and 55 in the colchicine group. Colchicine had no significant impact on the primary outcome (change in mean: 0.051; IC95% : -0.016 à 0.117; $p=0.1346$) or any of the PET/CT secondary outcomes. In contrast, patients treated with colchicine presented a decrease of 28% in hs-CRP levels ($p=0.0026$).

Conclusion:

Colchicine therapy for 24 weeks had no significant impact on vascular uptake of ^{18}F -FDG in the ascending aorta or carotid arteries. However, a reduction of 28% in hs-CRP was observed in the colchicine group. The Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT) is a multicenter randomized phase III trial, currently under way, evaluating the long-term cardiovascular benefits of therapy with colchicine (0.5 mg daily) when begun less than thirty days following acute myocardial infarction.

Keywords : atherosclerosis, vascular inflammation, cardiovascular disease, positron emission tomography, fluorodeoxyglucose, colchicine, C-reactive protein, biomarkers

Table des matières

Résumé	i
Abstract	iii
Table des matières	v
Liste des tableaux	vii
Liste des figures.....	viii
Liste des sigles	ix
Remerciements.....	xi
Avant-propos.....	xii
Introduction.....	1
Impact des maladies cardiovasculaires sur la santé publique	1
Athérosclérose et inflammation vasculaire	2
Répercussions cliniques de l'inflammation vasculaire dans l'athérosclérose.....	10
Naissance de l'hypothèse inflammatoire de l'athérosclérose.....	13
Colchicine.....	15
Imagerie moléculaire de l'athérosclérose	20
Question d'étude.....	27
Méthodes.....	28
Format de l'étude	28
Patients	28
Imagerie vasculaire par TEP/TDM.....	30
Issues d'intérêt.....	34
Suivi et sécurité des patients.....	36
Méthodes statistiques.....	36
Résultats	38
Patients.....	38

Imagerie par TEP/TDM	41
Biomarqueurs inflammatoires sériques	44
Événements indésirables	46
Paramètres de suivi et sécurité	48
Discussion.....	53
Imagerie par TEP/TDM	53
Biomarqueurs inflammatoires sériques	59
Lymphocytes	59
Tension artérielle.....	60
Forces de l'étude.....	62
Limites de l'étude	63
Perspectives d'avenir.....	65
Conclusion	67
Bibliographie.....	i
Annexe I : Critères d'inclusion et d'exclusion.....	i

Liste des tableaux

Tableau I : Issues d'intérêt d'imagerie par TEP/TDM de COLPET	34
Tableau II : Caractéristiques des patients randomisés	40
Tableau III : Résultats des issues d'intérêt secondaires de TEP/TDM	43
Tableau IV : Variations des niveaux des biomarqueurs inflammatoires sériques après 24 semaines de thérapie	46
Tableau V : Événements indésirables les plus fréquents	47

Liste des figures

Figure 1 : Répartition des patients	39
Figure 2 : Résultats de l'issue d'intérêt primaire	42
Figure 3 : Variations des niveaux de hs-CRP	45
Figure 4 : Variations des niveaux de hs-CRP du groupe colchicine, ajustées pour le groupe placebo	45
Figure 5 : Tension artérielle systolique	49
Figure 6 : Variations des tensions artérielles systoliques	50
Figure 7 : Variations des tensions artérielles systoliques du groupe colchicine, ajustées pour le groupe placebo	50
Figure 8 : Tensions artérielles diastoliques	51
Figure 9 : Variations des tensions artérielles diastoliques	51
Figure 10 : Variations des tensions artérielles diastoliques du groupe colchicine, ajustées pour le groupe placebo	52
Figure 11 : Variations des valeurs absolues de lymphocytes	52

Liste des sigles

AAS : Acide acétylsalicylique

AINS : Anti-inflammatoires non-stéroïdiens

ARA : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine

AVC : Accident vasculaire cérébral

BCC : Bloqueur des canaux calciques

CAD : *Coronary artery disease*

CANTOS : *Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study*

CIRT : *Cardiovascular Inflammation Reduction Trial*

COLCOT : *Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial*

COPPS : *Colchicine for the Prevention of the Post-Pericardiotomy Syndrome*

cSUV : *Corrected Standardized Uptake Value*

CT : *Computerized tomography*

FGF : Facteur de croissance des fibroblastes

HDL : Lipoprotéines à haute densité

HR : *Hazard ratio*

hs-CRP : Protéine C-réactive mesurée par méthode hautement sensible

ICAM-1 : Molécule d'adhésion intercellulaire-1

IC95% : Intervalle de confiance de 95%

IECA : Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

ICT : Ischémie cérébrale transitoire

IFN- γ : Interféron- γ

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IL : Interleukine

IL-1ra : Antagoniste du récepteur de l'interleukine-1

IMC : Indice de masse corporelle

LDL : Lipoprotéines à faible densité

LoDoCo : *Low-Dose Colchicine*

Lp-PLA2 : Phospholipase A2 associée aux lipoprotéines

MCAS : Maladie coronarienne athérosclérotique
MDS : *Most diseased segment*
MMP : Métalloprotéinase de la matrice
MPO : Myéloperoxydase
NLR : *NOD-like receptor*
NO : Oxyde d'azote
OR : *Odds ratio*
ox-LDL : LDL oxydé
PAI-1 : Inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1
PDGF : Facteur de croissance dérivé des plaquettes
PET : *Positron emission tomography*
RR : Risque relatif
SAA : Protéine amyloïde-A sérique
SCA : Syndrome coronarien aigu
sICAM-1 : Molécule d'adhésion intercellulaire type-1 soluble
sPLA2 : Phospholipase A2 sécrétoire
TBR : *Target-to-background ratio*
TEP : Tomographie par émission de positrons
TDM : Tomodensitométrie
TGF- β : Facteur de croissance transformant- β
TLR : *Toll-like receptor*
TNF- α : Facteur de nécrose tumorale- α
VCAM-1 : Molécule d'adhésion cellulaire vasculaire-1
VEGF : Facteur de croissance endothélial vasculaire

Remerciements

La réalisation de ma maîtrise résulte de la somme des contributions de plusieurs personnes qui m'ont côtoyé depuis les trois dernières années. J'aimerais remercier tout d'abord mon directeur de maîtrise, Dr. Jean-Claude Tardif, qui m'a accueilli à bras ouverts au sein de son équipe de recherche et a mis à ma disposition toutes les ressources nécessaires pour entreprendre un projet aussi stimulant et formateur. J'aimerais remercier également tous les investigateurs de l'étude COLPET qui m'ont permis de participer à cette étude excitante, particulièrement Dr. Marc-André Lavoie, avec qui j'ai eu le plaisir de partager de nombreuses discussions sur la colchicine et les voitures de collection. Je tiens à souligner le grand soutien qui m'a été offert par tous les membres de l'équipe de recherche clinique de Dr. Tardif, avec qui j'ai eu le privilège de travailler au fil de mes nombreux mois au Centre de Recherche de l'Institut de Cardiologie de Montréal. J'aimerais remercier particulièrement Mme Colette Morin et Mme Patricia Blaise, qui m'ont appris énormément sur le déroulement quotidien du travail nécessaire à la réalisation d'études cliniques. J'aimerais souligner le soutien de Mme Marie-Claude Guertin et Mme Lucie Blondeau du Centre de Coordination des Essais Cliniques de Montréal pour les analyses statistiques. J'aimerais remercier également M. Vincent Finnerty et Mme Sophie Marcil qui ont répondu à mes nombreuses questions portant sur les protocoles de tomographie par émission de positrons pour l'étude COLPET. J'aimerais témoigner de ma reconnaissance envers la Faculté de médecine de l'Université de Montréal, le Centre de Recherche de l'Institut de Cardiologie et Hydro-Québec pour leur soutien financier au cours de mes études de maîtrise. Finalement, j'aimerais remercier tout mon entourage, ma famille et mes amis pour leurs encouragements et leur confiance au cours de mes nombreuses années d'étude au doctorat en médecine et à la maîtrise.

Avant-propos

L'ouvrage qui suit représente la somme de mes trois ans d'études à la maîtrise au sein du programme M.D.-M.Sc. de la Faculté de médecine de l'Université de Montréal. Bien qu'il s'agit d'un programme entrepris chaque année par seulement quelques étudiants du doctorat en médecine, j'ai accueilli à bras ouverts cette opportunité de développer mes bases en recherche clinique, car je crois qu'il s'agit d'un atout important pour tout médecin qui œuvre en milieu académique. L'intégration des données de recherche à sa pratique clinique permet d'assurer la plus haute rigueur aux soins prodigués, en optimisant les bienfaits escomptés, minimisant les risques et réduisant les frais associés.

C'est ainsi que je me suis lancé, après ma deuxième année au doctorat en médecine, dans la réalisation d'une maîtrise en sciences biomédicales à l'Institut de Cardiologie de Montréal. Ayant développé beaucoup d'intérêt pour la cardiologie au cours des années précédentes, il me semblait évident de m'associer à ce centre de recherche qui offrait tant d'opportunités pour la recherche clinique dans différentes sous-spécialités cardiovasculaires. J'ai rapidement rencontré Dr. Jean-Claude Tardif, qui m'a offert de travailler sur un essai clinique randomisé portant sur les effets d'un anti-inflammatoire, la colchicine, sur l'inflammation vasculaire. L'étude s'appellerait « COLPET ». Évidemment, j'ai accepté avec enthousiasme le privilège de travailler sur un projet aussi stimulant et innovateur d'un point de vue clinique. C'est ainsi que j'ai trouvé le sujet de ma maîtrise.

J'ai effectué mes travaux de recherche pendant un an à l'Institut de Cardiologie avant de reprendre mes études en médecine à l'externat. La majorité de mon temps était consacrée à la revue des dossiers, au recrutement et au suivi des participants de l'étude. Ceci incluait la manipulation et l'entreposage des échantillons de sérum nécessaires pour les analyses biochimiques, ainsi que la tenue des dossiers de recherche des participants. J'ai également effectué une revue de littérature qui a permis de sélectionner les biomarqueurs inflammatoires les plus intéressants à mesurer dans le contexte de cette étude qui portait sur l'inflammation vasculaire.

Depuis mon année de recherche à l'Institut de Cardiologie, j'ai complété mon doctorat en médecine et commencerai au cours des prochains mois ma résidence en médecine interne à l'Université McGill. Je poursuivrai mon développement en recherche au cours de la résidence et ne cesserai de me mettre au défi en entreprenant de nouveaux projets. Je garderai de très bons souvenirs de ma maîtrise et suis reconnaissant que l'équipe du Centre de recherche de l'Institut de Cardiologie m'ait tant appris sur les principes fondamentaux de la recherche clinique.

Introduction

Impact des maladies cardiovasculaires sur la santé publique

Les maladies cardiovasculaires représentent une menace importante à la santé de la population mondiale actuelle. Ce groupe de maladies occupe le premier rang comme cause de mortalité dans le monde, avec environ 17.5 millions de victimes en 2012, représentant 31 % de la mortalité mondiale totale. [1] Plus spécifiquement, ce sont les maladies cardiaques ischémiques qui possèdent le taux de mortalité le plus élevé, étant responsables de 7.4 millions de décès en 2012, une augmentation considérable des 6 millions de décès en 2000. [2] D'ici 2030, il est prédit que la mortalité cardiovasculaire annuelle s'élèvera à 22.2 millions. [3] Ceci est attribuable entre autres à l'expansion démographique et le prolongement de l'espérance de vie. L'impact des facteurs de risque cardiovasculaires est également considérable, la prévalence mondiale d'obésité ayant pratiquement doublé depuis 1980. [3] La santé cardiovasculaire de la population est également menacée par le diabète, l'hypertension artérielle, la sédentarité et le tabagisme. Les pays à revenu faible et moyen semblent particulièrement touchés par la croissance du taux de mortalité associé aux maladies cardiovasculaires, celui-ci ayant doublé au cours des quelques dernières décennies. [4] Plusieurs de ces pays présentent aujourd'hui des taux de morbidité supérieurs à ceux retrouvés dans les pays à revenu élevé pour les maladies cardiaques ischémiques et cérébrovasculaires. [4] En effet, on constate que plus de trois quarts des décès associés aux maladies cardiovasculaires surviennent dans les pays à revenu faible et moyen. [1]

Dans les pays à revenu élevé, les maladies non transmissibles sont responsables de la très grande majorité des décès, et représentent donc une préoccupation importante pour la santé publique. [2] Au Canada, en 2011, les maladies cardiaques occupaient le 2^e rang pour la mortalité, après les néoplasies malignes, avec un taux de 91.0 décès par 100,000 personnes-années. Ceci représentait 19.7 % de la mortalité totale au pays. [5, 6] Les maladies cardiaques ischémiques, plus spécifiquement, sont responsables au Canada d'environ la moitié des décès associés aux maladies cardiovasculaires. [7]

La morbidité cardiovasculaire représente un fardeau important pour la société. Son impact peut être évalué en estimant le nombre d'années de vie ajustées pour l'invalidité (*disability-adjusted life years*). Cette valeur représente la somme des années de vie perdues en raison de mortalité prématurée et des années vécues en invalidité. [8] Les maladies cardiaques ischémiques étaient classées, en 2004, en 4^e position pour le nombre d'années de vie ajustées pour l'invalidité dans le monde, avec 62.6 millions d'années. Ceci représentait 4.1 % du nombre total d'années de vie ajustées pour l'invalidité. [9] Dans les pays à revenu moyen et élevé, les maladies cardiaques ischémiques et cérébrovasculaires sont relativement plus incapacitantes, occupant respectivement les deuxième et troisième rangs pour le nombre d'années de vie ajustées pour l'invalidité.

La menace actuelle des maladies cardiovasculaires pour la santé publique justifie l'importance de mobiliser des ressources en matière de prévention et traitement de ces maladies, notamment dans les pays à revenu faible et moyen, où leur incidence est alarmante. L'accès limité dans ces pays aux programmes de soins de première ligne pour le dépistage et le traitement préventif des individus à risque rend ces derniers plus vulnérables aux complications secondaires de la maladie et à la mortalité précoce. [1] La promotion d'habitudes de vie saines et l'accessibilité à des traitements pharmacologiques efficaces pour le traitement des maladies cardiaques ischémiques sont donc primordiales dans ce contexte.

Athérosclérose et inflammation vasculaire

La maladie cardiaque ischémique est principalement causée par l'athérosclérose coronarienne. Il s'agit d'une maladie de la paroi artérielle, caractérisée par la formation de lésions, communément appelées *plaques* ou *athéromes*. Ces lésions représentent un épaississement asymétrique et focal de la couche interne de la paroi vasculaire, l'intima. [10] L'évolution de ces plaques, appelée «athérogenèse», se fait lentement et progressivement. La strie lipidique dans la paroi artérielle représente le premier signe de lésion. Macroscopiquement, elle prend

l'apparence d'une décoloration jaunâtre de la paroi interne de l'artère. [11] Ces lésions sont souvent asymptomatiques, puisqu'elles ne font pas protrusion dans la lumière vasculaire. Avec la progression de la plaque, il y a formation d'un noyau lipidique au sein de la paroi artérielle, recouvert d'une coque fibreuse. [11] L'expansion du noyau lipidique entraîne un remodelage d'abord excentrique de la paroi artérielle, puis concentrique, avec protrusion de la plaque dans la lumière vasculaire. Ceci entraîne une sténose intravasculaire, pouvant se manifester cliniquement par des symptômes d'ischémie, tels que l'angine stable. Finalement, la coque fibreuse de la plaque peut perdre son intégrité, soit par rupture ou érosion. [10] Ceci expose le sang aux molécules prothrombotiques du noyau lipidique, déclenchant la formation d'un thrombus intravasculaire. [10, 11] Selon l'équilibre entre l'expression de facteurs thrombotiques et fibrinolytiques, ce thrombus peut soit se résorber, soit entraîner une occlusion partielle ou complète de la lumière vasculaire. Lorsqu'il y a rupture et formation de thrombus au niveau des artères coronaires, ceci se manifeste cliniquement par les syndromes coronariens aigus (SCA), soit l'angine instable et l'infarctus du myocarde. Les différentes étapes de l'athérogenèse, c'est-à-dire le développement, la progression et la perte d'intégrité de la plaque seront revues en détails dans les prochains paragraphes.

La description de l'athérosclérose a beaucoup évolué au cours des dernières décennies. En effet, cette maladie a d'abord été décrite comme résultant d'une surcharge passive de cholestérol dans les parois artérielles. [12] On croyait que ceci était la conséquence de lésions endothéliales, qui menaient au relâchement de facteurs plaquettaires stimulant la prolifération de cellules musculaires lisses et l'élaboration d'une riche matrice extracellulaire qui emprisonnait les lipoprotéines dans la paroi artérielle. [13] Cependant, les découvertes réalisées portant sur la pathophysiologie de l'athérosclérose montrent que l'inflammation vasculaire est fortement impliquée dans toutes les étapes de l'athérogenèse. [12] Il s'agirait donc plutôt d'une condition inflammatoire dynamique, dans laquelle il y aurait participation et interaction de plusieurs composantes cellulaires du sang et de la paroi artérielle. Selon l'hypothèse de la réponse à l'insulte, la réponse inflammatoire dans l'athérogenèse représenterait d'abord un mécanisme de défense de la paroi vasculaire contre des agents néfastes circulant dans l'organisme, qui deviendrait éventuellement excessif et dommageable. [14]

L'initiation de l'athérogenèse est caractérisée par l'activation des cellules endothéliales de la paroi artérielle. Ceci résulte de l'effet de stimuli dits athérogènes, tels que des lipides, le stress hémodynamique, des hormones vasoconstrictrices, dont l'angiotensine II, des produits de glycoxydation (en présence d'hyperglycémie), des produits dérivés de la fumée de tabac, des cytokines inflammatoires sécrétées par les adipocytes, ou adipokines, et des agents infectieux bactériens ou viraux. [10, 12, 15, 16] L'activation de l'endothélium lui confère un phénotype dysfonctionnel pro-inflammatoire, caractérisé par une augmentation de sa perméabilité, une diminution de son expression de molécules vasodilatatrices et anti-thrombotiques, et une augmentation de sa sécrétion de cytokines inflammatoires. [11] Les cellules endothéliales dysfonctionnelles augmentent également l'expression de molécules d'adhésion cellulaire à leur surface. [11, 12] Parmi celles-ci, on retrouve la molécule d'adhésion cellulaire vasculaire-1 (VCAM-1) la molécule d'adhésion intercellulaire-1 (ICAM-1), la E-sélectine et la P-sélectine. [10, 16, 17] Ces molécules d'adhésion interagissent avec les leucocytes circulant dans le sang, principalement les monocytes et les lymphocytes T. La sécrétion de cytokines chimiotactiques, aussi appelées «chimiokines», dans la paroi artérielle favorise la migration de ces leucocytes à travers l'endothélium. [12] Le recrutement de leucocytes apparaît très tôt dans le développement de l'athérome et continue tout au long de son évolution. [13] Dans l'intima de la paroi artérielle, les monocytes recrutés sont activés en macrophages. [10] L'augmentation de la perméabilité de l'endothélium dysfonctionnel facilite l'infiltration de lipoprotéines à faible densité (LDL) dans la paroi artérielle. [11] Ces lipoprotéines sont fixées par des molécules de la matrice extracellulaire sous-endothéliale, notamment les protéoglycans. Cette rétention est favorisée par l'interaction de l'apolipoprotéine B100 des LDL avec la lipoprotéine lipase de la paroi vasculaire. [17] À la suite de leur fixation, les lipoprotéines subissent des modifications oxydatives et de glycation non enzymatique. [12] Ces lipoprotéines modifiées possèdent un effet pro-inflammatoire très important dans l'athérogenèse. Tout d'abord, elles contribuent à l'activation de cellules endothéliales. [10] Les lipoprotéines oxydées servent de substrat à la phospholipase A2 associée aux lipoprotéines (Lp-PLA2), exprimée par les macrophages, menant à la formation d'acides gras oxydés et de lysophosphatidylcholine pro-inflammatoires et pro-athérogènes. [15] Les lipoprotéines oxydées sont également reconnues par des récepteurs de surface des

macrophages impliqués dans la réponse immunitaire innée. Les deux types principaux sont les récepteurs *toll-like* (TLR) et les récepteurs éboueurs (*scavenger*). [10] Les récepteurs éboueurs internalisent les particules de lipoprotéines oxydées dans les macrophages, qui acquièrent l'apparence de cellules spumeuses (*foam cells*). L'accumulation de ces cellules spumeuses est responsable de l'apparition de la strie lipidique dans la paroi artérielle. [14] Quant à l'interaction des lipoprotéines oxydées avec les TLR, elle déclenche des cascades de signalisation intracellulaires, qui induisent l'expression par les macrophages de cytokines inflammatoires, dont le facteur de nécrose tumorale- α (TNF α), l'interleukine-1 β (IL-1 β), l'interleukine-6 (IL-6), des protéases, dont les métalloprotéinases de la matrice (MMP), et des radicaux libres. [10, 13, 17] Ces produits inflammatoires seront surtout relâchés par le sous-type M1 pro-inflammatoire des macrophages. [18] Les macrophages de l'athérome peuvent également présenter un phénotype M2 anti-inflammatoire, étant impliqués dans la réparation de la paroi artérielle par le remodelage de la matrice, le recrutement de fibroblastes et la phagocytose de débris tissulaires. [18, 19]

Tout comme les macrophages, les neutrophiles participent activement à l'athérogenèse. Ceux-ci sont recrutés tôt dans le développement de l'athérome, grâce à leur interaction avec les molécules d'adhésion cellulaire exprimées par les cellules endothéliales. [20] L'adhésion aux cellules endothéliales mène à la dégranulation des neutrophiles. [20] Les granules contiennent des produits qui exercent plusieurs effets pro-athérogènes sur les cellules et tissus environnants. Tout d'abord, ils exacerbent la dysfonction endothéliale, en augmentant la perméabilité et l'expression de molécules d'adhésion cellulaire. [20] Ils favorisent le recrutement de monocytes, par leur nature chimiotactique, la stimulation de la production de chimiokines par les macrophages et l'activation de chimiokines. [20] Un de ces produits pro-inflammatoires, la myéloperoxydase (MPO), induit la production de radicaux libres, favorisant l'oxydation des LDL de la paroi vasculaire. Les produits des granules induisent également un phénotype pro-inflammatoire chez les macrophages, caractérisé par la production de cytokines inflammatoires et de radicaux libres, ainsi que l'augmentation de l'expression de récepteurs éboueurs à leur surface. [20]

La progression de la plaque athérosclérotique est caractérisée par la formation et l'expansion du noyau lipidique dans l'intima. Celui-ci est composé principalement de cellules spumeuses,

de débris cellulaires, de cholestérol libre, d'esters de cholestérol et de cristaux de cholestérol. [10, 15, 16] L'accumulation continue de cellules spumeuses mène à leur apoptose, avec relâchement de cytokines pro-inflammatoires et de molécules prothrombotiques, notamment le facteur tissulaire, dans la paroi vasculaire. [11, 12] Cette étape de l'athérogenèse est caractérisée par une activité inflammatoire très importante dans la paroi. La forte présence de lymphocytes T dans l'athérome témoigne de l'importance du rôle de l'immunité acquise dans cette réponse inflammatoire. En effet, les cellules présentatrices d'antigène de la paroi vasculaire, soit les cellules dendritiques et les macrophages, activent par leurs complexes majeurs d'histocompatibilité de classe II les lymphocytes T helper type 1 (Th1) CD4+. [13] Ceux-ci réagissent à des antigènes associés à l'athérosclérose, tels que des lipoprotéines oxydées, des protéines de choc thermique et même des antigènes bactériens. [10, 13] À la suite de leur activation, les lymphocytes Th1 expriment un large éventail de cytokines, de molécules de surface et d'enzymes. [10] Parmi celles-ci, on retrouve l'interféron- γ (IFN- γ), qui induit l'activation et la différenciation des macrophages en phénotype M1, favorisant leur capacité à présenter des antigènes et augmentant leur production de cytokines inflammatoires. [10, 19, 21] Contrairement aux lymphocytes Th1, les lymphocytes Th2, impliqués surtout dans les réponses allergiques, possèderaient des effets anti-athérosclérotiques, induisant une différenciation préférentielle des macrophages en phénotype M2. [10, 19] Une autre sous-population de lymphocytes T, les lymphocytes T régulateurs, diminue également la réponse inflammatoire de l'athérosclérose, en sécrétant des cytokines anti-inflammatoires, telles que l'IL-10 et le facteur de croissance transformant- β (TGF- β). [13, 16] Les lymphocytes T cytotoxiques CD8+ sont également présents dans les athéromes, et leur activation par des antigènes viraux peut induire la nécrose de cellules musculaires lisses et de macrophages, diminuant éventuellement la stabilité de la plaque. [10, 13] Curieusement, la réponse immunitaire humorale, médiée par les lymphocytes B, aurait un effet anti-athérosclérotique. [13]

Une autre étape caractéristique de la progression de l'athérome est la migration de cellules musculaires lisses de la media vasculaire à l'intima. Ces cellules vont participer activement à l'élaboration et au remodelage de la matrice extracellulaire en sécrétant du collagène et des protéases. [11, 12] La migration, la prolifération et l'activité sécrétoire des cellules

musculaires lisses sont régulées par les différentes cytokines et facteurs de croissance produits par les cellules spumeuses et endothéliales de l'athérome. On y retrouve principalement les cytokines TNF- α et l'IL-1, ainsi que les facteurs de croissance TGF- β , le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) et le facteur de croissance des fibroblastes (FGF). [11] La synthèse de macromolécules de la matrice extracellulaire, telles que le collagène et l'élastine, par les cellules musculaires lisses mène à la formation et au renforcement de la coque fibreuse recouvrant le noyau lipidique de l'athérome. [14]

Certaines plaques d'athérosclérose finissent par perdre leur intégrité, à la suite de la rupture ou l'érosion de leur coque fibreuse intinale. Plus rarement, la plaque peut subir une érosion d'un nodule calcifié ou bien contenir une hémorragie. [12] L'évolution de la plaque vers ce stade dépend de l'équilibre entre l'élaboration et la dégradation de la matrice extracellulaire de la paroi artérielle. Sous l'effet des cytokines inflammatoires, les macrophages, lymphocytes T, mastocytes, neutrophiles et cellules musculaires lisses peuvent sécréter des protéases qui dégradent les macromolécules de la matrice extracellulaire. [10] Parmi ces protéases, on retrouve principalement des MMP, élastases, cathepsines et tryptases/chymases. [10, 15, 20] L'inflammation de la paroi vasculaire induit la nécrose de cellules musculaires lisses, responsables de l'élaboration de la matrice extracellulaire, contribuant ainsi à la perte d'intégrité de la coque fibreuse. [15, 22] L'implication de l'inflammation vasculaire dans la déstabilisation des plaques d'athérosclérose pourrait expliquer la sévérité et la fréquence de l'infiltration superficielle des plaques par des cellules inflammatoires dans les régions à proximité des ruptures. [22, 23] Le stress hémodynamique sur la plaque et sa perforation par des cristaux de cholestérol sont d'autres facteurs contributifs à la rupture de la coque fibreuse. [11, 24] Avec l'expansion concentrique du noyau lipidique dans la lumière vasculaire, la région de la plaque en bordure de l'endothélium normal, communément appelée la région «épaule», subit un stress hémodynamique important. Des études histologiques à l'autopsie post-infarctus du myocarde ont révélé que la majorité des ruptures de plaque se produisait dans cette région. [25] Les cellules spumeuses et lymphocytes T, qui produisent des protéases, se concentrent dans cette région, contribuant à sa vulnérabilité. [11, 23, 26] L'apoptose des cellules endothéliales, sous l'effet des radicaux libres produits par les cellules inflammatoires, contribue également à la déstabilisation de l'athérome. [20] Ainsi, la

composition de l'athérome joue un rôle très déterminant dans son évolution. Ce principe a mené aux concepts de plaque «stable» et de plaque «vulnérable». Les plaques stables possèdent typiquement une coque fibreuse épaisse, recouvrant un petit noyau lipidique. [11] Ce sont classiquement des lésions faisant protrusion dans la lumière vasculaire, pouvant donc entraîner des symptômes d'angine à l'effort physique. Cependant, elles ont un faible potentiel de rupture, contrairement aux plaques vulnérables. Ces dernières possèdent typiquement une mince coque fibreuse recouvrant un gros noyau lipidique, une forte infiltration de cellules inflammatoires, une carence de cellules musculaires lisses et une néovascularisation importante. [11, 12, 15] La présence d'athéromes coronariens présentant une coque fibreuse mince à l'échographie intravasculaire serait associée à une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires. [27] Ces lésions entraînent rarement des sténoses intravasculaires, et sont donc souvent asymptomatiques et indétectables à l'angiographie coronarienne. [28] Ceci s'explique par l'expansion excentrique des plaques vulnérables. [15] Ainsi, les plaques symptomatiques ne sont pas nécessairement les plus susceptibles à la rupture et la formation subséquente de thrombus intravasculaire.

La perte d'intégrité de la plaque et l'exposition du contenu sous-endothélial mènent à la formation d'un thrombus intravasculaire. [12] Plusieurs éléments impliqués dans la réponse inflammatoire de l'athérosclérose favorisent la formation de ce thrombus. Des médiateurs inflammatoires de la plaque induisent la production de facteur tissulaire, l'élément déclencheur de la voie extrinsèque de la cascade de coagulation, par les cellules spumeuses, endothéliales et musculaires lisses. [11] La réponse inflammatoire diminue l'expression de facteurs anticoagulants et fibrinolytiques, tout en augmentant l'expression de facteurs anti-fibrinolytiques, tels que l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1 (PAI-1). [11, 15] On constate que les concentrations sériques de PAI-1 sont corrélées avec la présence d'obésité, de diabète et d'hypertension, trois facteurs de risque reconnus de l'athérosclérose. [12] Les cellules endothéliales activées acquièrent un phénotype procoagulant, favorisant la formation de thrombine et la déposition de fibrine sur la paroi vasculaire. [11] L'interaction entre l'inflammation et la thrombose est bidirectionnelle, puisque des facteurs thrombotiques peuvent à leur tour contribuer à la réponse inflammatoire. La thrombine peut induire l'expression de cytokines pro-inflammatoires par les cellules endothéliales et musculaires

lisses. [13] Les leucocytes circulants peuvent se lier aux plaquettes fixées à l'endothélium. [16] Les granules des plaquettes contiennent des médiateurs inflammatoires, tels que des chimiokines, l'IL-1 β et le CD154. [13, 16] Ce dernier se lie au récepteur CD40, exprimé à la surface des lymphocytes, granulocytes, macrophages, fibroblastes, cellules endothéliales et musculaires lisses, pour stimuler de nombreuses voies associées à la réponse inflammatoire, telles que l'expression de molécules d'adhésion, de cytokines, de protéases, de facteurs prothrombotiques et de médiateurs apoptotiques. [29]

Des études récentes ont montré l'implication des inflammasomes dans la réponse inflammatoire innée de l'athérosclérose. [30, 31] Les inflammasomes sont des complexes intracytoplasmiques de récepteurs appartenant à la grande famille des *NOD-like receptors* (NLR). [32] Les NLR peuvent reconnaître plusieurs variétés de pathogènes et molécules associés au dommage ou stress cellulaires. [32] Les sous-types qui composent les inflammasomes sont les NLRP1, NLRP2 et NLRP3. [32] Les inflammasomes participent à la réaction inflammatoire en recrutant et activant les caspases-1, qui clivent et activent des cytokines inflammatoires immatures, telles que la pro-IL-1 β . Dans le contexte de l'athérosclérose, l'activation des inflammasomes NLRP3 contenus dans le cytoplasme des macrophages de l'athérome serait déclenchée par la phagocytose de cristaux de cholestérol. [24, 30, 31] Ces cristaux apparaissent tôt dans l'athérogenèse au sein du noyau lipidique et d'autres régions sous-endothéliales de la plaque. [30] Les cristaux phagocytés induiraient une rupture de la membrane des lysosomes intracellulaires, avec fuite d'enzymes lysosomales dans le cytoplasme, notamment des cathepsines protéolytiques. [30, 31] Ces cathepsines activeraient ensuite les récepteurs NLRP3 des inflammasomes, avec libération subséquente d'IL-1 β . [30, 31]

L'IL-1 joue un rôle déterminant dans l'inflammation vasculaire liée à l'athérosclérose. Cette cytokine stimule l'expression de plusieurs gènes inflammatoires, dont d'autres cytokines, des molécules d'adhésion cellulaire, des protéines hépatiques de la phase aiguë, des facteurs de croissance et des facteurs de coagulation. [33] Des expériences avec des modèles murins d'athérosclérose ont montré qu'une suppression de l'expression de l'IL-1 se manifestait par

une diminution de la dimension des athéromes. [30, 34] Des résultats similaires ont été obtenus avec une augmentation de l'expression [35] ou des administrations [36] de l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 (IL-1ra). Lorsqu'il y avait une suppression de l'IL-1ra, on observait plutôt une augmentation des dimensions de l'athérome. [35, 37] Une étude effectuée avec des échantillons d'artères coronaires de patients souffrant de maladie coronarienne athérosclérotique (MCAS) a noté des niveaux plus élevés d'IL-1 β dans les cellules vasculaires de l'adventice, comparativement aux coronaires de patients souffrant de cardiomyopathie non ischémique. [38] Cette augmentation était corrélée avec la sévérité de l'athérosclérose. Ces résultats appuient tous l'importance du rôle de l'IL-1 dans l'athérogenèse.

Répercussions cliniques de l'inflammation vasculaire dans l'athérosclérose

Les nombreuses découvertes appuyant l'implication de l'inflammation vasculaire dans l'athérosclérose ont encouragé le développement de nouvelles méthodes d'évaluation et de prise en charge de cette maladie. La mesure de biomarqueurs sériques inflammatoires suscite beaucoup d'intérêt dans ce domaine. En effet, il s'agit d'une méthode relativement simple et peu invasive pour évaluer l'activité de différents mécanismes pathophysiologiques impliqués dans l'athérosclérose. Plusieurs catégories de biomarqueurs ont fait l'objet d'études. [39] Un large éventail de ceux-ci sont liés à l'inflammation vasculaire, tels que des cytokines pro-inflammatoires, des chimiokines, des protéases et des protéines hépatiques de la phase aiguë. Il existe également des biomarqueurs associés à la dysfonction endothéliale, le stress oxydatif et le stress myocardique. Le profil lipidique peut également être évalué à l'aide de la mesure de lipoprotéines et d'apolipoprotéines.

De nombreuses études cliniques se sont penchées sur la valeur pronostique des biomarqueurs sériques pour le risque d'événements cardiovasculaires. Parmi ceux dont les niveaux ont été positivement et indépendamment associés à un risque cardiovasculaire plus important, on

retrouve l'apolipoprotéine B, l'homocystéine, l'IL-6, la Lp-PLA2 et la MPO. [39-41] Cependant, le biomarqueur sérique dont l'association à la MCAS est la plus reconnue est la protéine C-réactive, mesurée par méthode hautement sensible (hs-CRP). Il s'agit d'une protéine de la phase aiguë, dont la production par les hépatocytes est principalement stimulée par l'IL-6. [42, 43] Certaines données ont suggéré que la CRP contribue également directement à la progression de l'athérosclérose. Elle semble favoriser la réponse inflammatoire en opsonisant des pathogènes étrangers, des lipoprotéines LDL et des composantes de cellules endommagées, menant à leur phagocytose et l'activation du complément. [42, 44] Elle pourrait contribuer à la dysfonction endothéliale en stimulant l'expression de molécules d'adhésion cellulaire et de chimiokines, et en diminuant la production d'oxyde d'azote (NO), une molécule vasodilatatrice. [44-46] Elle semblerait favoriser l'état prothrombotique caractéristique de l'athérosclérose, en induisant l'expression de facteur tissulaire dans les monocytes et de PAI-1 dans les cellules endothéliales. [44]

Plusieurs caractéristiques de la CRP en font un biomarqueur intéressant pour l'évaluation de la MCAS. [13] Tout d'abord, sa mesure est facilement réalisable en contexte clinique, puisque ses méthodes de prélèvement et de quantification sont simples et accessibles. Ses résultats affichent une bonne reproductibilité, puisque les valeurs de la hs-CRP demeurent stables dans le temps et ne présentent pas de variation diurne. [47, 48] Quant à sa validité en tant que marqueur de maladies cardiovasculaires, de nombreuses études observationnelles ont démontré son association avec le risque d'événements liés à la MCAS, et ce souvent indépendamment des autres facteurs de risque cardiovasculaire conventionnels, tels que l'âge, le sexe, le tabagisme, la tension artérielle, la dyslipidémie et le diabète. [49] Plusieurs événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires sont associés à la hs-CRP, tels que la maladie vasculaire périphérique, la revascularisation coronarienne, l'infarctus du myocarde, l'ischémie cérébrale transitoire (ICT), l'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique et la mortalité cardiovasculaire. [47, 50-59] Certains résultats indiquent que la hs-CRP représenterait un marqueur plus puissant d'événement cardiovasculaire que le LDL-C, un biomarqueur lipidique actuellement utilisé de manière universelle pour la stratification du risque cardiovasculaire des patients. [60] Le pouvoir prédictif de la hs-CRP est additif à celui des biomarqueurs sériques couramment utilisés, tels que le cholestérol total et le cholestérol des lipoprotéines à haute densité (HDL-C). [54, 61] De plus, l'inclusion de la hs-CRP aux

modèles conventionnels de calcul de risque cardiovasculaire, tel que le score de Framingham, permet d'améliorer la stratification du risque des patients, surtout lorsque leur risque est intermédiaire. [49, 62, 63]

Les biomarqueurs sériques permettraient également de mieux orienter le traitement des patients à risque d'un premier événement cardiovasculaire. Ils cibleraient les patients considérés à faible risque cardiovasculaire selon les critères conventionnels qui bénéficieraient toutefois d'une thérapie en prévention primaire. Ce principe a été introduit avec l'essai clinique JUPITER en 2008. [64] Cette étude incluait 17 802 hommes et femmes sans antécédents cardiovasculaires, avec des niveaux de LDL-C dans les limites de la normale (LDL-C < 3.4 mmol/L), présentant cependant des niveaux élevés de hs-CRP (≥ 2.0 mg/L). Malgré l'absence de dyslipidémie chez ces sujets, la prise quotidienne de statines était associée à une diminution de 44 % de l'incidence d'événements cardiovasculaires après environ 2 ans de suivi. Cette étude montre que les individus qui présentent un phénotype inflammatoire, déterminé par des valeurs élevées de hs-CRP, possèdent un risque cardiovasculaire significatif pouvant répondre à l'effet anti-inflammatoire des statines, même en absence de dyslipidémie. D'autres essais cliniques avec des statines [65-67] et de l'aspirine [68] ont montré que les bénéfices cardiovasculaires de ces thérapies étaient plus importants lorsque les participants présentaient des niveaux initiaux élevés de hs-CRP, même en absence de dyslipidémie.

Les biomarqueurs sériques inflammatoires seraient également utiles pour surveiller l'efficacité thérapeutique des médicaments anti-athérosclérotiques. La diminution des niveaux de CRP, sous thérapie avec statines, serait significativement et indépendamment corrélée avec le ralentissement de la progression de plaques d'athérosclérose, démontré à l'échographie intravasculaire. [69] Les bénéfices cardiovasculaires associés à la diminution thérapeutique des niveaux de LDL-C seraient plus importants chez les sujets présentant une diminution concomitante des niveaux de CRP. [70] L'atteinte de niveaux plus faibles de hs-CRP avec une thérapie de statines à la suite d'un infarctus du myocarde réduirait la mortalité pendant les premières années. [71]

Naissance de l'hypothèse inflammatoire de l'athérosclérose

Combinées aux résultats expérimentaux précédemment mentionnés, les différentes données appuyant la valeur des biomarqueurs sériques inflammatoires, notamment la hs-CRP, comme facteurs pronostiques d'événements cardiovasculaires et comme cibles thérapeutiques témoignent de l'importance de la contribution de l'inflammation dans la pathophysiologie de l'athérosclérose. Il est intéressant de noter que l'impact de l'inflammation sur le risque cardiovasculaire semblerait en partie indépendant de celui de la dyslipidémie. Les essais cliniques avec statines ne montrent pas de corrélation significative entre les réductions de hs-CRP et de LDL-C. [72] De plus, une réduction plus marquée du risque cardiovasculaire est présente chez les individus traités qui atteignent à la fois de faibles niveaux de LDL-C et de hs-CRP. [70] Ces constatations ont mené à la naissance de l'hypothèse inflammatoire de l'athérosclérose. [73] Celle-ci soutient que le traitement spécifique de l'inflammation vasculaire permettrait de réduire davantage le risque cardiovasculaire chez les patients souffrant de MCAS. Cependant, puisque les statines, couramment prescrites pour le traitement de la MCAS, possèdent des effets pléiotropes anti-inflammatoires et hypocholestérolémiant, les essais cliniques avec ces médicaments ne permettent pas de valider cette théorie. Des études cliniques ont donc été réalisées avec des médicaments possédant des effets anti-inflammatoires spécifiques, c'est-à-dire sans influence significative sur les niveaux de lipides, sur l'hémostase ou sur la fonction plaquettaire, pour évaluer leur impact sur le risque cardiovasculaire.

Bien que couramment utilisés pour le traitement de nombreuses conditions inflammatoires, certains anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sélectifs pour la cyclooxygénase-2 ne sont pas sécuritaires chez les patients à risque ou souffrant de maladies cardiovasculaires. Plusieurs études ont associé ceux-ci à une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires. [74] Ces anti-inflammatoires peuvent en effet inhiber davantage la production de prostacycline que de thromboxane et causer un état pro-thrombotique. [74] Ceci semblerait également être le cas avec les AINS non sélectifs, à l'exception de l'aspirine. [75, 76] Les anti-inflammatoires stéroïdiens, tels que les corticostéroïdes oraux, augmenteraient

également le risque d'infarctus du myocarde, et ne seraient donc pas recommandés dans le contexte d'un essai clinique avec une population à risque ou souffrant de maladies cardiovasculaires. [77] Ces stéroïdes peuvent hausser la pression artérielle et la glycémie, et leur administration chronique pourrait donc entraîner des effets délétères. [77]

Il existe cependant plusieurs agents anti-inflammatoires qui possèderaient le potentiel de présenter des bénéfices cardiovasculaires. [78] Deux de ces agents sont actuellement évalués dans le contexte d'études de phase III. Le premier est le méthotrexate. Son utilisation pour le traitement du psoriasis et de l'arthrite rhumatoïde a permis d'établir son profil cardiovasculaire sécuritaire. [73] Dans le *Cardiovascular Inflammation Reduction Trial* (CIRT), les individus sont assignés de manière aléatoire à recevoir du méthotrexate à faible dose ou un placebo. [73] Les participants doivent posséder des antécédents d'infarctus du myocarde, et être atteints d'un diabète de type 2 ou d'un syndrome métabolique. L'étude, qui est en cours au moment de la rédaction de cet ouvrage, évaluera l'impact de la thérapie sur le risque d'infarctus récurrent, d'AVC ou de mortalité cardiovasculaire. Le deuxième médicament étudié est le canakinumab, un anticorps monoclonal anti-IL-1 β humain. [79] La liaison du canakinumab à l'IL-1 β inhibe l'interaction avec ses récepteurs, diminuant ainsi ses effets pro-inflammatoires. L'étude *Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study* (CANTOS), qui est également en cours au moment de la rédaction de cet ouvrage, évaluera l'impact de trois doses différentes de canakinumab (50 mg, 150 mg et 300 mg) administrées par voie sous-cutanée aux trois mois sur l'incidence d'infarctus du myocarde, d'AVC et de mortalité cardiovasculaire. [73] Tout comme dans l'étude CIRT, les participants de CANTOS doivent avoir des antécédents d'infarctus du myocarde. Ils doivent également présenter des niveaux initiaux élevés de hs-CRP.

D'autres thérapies anti-inflammatoires ayant démontré des bénéfices cardiovasculaires dans le cadre d'essais cliniques sont l'inclacumab (anticorps anti-P-sélectine) et Serp-1 (inhibiteur de protéase sérique). [78]

Colchicine

L'exploration de thérapies anti-inflammatoires pour le traitement de maladies cardiovasculaires a suscité un nouvel intérêt pour la colchicine. Il s'agit d'un médicament anti-inflammatoire couramment utilisé depuis l'Antiquité pour le traitement de la goutte et du rhumatisme. [80] Bien que ses mécanismes d'action soient nombreux, la colchicine agit principalement en se liant à la tubuline pour inhiber sa polymérisation. [81] Normalement, les unités de tubuline s'assemblent pour former les microtubules du cytosquelette. La liaison de la colchicine aux unités de tubuline situées aux extrémités des microtubules inhibe l'incorporation d'unités additionnelles. Ceci empêche donc l'élongation des microtubules. À de fortes concentrations, la colchicine peut même induire la dépolymérisation des microtubules. [81] L'interférence de la colchicine dans les mécanismes de polymérisation de tubuline inhibe les processus cellulaires qui nécessitent un changement de la conformation du cytosquelette, soit la migration, la diapédèse, la dégranulation et la reproduction cellulaire. [80] L'accumulation préférentielle de la colchicine dans les leucocytes, même à de faibles doses, lui permet d'inhiber spécifiquement les fonctions de ces cellules, lui conférant ainsi son effet anti-inflammatoire. [80, 82] L'action de la colchicine sur les microtubules aurait également un impact sur la quantité et la distribution de molécules d'adhésion cellulaire à la surface des cellules endothéliales et des neutrophiles. [83, 84]

Un autre mécanisme anti-inflammatoire de la colchicine, découvert plus récemment, est l'inhibition de l'activation de l'inflammasome NLRP3 par les cristaux de monosodium d'urate et de pyrophosphate de calcium, responsables des crises de goutte et de pseudogoutte, respectivement. [85] Ceci se traduit par une diminution de la sécrétion d'IL-1 β par les leucocytes. La colchicine pourrait également être efficace pour inhiber l'activation de l'inflammasome NLRP3 par les cristaux de cholestérol phagocytés du noyau lipidique de l'athérome. Dans une étude avec des rats, l'administration systémique de colchicine était efficace pour diminuer le développement d'œdème en réponse à l'injection de cristaux de cholestérol dans la plante des pieds. [86] D'autres données appuyant la capacité de la colchicine d'inhiber l'activation de l'inflammasome NLRP3 dans la MCAS proviennent d'un essai randomisé avec des patients souffrant d'un SCA. [87] Dans cette étude, une thérapie

avec une dose de 1 mg de colchicine, suivie d'une deuxième dose de 0.5 mg 1 heure plus tard, entraînait une diminution significative de la production myocardique d'IL-1 β , mesurée par prélèvement sanguin en cathétérisation cardiaque. La nature exacte du mécanisme par lequel la colchicine inhibe l'activation de l'inflammasome NLRP3 par les cristaux est inconnue, bien qu'il existe quelques hypothèses. L'interférence avec la polymérisation de la tubuline pourrait inhiber l'endocytose des cristaux et leur interaction avec l'inflammasome. [85]

D'autres effets anti-inflammatoires de la colchicine ont été démontrés dans des modèles expérimentaux, bien que les mécanismes de ceux-ci soient moins bien élucidés. On y retrouve l'inhibition de la sécrétion d'histamine par les mastocytes [88], la diminution de l'expression de récepteurs d'anticorps à la surface des lymphocytes T [89], ainsi que l'inhibition de la migration et la prolifération des cellules musculaires lisses artérielles. [90]

Les mécanismes d'action de la colchicine en font un bon candidat pour le traitement de l'athérosclérose. Tout d'abord, l'inhibition de la migration et de l'adhésion des neutrophiles à l'endothélium diminuerait leur infiltration dans les plaques d'athérosclérose. Des études histologiques ont associé une forte infiltration de neutrophiles dans la plaque à la présence de caractéristiques de vulnérabilité, telles qu'un large noyau lipidique, une microvasculature dense, et un faible contenu en collagène et en cellules musculaires lisses. [91] L'évolution vers l'angine instable est également associée à un nombre plus élevé de neutrophiles dans les athéromes coronariens. [92] Plusieurs autres conditions inflammatoires associées à une migration leucocytaire importante, telles que la fièvre méditerranéenne familiale, le syndrome de Sweet et la maladie de Behçet, sont traitées avec la colchicine. [93] L'inhibition de la dégranulation des neutrophiles par la colchicine contribuerait également à son rôle protecteur dans l'athérosclérose. Comme détaillé précédemment, les médiateurs inflammatoires sécrétés par les neutrophiles sont impliqués dans plusieurs aspects de l'athérogenèse, tels que la formation de radicaux libres, l'oxydation des lipoprotéines, la dysfonction endothéliale, le recrutement et l'activation de monocytes, et la dégradation de la matrice extracellulaire. [20] L'activation de l'inflammasome NLRP3 par les cristaux de cholestérol de l'athérome représente une autre voie thérapeutique potentielle pour la colchicine dans l'athérosclérose. [30, 31] En effet, ce mécanisme d'activation de l'inflammasome NLRP3 est très similaire à celui retrouvé dans la goutte avec les cristaux d'urate, condition pour laquelle la colchicine

représente un traitement anti-inflammatoire efficace. De nombreuses études cliniques ont déjà démontré l'impact de la colchicine sur la diminution des niveaux sériques de biomarqueurs inflammatoires vasculaires, tels que la CRP, l'IL-6, la Lp-PLA2, le TNF- α et différentes molécules d'adhésion cellulaire. [94-102]

Le profil sécuritaire de la colchicine représente un autre avantage de ce médicament comme traitement anti-inflammatoire pour l'athérosclérose. Elle ne présente aucun effet secondaire significatif à long terme, contrairement aux AINS et glucocorticoïdes, qui augmentent le risque d'événements cardiovasculaires. [103] Les effets secondaires de la colchicine sont principalement gastro-intestinaux (>10 %), avec des diarrhées, nausées et vomissements. [104] Ces symptômes ont tendance à se manifester tôt après le début de la thérapie, pouvant parfois se résoudre spontanément. [105] Le faible index thérapeutique de ce médicament justifie cependant un suivi régulier pendant son administration. Bien que rare, la toxicité à la colchicine peut entraîner une insuffisance hépatique, de l'alopécie, une myélosuppression, une rhabdomyolyse ou une maladie neuromusculaire toxique réversible. [103, 104]

Plusieurs essais cliniques ont déjà évalué les bénéfices de la colchicine pour de nombreuses maladies cardiovasculaires inflammatoires, telles que la péricardite, le syndrome postpéricardiotomie, la fibrillation auriculaire, la prévention de sténose à la suite de procédures de revascularisation, l'insuffisance cardiaque chronique et la MCAS. [106]

Une méta-analyse incluant 564 patients de 4 essais cliniques randomisés a montré que l'ajout de la colchicine à un AINS, comparativement à un traitement avec seulement un AINS, permettait de réduire le risque de récurrence de péricardite à 18 mois chez les patients souffrant de péricardite aiguë (HR : 0.40; IC95% : 0.27 à 0.61) et de péricardite récurrente (HR : 0.37; IC95% : 0.24 à 0.58). [107] La colchicine offrirait également un soulagement symptomatique plus important après 72 heures de traitement (RR : 1.4; IC95% : 1.26 à 1.56).

Dans l'essai clinique randomisé *Colchicine for the Prevention of the Post-pericardiotomy Syndrome* (COPPS), les patients traités à la colchicine à la suite d'une chirurgie cardiaque ont bénéficié d'une diminution significative de l'incidence du syndrome postpéricardiotomie à 12 mois (RR : 0.421; IC95% : 0.244 à 0.727). [108]

Dans une sous-étude de COPPS, il a été démontré que la colchicine prévenait la fibrillation auriculaire postopératoire, et qu'elle diminuait la durée de celle-ci chez les patients qui la développaient. [109] Il est possible que les bénéfices associés à la colchicine soient attribuables à sa capacité de diminuer l'inflammation auriculaire et péricardique, pouvant contribuer au développement de la fibrillation auriculaire postopératoire. [103] La colchicine préviendrait également la récurrence de fibrillation auriculaire à la suite d'une isolation des veines pulmonaires par thérapie d'ablation (OR : 0.38; IC95% : 0.18 à 0.80). [94]

À la lumière des découvertes associant différents mécanismes inflammatoires avec l'insuffisance cardiaque chronique, un essai clinique randomisé de 6 mois avec la colchicine a été réalisé chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique stable. [95] Malgré la diminution significative des niveaux de CRP et d'IL-6 avec la colchicine, aucun bénéfice significatif n'a été observé pour l'amélioration de la classe fonctionnelle d'insuffisance cardiaque.

Les bénéfices de la colchicine chez les patients souffrant de MCAS ont été étudiés dans plusieurs contextes différents. Tout d'abord, on a évalué la capacité de la colchicine à prévenir la resténose intratuteur à la suite d'une angioplastie coronarienne. En effet, les caractéristiques antimitotiques et anti-inflammatoires de ce médicament en font un candidat intéressant pour la prévention de la resténose, qui est associée à une hyperplasie néo-intimale vasculaire et une inflammation locale. [103] Dans un essai clinique incluant uniquement des patients diabétiques subissant une dilatation coronarienne avec un tuteur non médicamenté, une thérapie de 6 mois à la colchicine était associée à une diminution significative du taux de resténose à l'angiographie (OR : 0.38; IC95% : 0.18 à 0.79) et à l'échographie intravasculaire (OR : 0.42; IC95% : 0.22 à 0.81). [110] Dans une autre étude de patients souffrant d'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST, une thérapie de 5 jours à la colchicine administrée à la suite d'une angioplastie coronarienne permettait de diminuer l'augmentation des enzymes cardiaques, réduire la taille de l'infarctus et améliorer la fonction myocardique. [102] La colchicine a également été étudiée dans le contexte de prévention primaire d'événement cardiovasculaire. Une étude rétrospective de 1288 patients souffrant de goutte a observé une diminution significative de la prévalence d'infarctus du myocarde chez les patients ayant rempli au moins une ordonnance de colchicine dans le passé, comparativement à ceux qui n'avaient pas pris de colchicine (RR : 0.46; p=0.03). [111]. Les deux groupes de patients dans

cette étude étaient comparables pour la prévalence de facteurs de risque cardiovasculaire et de MCAS, pour les niveaux sériques d'urate et pour la prise d'AINS, de statines et d'aspirine. Dans une deuxième étude avec des patients souffrant de goutte, cette fois-ci une étude cas-contrôle nichée, les individus étaient regroupés en fonction de l'intervalle de temps entre leur dernière ordonnance de colchicine et leur premier infarctus du myocarde, ainsi qu'en fonction du nombre d'ordonnances de colchicine remplies dans l'année précédant le premier infarctus. [112] Après l'ajustement pour les différents facteurs de risque concomitants pour l'infarctus, aucune association significative n'a été démontrée entre la prise de colchicine et le risque d'infarctus. Bien que ces résultats contredisent ceux de l'étude précédente, les deux possèdent la même limite, c'est-à-dire l'absence de preuve de prise régulière à long terme de colchicine par les sujets. Ainsi, il est difficile d'établir avec certitude l'impact de la colchicine sur le risque cardiovasculaire à partir de ces résultats. Dans une étude rétrospective de patients sous dialyse péritonéale, la prise de colchicine pendant au moins 3 mois était associée à une diminution significative de l'incidence d'événements cardiovasculaires primaires (HR : 0.28; IC95% : 0.09 à 0.90) et secondaires (HR : 0.29; IC95% : 0.08 à 0.99). [113]

La nécessité de valider les bénéfices cardiovasculaires de la colchicine dans le cadre d'un essai clinique randomisé a mené à la réalisation du *Low-Dose Colchicine (LoDoCo) trial*. [114] Il s'agit d'un essai clinique randomisé, à simple insu, évaluant l'impact de la colchicine, en raison de 0.5 mg par jour, versus l'absence de prise de colchicine, sur l'incidence d'événements cardiovasculaires à long terme. Cette étude de prévention secondaire incluait 532 patients souffrant de MCAS stable. L'issue d'intérêt primaire était l'incidence combinée de SCA, d'arrêt cardiovasculaire à l'extérieur de la période d'hospitalisation et d'AVC ischémique non cardio-embolique. Les deux groupes de patients (avec colchicine et sans colchicine) recevaient pendant l'essai clinique tous les traitements usuels pour leurs conditions médicales concomitantes, tels que des agents antiplaquettaires (94 % du groupe contrôle, 93 % du groupe colchicine) et des statines à haute dose (94 % du groupe contrôle, 96 % du groupe colchicine). Le groupe traité à la colchicine a bénéficié d'une diminution significative et importante de l'issue d'intérêt primaire, avec une incidence de 5.3 %, versus 16.0 % dans le groupe contrôle (HR : 0.33; IC95% : 0.18 à 0.59) sur une période de suivi médiane de 3 ans. Au moment de la rédaction de cet ouvrage, un essai clinique randomisé multicentrique évalue l'impact de la colchicine à long terme sur le risque d'événement cardiovasculaire, lorsque

débutée pendant les 30 jours suivant un infarctus du myocarde. Cette étude, la *Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial* (COLCOT), inclura environ 4500 patients ayant souffert d'infarctus du myocarde, qui seront randomisés à recevoir 0.5 mg de colchicine ou un comprimé de placebo par jour, en plus des thérapies usuelles offertes en prévention secondaire de MCAS. L'issue primaire de l'étude sera l'incidence d'infarctus du myocarde, d'AVC, d'hospitalisation urgente nécessitant une revascularisation coronarienne, d'arrêt cardiaque réanimé ou de mortalité cardiovasculaire. L'étude évaluera comme issue secondaire la sécurité de la colchicine à long terme, et comme issue tertiaire l'impact de la colchicine sur des marqueurs sériques et génétiques.

La colchicine serait donc un médicament anti-inflammatoire sécuritaire, facilement accessible et potentiellement efficace pour la prévention des maladies cardiovasculaires, même lorsque combinée à une thérapie anti-athérosclérotique conventionnelle.

Imagerie moléculaire de l'athérosclérose

La compréhension du rôle de l'inflammation vasculaire dans l'athérogenèse a mené au développement de nouvelles méthodes d'imagerie moléculaire pour évaluer la sévérité et l'étendue de l'athérosclérose. Comme détaillé dans les paragraphes précédents, la formation des plaques d'athérosclérose résulte de l'interaction entre plusieurs composantes inflammatoires cellulaires et moléculaires de la paroi vasculaire. Ces différentes composantes représentent des cibles potentielles pouvant être identifiées par des traceurs d'imagerie moléculaire. [115, 116] L'accumulation de ces traceurs dans les athéromes, en tant que reflet de la densité et de l'activité des composantes inflammatoires, permettrait donc d'évaluer la progression de l'athérosclérose, avant même que celle-ci ne se manifeste par des changements morphologiques majeurs de la paroi vasculaire. [117] L'imagerie moléculaire aurait également le potentiel d'identifier les lésions les plus vulnérables à la rupture et de surveiller l'effet thérapeutique des agents anti-athérosclérotiques, guidant ainsi la sélection de thérapies personnalisées. [118]

La tomographie par émission de positrons (TEP) a fait l'objet de plusieurs études d'imagerie vasculaire d'athérosclérose. Cette méthode d'imagerie nucléaire non invasive permet de mesurer l'accumulation de traceurs, c'est-à-dire des molécules biologiques marquées avec des radio-isotopes, au sein d'un tissu d'intérêt. [119] La captation tissulaire d'un traceur dépend de l'importance de son utilisation métabolique par les cellules retrouvées dans le tissu. Pour qu'un traceur soit sensible et spécifique, il doit être fortement capté par le tissu d'intérêt, et très peu capté par les structures environnantes. Une élimination rapide du traceur de la circulation sanguine permet d'augmenter le contraste entre le tissu d'intérêt et le sang environnant, ce qui est particulièrement important dans l'évaluation de structures vasculaires. [116] La dégradation du radio-isotope lié à la molécule biologique du traceur émet un positron. Ce positron interagit avec un électron à proximité, libérant deux photons en directions opposées. Ces photons sont détectés par les capteurs de la machine TEP, qui calcule le point d'émission des photons. Puisque les positrons ne parcourent qu'une courte distance avant d'interagir avec les électrons, le point d'émission des photons permet d'estimer le site du traceur. Il est donc possible de recréer une image de l'accumulation du traceur dans le tissu d'intérêt. La résolution des images obtenues par TEP peut atteindre 4 à 5 mm, qui est supérieure à celle obtenue par tomographie par émission monophotonique, une autre méthode d'imagerie nucléaire, qui ne dépasse pas 1 à 1,5 cm. [116] Cependant, la résolution de la TEP demeure insuffisante lors de l'évaluation de petites structures, telles que des artères. La TEP peut donc être combinée à une autre modalité d'imagerie, telle que la tomodensitométrie (TDM) ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM), dont la résolution est largement supérieure. La superposition des images obtenues par la TEP et la TDM ou l'IRM permet de mieux définir les structures présentant une augmentation de leur activité métabolique. [120]

Plusieurs traceurs d'imagerie moléculaire ont été étudiés pour l'évaluation de l'athérosclérose. Ceux-ci ciblent différents mécanismes impliqués dans l'athérogenèse, tels que l'accumulation de lipides, l'infiltration de macrophages, l'apoptose cellulaire, l'activation de la cascade de coagulation et l'agrégation plaquettaire. [115] Parmi ces nombreux traceurs potentiels, le fluorodéoxyglucose marqué au fluor-18 (^{18}F -FDG) serait le plus fréquemment utilisé. [121] Le FDG est une molécule analogue au glucose. Les macrophages activés en réponse à l'inflammation dans la paroi vasculaire augmenteraient leur expression de transporteurs de

glucose pour répondre à leurs besoins métaboliques, favorisant la captation de ^{18}F -FDG. [122-124] L'environnement hypoxique de l'athérome contribuerait également à son accumulation de ^{18}F -FDG, en favorisant l'utilisation préférentielle du glucose par les macrophages comme substrat énergétique [125, 126] et en stimulant l'angiogenèse et la perméabilité de la microvasculature. [121, 127, 128] Le FDG capté serait phosphorylé en FDG-6 phosphate qui, contrairement au glucose-6 phosphate, ne peut pas être métabolisé par la cellule. [122] Le traceur s'accumulerait ainsi dans les cellules inflammatoires sans être dégradé. Une augmentation de la captation de ^{18}F -FDG par la paroi artérielle pourrait donc être le reflet d'une augmentation de la densité et de l'activité métabolique des macrophages au sein des plaques d'athérosclérose. [129] L'inflammation vasculaire stimulerait également la captation de ^{18}F -FDG par les cellules endothéliales et musculaires lisses. [126] La captation de ^{18}F -FDG dépendrait également du phénotype prédominant des macrophages au sein des athéromes, avec une captation plus avide par les M1 pro-inflammatoires, et moins par les M2 anti-inflammatoires. [121]

Plusieurs études utilisant des modèles animaux ont suggéré une relation entre l'athérosclérose et la captation de ^{18}F -FDG à la TEP. Une étude comparant des lapins hyperlipidémiques à des lapins de contrôle a trouvé une captation plus forte de ^{18}F -FDG dans les aortes des lapins du premier groupe, tel que mesuré *in vivo* par TEP et *ex vivo* par un compteur de radioactivité. [130] La captation de ^{18}F -FDG était fortement corrélée avec le nombre de macrophages dans les athéromes, alors que la corrélation avec l'aire intimale était plutôt faible, suggérant que les macrophages seraient les principales cellules de la paroi vasculaire qui capteraient le ^{18}F -FDG. Des résultats similaires ont été reproduits dans plusieurs études subséquentes de modèles animaux souffrant d'athérosclérose, montrant l'association entre la captation de ^{18}F -FDG, la présence d'athérosclérose et la densité de macrophages. [131-135] Deux de ces études ont également trouvé une association négative significative entre la captation de ^{18}F -FDG et la densité de cellules musculaires lisses vasculaires, renforçant le principe que les macrophages des plaques seraient principalement responsables de la captation du traceur dans la paroi artérielle. [132, 134]

En raison des différences liées à la pathophysiologie de l'athérosclérose entre les différentes espèces, des études humaines étaient nécessaires pour corroborer les résultats obtenus des études animales suggérant une relation entre l'athérosclérose et la TEP. [119] Plusieurs études de patients souffrant d'athérosclérose carotidienne ont évalué la corrélation entre la captation carotidienne de ^{18}F -FDG *in vivo* et les trouvailles immunohistochimiques de spécimens d'endartériectomies *ex vivo*. Plusieurs de ces études ont montré une relation entre les foyers de captation de ^{18}F -FDG et la présence d'athéromes symptomatiques, avec une association entre l'intensité du signal et la densité de macrophages à l'histologie. [127, 128, 136-138] L'association entre la densité et l'activité des macrophages et la TEP a également été démontrée par une étude moléculaire montrant une corrélation entre la captation de ^{18}F -FDG et l'expression au sein d'athéromes carotidiens de CD68, un marqueur de macrophages, de cathepsine K, une protéase lysosomale, de GLUT-1, un transporteur de glucose, et d'hexokinase type II, une enzyme glycolytique. [139] Ces résultats suggèrent que la captation vasculaire de ^{18}F -FDG reflèterait l'activité inflammatoire au sein des athéromes. La captation de ^{18}F -FDG par les athéromes corrélait également avec la présence de caractéristiques morphologiques de vulnérabilité à l'imagerie, telles qu'un remodelage positif intravasculaire, une irrégularité luminale, signe d'ulcération de la plaque, et la présence d'un noyau riche en lipides. [140, 141]

La relation entre la captation de ^{18}F -FDG et l'athérosclérose a suscité l'intérêt d'utiliser la TEP comme outil de prédiction du risque cardiovasculaire. Dans une étude prospective de 932 patients souffrant de cancer, ayant été examinés par TEP et TDM, les investigateurs ont effectué un suivi pour déterminer l'incidence d'événements cardiovasculaires, soit un AVC ischémique, un infarctus du myocarde ou une revascularisation cardiaque. [142] La captation de ^{18}F -FDG a été mesurée dans l'aorte, les artères iliaques et les carotides. Quinze patients (1.6%) ont souffert d'un événement cardiovasculaire. Le risque d'événements était significativement et indépendamment corrélé avec la moyenne de captation de ^{18}F -FDG des différents territoires vasculaires. La somme des scores de calcification des plaques représentait également un facteur de prédiction indépendant dans cette étude, bien que cette relation était moins forte qu'avec la captation de ^{18}F -FDG. Dans une deuxième étude de cohorte de patients souffrant de cancer, la captation de ^{18}F -FDG représentait le seul facteur de

prédiction indépendant pour un événement cardiovasculaire récent, c'est-à-dire dans les six mois précédant ou suivant l'examen par TEP. [143] Les événements cardiovasculaires lointains, c'est-à-dire datant de plus de 6 mois avant ou après l'examen par TEP, étaient plutôt associés à l'étendue de la calcification des lésions. Dans ces deux études, la calcification des lésions identifiées à la TDM était plus sévère chez les patients présentant une forte captation de ^{18}F -FDG à la TEP, bien que très peu de lésions étaient simultanément positives pour ces deux caractéristiques. [142, 143] Une explication pour ceci serait que l'accumulation de ^{18}F -FDG témoignerait d'un processus inflammatoire actif et transitoire, tandis que la calcification serait caractéristique de lésions plus anciennes, ayant évolué de l'inflammation vers un état chronique plus stable. [127, 141, 144, 145] Deux études prospectives plus récentes ont montré que la captation vasculaire de ^{18}F -FDG au niveau de l'aorte ascendante [146] et des carotides [147] représentait un facteur prédictif indépendant pour l'incidence d'événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires, et permettait d'améliorer la stratification du risque cardiovasculaire des patients lorsque les résultats de TEP étaient intégrés à leur score de Framingham.

Des études cliniques ont également identifié une relation entre la TEP et la prévalence de nombreux facteurs de risque reconnus de l'athérosclérose. En effet, la captation de ^{18}F -FDG dans différents territoires vasculaires a été associée avec le sexe masculin, l'âge, le tabagisme, l'indice de masse corporelle, le tour de taille, le diabète, l'hypertension artérielle, la dyslipidémie et les antécédents de MCAS. [142, 145, 148-152] Une forte accumulation de ^{18}F -FDG par les artères périphériques ou coronariennes serait également associée à des niveaux élevés de biomarqueurs sériques inflammatoires, dont la MMP-3, la MMP-9, l'IL-18, le TNF- α et la hs-CRP, ainsi qu'à une diminution des niveaux d'adiponectine, de HDL-C et de PAI-1. [148, 150, 151, 153, 154]

À la lumière des nombreuses données suggérant une relation entre la TEP et l'athérosclérose, on pourrait présumer que l'évolution de la captation de ^{18}F -FDG en réponse à des thérapies anti-athérosclérotiques permettrait d'observer leurs effets anti-inflammatoires au niveau de la paroi vasculaire. En recherche, l'imagerie vasculaire pourrait donc être utilisée comme issue d'intérêt pour des essais cliniques mettant à l'épreuve de nouvelles thérapies anti-

athérosclérotiques. [120] Les études dont les issues d'intérêt sont des événements cliniques, ou *clinical outcome trials*, nécessitent typiquement de larges échantillons avec de longues périodes de suivis pour observer suffisamment d'événements au sein des échantillons pour atteindre une puissance statistique acceptable. Malheureusement, ces études génèrent des coûts importants, ce qui limite leur réalisation. Puisque l'issue d'intérêt peut être mesurée chez tous les participants d'études d'imagerie vasculaire, la taille des échantillons peut être réduite, tout en conservant la même puissance statistique. L'imagerie permettrait également d'observer les changements physiologiques vasculaires avant que ceux-ci ne se manifestent cliniquement, raccourcissant la période de suivi nécessaire. Les mesures sériées de captation de ^{18}F -FDG à la TEP dans le cadre de recherches cliniques présentent l'avantage d'être reproductibles, avec peu de variations interobservateurs et une stabilité des valeurs de captation dans une période de 3 à 6 mois. [121, 155] Toutefois, les études d'imagerie vasculaire sont limitées par l'absence de résultats portant sur la réduction de l'incidence d'événements cardiovasculaires. [120] Les essais cliniques d'imagerie vasculaire pourraient donc être potentiellement utiles dans le cadre d'études de phase II, afin d'établir si la thérapie en question présenterait des bénéfices cliniques potentiels dans une étude subséquente de phase III.

L'utilisation de la TEP comme modalité de suivi pour des thérapies anti-athérosclérotiques a été validée par plusieurs études utilisant des modèles animaux d'athérosclérose. Celles-ci montraient une association entre la diminution de la captation de ^{18}F -FDG et de la densité des macrophages dans les parois vasculaires en réponse aux thérapies. [132, 156-164]

Le premier essai clinique humain qui ciblait la variation de captation vasculaire de ^{18}F -FDG comme issue d'intérêt primaire portait sur la simvastatine. [165] Quarante-trois patients présentant des foyers de captation de ^{18}F -FDG dans l'aorte thoracique ou les carotides et n'ayant jamais pris de statines étaient randomisés à trois mois de simvastatine ou de modifications diététiques. Après avoir complété la thérapie, le groupe thérapeutique présentait une diminution significative de la captation de ^{18}F -FDG dans les foyers vasculaires initialement actifs, alors qu'aucun changement significatif n'était observé dans le groupe diététique. Dans un autre essai clinique, 67 individus présentant ou à risque de développer une MCAS étaient randomisés à trois mois de thérapie avec de l'atorvastatine 80 mg ou 10 mg par jour. [166] On évaluait l'impact des thérapies sur la captation de ^{18}F -FDG au niveau du

segment le plus actif de l'aorte ascendante ou des carotides. Le groupe traité avec 80 mg d'atorvastatine a bénéficié d'une diminution significative de la captation de ^{18}F -FDG comparativement au groupe conservateur après trois mois de thérapie, bien que des changements à la TEP étaient déjà visibles après seulement 1 mois. Une diminution significative de la captation a également été observée chez les patients du groupe de 80 mg qui prenaient initialement des statines à plus faibles doses, montrant l'impact de l'intensification de la thérapie. Deux autres études ont observé chez des patients souffrant d'athérosclérose non préalablement traitée avec statines une diminution de la captation de ^{18}F -FDG au niveau de l'aorte et des artères fémorales en réponse à une thérapie avec l'atorvastatine, soit 20 mg par jour pendant 6 mois [167] et 40 mg par jour pendant 3 mois [151], respectivement. Un essai randomisé de 30 patients souffrant de psoriasis a noté une diminution significative de la captation de ^{18}F -FDG au niveau des carotides et de l'aorte ascendante après 15 semaines de thérapie avec de l'adalimumab, un anticorps monoclonal anti-TNF- α , en comparaison avec une thérapie de contrôle non systémique. [168] L'impact anti-inflammatoire du losmapimod, un inhibiteur de la protéine-kinase activée par mitogène p38, a également été étudié par TEP chez des patients avec une MCAS traitée avec des statines. [169] Une thérapie de 12 semaines était associée à une diminution de la captation de ^{18}F -FDG par les segments des carotides ou de l'aorte qui présentaient une activité initiale élevée à la TEP. Le losmapimod s'est ensuite avéré inefficace à réduire les événements cardiaques dans une étude de plus grande envergure. [170] Malgré l'évaluation difficile des coronaires à la TEP, une étude a réussi à démontrer une réduction significative de la captation de ^{18}F -FDG au niveau du tronc commun coronarien après 16 semaines de thérapie avec le pioglitazone, un hypoglycémiant oral. [171] La sensibilité de la TEP serait également suffisante pour surveiller la diminution de l'inflammation vasculaire associée à une amélioration des habitudes de vie. [172]

Les nombreuses études présentées dans ce paragraphe témoignent du potentiel de la TEP et du ^{18}F -FDG à surveiller l'impact anti-inflammatoire vasculaire de médicaments de classes pharmacologiques différentes, et ce relativement peu de temps après l'initiation des thérapies.

Question d'étude

L'athérosclérose est une maladie inflammatoire de la paroi artérielle. La TEP permettrait d'évaluer l'intensité de cette inflammation et pourrait surveiller son évolution à la suite de l'initiation de thérapies anti-athérosclérotiques. La colchicine représente une thérapie anti-inflammatoire potentielle pour l'athérosclérose qui présente des résultats très prometteurs pour la réduction du risque cardiovasculaire. Afin de mieux définir les effets physiologiques de la colchicine dans le traitement de l'athérosclérose, l'étude présentée dans cet ouvrage portera sur l'impact de ce médicament sur l'inflammation vasculaire, telle que mesurée par TEP, chez des patients souffrant de MCAS stable. L'effet anti-inflammatoire de la colchicine sera également évalué à l'aide de mesures sériées de biomarqueurs sériques.

Méthodes

Format de l'étude

Ce mémoire porte sur l'étude COLPET, un essai clinique randomisé, à double insu, comparant l'impact de la colchicine à celui d'un placebo sur le changement de l'inflammation vasculaire, telle que mesurée par TEP. Le recrutement des patients s'est déroulé entre mai 2014 et janvier 2015 au Centre de recherche de l'Institut de Cardiologie de Montréal et au Centre Hospitalier de Trois-Rivières. Les patients étaient assignés de manière aléatoire à recevoir soit un comprimé de 0.6 mg de colchicine une fois par jour, soit un comprimé de placebo une fois par jour. L'attribution aux groupes de traitement était effectuée avec un ratio de 1:1 à l'aide d'un logiciel qui associait les numéros des patients à des numéros de bouteilles, dont le contenu était inconnu tant aux investigateurs qu'aux participants pendant l'essai clinique. La durée totale de la thérapie était de 24 semaines. Pendant ces 24 semaines, les participants continuaient à recevoir toute médication prescrite pour des conditions médicales concomitantes, dont l'hypertension, la dyslipidémie, le diabète ou l'angine stable. Le protocole de recherche a été approuvé par le comité d'éthique de la recherche de l'Institut de Cardiologie de Montréal le 26 mars 2014.

Patients

Les patients étaient admissibles au recrutement s'ils étaient âgés de 18 à 75 ans et souffraient d'une MCAS stable, définie par des antécédents de SCA (angine instable ou infarctus du myocarde), des antécédents d'intervention coronarienne percutanée ou une sténose coronarienne supérieure à 50 %, ou supérieure à 30 % dans le tronc commun, documentée à l'angiographie. L'absence de modification des autres médicaments usuels dans les 8 semaines précédant le début de l'étude, surtout les médicaments ayant un potentiel anti-inflammatoire,

était nécessaire pour participer. Les sujets devaient également présenter une inflammation artérielle initiale importante, définie par un *target-to-background ratio* (TBR) ≥ 1.6 à la TEP au niveau des carotides ou de l'aorte ascendante (le calcul du TBR est expliqué plus loin dans la section « Imagerie vasculaire par TEP/TDM » du chapitre « Méthodes »). Tous les participants devaient être aptes au consentement.

Les sujets étaient exclus de l'étude s'ils présentaient des comorbidités mal contrôlées, comme un diabète instable, des infections récurrentes, une insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche documentée à moins de 40 % ou une maladie cardiaque ischémique instable. Les patients ne pouvaient pas participer s'ils avaient, dans les 12 semaines précédant le début de l'étude, souffert d'un syndrome coronarien aigu ou d'un accident vasculaire cérébral (AVC), ou subi une intervention coronarienne percutanée ou une hospitalisation pour une condition cardiaque. Les patients ayant déjà été opérés pour un pontage coronarien ou pour des interventions carotidiennes bilatérales ne pouvaient pas participer à l'étude. Tous les patients connus pour un cancer actif ou ancien étaient exclus. Si un changement de médicament prescrit pour une condition concomitante était prévu pendant l'essai clinique, la participation était refusée, étant donné l'effet anti-inflammatoire confondant potentiel de certains de ces médicaments. En raison des effets immunosuppresseurs potentiels de la colchicine, les sujets souffrant d'une infection sévère active ou passée, d'une infection récente nécessitant une hospitalisation ou une antibiothérapie, ou d'une maladie immunosuppressive, étaient exclus de l'étude. On excluait également tout patient qui souffrait de maladie gastro-intestinale chronique, telles qu'une maladie inflammatoire de l'intestin ou une diarrhée chronique, en raison des effets secondaires gastro-intestinaux reconnus de la colchicine. Les patients souffrant d'une maladie neuromusculaire progressive ou présentant des niveaux initiaux élevés de créatine kinase étaient exclus en raison des effets toxiques neuromusculaires potentiels de la colchicine. En raison de la myélotoxicité potentielle de la colchicine, tout patient qui présentait une anémie, thrombocytopénie ou leucopénie était également exclu. Afin d'éviter les interactions potentielles avec le métabolisme ou l'élimination de la colchicine, tous les patients souffrant d'une maladie hépatique sévère, une cirrhose, une insuffisance rénale sévère, ou présentant des anomalies de laboratoire suggestives de ces conditions, étaient exclus de l'étude. Les femmes enceintes ou qui

planifiaient le devenir pendant l'étude ne pouvaient pas participer. Les sujets qui étaient traités par la colchicine pour une autre condition, telle que la fièvre méditerranéenne familiale ou la goutte, ne pouvaient pas participer. Évidemment, une allergie documentée à la colchicine représentait une contre-indication à la participation. Si les sujets avaient participé à d'autres essais cliniques antérieurement, un intervalle libre de médicaments d'étude de 50 jours ou 5 demi-vies était nécessaire avant de participer à cette étude-ci. Finalement, les investigateurs de l'étude se réservaient le droit de refuser la participation de tout sujet s'ils le jugeaient nécessaire.

La liste complète des critères d'inclusion et d'exclusion est présentée à l'**Annexe I**.

Imagerie vasculaire par TEP/TDM

Acquisition des images

L'impact de la colchicine sur l'inflammation vasculaire dans l'étude COLPET était évalué par la captation de ^{18}F -FDG mesurée par TEP au niveau des carotides et de l'aorte ascendante des sujets. Les images obtenues par TEP étaient superposées à des images obtenues simultanément par TDM, afin d'avoir une meilleure visualisation des structures anatomiques vasculaires étudiées. Trois modèles différents de TEP/TDM ont été utilisés dans l'étude. Au Centre Hospitalier de Trois-Rivières, il s'agissait d'un modèle PhilipsTM GEMINI TF 16. Certains patients recrutés à l'Institut de Cardiologie de Montréal ont été évalués à la Clinique Médicale Ville-Marie avec le modèle de TEP/TDM GETM DISCOVERY DST 16. Les autres patients ont été évalués à l'Institut de Cardiologie de Montréal avec le modèle SiemensTM Biograph mCT40. L'évaluation initiale par TEP/TDM était effectuée pendant les 2 semaines précédant le début de l'administration du médicament d'étude. Une TEP/TDM de contrôle était effectuée à la fin des 24 semaines de thérapie. Les acquisitions initiales et finales d'images ont été effectuées à partir du même scanner TEP/TDM pour un même patient.

Afin d'optimiser la captation tissulaire de ^{18}F -FDG au moment de l'acquisition des images, tous les patients devaient être à jeun au moins 6 heures avant l'injection du traceur, et devaient respecter un régime faible en hydrates de carbone le soir précédent. Une glycémie capillaire maximale de 11.1 mmol/L était nécessaire pour procéder à l'injection. Une quantité de 370 MBq de ^{18}F -FDG était administrée à chaque patient. L'acquisition des images carotidiennes débutait 120 minutes après l'injection du traceur. La région d'acquisition s'étendait du méat auditif aux 15 cm inférieurs. L'acquisition des images aortiques débutait environ 20 minutes après le début de l'acquisition des images carotidiennes. Tous les intervalles de temps entre l'injection du traceur et l'acquisition initiale des images étaient notés pour chaque patient et étaient reproduits lors des contrôles de TEP/TDM à la fin de l'essai thérapeutique. Pour l'imagerie de l'aorte, la région d'acquisition s'étendait du sommet de la crosse aortique au diaphragme. L'épaisseur des coupes d'images variait entre 2 et 3.25 mm selon le modèle de TEP/TDM, et était toujours constante pour un même patient.

Analyse des images

La captation tissulaire de ^{18}F -FDG est quantifiée à l'aide du *standardized uptake value* (SUV). Ceci représente le ratio entre l'activité du ^{18}F -FDG dans le tissu d'intérêt et l'activité du ^{18}F -FDG injecté ajusté pour le poids du patient. [173] Ainsi, un SUV de 1 représenterait le niveau de base du signal du traceur, alors qu'un tissu avec un SUV de 2 aurait une accumulation 2 fois plus grande du traceur. Le SUV est donc directement proportionnel à l'affinité du tissu pour le traceur. Pour chaque coupe axiale des carotides et de l'aorte ascendante, les valeurs maximale et moyenne de SUV étaient mesurées. Ces valeurs étaient comparées aux valeurs de SUV d'une région veineuse adjacente, qui servait de contrôle. Pour les carotides, les valeurs de SUV étaient comparées aux jugulaires ipsilatérales, alors que pour l'aorte ascendante, il s'agissait de la veine cave supérieure. Deux paramètres étaient calculés à partir des valeurs de SUV de ces régions vasculaires, soit le TBR et le *corrected standardized uptake value* (cSUV). Le TBR représentait le ratio entre le SUV d'une région d'intérêt artérielle et le SUV d'une région d'intérêt veineuse, alors que le cSUV représentait la différence absolue entre ces deux valeurs.

$$TBR = \frac{SUV_{artériel}}{SUV_{veineux}}$$

$$cSUV = SUV_{artériel} - SUV_{veineux}$$

Le SUV veineux permettait d'estimer le signal de ^{18}F -FDG provenant du sang dans la lumière artérielle. Ainsi, le TBR et le cSUV permettaient d'isoler le signal de ^{18}F -FDG provenant spécifiquement de la paroi artérielle, en corrigeant pour la contamination par le signal provenant du sang dans la lumière artérielle.

Le Mean MAX TBR représentait le ratio entre la moyenne des valeurs maximales de SUV de chaque coupe d'un segment artériel et la moyenne des valeurs de SUV de chaque coupe de la veine contrôle.

$$\text{Mean MAX TBR} = \frac{\text{moyenne} \{SUV_{max_{artériel}}\}}{\text{moyenne} \{SUV_{veineux}\}}$$

Le Mean MEAN TBR représentait le ratio entre la moyenne des valeurs moyennes de SUV de chaque coupe d'un segment artériel et la moyenne des valeurs de SUV de chaque coupe de la veine contrôle.

$$\text{Mean MEAN TBR} = \frac{\text{moyenne} \{SUV_{moyen_{artériel}}\}}{\text{moyenne} \{SUV_{veineux}\}}$$

Le Mean MAX cSUV représentait la différence absolue entre la moyenne des valeurs maximales de SUV de chaque coupe d'un segment artériel et la moyenne des valeurs de SUV de chaque coupe de la veine contrôle.

$$\text{Mean MAX cSUV} = \text{moyenne} \{SUV_{max_{artériel}}\} - \text{moyenne} \{SUV_{veineux}\}$$

Le Mean MEAN cSUV représentait la différence absolue entre la moyenne des valeurs moyennes de SUV de chaque coupe d'un segment artériel et la moyenne des valeurs de SUV de chaque coupe de la veine contrôle.

$$\text{Mean MEAN cSUV} = \text{moyenne} \{SUV_{\text{moyen}_{\text{artériel}}}\} - \text{moyenne} \{SUV_{\text{veineux}}\}$$

Pour l'aorte ascendante, la région d'intérêt comprenait les 3 cm avec le signal de traceur le plus important. Pour les carotides, la région d'intérêt s'étendait de 1.5 cm sous la bifurcation de la carotide commune jusqu'aux 3 cm proximaux de la carotide interne. Les résultats d'imagerie des carotides représentaient la moyenne des paramètres des carotides droite et gauche.

Si les paramètres étaient calculés à partir de régions d'intérêt artérielles et veineuses obtenues des mêmes coupes d'images de TEP/TDM, il s'agissait de l'approche verrouillée (*locked*). Par exemple, dans l'approche verrouillée, on comparerait le signal provenant d'un segment de la carotide gauche au signal provenant du segment situé à la même hauteur de la jugulaire gauche. Dans l'approche déverrouillée (*unlocked*), les régions d'intérêt artérielles étaient comparées au segment de 3 cm de la région d'intérêt veineuse de contrôle qui présentait la plus faible captation de ^{18}F -FDG, même si celle-ci n'était pas située à la même hauteur. Par exemple, dans l'approche déverrouillée, le signal d'un segment de la carotide gauche serait comparé au segment dans la jugulaire gauche qui présente le plus faible signal, peu importe sa hauteur. Ainsi, l'approche déverrouillée permettrait d'obtenir la valeur maximale possible pour le TBR ou le cSUV d'une région d'intérêt artérielle.

Le logiciel ITK-SNAP 2.2 a été utilisé pour tracer les régions d'intérêt artérielles et veineuses sur les coupes d'images. Un logiciel développé à l'Institut de Cardiologie de Montréal en MATLAB R2013a a été utilisé pour l'analyse et le calcul des paramètres d'imagerie.

Issues d'intérêt

L'issue d'intérêt primaire de l'étude COLPET était la variation du Mean MAX TBR de l'aorte ascendante, utilisant l'approche déverrouillée.

Plusieurs paramètres de TEP/TDM représentaient des issues secondaires dans l'étude. On y retrouvait la variation du Mean MAX TBR des carotides, utilisant l'approche déverrouillée, ainsi que la variation du Mean MEAN TBR de l'aorte ascendante et des carotides, utilisant l'approche déverrouillée. On analysait l'impact de la colchicine sur les segments artériels les plus actifs, désignés comme les *most diseased segments* (MDS). Ceux-ci étaient définis comme les segments de 1.5 cm de l'aorte ascendante et des carotides présentant la plus forte captation de ^{18}F -FDG au moment de l'acquisition initiale des images par TEP/TDM. La variation des Mean MAX TBR des MDS (MDS TBR) et des Mean MAX cSUV des MDS (MDS cSUV) représentaient des issues secondaires dans l'étude. Tous les paramètres mesurés avec l'approche verrouillée représentaient des issues secondaires d'imagerie. Il en est de même avec toutes les valeurs mesurées de cSUV. Le **Tableau I** (page 34) présente toutes les issues d'intérêt de TEP/TDM de l'étude COLPET.

Tableau I : Issues d'intérêt d'imagerie par TEP/TDM de COLPET

Approche	Paramètre	Issues	
Déverrouillée (DV)	TBR	Mean MAX TBR aorte – DV	Issue primaire
		Mean MAX TBR carotides – DV	
		Mean MEAN TBR aorte – DV	
		Mean MEAN TBR carotides – DV	
		MDS TBR aorte – DV	
		MDS TBR carotides – DV	
Verrouillée (V)		Mean MAX TBR aorte – V	Issues secondaires
		Mean MAX TBR carotides – V	
		Mean MEAN TBR aorte – V	
		Mean MEAN TBR carotides – V	
		MDS TBR aorte – V	
		MDS TBR carotides – V	
	cSUV	Mean MAX cSUV aorte – V	
		Mean MAX cSUV carotides – V	
		Mean MEAN cSUV aorte – V	
		Mean MEAN cSUV carotides – V	
MDS cSUV aorte – V			
MDS cSUV carotides – V			

Les variations de niveaux de biomarqueurs inflammatoires sériques ont également été définies comme issues secondaires dans cette étude. Ces biomarqueurs incluaient la hs-CRP, la protéine amyloïde-A sérique (SAA), la molécule d'adhésion intercellulaire soluble de type-1 (sICAM-1), l'IL-1 α , l'IL-1 β , l'IL-23, le TNF- α , l'IL-17 α et l'IL-6. Les prélèvements sériques pour la mesure des biomarqueurs étaient effectués pendant les 2 semaines précédant le début de la médication, ainsi qu'à 12 semaines et à 24 semaines de thérapie. Les prélèvements étaient centrifugés et les échantillons de plasma recueillis étaient conservés au réfrigérateur à des températures d'environ -74 °C jusqu'à la fin de la participation à l'étude. Les analyses de hs-CRP étaient effectuées aux laboratoires de l'Institut de Cardiologie de Montréal. Les autres biomarqueurs étaient analysés par Eve Technologies® à l'aide de panneaux de tests personnalisés.

Suivi et sécurité des patients

Tous les participants étaient suivis selon un calendrier prédéterminé pour évaluer l'incidence de complications en réponse au médicament d'étude. La visite initiale, ainsi que celles à 2 semaines, à 12 semaines et à 24 semaines de thérapie, comprenaient un questionnaire, un examen physique, une mesure des signes vitaux, un électrocardiogramme et une prise de sang pour des analyses hématologiques et biochimiques. Les comprimés des participants étaient comptés à chaque visite pour évaluer leur compliance. Un patient était qualifié de compliant s'il avait consommé plus de 80 % des comprimés prévus à la date de visite, pour chaque visite de l'étude. Les patients étaient également contactés par téléphone à 6 semaines et à 20 semaines de thérapie pour évaluer l'incidence d'évènements indésirables. Tout évènement indésirable apparaissant à la suite de l'administration initiale du médicament d'étude était rapporté selon la date de début, la durée, la sévérité et la probabilité de relation causale avec le médicament d'étude, déterminée selon le jugement clinique des investigateurs de l'étude. Un évènement indésirable était qualifié de sérieux s'il représentait un risque d'atteinte à la vie, menait à une incapacité sévère ou persistante ou nécessitait une hospitalisation. On y retrouvait également les malformations congénitales chez la descendance d'une patiente, les cancers, les surdoses et tout autre évènement indésirable jugé comme étant sérieux par un investigateur. Des investigations et prises en charge appropriées étaient entreprises pour tous les patients qui développaient des complications, dont l'interruption ou l'arrêt définitif de l'administration du médicament d'étude.

Méthodes statistiques

Un échantillon de 53 participants par groupe de traitement (total de 106 participants) était nécessaire pour assurer une puissance de 80 % pour détecter une différence de 0.25 dans l'issue primaire entre les deux groupes, avec un écart-type de 0.35. [168] Cette taille d'échantillon tenait compte d'un seuil significatif α bilatéral de 0.05, d'une perte au suivi de

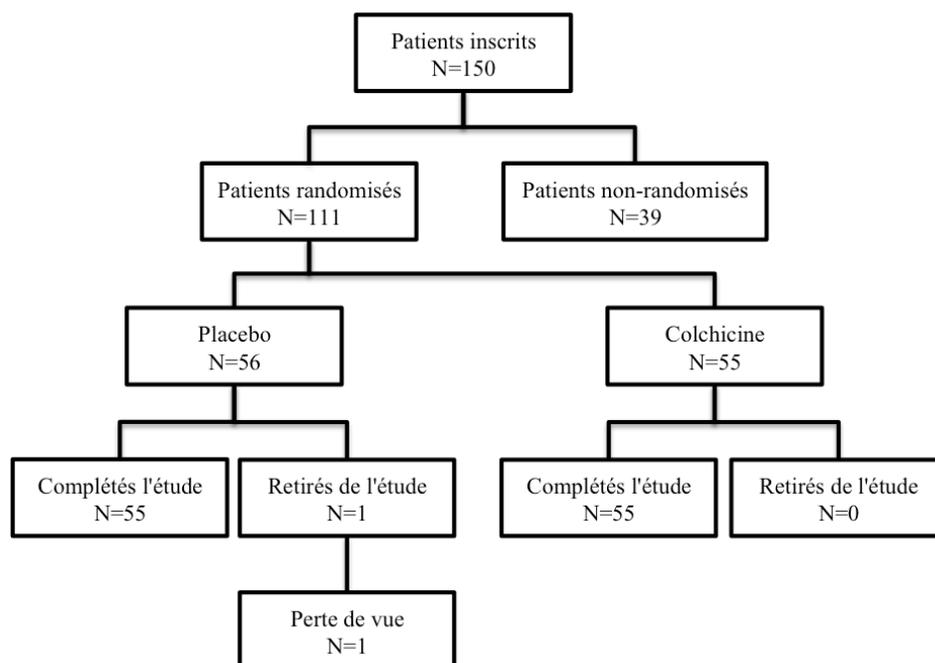
15 % et d'un taux de compliance de 85 %. Pour les variables continues, le nombre de valeurs, la moyenne, l'écart-type, la médiane, les quartiles, le minimum et le maximum étaient recueillis. La normalité de la distribution de ces variables était vérifiée. Si leur distribution n'était pas normale, le recours à des transformations logarithmiques ou à des analyses non paramétriques était possible. Le nombre de valeurs et la fréquence étaient recueillis pour les variables catégoriques. Toutes les analyses statistiques pour les issues d'intérêt étaient effectuées en intention de traiter, ce qui incluait tous les patients randomisés à un groupe de traitement, peu importe leur compliance au médicament d'étude. Pour les analyses des variables relatives aux paramètres de suivi (signes vitaux, résultats de laboratoire, etc.) et aux complications, seulement les patients qui avaient reçu au moins une dose de médicament d'étude étaient inclus. Aucune donnée manquante n'a été imputée. Le seuil significatif α bilatéral était fixé à 0.05. Le logiciel SAS version 9.4 ou plus récent a été utilisé pour les analyses statistiques.

Résultats

Patients

Au total, 150 patients étaient inscrits à l'étude (**Figure 1**, page 39). Parmi ceux-ci, 39 patients n'ont pas été randomisés. On retrouve parmi eux 26 (17 %) qui ne respectaient pas les critères d'inclusion ou d'exclusion, 9 (6 %) qui ont retiré leur consentement avant la randomisation, 2 (1 %) qui ont été retirés de l'étude à la suite de la décision d'un investigateur avant la randomisation et 2 (1 %) qui ont été exclus pour d'autres motifs. Parmi les 111 patients randomisés, 56 ont été attribués au groupe placebo et 55 au groupe colchicine. Il y a eu 1 perte au suivi dans le groupe placebo. Tous les autres patients randomisés ont complété l'étude.

Figure 1 : Répartition des patients



L'âge moyen des participants randomisés était de 61.1 années, avec une prévalence de 94.6 % d'hommes (**Tableau II**, page 40). Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes de traitement pour l'âge, le sexe, l'ethnie ou les antécédents d'infarctus du myocarde, d'AVC, d'intervention coronarienne percutanée ou d'hypertension artérielle. Il y avait une prévalence plus importante de diabète dans le groupe colchicine (21.8 %) versus le groupe placebo (10.7 %), bien que ces résultats n'étaient pas statistiquement différents ($p=0.1118$). Il n'y avait pas de différence significative notée entre les deux groupes pour les thérapies cardiovasculaires, telles que l'aspirine, les agents hypolipidémiants, dont les statines, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, les bêta-bloqueurs et les bloqueurs des canaux calciques. La grande majorité des patients des deux groupes était traitée avec de l'aspirine (98.2 %) et des statines ou autres agents hypolipidémiants (98.2 %).

Tableau II : Caractéristiques des patients randomisés

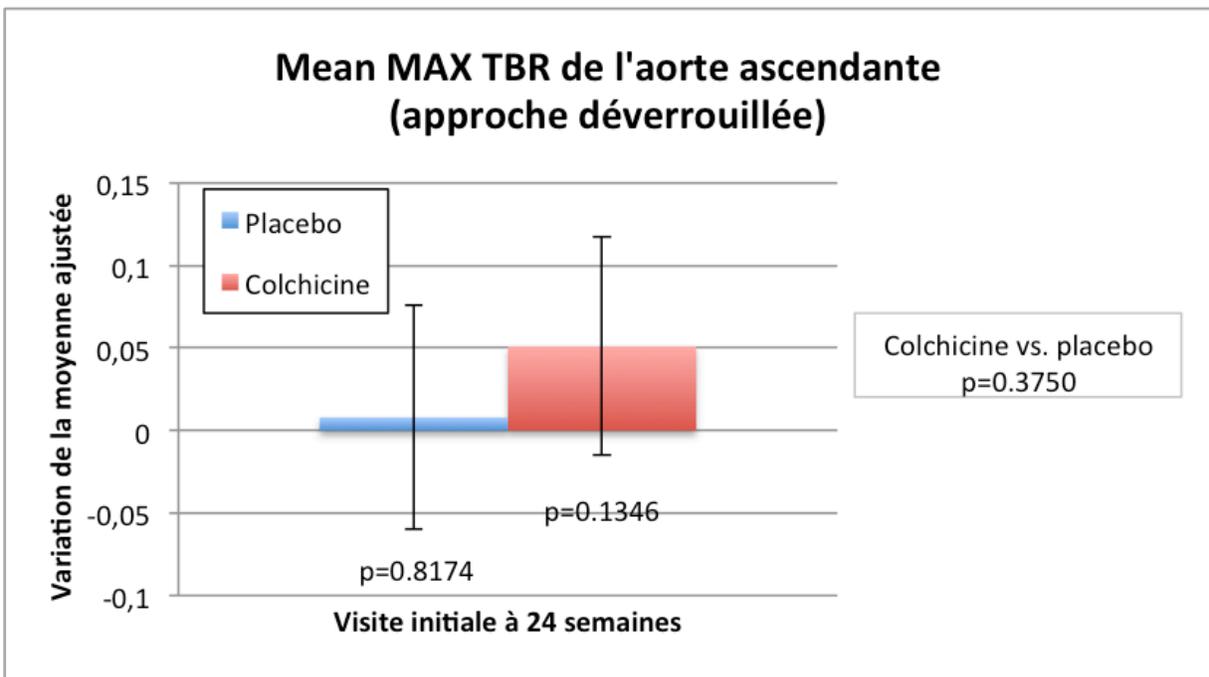
		Placebo	Colchicine	Total
	n	56	55	111
Démographie	Âge (années) Moyenne ± écart-type	61.05 ± 7.23	61.15 ± 7.73	61.10 ± 7.45
	Sexe (masculin) n (%)	53 (94.6)	52 (94.5)	105 (94.6)
	Ethnie (Caucasienne) n (%)	55 (98.2)	55 (100.0)	110 (99.1)
Antécédents médicaux	Infarctus du myocarde n (%)	39 (69.6)	43 (78.2)	82 (73.9)
	Intervention coronarienne percutanée n (%)	51 (91.1)	52 (94.5)	103 (92.8)
	AVC n (%)	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (1.8)
	Hypertension n (%)	31 (55.4)	31 (56.4)	62 (55.9)
	Diabète n(%)	6 (10.7)	12 (21.8)	18 (16.2)
	Tabagisme actif n (%)	8 (14.3)	11 (20.0)	19 (17.1)
Médicaments	AAS n (%)	54 (96.4)	55 (100.0)	109 (98.2)
	Statine ou autre agent hypolipidémiant n (%)	55 (98.2)	54 (98.2)	109 (98.2)
	IECA ou ARA n (%)	35 (62.5)	40 (72.7)	75 (67.6)
	Beta-bloqueur n (%)	42 (75.0)	39 (70.9)	81 (73.0)
	BCC n (%)	10 (17.9)	15 (27.3)	25 (22.5)
	AINS n (%)	13 (23.3)	7 (12.7)	20 (18.0)

AAS : Acide acétylsalicylique; **AINS** : Anti-inflammatoires non-stéroïdiens; **ARA** : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine; **AVC** : Accident vasculaire cérébral; **BCC** : Bloqueur des canaux calciques; **IECA** : Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Imagerie par TEP/TDM

L'issue primaire de l'étude, soit la variation du Mean MAX TBR de l'aorte ascendante, utilisant l'approche déverrouillée, n'était pas significativement différente après 24 semaines de thérapie à la colchicine (variation de la moyenne colchicine : 0.051; IC95% : -0.016 à 0.117; $p=0.1346$) (**Figure 2**, page 42). Il n'y avait pas de différence entre les variations observées dans le groupe colchicine et le groupe placebo après 24 semaines de thérapie (variation de la moyenne colchicine vs. placebo : 0.043; IC95% : -0.052 à 0.138; $p=0.3750$). Les patients traités à la colchicine ne présentaient aucun résultat significatif pour les issues d'intérêt secondaires de TEP/TDM, et ces résultats n'étaient pas différents de ceux obtenus chez les patients traités au placebo (**Tableau III**, page 43). Afin de déterminer si le niveau d'inflammation initial des patients pouvait influencer leur réponse à la colchicine, une analyse de sous-groupe a été effectuée pour les issues d'intérêt de TEP/TDM. Les patients étaient regroupés selon leurs valeurs initiales pour l'issue d'intérêt primaire et pour la hs-CRP (\leq médiane et $>$ médiane). La colchicine n'a montré aucun impact significatif sur les issues d'intérêt d'imagerie dans tous les sous-groupes étudiés.

Figure 2 : Résultats de l'issue d'intérêt primaire



Barres d'erreur représentent IC95%

Tableau III : Résultats des issues d'intérêt secondaires de TEP/TDM

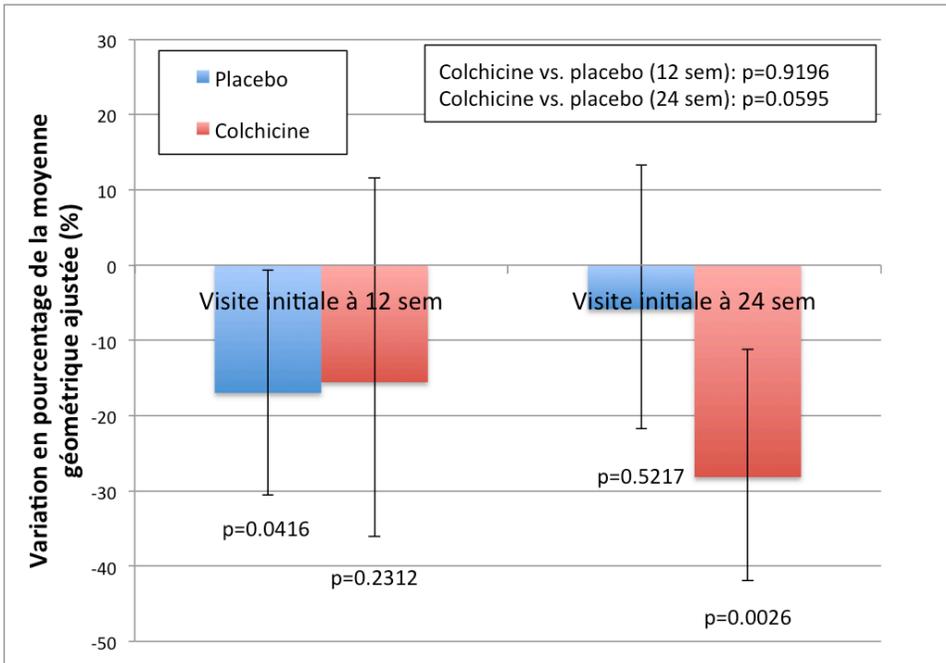
Paramètres	Variation des moyennes ajustées de la visite initiale à 24 semaines (IC95%)			Valeur-p
	Placebo	Colchicine	Colchicine vs. placebo	
Mean MAX TBR carotides – DV	0.048 (-0.029, 0.124)	0.087 (0.006, 0.167)	0.039 (-0.072, 0.151)	0.4881
Mean MEAN TBR aorte – DV	0.001 (-0.034, 0.036)	0.012 (-0.022, 0.046)	0.011 (-0.038, 0.060)	0.6516
Mean MEAN TBR carotides – DV	0.025 (-0.037, 0.087)	0.063 (-0.002, 0.128)	0.038 (-0.052, 0.128)	0.4013
MDS TBR aorte – DV	0.025 (-0.052, 0.101)	0.064 (-0.010, 0.139)	0.040 (-0.067, 0.147)	0.4618
MDS TBR carotides – DV	0.051 (-0.039, 0.140)	0.088 (-0.005, 0.182)	0.038 (-0.092, 0.167)	0.5646
Mean MAX TBR aorte – V	0.001 (-0.040, 0.042)	0.042 (0.002, 0.082)	0.041 (-0.016, 0.099)	0.1579
Mean MAX TBR carotides – V	0.017 (-0.030, 0.064)	0.030 (-0.019, 0.080)	0.014 (-0.055, 0.082)	0.6965
Mean MEAN TBR aorte – V	0.000 (-0.026, 0.026)	0.019 (-0.007, 0.044)	0.018 (-0.018, 0.055)	0.3200
Mean MEAN TBR carotides – V	0.005 (-0.035, 0.044)	0.017 (-0.024, 0.059)	0.013 (-0.045, 0.071)	0.6604
MDS TBR aorte – V	0.005 (-0.047, 0.057)	0.064 (0.013, 0.115)	0.059 (-0.014, 0.132)	0.1099
MDS TBR carotides – V	0.040 (-0.021, 0.101)	0.033 (-0.032, 0.097)	-0.008 (-0.097, 0.082)	0.8655
Mean MAX cSUV aorte – V	-0.001 (-0.044, 0.042)	0.027 (-0.015, 0.069)	0.028 (-0.032, 0.088)	0.3599
Mean MAX cSUV carotides – V	0.025 (-0.019, 0.069)	0.030 (-0.016, 0.076)	0.004 (-0.060, 0.069)	0.8923
Mean MEAN cSUV aorte – V	-0.010 (-0.037, 0.017)	0.017 (-0.009, 0.044)	0.027 (-0.011, 0.065)	0.1624
Mean MEAN cSUV carotides – V	0.007 (-0.027, 0.041)	0.015 (-0.021, 0.051)	0.008 (-0.042, 0.058)	0.7505
MDS cSUV aorte – V	0.000 (-0.049, 0.050)	0.046 (-0.003, 0.095)	0.046 (-0.024, 0.116)	0.1985
MDS cSUV carotides – V	0.026 (-0.028, 0.080)	0.038 (-0.019, 0.095)	0.012 (-0.067, 0.090)	0.7712

DV : approche déverrouillée, **V** : approche verrouillée

Biomarqueurs inflammatoires sériques

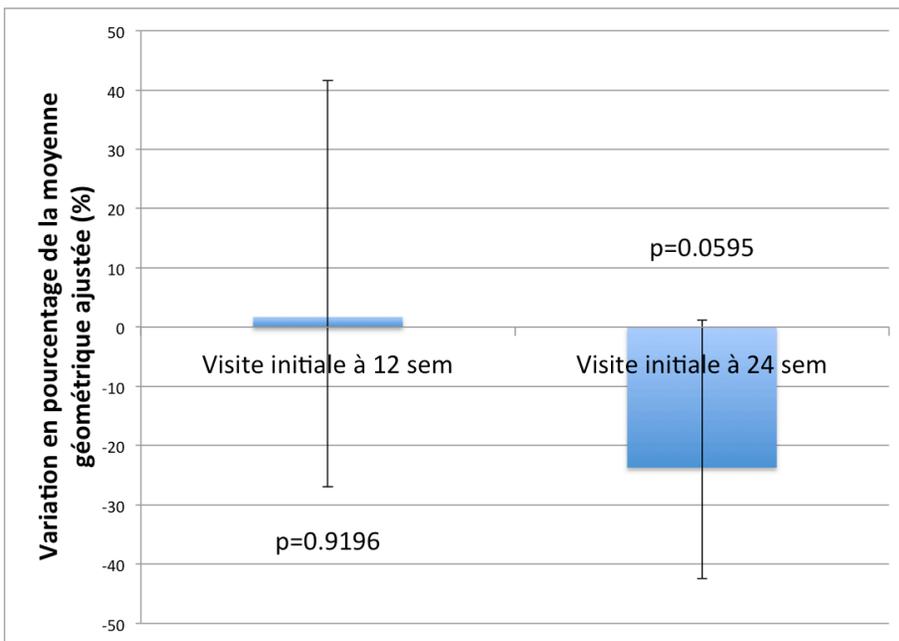
Le groupe traité par la colchicine a bénéficié d'une diminution significative des niveaux de hs-CRP après 24 semaines de thérapie (variation en pourcentage des moyennes géométriques ajustées colchicine [%] : -28.153; IC95% [%] : -41.887 à -11.173; p=0.0026) (**Figure 3**, page 45). Lorsque comparée aux résultats du groupe placebo, la diminution de hs-CRP observée avec la colchicine se trouve aux limites du seuil significatif (variation en pourcentage des moyennes géométriques ajustées colchicine vs. placebo [%] : -23.707; IC95% [%] : -42.430 à 1.107; p=0.0595) (**Figure 4**, page 45). Il n'y avait pas de corrélation observée entre les variations des valeurs de hs-CRP et de l'issue primaire (r : 0.1237; p=0.2022). La colchicine n'a pas influencé de manière significative les niveaux des autres biomarqueurs inflammatoires sériques mesurés (**Tableau IV**, page 46).

Figure 3 : Variations des niveaux de hs-CRP



Barres d'erreur représentent IC95%

Figure 4 : Variations des niveaux de hs-CRP du groupe colchicine, ajustées pour le groupe placebo



Barres d'erreur représentent IC95%

Tableau IV : Variations des niveaux des biomarqueurs inflammatoires sériques après 24 semaines de thérapie

Variation en pourcentage des moyennes géométriques ajustées entre la visite initiale et 24 semaines (IC95%)				
Biomarqueurs	Placebo	Colchicine	Colchicine vs. placebo	Valeur-p
hs-CRP	-5.828 % (-21.745 %, 13.327 %)	-28.153 % (-41.887 %, -11.173 %)	-23.707 % (-42.430 %, 1.107 %)	0.0595
SAA	2.738 % (-11.855 %, 19.748 %)	0.031 % (-12.016 %, 13.726 %)	-2.636 % (-20.276 %, 18.909 %)	0.7916
sICAM-1	13.725 % (-11.556 %, 46.231 %)	7.279 % (-16.180 %, 37.303 %)	-5.668 % (-33.771 %, 34.360 %)	0.7443
IL-1 α	-16.506 % (-61.059 %, 79.020 %)	0.308 % (-49.670 %, 99.915 %)	20.138 % (-57.325 %, 238.209 %)	0.7252
IL-1 β	-19.212 % (-37.264 %, 4.036 %)	-9.040 % (-29.016 %, 16.556 %)	12.590 % (-21.026 %, 60.515 %)	0.5086
IL-23	-14.589 % (-34.666 %, 11.659 %)	-5.715 % (-28.462 %, 24.266 %)	10.390 % (-24.963 %, 62.398 %)	0.6126
TNF- α	-2.372 % (-16.529 %, 14.185 %)	-8.811 % (-25.384 %, 11.444 %)	-6.595 % (-27.636 %, 20.565 %)	0.5970
IL-17 α	-14.645 % (-34.767 %, 11.682 %)	1.939 % (-21.727 %, 32.761 %)	19.430 % (-18.467 %, 74.944 %)	0.3572
IL-6	-13.493 % (-38.873 %, 22.424 %)	-4.524 % (-28.659 %, 27.775 %)	10.368 % (-29.852 %, 73.649 %)	0.6659

Événements indésirables

Dans le groupe colchicine, 14 (25.5 %) patients ont subi au moins un événement indésirable attribuable au médicament d'étude, tel que déterminé par les investigateurs, comparativement à 10 (17.9 %) patients dans le groupe placebo. Deux (3.6 %) patients dans le groupe

colchicine et 1 (1.8 %) patient dans le groupe placebo ont interrompu temporairement la prise du médicament d'étude en raison d'effets secondaires gastro-intestinaux. Un (1.8 %) patient dans le groupe colchicine a cessé de prendre le médicament d'étude de manière définitive à la suite de l'apparition de lésions cutanées. Aucun patient n'a subi d'événement indésirable sérieux. Parmi les événements indésirables rapportés, la diarrhée était plus fréquemment associée à la colchicine (14.5 % vs. 1.8 % du groupe placebo) (**Tableau V**, page 47). Dans le groupe colchicine, 87.3 % des patients étaient compliants au médicament d'étude, comparativement à 96.4 % des patients du groupe placebo.

Tableau V : Événements indésirables les plus fréquents (au moins 5 cas pendant l'étude)

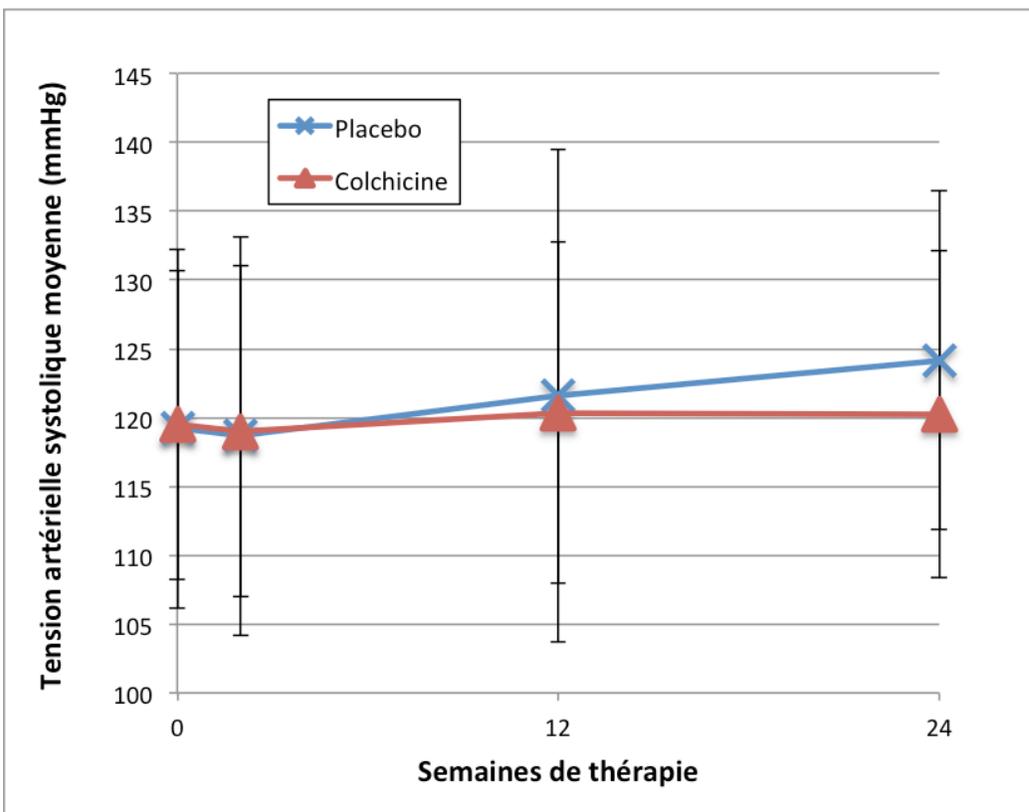
Événements indésirables	Placebo (n=56)	Colchicine (n=55)	Total (n=111)
Nasopharyngite, n (%)	10 (17.9)	7 (12.7)	17 (15.3)
Influenza, n (%)	9 (16.1)	4 (7.3)	13 (11.7)
Diarrhée, n (%)	1 (1.8)	8 (14.5)	9 (8.1)
Selles molles, n (%)	5 (8.9)	3 (5.5)	8 (7.2)
Dyspepsie, n (%)	4 (7.1)	2 (3.6)	6 (5.4)
Arthralgie, n (%)	3 (5.4)	3 (5.5)	6 (5.4)
Étourdissement, n (%)	3 (5.4)	3 (5.5)	6 (5.4)
Hypertension, n (%)	4 (7.1)	2 (3.6)	6 (5.4)
Angine de poitrine, n (%)	2 (3.6)	3 (5.5)	5 (4.5)
Bronchite, n (%)	1 (1.8)	4 (7.3)	5 (4.5)
Céphalée, n (%)	1 (1.8)	4 (7.3)	5 (4.5)
Hypoesthésie, n (%)	4 (7.1)	1 (1.8)	5 (4.5)

Paramètres de suivi et sécurité

La colchicine était associée, après 24 semaines de thérapie, à une diminution relative significative de la tension artérielle systolique (variation de la moyenne ajustée colchicine vs. placebo [mmHg] : -4.060; IC95% [mmHg] : -8.037 à -0.082; p=0.0455) (**Figures 5 à 7**, pages 49 et 50) et diastolique (variation de la moyenne ajustée colchicine vs. placebo [mmHg] : -2.941; IC95% [mmHg] : -5.860 à -0.022; p=0.0483) (**Figures 8 à 10**, pages 51 et 52). Aucune différence significative des tensions artérielles systolique ou diastolique n'était observée entre les 2 groupes à 12 semaines de thérapie. Dans une analyse de sous-groupes, nous avons évalué si l'impact de la colchicine sur la tension artérielle systolique était influencé par la présence d'antécédents d'obésité, de diabète, d'infarctus du myocarde, d'hypertension artérielle ou de niveaux initiaux élevés de hs-CRP. Ces analyses ont montré que l'effet hypotenseur de la colchicine était plus important chez les patients non-diabétiques (variation de la moyenne ajustée colchicine vs. placebo [mmHg] : -5.61; IC95% [mmHg] : -9.98 à -1.24; p=0.0124). La colchicine n'avait aucun effet significatif sur la tension artérielle systolique dans les autres sous-groupes étudiés.

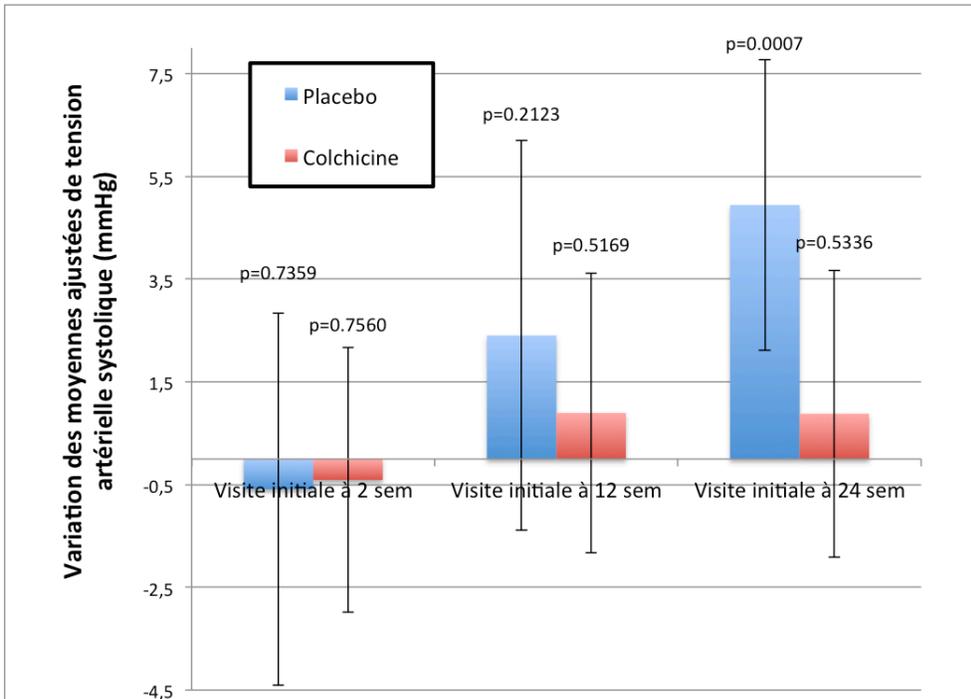
Les analyses de laboratoire ont révélé une augmentation significative des valeurs absolues de lymphocytes chez les patients traités avec la colchicine après 24 semaines de thérapie (variation de la moyenne ajustée colchicine vs. placebo [$\times 10^9/L$] : 0.137; IC95% [$\times 10^9/L$] : 0.014 à 0.260; p=0.0293) (**Figure 11**, page 52). Il n'y avait aucune différence significative entre les niveaux de lymphocytes des 2 groupes à 12 semaines de thérapie. Les décomptes de leucocytes, neutrophiles et monocytes étaient comparables entre les 2 groupes pendant la durée entière de la thérapie.

Figure 5 : Tension artérielle systolique



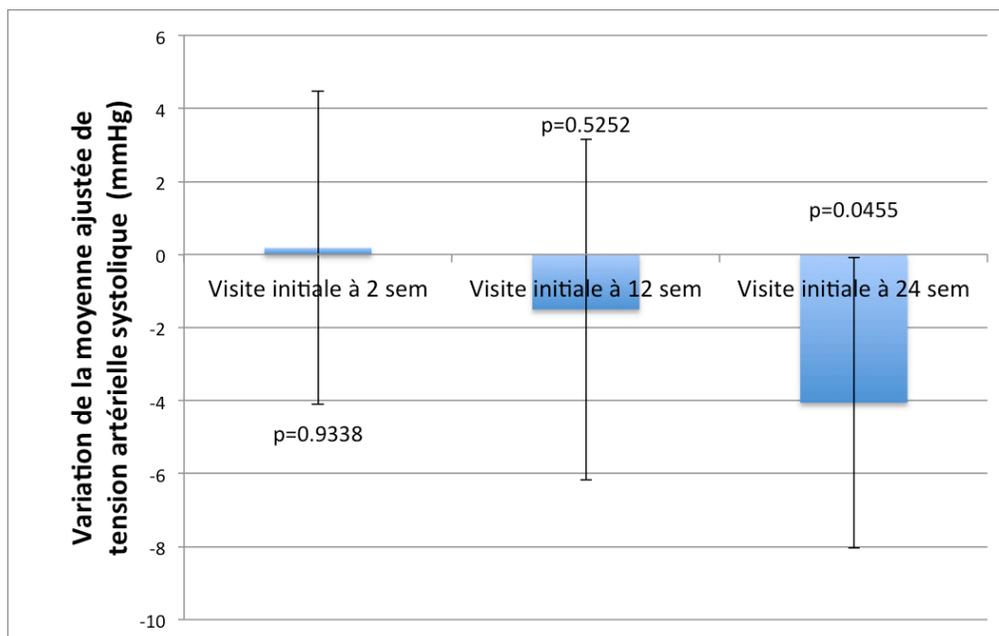
Barres d'erreur représentent l'écart-type

Figure 6 : Variations des tensions artérielles systoliques



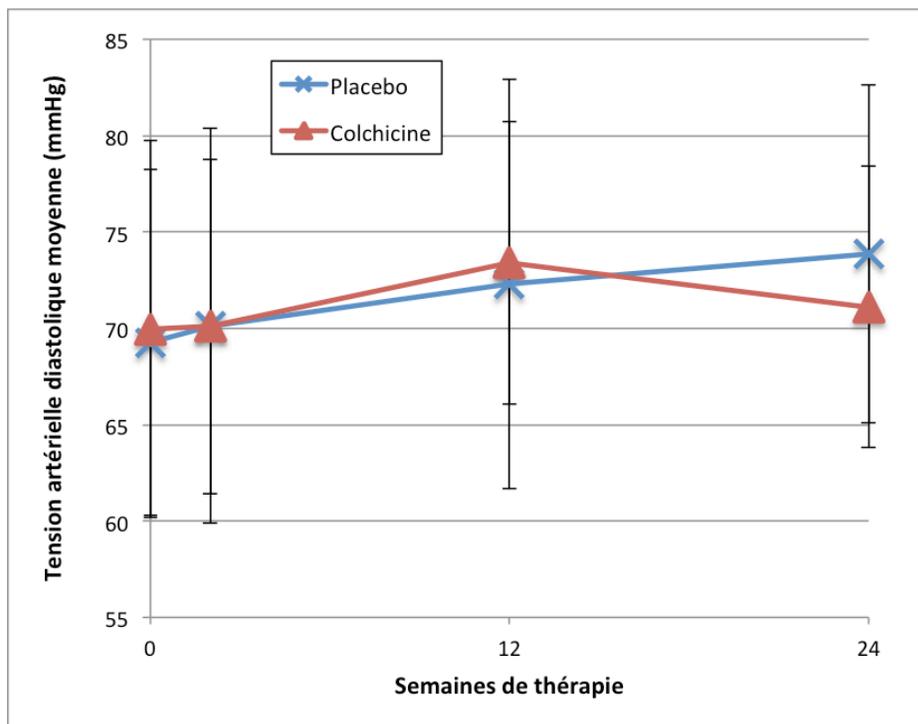
Barres d'erreur représentent IC95%

Figure 7 : Variations des tensions artérielles systoliques du groupe colchicine, ajustées pour le groupe placebo



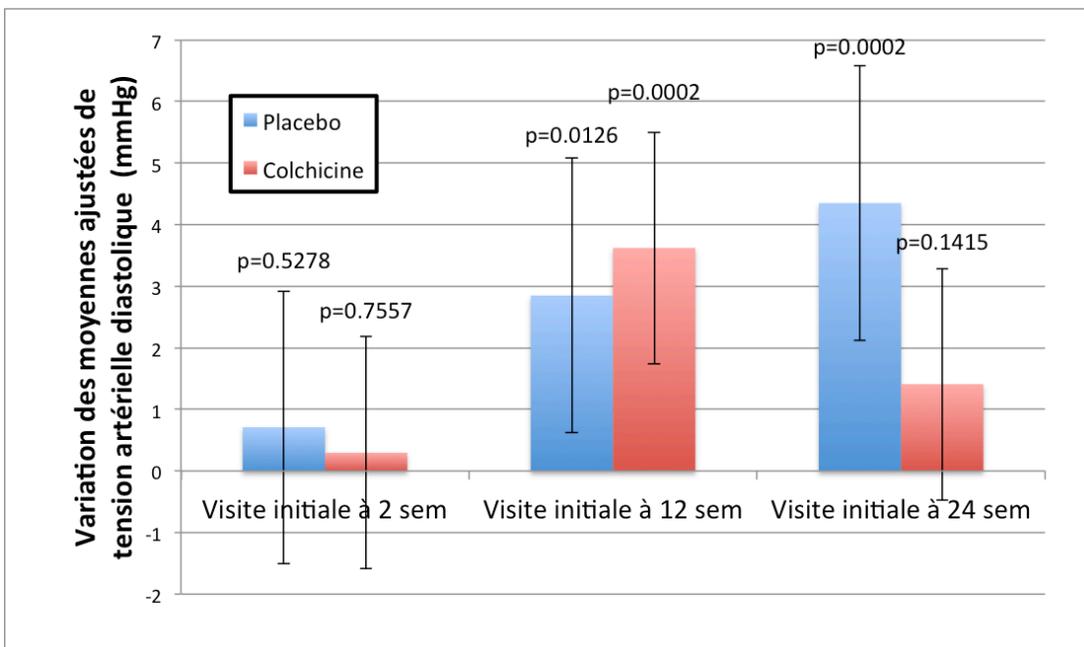
Barres d'erreur représentent IC95%

Figure 8 : Tensions artérielles diastoliques



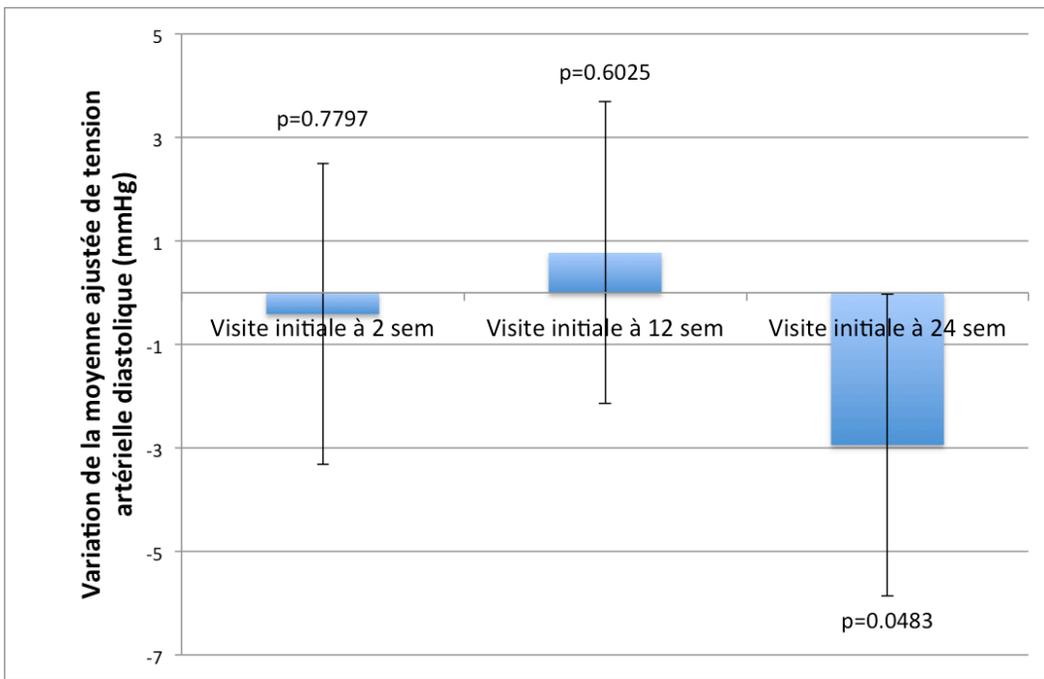
Barres d'erreur représentent l'écart-type

Figure 9 : Variations des tensions artérielles diastoliques



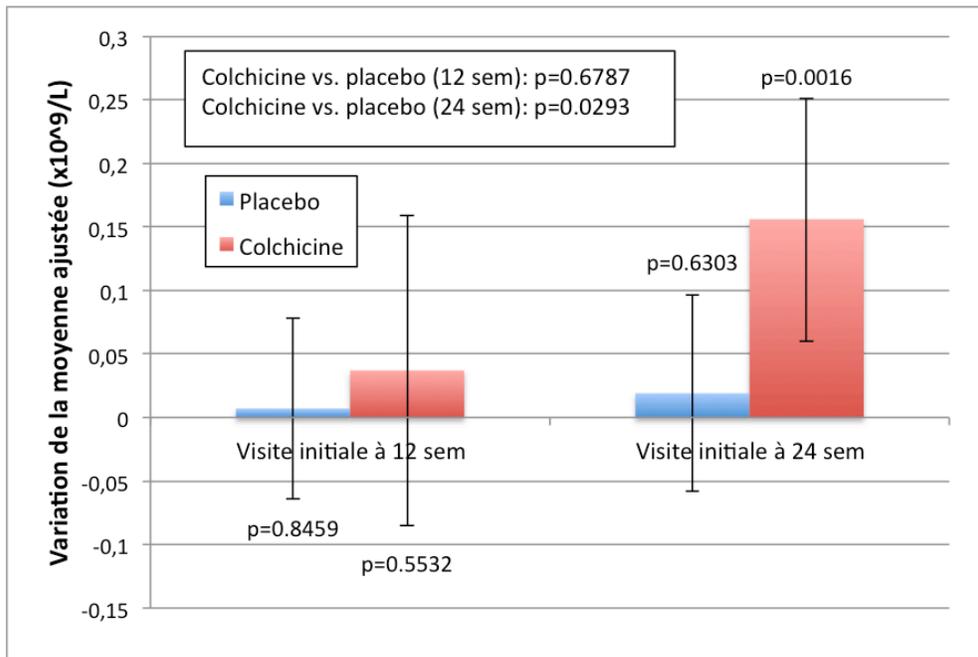
Barres d'erreur représentent IC95%

Figure 10 : Variations des tensions artérielles diastoliques du groupe colchicine, ajustées pour le groupe placebo



Barres d'erreur représentent IC95%

Figure 11 : Variations des valeurs absolues de lymphocytes



Barres d'erreur représentent IC95%

Discussion

Imagerie par TEP/TDM

Dans cet essai clinique randomisé à double insu, le traitement avec 0.6 mg de colchicine par jour n'a eu aucun impact significatif après 24 semaines de thérapie sur l'issue d'intérêt primaire, soit le Mean MAX TBR de l'aorte ascendante, utilisant l'approche déverrouillée. Aucune des issues d'intérêt secondaires d'imagerie n'a rapporté de résultats significatifs, même dans les analyses de sous-groupes, dans lesquelles les patients étaient regroupés selon leurs valeurs initiales de hs-CRP ou de l'issue d'intérêt primaire.

Ces résultats contrastent avec ceux présentés par la *Low-Dose Colchicine Trial* (LoDoCo) [114], qui avait découvert que de faibles doses quotidiennes de colchicine étaient associées à une diminution significative de l'incidence d'événements cardiovasculaires chez une population souffrant de MCAS stable. À la lumière des résultats de cette étude, on aurait espéré observer une diminution de la captation artérielle de ^{18}F -FDG chez les patients du groupe colchicine dans l'étude COLPET. L'interprétation de ces résultats négatifs nécessite un approfondissement des différents éléments de l'étude, tel que le recours à la TEP/TDM comme issue d'intérêt, les territoires vasculaires étudiés, les caractéristiques de la colchicine, la population à l'étude et la durée de l'essai clinique.

Il est important de s'attarder d'abord au recours à la TEP/TDM comme modalité d'évaluation de l'inflammation vasculaire. Dans l'étude COLPET, la captation de ^{18}F -FDG était quantifiée en calculant le TBR et le cSUV. Le TBR est un paramètre fiable et reproductible pour évaluer l'étendue et la sévérité de l'athérosclérose. [155] Comme décrit précédemment, le TBR représente le ratio entre les captations artérielle et veineuse de ^{18}F -FDG. Puisque la TEP possède une résolution de seulement 4 à 5 mm, le signal provenant de la paroi vasculaire peut être contaminé par celui provenant du sang dans la lumière vasculaire. Le TBR permet de corriger cet artéfact, reflétant ainsi de manière plus fiable la captation de ^{18}F -FDG par la paroi

artérielle et les athéromes. Comme le TBR, le cSUV permettrait de corriger la contamination du signal de la paroi artérielle par le sang de la lumière. Ce paramètre présente l'avantage d'être moins influencé que le TBR par de faibles variations du ^{18}F -FDG veineux. En effet, puisque le TBR est un ratio, sa valeur peut être grandement influencée par de faibles variations dans la mesure de captation veineuse, qui pourraient être secondaires à des modifications de clairance rénale ou hépatobiliaire du ^{18}F -FDG, d'intervalle entre l'injection du traceur et l'acquisition des images, de l'hématocrite, de la captation de ^{18}F -FDG par les érythrocytes, de la perfusion veineuse ou du métabolisme du glucose. [174] Malheureusement, il n'est pas clair quel paramètre, parmi le TBR et le cSUV, reflète de manière la plus fiable la captation réelle de ^{18}F -FDG par la paroi artérielle et les athéromes [175], d'où l'intérêt d'avoir calculé ces deux paramètres dans l'étude présente. Plusieurs études histologiques suggèrent que la TEP/TDM représente une méthode non invasive fiable pour l'évaluation de l'inflammation vasculaire associée à l'athérosclérose. Des études *ex vivo* de spécimens carotidiens humains obtenus à la suite d'endartériectomies démontrent une relation entre la captation artérielle *in vivo* de ^{18}F -FDG, la présence d'athéromes symptomatiques, et la densité de macrophages au sein des athéromes. [127, 128, 136-140, 176] Certaines études suggèrent que des cellules autres que les macrophages participeraient également à la captation de ^{18}F -FDG dans la paroi vasculaire, telles que les cellules musculaires lisses et les cellules endothéliales. [126] La captation de ^{18}F -FDG par les macrophages pourrait également être stimulée par des mécanismes indépendants de l'inflammation, tels que l'hypoxie. [126] La microvascularisation des athéromes pourrait également contribuer à augmenter l'accumulation de traceur au sein de la paroi vasculaire. [127, 128] Ainsi, les valeurs de captation de ^{18}F -FDG à la TEP/TDM représenteraient la somme de plusieurs mécanismes, qui ne seraient pas entièrement spécifiques à l'activité inflammatoire médiée par les macrophages de la paroi vasculaire. Il s'agit néanmoins d'une méthode d'évaluation de l'athérosclérose ayant déjà fait ses preuves dans le contexte d'essais cliniques. En effet, plusieurs agents anti-athérosclérotiques ont rapporté des diminutions significatives de captation de ^{18}F -FDG au niveau de l'aorte ascendante, des carotides, du tronc commun coronarien ou des artères fémorales, après quelques mois de thérapie. [151, 165-169, 171, 177] Cependant, la diversité des classes pharmacologiques des agents étudiés suggérerait que leur impact sur la captation artérielle de ^{18}F -FDG serait le reflet de mécanismes variés, qui ne seraient pas exclusivement

anti-inflammatoires, tels que l'amélioration de la dysfonction endothéliale, la diminution du stress oxydatif ou l'inhibition directe de la captation de ^{18}F -FDG par les macrophages de l'athérome. [126, 178] Un autre intérêt du recours à la TEP/TDM dans le cadre de l'étude COLPET repose dans les résultats d'études observationnelles qui montrent une association positive entre la captation de ^{18}F -FDG par les grosses artères et le risque d'événements cardiovasculaires [142, 143, 146, 147]. Cependant, il n'existe pas de données actuellement qui montrent une corrélation entre la diminution thérapeutique de la captation artérielle de ^{18}F -FDG et l'incidence d'événements cardiovasculaires. Ainsi, il demeure difficile de prévoir les bénéfices cliniques d'agents anti-athérosclérotiques uniquement évalués dans le contexte d'études de TEP/TDM. Il existe actuellement plusieurs traceurs nucléaires potentiels pour l'évaluation de l'athérosclérose. Plusieurs ont été développés pour la tomographie par émission monophotonique et ciblent différents mécanismes dans la pathophysiologie de l'athérosclérose, tels que la phagocytose des lipoprotéines, l'activité des MMP et l'apoptose des macrophages. [116] Cependant, la meilleure résolution de la TEP permet de mieux évaluer l'activité métabolique de petites structures, telles que les parois vasculaires, et justifierait pourquoi la tomographie par émission monophotonique est rarement utilisée dans le contexte d'études cliniques humaines d'athérosclérose. [116] Parmi les traceurs d'athérosclérose disponibles pour la TEP, le ^{18}F -FDG est le mieux étudié et le plus souvent utilisé dans les essais cliniques. [179] Il est intéressant de noter cependant que de nouveaux traceurs de TEP, qui ciblent des mécanismes différents de l'inflammation vasculaire, sont maintenant utilisés pour l'évaluation *in vivo* de l'athérosclérose chez les humains. [179] Certains de ces traceurs sont des ligands de récepteurs exprimés par les macrophages activés, tels que le ^{68}Ga -DOTATATE [180] et le ^{11}C -PK11195 [181]. Les cellules endothéliales et macrophages des athéromes expriment fortement l'intégrine $\alpha\beta_3$, qui peut être ciblée par le ^{68}Ga -NOTA-RGD [182] et le ^{18}F -Galacto-RGD [183]. La ^{18}F -fluorocholine et la ^{11}C -choline sont captées par les macrophages grâce à des transporteurs spécifiques, métabolisées et incorporées à leur membrane cellulaire. [184, 185] La calcification de la paroi vasculaire associée à l'athérogenèse peut être évaluée par la captation de ^{18}F -NaF. [186, 187] La spécificité de certains de ces nouveaux traceurs pour l'inflammation vasculaire permettrait d'évaluer les coronaires, en absence de captation de fonds par le myocarde, contrairement au ^{18}F -FDG. Cependant, les études avec sujets humains évaluant ces traceurs sont plutôt

exploratrices. Contrairement au ^{18}F -FDG, aucun essai clinique n'évalue actuellement la valeur pronostique de ces traceurs ou la variation de leur captation en réponse à des thérapies anti-athérosclérotiques. [179] Le ^{18}F -FDG représenterait donc le marqueur de choix dans un essai clinique comme COLPET. Il existe également d'autres modalités d'évaluation non invasives de l'athérosclérose, telles que la TDM coronarienne, l'IRM carotidienne et l'échographie carotidienne. [120] Bien que ces techniques d'imagerie ont été validées dans le contexte d'essais cliniques d'agents anti-athérosclérotiques, elles fournissent uniquement de l'information sur les caractéristiques morphologiques de la paroi vasculaire, alors que la TEP évalue son activité métabolique. [120] L'intérêt de la TEP repose donc dans son potentiel de détecter la réponse de l'inflammation vasculaire avant que des changements morphologiques soient visibles.

Dans l'étude COLPET, les territoires vasculaires étudiés incluaient l'aorte ascendante et les carotides, bien qu'il s'agissait d'une étude de prévention secondaire d'athérosclérose coronarienne. Malheureusement, la mesure de captation de ^{18}F -FDG au niveau des coronaires demeure difficile avec la TEP/TDM. [120] Ceci s'explique par la petite taille des coronaires, la faible résolution de la TEP et le mouvement cardiaque. La captation avide de ^{18}F -FDG par le myocarde diminue le contraste avec le signal des coronaires, rendant leur évaluation plus difficile. C'est pour ces raisons que nous avons préféré, comme la majorité des autres essais cliniques de TEP/TDM [151, 165-169, 172, 177, 188, 189], mesurer l'impact de la colchicine au niveau d'artères périphériques plus grosses, dont l'évaluation est plus fiable. Cependant, plusieurs données suggèrent qu'il existe une corrélation entre l'athérosclérose des artères périphériques et des coronaires. [148, 190-192] Une étude de 344 patients évalués par TDM coronarienne a montré que la présence de lésions coronariennes entraînant plus de 50 % de sténose était associée à une augmentation de l'épaisseur maximale de la paroi et du nombre d'athéromes dans l'aorte thoracique descendante. [192] Une plus petite étude de 37 patients a trouvé des corrélations significatives entre l'étendue de l'athérosclérose coronarienne, évaluée par angiographie, l'épaisseur intima-média des carotides, mesurée par échographie, et la sévérité de l'athérosclérose dans la crosse aortique et l'aorte descendante, évaluée par échographie transoesophagienne. [191] L'uniformité de l'athérosclérose entre les différents territoires vasculaires a également été démontrée dans une étude de TEP/TDM, dans laquelle il

y avait une corrélation significative entre les valeurs de captation de ^{18}F -FDG des carotides, des artères iliaques et de l'aorte ascendante, descendante, abdominale et la crosse aortique. [148] Bien qu'il existe des méthodes qui permettraient de mesurer la captation coronarienne de ^{18}F -FDG, notamment en excluant des patients avec une captation importante du ^{18}F -FDG dans le myocarde [171] ou en ayant recours à une sonde intravasculaire sensible aux positrons [193], il semblerait peu probable que ces résultats différeraient de ceux obtenus en évaluant la captation de ^{18}F -FDG dans les artères périphériques.

La colchicine possède plusieurs mécanismes d'action anti-inflammatoires qui pourraient être bénéfiques chez les patients souffrant d'athérosclérose. Elle inhibe la migration, la diapédèse, la phagocytose, la dégranulation et la production de radicaux libres par les neutrophiles. [194] Elle agit au niveau des macrophages en inhibant leur production de la forme active d'IL-1 β , par l'inhibition de l'inflammasome NLRP3. [194] Plusieurs études ont montré une implication des neutrophiles [20, 91, 92] et de l'IL-1 β [30, 34-38] dans la progression de l'athérosclérose, suggérant qu'il s'agirait de deux cibles thérapeutiques potentielles pour la colchicine. Bien que la colchicine ait rapporté des bénéfices sur le risque cardiovasculaire dans l'étude LoDoCo [114], il n'est pas certain que ses mécanismes d'action sur l'inflammation vasculaire se manifestent par une diminution concomitante de la captation artérielle de ^{18}F -FDG. Puisque la colchicine agirait principalement au niveau des neutrophiles, ses bénéfices anti-athérosclérotiques pourraient résulter de l'inhibition du recrutement de nouvelles cellules inflammatoires à la paroi vasculaire, avec moins d'impact sur les macrophages résidant dans les plaques d'athérosclérose. Puisque les macrophages contribueraient principalement à la captation de ^{18}F -FDG dans les athéromes [130-132, 134-137], les résultats de TEP/TDM pourraient ne pas refléter l'étendue des mécanismes anti-inflammatoires vasculaires de la colchicine. Afin de valider cette hypothèse, il serait intéressant d'évaluer, dans le cadre d'études subséquentes de modèles animaux d'athérosclérose, l'impact de la colchicine sur la densité des macrophages au sein des athéromes.

L'étude COLPET visait à explorer l'intérêt de la colchicine pour la prévention secondaire de la MCAS stable. Ainsi, tous les participants avaient des antécédents de MCAS documentés,

avec le dernier événement cardiovasculaire ou cérébrovasculaire remontant à plus de 3 mois. Toutes les comorbidités devaient être bien contrôlées, avec aucun changement de médicaments dans les 2 mois précédents ou prévus pendant l'essai clinique. Ces critères de sélection ont donc limité l'étude à des sujets qui présentaient des niveaux initiaux faibles d'inflammation vasculaire. Ceci aurait pu contribuer à diminuer la sensibilité de la TEP/TDM à détecter un effet anti-inflammatoire avec la thérapie à la colchicine. Il est également important de noter que presque tous les patients (98.2 %) prenaient des statines avant l'essai clinique. Plusieurs études ont confirmé une diminution de la captation artérielle de ^{18}F -FDG avec les statines. [151, 165-167] Il s'agit de médicaments avec des effets pléiotropes, qui agissent sur la captation de ^{18}F -FDG via plusieurs mécanismes, notamment en inhibant directement la captation de glucose par les macrophages, stimulée par le milieu hypoxique de l'athérome. [126] L'administration chronique de statines chez les participants de COLPET a donc pu contribuer à diminuer l'impact anti-inflammatoire anticipé de la colchicine.

La durée de thérapie à la colchicine de 24 semaines dans l'étude COLPET était nettement inférieure à la période médiane de suivi de 3 ans dans l'étude LoDoCo. [114] Dans le cadre d'une étude de TEP/TDM, on s'attendrait néanmoins à observer des résultats positifs après 24 semaines de traitement, puisque les autres études de la sorte ont rapporté des diminutions de captation artérielle de ^{18}F -FDG après 3 à 6 mois. [151, 165-169, 171, 177, 189, 195] Il est intéressant de noter cependant que, dans l'étude COLPET, certaines valeurs, telles que la hs-CRP et la tension artérielle, n'étaient pas significativement différentes dans le groupe placebo à 12 semaines de thérapie, alors qu'un effet significatif était observé à 24 semaines. Il pourrait donc y avoir un retard dans l'effet anti-inflammatoire systémique de la colchicine chez cette population qui présente un état inflammatoire initial de faible intensité. Toutefois, l'intérêt des essais cliniques avec TEP/TDM repose dans la diminution de la période de suivi nécessaire pour observer un impact de la thérapie. Ainsi, même si une période de suivi plus longue avait été nécessaire pour détecter une diminution de la captation de ^{18}F -FDG avec la colchicine, il aurait été moins intéressant d'effectuer une telle étude d'un point de vue logistique et économique.

Biomarqueurs inflammatoires sériques

Contrairement aux résultats de la TEP/TDM, il y avait une diminution des niveaux de hs-CRP après 24 semaines de thérapie à la colchicine. Ces résultats atteignaient presque le seuil significatif lorsque comparés au groupe placebo ($p=0.0595$), suggérant qu'une diminution significative aurait pu être observée avec une période de suivi plus longue. Les niveaux de hs-CRP étaient faibles en début de thérapie (1.836 mg/L dans le groupe placebo; 2.152 mg/L dans le groupe colchicine) chez ces patients souffrant de MCAS stable traitée, ce qui aurait pu diminuer la sensibilité des biomarqueurs à détecter l'impact anti-inflammatoire systémique de la colchicine. À notre connaissance, il s'agit de la première étude randomisée démontrant cet effet de la colchicine chez des patients souffrant de MCAS stable. Dans une étude antérieure non randomisée, sans insu, de patients souffrant de MCAS, des réductions de hs-CRP ont été observées avec des doses plus élevées de colchicine (0.5 mg deux fois par jour). [100] D'autres études qui avaient noté une réduction de hs-CRP avec la colchicine incluaient des patients qui avaient subi une intervention d'ablation par cathéter pour le traitement de la fibrillation auriculaire [94], souffraient d'insuffisance cardiaque stable [95] ou étaient traités pour un infarctus du myocarde aigu [102].

Dans l'étude COLPET, tout comme dans certaines études antérieures de TEP/TDM, il n'y avait pas de corrélation observée entre la hs-CRP et la captation artérielle de ^{18}F -FDG [151, 166, 168], suggérant que les mécanismes anti-inflammatoires locaux et systémiques de la colchicine pourraient être différents.

Lymphocytes

Le traitement à la colchicine était associé à une augmentation légère, mais significative, des niveaux absolus de lymphocytes après 24 semaines de thérapie, sans augmentation concomitante des décomptes totaux de leucocytes. Ces résultats sont surprenants, puisque la lymphocytose ne figure pas parmi les effets secondaires reconnus de la colchicine. [104] Une

étude effectuée avec des patients souffrant de fièvre méditerranéenne familiale n'a trouvé aucun impact de la colchicine sur les décomptes totaux de lymphocytes, ainsi que sur les niveaux absolus et relatifs de lymphocytes B et T circulants. [196] La lymphocytose associée à la colchicine dans l'étude COLPET ne s'explique pas par une incidence plus élevée d'infections, car 39.3 % des patients du groupe placebo avaient développé une infection pendant l'essai clinique, comparativement à 27.3 % dans le groupe colchicine. Bien que des réactions d'hypersensibilité aux médicaments pourraient augmenter les niveaux de lymphocytes, il s'agit d'une explication peu probable pour les résultats de l'étude COLPET, puisque seulement 1 patient dans le groupe colchicine a développé une telle réaction au médicament d'étude. Une autre explication possible serait la démarginalisation des lymphocytes secondaire à l'effet de la colchicine sur la diminution de l'expression de molécules d'adhésion cellulaire à la surface des lymphocytes et cellules endothéliales. [84] L'étude de phase III COLCOT permettra d'évaluer si une lymphocytose similaire associée à la colchicine pourrait être reproduite. Si tel est le cas, des études sériques de cytométrie de flux pourraient être indiquées pour mieux cibler les lymphocytes réagissant à la colchicine.

Tension artérielle

Les patients traités à la colchicine ont bénéficié d'une diminution relative significative de leurs tensions artérielles systolique et diastolique après 24 semaines de thérapie, comparativement au placebo. Si on évalue chaque groupe de traitement individuellement, on observait une augmentation significative des tensions artérielles dans le groupe placebo après 24 semaines, alors que l'augmentation dans le groupe colchicine était plus faible et non significative (**Figure 6**, page 50 et **Figure 9**, page 51). Il n'y a pas d'explication évidente pour justifier ces résultats. Des études antérieures avec des modèles animaux et humains n'ont montré aucun effet hypotenseur associé à la colchicine. [197-199] Cependant, plusieurs données suggèrent qu'il y aurait une interaction bidirectionnelle entre l'inflammation et l'hypertension artérielle. Les cytokines inflammatoires stimuleraient la production de radicaux libres par les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses vasculaires et les cellules tubulaires rénales. [200,

201] Au niveau vasculaire, ce stress oxydatif induirait une dysfonction endothéliale, avec diminution de la production et désactivation d'agents vasodilatateurs, tels que l'oxyde d'azote, et inhibition de la dégradation d'agents vasoconstricteurs. Ces cytokines stimuleraient également la production d'agents vasoconstricteurs par les cyclo-oxygénases. Le déséquilibre entre les agents vasodilatateurs et vasoconstricteurs endothéliaux mènerait à une augmentation chronique de la résistance vasculaire, avec développement subséquent d'hypertension artérielle. La CRP pourrait contribuer directement à la dysfonction endothéliale, en diminuant la disponibilité d'oxyde d'azote, en augmentant la production de radicaux libres et en inhibant la réponse vasodilatatrice médiée par l'endothélium. [202] L'inflammation et le stress oxydatif vasculaires stimuleraient la prolifération des cellules musculaires lisses avec augmentation du tonus vasculaire. [203] Au niveau rénal, le stress oxydatif contribuerait à l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone, menant à une augmentation de la rétention hydrosodée, de la résistance vasculaire et, conséquemment, de la tension artérielle. [201] Plusieurs cellules immunitaires seraient impliquées dans la pathophysiologie de l'hypertension artérielle, telles que les neutrophiles, les macrophages et les lymphocytes T, notamment par la production de radicaux libres dans les tissus rénaux et vasculaires. [201, 203, 204] Ces nombreuses données expérimentales sont appuyées par des études transversales qui ont trouvé des associations entre l'hypertension artérielle et les niveaux sériques de biomarqueurs inflammatoires, tels que la CRP, l'IL-6 et le TNF- α . [200] Les niveaux sériques de CRP, de sICAM-1 et d'IL-6 seraient corrélés avec une augmentation de la rigidité artérielle, de la tension artérielle systolique, et de l'écart entre les tensions artérielles systolique et diastolique. [202, 205] Selon les résultats d'une étude de cohorte prospective, la CRP pourrait également représenter un facteur de risque indépendant pour l'incidence d'hypertension artérielle chez des sujets normotendus. [206] Certains agents utilisés couramment pour le traitement de l'hypertension artérielle possèderaient des propriétés anti-inflammatoires pléiotropes qui contribueraient à leur effet hypotenseur, notamment en inhibant la production de radicaux libres et en améliorant la vasodilatation médiée par l'endothélium. [207] De manière similaire, certains agents anti-inflammatoires, antioxydants et immunosuppresseurs entraîneraient une diminution de la tension artérielle. [201, 203] Il est donc possible que la diminution relative de la tension artérielle observée chez les patients traités à la colchicine soit expliquée par son effet anti-inflammatoire systémique, comme le

témoigne la diminution de la hs-CRP dans ce groupe. Il sera intéressant de voir si un tel effet hypotenseur sera reproductible chez les participants de l'étude COLCOT. En effet, l'inflammation vasculaire active chez ces patients nouvellement diagnostiqués avec des infarctus du myocarde représentera une cible intéressante pour la colchicine.

Forces de l'étude

Le format de l'étude COLPET lui confère plusieurs avantages. Tout d'abord, les critères d'inclusion permettaient de bien échantillonner la population à l'étude, soit des patients souffrant de MCAS stable. Cette population a été spécifiquement ciblée, car le but de l'étude était d'évaluer l'impact de la colchicine dans un contexte de prévention secondaire de MCAS. Les critères d'exclusion permettaient de limiter la prévalence de maladies concomitantes instables ou à caractère inflammatoire qui auraient pu confondre les résultats de l'étude.

L'attribution des patients aux groupes de traitement était aléatoire, assurant une distribution uniforme des caractéristiques démographiques. Le traitement à la colchicine était contrôlé par placebo, contrairement à des études antérieures de prévention secondaire de MCAS. [114] La compliance au traitement était bonne dans les deux groupes.

Les patients et les investigateurs de l'étude étaient à l'insu de l'attribution aux groupes de traitement, ce qui a minimisé les biais d'observation potentiels. L'acquisition des images par TEP/TDM était effectuée selon un protocole prédéterminé et validé, à un intervalle fixé à 24 semaines de thérapie pour tous les patients. Tous les participants présentaient un niveau d'inflammation vasculaire initial significatif à la TEP/TDM, défini par un TBR d'au moins 1.6 dans les carotides ou l'aorte ascendante, afin d'augmenter la sensibilité à détecter l'impact de la colchicine sur la captation de ¹⁸F-FDG. Plusieurs paramètres de TEP/TDM ont été évalués dans l'aorte ascendante et les carotides. Des analyses de sous-groupes, répartis selon les valeurs initiales de hs-CRP et de l'issue d'intérêt primaire, ont également été effectuées dans le but d'évaluer l'efficacité de la colchicine chez les patients qui présentaient un état

inflammatoire initial plus important. Les pertes au suivi étaient minimales, avec seulement 1 patient dans le groupe placebo.

Les résultats de l'étude COLPET pourraient être superposables à d'autres populations de prévention secondaire de MCAS, puisque l'échantillon possédait une forte prévalence d'hommes avec des antécédents d'infarctus du myocarde et d'intervention coronarienne percutanée, traités chroniquement avec des statines et de l'aspirine. [114]

Limites de l'étude

L'absence de résultats positifs pour les issues d'intérêts de TEP/TDM pourrait être expliquée par quelques éléments principaux de l'étude. Les participants étaient recrutés d'une population de MCAS stable, sans événement cardiovasculaire récent, avec des facteurs de risque cardiovasculaire bien contrôlés. Ils présentaient donc initialement un état inflammatoire chronique de faible intensité, tel que démontré par les faibles niveaux de hs-CRP dans les deux groupes de traitement. Il est facile de concevoir que chez de tels patients, l'effet anti-inflammatoire potentiel espéré, en rajoutant la colchicine à leurs traitements, serait diminué. L'étude de la colchicine dans le contexte de patients présentant une inflammation vasculaire plus active, avec des événements cardiovasculaires récents, serait plus sensible pour évaluer les bénéfices cliniques de cette thérapie anti-inflammatoire. La prise chronique de statines, qui agiraient directement sur la captation de ^{18}F -FDG par les macrophages [126], a pu contribuer également à diminuer la sensibilité de la TEP/TDM pour évaluer l'impact anti-inflammatoire vasculaire de la colchicine. Bien que plusieurs données suggèrent que la TEP/TDM permettrait d'évaluer *in vivo* l'inflammation vasculaire associée à l'athérosclérose, la captation de ^{18}F -FDG représenterait la somme de plusieurs mécanismes impliquant différentes classes de cellules. [126-128, 178] Ainsi, les résultats de TEP/TDM ne seraient probablement pas spécifiques à l'inflammation vasculaire. De plus, la colchicine possède plusieurs mécanismes d'action pouvant interférer avec l'athérogenèse, lesquels pourraient ne pas entraîner d'impact sur la captation de ^{18}F -FDG par les macrophages de la paroi vasculaire.

Ainsi, une absence de résultats positifs à la TEP/TDM ne signifierait pas nécessairement une absence d'impact de la colchicine sur l'inflammation vasculaire. De plus, la colchicine pourrait posséder des effets anti-inflammatoires systémiques bénéfiques, indépendants de ses effets sur la paroi vasculaire, comme le témoigne l'absence de corrélation entre les valeurs de captation de ^{18}F -FDG et les niveaux de hs-CRP chez les participants de COLPET. Ces limites empêchent de stipuler sur les bénéfices potentiels de la colchicine sur la diminution du risque cardiovasculaire chez les patients souffrant de MCAS stable, ce qui représente la question d'intérêt ultime dans le contexte de cette recherche. Il s'agit là d'une limite inhérente à toute étude avec des issues d'intérêts substitués, telles que l'imagerie ou les biomarqueurs. Bien que certaines études observationnelles aient démontré une association entre la captation de ^{18}F -FDG par les grosses artères et l'incidence d'événements cardiovasculaires [142, 143, 146, 147], aucune étude actuellement n'a montré de corrélation entre la diminution de captation de ^{18}F -FDG en réponse à des thérapies anti-inflammatoires et la diminution concomitante du risque cardiovasculaire. L'étude COLPET ne permet donc pas d'infirmer que la colchicine permettrait de diminuer le risque d'événements cardiovasculaires en prévention secondaire. Ainsi, ses résultats n'auraient aucun impact clinique actuellement. Les études de TEP/TDM sont plutôt exploratrices et cherchent à montrer les bénéfices potentiels de nouvelles thérapies pour l'athérosclérose, qui seraient candidates pour des études subséquentes de phase III. Dans ce contexte, il serait toujours intéressant, malgré les résultats de COLPET, d'évaluer les bénéfices de la colchicine dans le cadre d'une étude de phase III avec des issues d'intérêts cliniques, telles que l'incidence d'événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires. Il s'agit d'un médicament facilement accessible, peu coûteux, sécuritaire et qui présente un grand potentiel pour la prévention secondaire de la MCAS. [114] La morbidité et la mortalité élevées associées aux maladies cardiaques ischémiques justifient l'importance d'explorer de nouvelles thérapies accessibles comme la colchicine. [1]

Bien que cette étude visait à évaluer l'impact anti-inflammatoire de la colchicine dans un contexte de prévention secondaire de maladie athérosclérotique coronarienne, c'est au niveau des carotides et de l'aorte ascendante que la captation de ^{18}F -FDG a été mesurée. Malheureusement, la mesure de captation de ^{18}F -FDG au niveau des coronaires demeure difficile avec la TEP/TDM. [120] Bien que le progrès dans les techniques d'acquisition et des

traceurs de TEP permettrait éventuellement d'évaluer directement les coronaires, plusieurs données suggèrent une certaine uniformité entre la sévérité de l'athérosclérose des coronaires et des autres territoires vasculaires. [148, 190-192] Ainsi, il est peu probable que l'évaluation directe des coronaires aurait rapporté des résultats différents de ceux obtenus dans COLPET, laissant supposer que leur évaluation indirecte par l'aorte et les carotides ne constituerait pas une véritable limite dans cette étude.

Perspectives d'avenir

L'accessibilité, le profil sécuritaire et les bénéfices cardiovasculaires potentiels de la colchicine en font un candidat très intéressant pour la prévention secondaire de la MCAS. Bien que l'étude COLPET s'intéressait au traitement de patients souffrant de MCAS stable, les mécanismes anti-inflammatoires de la colchicine pourraient être particulièrement bénéfiques pour le traitement d'événements cardiovasculaires récents, qui représentent une variante plus active de MCAS et de l'inflammation vasculaire associée. [102, 208] L'étude *Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial* (COLCOT) évaluera l'impact de la colchicine à long terme sur l'incidence d'événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires, lorsque débutée dans les 30 jours suivant un infarctus du myocarde. Il s'agira d'une étude randomisée, contrôlée par placebo, à double insu et multicentrique, qui comportera environ 4500 patients, suivis pendant minimum 2 ans. Ceux-ci recevront tous les traitements conventionnels pour la prévention secondaire de MCAS, tels que des agents antiplaquettaires, des statines, des inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone et des bêta-bloqueurs, en plus d'un comprimé par jour de colchicine 0.5 mg ou de placebo. L'issue d'intérêt primaire inclura l'incidence d'infarctus du myocarde, d'AVC, d'arrêt cardiaque réanimé, de revascularisation urgente ou de mort cardiovasculaire. L'étude évaluera également le profil de sécurité de la colchicine chez cette population, ainsi que son impact sur des marqueurs sériques et génétiques. Il s'agira de la première étude randomisée de cette envergure qui établira les bénéfices cardiovasculaires à long terme de la colchicine chez les patients ayant souffert d'un infarctus du myocarde récent. L'étude COLCOT permettra d'explorer, au même

titre que d'autres études actuelles [79, 209], l'intérêt des thérapies anti-inflammatoires dans le traitement de la MCAS, et possèdera le potentiel d'influencer les pratiques courantes en matière de prévention secondaire.

Bien que plusieurs données appuient l'utilité de la TEP/TDM dans l'évaluation non invasive de l'athérosclérose, cette modalité d'imagerie est actuellement limitée par l'absence d'études montrant une association entre la diminution thérapeutique de la captation vasculaire de ^{18}F -FDG et la réduction de l'incidence d'événements cardiovasculaires. Ainsi, bien que les études de TEP/TDM puissent renseigner sur l'impact physiologique des thérapies anti-athérosclérotiques, il demeure difficile de prévoir leurs bénéfices cardiovasculaires potentiels. L'avenir de la TEP/TDM dans les études d'athérosclérose nécessitera la réalisation d'études cliniques randomisées prospectives, dans lesquelles des examens sériés de TEP/TDM permettront d'analyser la corrélation entre les variations de valeurs de captation de ^{18}F -FDG et la diminution de l'incidence d'événements cardiovasculaires, indépendamment de la thérapie administrée. Si de telles études rapportaient une relation indépendante entre la captation de ^{18}F -FDG et le risque cardiovasculaire, il pourrait même être concevable que la TEP/TDM soit éventuellement utilisée comme outil clinique, alors qu'actuellement son utilisation est limitée à la recherche. La TEP/TDM pourrait servir, dans ce contexte, d'outil pronostique du risque cardiovasculaire, ou bien de marqueur d'efficacité à la suite de l'initiation de thérapies anti-athérosclérotiques. Une autre avancée intéressante dans le domaine de la TEP serait la réalisation d'études cliniques avec des nouveaux traceurs, qui présentent le potentiel d'être plus spécifiques que le ^{18}F -FDG à l'activité inflammatoire vasculaire, et pourraient donc être des marqueurs plus fiables du risque cardiovasculaire. [179]

Conclusion

Dans cette étude de phase II de prévention secondaire de MCAS, la thérapie à la colchicine pendant 24 semaines n'a eu aucun impact sur la captation de ^{18}F -FDG par l'aorte ascendante et les carotides. Cependant, les patients traités à la colchicine ont bénéficié d'une réduction de plus de 20 % de leurs niveaux de hs-CRP après 24 semaines de thérapie, bien que les résultats étaient à la limite d'être significatifs lorsque comparés aux résultats du groupe placebo. L'absence de résultats positifs à la TEP/TDM pourrait s'expliquer par l'inflammation vasculaire de faible intensité associée à la condition médicale stable des participants, ainsi que par le traitement concomitant avec des statines chez presque tous les participants de l'étude. De plus, l'impact de la colchicine sur l'inflammation vasculaire pourrait ne pas être reflété par des variations concomitantes de la captation vasculaire de ^{18}F -FDG. La colchicine pourrait également posséder des effets anti-inflammatoires systémiques bénéfiques indépendants de l'inflammation vasculaire. Ainsi, les résultats de COLPET ne permettent pas d'établir l'impact de la colchicine sur la diminution du risque cardiovasculaire. Une étude randomisée subséquente de phase III, COLCOT, évaluera les bénéfices à long terme de la colchicine sur l'incidence d'événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires chez des patients ayant souffert d'un infarctus du myocarde au cours des 30 jours précédents.

Bibliographie

1. World Health Organization. *Cardiovascular diseases (CVDs)*. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>.
2. World Health Organization. *The top 10 causes of death*. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>.
3. World Health Organization, *Global status report on noncommunicable diseases: 2014*. 2014: Geneva.
4. World Health Organization, *Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control*, S. Mendis, P. Puska, and B. Norrving, Editors. 2011: Geneva.
5. Statistics Canada. *Age-standardized mortality rates for the 10 leading causes of death, Canada, 2000, 2010 and 2011*. Available from: <http://www.statcan.gc.ca/daily-quotidien/140128/t140128b002-eng.htm>.
6. Statistics Canada, *Leading causes of death, total population, by age group and sex, Canada, annual*, Table 102-0561, Editor., CANSIM (database).
7. Statistics Canada, *Deaths, by cause, Chapter IX: Diseases of the circulatory system (I00 to I99), age group and sex, Canada, annual (number)*, Table 102-0529, Editor., CANSIM (database).
8. Murray, C.J. and A.D. Lopez, *Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study*. Lancet, 1997. **349**(9063): p. 1436-42.
9. World Health Organization, *The Global Burden of Disease: 2004 update*. 2008: Geneva.
10. Hansson, G.K., *Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease*. N Engl J Med, 2005. **352**(16): p. 1685-95.

11. Lilly, L.S., *Pathophysiology of Heart Disease: A Collaborative Project of Medical Students and Faculty*. 2012: Wolters Kluwer Health.
12. Libby, P. and P. Theroux, *Pathophysiology of coronary artery disease*. *Circulation*, 2005. **111**(25): p. 3481-8.
13. Libby, P., P.M. Ridker, and G.K. Hansson, *Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice*. *J Am Coll Cardiol*, 2009. **54**(23): p. 2129-38.
14. Ross, R., *Atherosclerosis is an inflammatory disease*. *Am Heart J*, 1999. **138**(5 Pt 2): p. S419-20.
15. Shah, P.K., *Inflammation and plaque vulnerability*. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2009. **23**(1): p. 31-40.
16. Wolf, D., et al., *Inflammatory mechanisms in atherosclerosis*. *Hamostaseologie*, 2014. **34**(1): p. 63-71.
17. Moreira, D.M., et al., *Role of Vascular Inflammation in Coronary Artery Disease: Potential of Anti-inflammatory Drugs in the Prevention of Atherothrombosis : Inflammation and Anti-Inflammatory Drugs in Coronary Artery Disease*. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2014.
18. Butcher, M.J. and E.V. Galkina, *Phenotypic and functional heterogeneity of macrophages and dendritic cell subsets in the healthy and atherosclerosis-prone aorta*. *Front Physiol*, 2012. **3**: p. 44.
19. Pello, O.M., et al., *A glimpse on the phenomenon of macrophage polarization during atherosclerosis*. *Immunobiology*, 2011. **216**(11): p. 1172-6.
20. Soehnlein, O., *Multiple roles for neutrophils in atherosclerosis*. *Circ Res*, 2012. **110**(6): p. 875-88.
21. Murray, P.J. and T.A. Wynn, *Protective and pathogenic functions of macrophage subsets*. *Nat Rev Immunol*, 2011. **11**(11): p. 723-37.

22. van der Wal, A.C., et al., *Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology*. *Circulation*, 1994. **89**(1): p. 36-44.
23. Boyle, J.J., *Association of coronary plaque rupture and atherosclerotic inflammation*. *J Pathol*, 1997. **181**(1): p. 93-9.
24. Grebe, A. and E. Latz, *Cholesterol crystals and inflammation*. *Curr Rheumatol Rep*, 2013. **15**(3): p. 313.
25. Richardson, P.D., M.J. Davies, and G.V. Born, *Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques*. *Lancet*, 1989. **2**(8669): p. 941-4.
26. Fishbein, M.C., *The vulnerable and unstable atherosclerotic plaque*. *Cardiovascular Pathology*, 2010. **19**(1): p. 6-11.
27. Calvert, P.A., et al., *Association between IVUS findings and adverse outcomes in patients with coronary artery disease: the VIVA (VH-IVUS in Vulnerable Atherosclerosis) Study*. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2011. **4**(8): p. 894-901.
28. Varnava, A.M., P.G. Mills, and M.J. Davies, *Relationship between coronary artery remodeling and plaque vulnerability*. *Circulation*, 2002. **105**(8): p. 939-43.
29. Schonbeck, U. and P. Libby, *The CD40/CD154 receptor/ligand dyad*. *Cellular & Molecular Life Sciences*, 2001. **58**(1): p. 4-43.
30. Duewell, P., et al., *NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals*. *Nature*, 2010. **464**(7293): p. 1357-61.
31. Rajamaki, K., et al., *Cholesterol crystals activate the NLRP3 inflammasome in human macrophages: a novel link between cholesterol metabolism and inflammation*. *PLoS One*, 2010. **5**(7): p. e11765.

32. Martinon, F., A. Mayor, and J. Tschopp, *The inflammasomes: guardians of the body*. *Annu Rev Immunol*, 2009. **27**: p. 229-65.
33. Dinarello, C.A., *Biologic basis for interleukin-1 in disease*. *Blood*, 1996. **87**(6): p. 2095-147.
34. Kirii, H., et al., *Lack of interleukin-1beta decreases the severity of atherosclerosis in ApoE-deficient mice*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003. **23**(4): p. 656-60.
35. Devlin, C.M., et al., *Genetic alterations of IL-1 receptor antagonist in mice affect plasma cholesterol level and foam cell lesion size*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002. **99**(9): p. 6280-5.
36. Elhage, R., et al., *Differential effects of interleukin-1 receptor antagonist and tumor necrosis factor binding protein on fatty-streak formation in apolipoprotein E-deficient mice*. *Circulation*, 1998. **97**(3): p. 242-4.
37. Isoda, K., et al., *Lack of interleukin-1 receptor antagonist modulates plaque composition in apolipoprotein E-deficient mice*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004. **24**(6): p. 1068-73.
38. Galea, J., et al., *Interleukin-1 beta in coronary arteries of patients with ischemic heart disease*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1996. **16**(8): p. 1000-6.
39. Stoner, L., et al., *Inflammatory biomarkers for predicting cardiovascular disease*. *Clinical Biochemistry*, 2013. **46**(15): p. 1353-71.
40. Boekholdt, S.M., et al., *Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis.[Erratum appears in JAMA. 2012 May 9;307(18):1915], [Erratum appears in JAMA. 2012 Apr 25;307(16):1694]*. *JAMA*, 2012. **307**(12): p. 1302-9.

41. Cacciapuoti, F., *Hyper-homocysteinemia: a novel risk factor or a powerful marker for cardiovascular diseases? Pathogenetic and therapeutical uncertainties*. Journal of Thrombosis & Thrombolysis, 2011. **32**(1): p. 82-8.
42. Gabay, C. and I. Kushner, *Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation*. New England Journal of Medicine, 1999. **340**(6): p. 448-54.
43. Abd, T.T., et al., *The role of C-reactive protein as a risk predictor of coronary atherosclerosis: implications from the JUPITER trial*. Curr Atheroscler Rep, 2011. **13**(2): p. 154-61.
44. de Maat, M.P. and A. Trion, *C-reactive protein as a risk factor versus risk marker*. Current Opinion in Lipidology, 2004. **15**(6): p. 651-7.
45. Grad, E., R.M. Pachino, and H.D. Danenberg, *Endothelial C-reactive protein increases platelet adhesion under flow conditions*. American Journal of Physiology - Heart & Circulatory Physiology, 2011. **301**(3): p. H730-6.
46. Pasceri, V., J.T. Willerson, and E.T. Yeh, *Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells*. Circulation, 2000. **102**(18): p. 2165-8.
47. Danesh, J., et al., *C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease*. N Engl J Med, 2004. **350**(14): p. 1387-97.
48. Glynn, R.J., J.G. MacFadyen, and P.M. Ridker, *Tracking of high-sensitivity C-reactive protein after an initially elevated concentration: the JUPITER Study*. Clin Chem, 2009. **55**(2): p. 305-12.
49. Buckley, D.I., et al., *C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force*. Ann Intern Med, 2009. **151**(7): p. 483-95.

50. Kaptoge, S., et al., *C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis*. Lancet, 2010. **375**(9709): p. 132-40.
51. Danesh, J., et al., *Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses*. Bmj, 2000. **321**(7255): p. 199-204.
52. Kuller, L.H., et al., *Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial*. Am J Epidemiol, 1996. **144**(6): p. 537-47.
53. Mendall, M.A., et al., *C-reactive protein: relation to total mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular risk factors in men*. Eur Heart J, 2000. **21**(19): p. 1584-90.
54. Ridker, P.M., et al., *C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women*. N Engl J Med, 2000. **342**(12): p. 836-43.
55. Albert, C.M., et al., *Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death*. Circulation, 2002. **105**(22): p. 2595-9.
56. Koenig, W., et al., *C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992*. Circulation, 1999. **99**(2): p. 237-42.
57. Ridker, P.M., M.J. Stampfer, and N. Rifai, *Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease*. Jama, 2001. **285**(19): p. 2481-5.

58. Rost, N.S., et al., *Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham study*. Stroke, 2001. **32**(11): p. 2575-9.
59. Tracy, R.P., et al., *Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly. Results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1997. **17**(6): p. 1121-7.
60. Ridker, P.M., et al., *Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events*. N Engl J Med, 2002. **347**(20): p. 1557-65.
61. Ridker, P.M., R.J. Glynn, and C.H. Hennekens, *C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction*. Circulation, 1998. **97**(20): p. 2007-11.
62. Cook, N.R., J.E. Buring, and P.M. Ridker, *The effect of including C-reactive protein in cardiovascular risk prediction models for women*. Ann Intern Med, 2006. **145**(1): p. 21-9.
63. Ridker, P.M., et al., *Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score*. Jama, 2007. **297**(6): p. 611-9.
64. Ridker, P.M., et al., *Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein*. N Engl J Med, 2008. **359**(21): p. 2195-207.
65. Ridker, P.M., et al., *Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events*. N Engl J Med, 2001. **344**(26): p. 1959-65.
66. McMurray, J.J., et al., *Effects of statin therapy according to plasma high-sensitivity C-reactive protein concentration in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in*

- Heart Failure (CORONA): a retrospective analysis.* Circulation, 2009. **120**(22): p. 2188-96.
67. Ridker, P.M., et al., *Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators.* Circulation, 1998. **98**(9): p. 839-44.
 68. Ridker, P.M., et al., *Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men.* N Engl J Med, 1997. **336**(14): p. 973-9.
 69. Nissen, S.E., et al., *Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease.* N Engl J Med, 2005. **352**(1): p. 29-38.
 70. Ridker, P.M., et al., *C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy (PROVE IT-TIMI 22).* N Engl J Med, 2005. **352**(1): p. 20-8.
 71. Morrow, D.A., et al., *Clinical relevance of C-reactive protein during follow-up of patients with acute coronary syndromes in the Aggrastat-to-Zocor Trial.* Circulation, 2006. **114**(4): p. 281-8.
 72. Ridker, P.M., *Moving beyond JUPITER: will inhibiting inflammation reduce vascular event rates?* Curr Atheroscler Rep, 2013. **15**(1): p. 295.
 73. Ridker, P.M., *Closing the loop on inflammation and atherothrombosis: why perform the CIRT and CANTOS trials?* Trans Am Clin Climatol Assoc, 2013. **124**: p. 174-90.
 74. Bolten, W.W., *Problem of the atherothrombotic potential of non-steroidal anti-inflammatory drugs.* Ann Rheum Dis, 2006. **65**(1): p. 7-13.
 75. Olsen, A.M., et al., *Long-term cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drug use according to time passed after first-time myocardial infarction: a nationwide cohort study.* Circulation, 2012. **126**(16): p. 1955-63.
 76. Chan, A.T., et al., *Nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen, and the risk of cardiovascular events.* Circulation, 2006. **113**(12): p. 1578-87.

77. Varas-Lorenzo, C., et al., *Use of oral corticosteroids and the risk of acute myocardial infarction*. *Atherosclerosis*, 2007. **192**(2): p. 376-83.
78. Ridker, P.M. and T.F. Luscher, *Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease*. *Eur Heart J*, 2014. **35**(27): p. 1782-91.
79. Ridker, P.M., et al., *Interleukin-1beta inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS)*. *Am Heart J*, 2011. **162**(4): p. 597-605.
80. Roubille, F., et al., *Colchicine: an old wine in a new bottle?* *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*, 2013. **12**(1): p. 14-23.
81. Bhattacharyya, B., et al., *Anti-mitotic activity of colchicine and the structural basis for its interaction with tubulin*. *Med Res Rev*, 2008. **28**(1): p. 155-83.
82. Chappey, O.N., et al., *Colchicine disposition in human leukocytes after single and multiple oral administration*. *Clin Pharmacol Ther*, 1993. **54**(4): p. 360-7.
83. Cronstein, B.N., et al., *Colchicine alters the quantitative and qualitative display of selectins on endothelial cells and neutrophils*. *J Clin Invest*, 1995. **96**(2): p. 994-1002.
84. Perico, N., et al., *Colchicine interferes with L-selectin and leukocyte function-associated antigen-1 expression on human T lymphocytes and inhibits T cell activation*. *J Am Soc Nephrol*, 1996. **7**(4): p. 594-601.
85. Martinon, F., et al., *Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome*. *Nature*, 2006. **440**(7081): p. 237-41.
86. Denko, C.W. and M. Petricevic, *Modification of cholesterol crystal-induced inflammation*. *Agents Actions*, 1980. **10**(4): p. 353-7.
87. Martinez, G.J., et al., *Colchicine Acutely Suppresses Local Cardiac Production of Inflammatory Cytokines in Patients With an Acute Coronary Syndrome*. *J Am Heart Assoc*, 2015. **4**(8): p. e002128.

88. Lagunoff, D. and E.Y. Chi, *Effect of colchicine on rat mast cells*. J Cell Biol, 1976. **71**(1): p. 182-95.
89. Ercolani, L. and W.E. Schulte, *Metabolic and morphologic effects of colchicine on human T-lymphocyte expression of Fc mu and Fc gamma receptors*. Cell Immunol, 1983. **77**(2): p. 222-32.
90. Bauriedel, G., et al., *Colchicine antagonizes the activity of human smooth muscle cells cultivated from arteriosclerotic lesions after atherectomy*. Coron Artery Dis, 1994. **5**(6): p. 531-9.
91. Ionita, M.G., et al., *High neutrophil numbers in human carotid atherosclerotic plaques are associated with characteristics of rupture-prone lesions*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010. **30**(9): p. 1842-8.
92. Naruko, T., et al., *Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes*. Circulation, 2002. **106**(23): p. 2894-900.
93. Chaldakov, G.N., *Anti-inflammatory drugs and ischemic heart disease: new considerations (a cell biologist's proposal to cardiologists)*. Journal of the American College of Cardiology, 1991. **17**(6): p. 1445-6.
94. Deftereos, S., et al., *Colchicine for prevention of early atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation: a randomized controlled study*. J Am Coll Cardiol, 2012. **60**(18): p. 1790-6.
95. Deftereos, S., et al., *Anti-inflammatory treatment with colchicine in stable chronic heart failure: a prospective, randomized study*. JACC Heart Failure, 2014. **2**(2): p. 131-7.
96. Duzova, A., et al., *Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever*. Clinical & Experimental Rheumatology, 2003. **21**(4): p. 509-14.

97. Huang, C., et al., *Synergistic effects of colchicine combined with atorvastatin in rats with hyperlipidemia*. *Lipids Health Dis*, 2014. **13**: p. 67.
98. Kallinich, T., et al., *Neutrophil-derived S100A12 as novel biomarker of inflammation in familial Mediterranean fever*. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2010. **69**(4): p. 677-82.
99. Kiraz, S., et al., *Effects of colchicine on inflammatory cytokines and selectins in familial Mediterranean fever*. *Clinical & Experimental Rheumatology*, 1998. **16**(6): p. 721-4.
100. Nidorf, M. and P.L. Thompson, *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*. *American Journal of Cardiology*, 2007. **99**(6): p. 805-7.
101. Sari, I., et al., *The effect of regular colchicine treatment on biomarkers related with vascular injury in newly diagnosed patients with familial Mediterranean fever*. *Inflammation*, 2012. **35**(3): p. 1191-7.
102. Deftereos, S., et al., *Anti-Inflammatory Treatment With Colchicine in Acute Myocardial Infarction: A Pilot Study*. *Circulation*, 2015. **132**(15): p. 1395-403.
103. Deftereos, S., et al., *Colchicine and the heart: pushing the envelope*. *J Am Coll Cardiol*, 2013. **62**(20): p. 1817-25.
104. *Colchicine: Drug information*. April 2, 2015]; Available from: http://www.uptodate.com.proxy3.library.mcgill.ca/contents/colchicine-drug-information?source=search_result&search=colchicine&selectedTitle=1%7E150-F154336.
105. Nidorf, S.M., J.W. Eikelboom, and P.L. Thompson, *Colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease*. *Current Atherosclerosis Reports*, 2014. **16**(3).

106. Verma, S., et al., *Colchicine in cardiac disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. BMC Cardiovasc Disord, 2015. **15**: p. 96.
107. Alabed, S., et al., *Colchicine for pericarditis*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2014. **8**: p. CD010652.
108. Imazio, M., et al., *COLchicine for the Prevention of the Post-pericardiotomy Syndrome (COPPS): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Eur Heart J, 2010. **31**(22): p. 2749-54.
109. Imazio, M., et al., *Colchicine reduces postoperative atrial fibrillation: results of the Colchicine for the Prevention of the Postpericardiotomy Syndrome (COPPS) atrial fibrillation substudy*. Circulation, 2011. **124**(21): p. 2290-5.
110. Deftereos, S., et al., *Colchicine treatment for the prevention of bare-metal stent restenosis in diabetic patients*. J Am Coll Cardiol, 2013. **61**(16): p. 1679-85.
111. Crittenden, D.B., et al., *Colchicine use is associated with decreased prevalence of myocardial infarction in patients with gout*. J Rheumatol, 2012. **39**(7): p. 1458-64.
112. Dubreuil, M., et al., *Colchicine use and risk of myocardial infarction among gout patients-a general population study*. Annals of the Rheumatic Diseases, 2014. **73**.
113. Nochaiwong, S., et al., *Association of colchicine with primary and secondary cardiovascular events in peritoneal dialysis patients: A propensity score analysis*. Value in Health, 2014. **17** (7): p. A757.
114. Nidorf, S.M., et al., *Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease*. J Am Coll Cardiol, 2013. **61**(4): p. 404-10.
115. Davies, J.R., et al., *Targeting the vulnerable plaque: the evolving role of nuclear imaging*. J Nucl Cardiol, 2005. **12**(2): p. 234-46.

116. Davies, J.R., et al., *Radionuclide imaging for the detection of inflammation in vulnerable plaques*. Journal of the American College of Cardiology, 2006. **47**(8 Suppl): p. C57-68.
117. Dobrucki, L.W. and A.J. Sinusas, *PET and SPECT in cardiovascular molecular imaging*. Nature Reviews Cardiology, 2010. **7**(1): p. 38-47.
118. Phinikaridou, A., et al., *Advances in molecular imaging of atherosclerosis and myocardial infarction: shedding new light on in vivo cardiovascular biology*. American Journal of Physiology - Heart & Circulatory Physiology, 2012. **303**(12): p. H1397-410.
119. Hag, A.M., et al., *Small animal positron emission tomography imaging and in vivo studies of atherosclerosis*. Clinical Physiology & Functional Imaging, 2013. **33**(3): p. 173-85.
120. Tardif, J.C., et al., *Imaging biomarkers in atherosclerosis trials*. Circ Cardiovasc Imaging, 2011. **4**(3): p. 319-33.
121. Tarkin, J.M., F.R. Joshi, and J.H. Rudd, *PET imaging of inflammation in atherosclerosis*. Nat Rev Cardiol, 2014. **11**(8): p. 443-57.
122. Schillaci, O., et al., *Molecular imaging of atherosclerotic plaque with nuclear medicine techniques*. International Journal of Molecular Medicine, 2008. **22**(1): p. 3-7.
123. Deichen, J.T., et al., *Uptake of [18F]fluorodeoxyglucose in human monocyte-macrophages in vitro*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2003. **30**(2): p. 267-73.
124. Fukuzumi, M., et al., *Endotoxin-induced enhancement of glucose influx into murine peritoneal macrophages via GLUT1*. Infect Immun, 1996. **64**(1): p. 108-12.
125. Buettner, C., J.H. Rudd, and Z.A. Fayad, *Determinants of FDG uptake in atherosclerosis*. Jacc: Cardiovascular Imaging, 2011. **4**(12): p. 1302-4.

126. Folco, E.J., et al., *Hypoxia but not inflammation augments glucose uptake in human macrophages: Implications for imaging atherosclerosis with 18fluorine-labeled 2-deoxy-D-glucose positron emission tomography*. J Am Coll Cardiol, 2011. **58**(6): p. 603-14.
127. Menezes, L.J., et al., *Investigating vulnerable atheroma using combined (18)F-FDG PET/CT angiography of carotid plaque with immunohistochemical validation*. J Nucl Med, 2011. **52**(11): p. 1698-703.
128. Taqueti, V.R., et al., *Increased microvascularization and vessel permeability associate with active inflammation in human atheromata*. Circ Cardiovasc Imaging, 2014. **7**(6): p. 920-9.
129. Owen, D.R., et al., *Imaging of atherosclerosis*. Annual Review of Medicine, 2011. **62**: p. 25-40.
130. Ogawa, M., et al., *(18)F-FDG accumulation in atherosclerotic plaques: immunohistochemical and PET imaging study*. J Nucl Med, 2004. **45**(7): p. 1245-50.
131. Zhang, Z., et al., *Non-invasive imaging of atherosclerotic plaque macrophage in a rabbit model with F-18 FDG PET: a histopathological correlation*. BMC Nucl Med, 2006. **6**: p. 3.
132. Davies, J.R., et al., *FDG-PET can distinguish inflamed from non-inflamed plaque in an animal model of atherosclerosis*. The International Journal of Cardiovascular Imaging, 2010. **26**(1): p. 41-8.
133. Hyafil, F., et al., *Quantification of inflammation within rabbit atherosclerotic plaques using the macrophage-specific CT contrast agent N1177: a comparison with 18F-FDG PET/CT and histology*. J Nucl Med, 2009. **50**(6): p. 959-65.
134. Yamashita, A., et al., *Arterial (18)F-fluorodeoxyglucose uptake reflects balloon catheter-induced thrombus formation and tissue factor expression via nuclear factor-kappaB in rabbit atherosclerotic lesions*. Circ J, 2013. **77**(10): p. 2626-35.

135. Silvola, J.M., et al., *Effects of age, diet, and type 2 diabetes on the development and FDG uptake of atherosclerotic plaques*. Jacc: Cardiovascular Imaging, 2011. **4**(12): p. 1294-301.
136. Rudd, J.H., et al., *Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography*. Circulation, 2002. **105**(23): p. 2708-11.
137. Tawakol, A., et al., *In vivo 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging provides a noninvasive measure of carotid plaque inflammation in patients*. J Am Coll Cardiol, 2006. **48**(9): p. 1818-24.
138. Graebe, M., et al., *18FDG PET and ultrasound echolucency in carotid artery plaques*. JACC Cardiovasc Imaging, 2010. **3**(3): p. 289-95.
139. Pedersen, S.F., et al., *Gene expression and 18FDG uptake in atherosclerotic carotid plaques*. Nucl Med Commun, 2010. **31**(5): p. 423-9.
140. Figueroa, A.L., et al., *Distribution of inflammation within carotid atherosclerotic plaques with high-risk morphological features: a comparison between positron emission tomography activity, plaque morphology, and histopathology*. Circ Cardiovasc Imaging, 2012. **5**(1): p. 69-77.
141. Silvera, S.S., et al., *Multimodality imaging of atherosclerotic plaque activity and composition using FDG-PET/CT and MRI in carotid and femoral arteries*. Atherosclerosis, 2009. **207**(1): p. 139-43.
142. Rominger, A., et al., *18F-FDG PET/CT identifies patients at risk for future vascular events in an otherwise asymptomatic cohort with neoplastic disease*. J Nucl Med, 2009. **50**(10): p. 1611-20.
143. Paulmier, B., et al., *Arterial wall uptake of fluorodeoxyglucose on PET imaging in stable cancer disease patients indicates higher risk for cardiovascular events*. J Nucl Cardiol, 2008. **15**(2): p. 209-17.

144. Ben-Haim, S., et al., *Changing patterns of abnormal vascular wall F-18 fluorodeoxyglucose uptake on follow-up PET/CT studies*. J Nucl Cardiol, 2006. **13**(6): p. 791-800.
145. Dunphy, M.P., et al., *Association of vascular 18F-FDG uptake with vascular calcification*. J Nucl Med, 2005. **46**(8): p. 1278-84.
146. Figueroa, A.L., et al., *Measurement of arterial activity on routine FDG PET/CT images improves prediction of risk of future CV events*. JACC Cardiovasc Imaging, 2013. **6**(12): p. 1250-9.
147. Moon, S.H., et al., *Carotid FDG Uptake Improves Prediction of Future Cardiovascular Events in Asymptomatic Individuals*. JACC Cardiovasc Imaging, 2015. **8**(8): p. 949-56.
148. Rudd, J.H., et al., *Relationships among regional arterial inflammation, calcification, risk factors, and biomarkers: a prospective fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography imaging study*. Circ Cardiovasc Imaging, 2009. **2**(2): p. 107-15.
149. Yun, M., et al., *18F FDG uptake in the large arteries: a correlation study with the atherogenic risk factors*. Semin Nucl Med, 2002. **32**(1): p. 70-6.
150. Tahara, N., et al., *Vascular inflammation evaluated by [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography is associated with the metabolic syndrome*. J Am Coll Cardiol, 2007. **49**(14): p. 1533-9.
151. Wu, Y.W., et al., *The effects of 3-month atorvastatin therapy on arterial inflammation, calcification, abdominal adipose tissue and circulating biomarkers*. European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging, 2012. **39**(3): p. 399-407.
152. Pasha, A.K., et al., *Effects of age and cardiovascular risk factors on (18)F-FDG PET/CT quantification of atherosclerosis in the aorta and peripheral arteries*. Hellenic Journal of Nuclear Medicine, 2015. **18**(1): p. 5-10.

153. Rogers, I.S., et al., *Feasibility of FDG imaging of the coronary arteries: comparison between acute coronary syndrome and stable angina*. JACC Cardiovasc Imaging, 2010. **3**(4): p. 388-97.
154. Yoo, H.J., et al., *Vascular inflammation in metabolically abnormal but normal-weight and metabolically healthy obese individuals analyzed with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography*. American Journal of Cardiology, 2015. **115**(4): p. 523-8.
155. Rudd, J.H., et al., *Atherosclerosis inflammation imaging with 18F-FDG PET: carotid, iliac, and femoral uptake reproducibility, quantification methods, and recommendations*. J Nucl Med, 2008. **49**(6): p. 871-8.
156. Ogawa, M., et al., *Application of 18F-FDG PET for monitoring the therapeutic effect of antiinflammatory drugs on stabilization of vulnerable atherosclerotic plaques*. J Nucl Med, 2006. **47**(11): p. 1845-50.
157. Vucic, E., et al., *Pioglitazone modulates vascular inflammation in atherosclerotic rabbits noninvasive assessment with FDG-PET-CT and dynamic contrast-enhanced MR imaging*. JACC Cardiovasc Imaging, 2011. **4**(10): p. 1100-9.
158. Conway, R.G., et al., *Glucose metabolic trapping in mouse arteries: nonradioactive assay of atherosclerotic plaque inflammation applicable to drug discovery*. PLoS ONE [Electronic Resource], 2012. **7**(11): p. e50349.
159. Lobatto, M.E., et al., *Multimodal clinical imaging to longitudinally assess a nanomedical anti-inflammatory treatment in experimental atherosclerosis*. Mol Pharm, 2010. **7**(6): p. 2020-9.
160. Millon, A., et al., *Monitoring plaque inflammation in atherosclerotic rabbits with an iron oxide (P904) and (18)F-FDG using a combined PET/MR scanner*. Atherosclerosis, 2013. **228**(2): p. 339-45.

161. Patel, R., et al., *Plaque rupture and thrombosis are reduced by lowering cholesterol levels and crystallization with ezetimibe and are correlated with fluorodeoxyglucose positron emission tomography*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011. **31**(9): p. 2007-14.
162. Worthley, S.G., et al., *In vivo non-invasive serial monitoring of FDG-PET progression and regression in a rabbit model of atherosclerosis*. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, 2009. **25**(3): p. 251-7.
163. Zhao, Q.M., et al., *Imaging of atherosclerotic aorta of rabbit model by detection of plaque inflammation with fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography*. *Chinese Medical Journal*, 2011. **124**(6): p. 911-7.
164. Vucic, E., et al., *Regression of inflammation in atherosclerosis by the LXR agonist R211945: a noninvasive assessment and comparison with atorvastatin*. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2012. **5**(8): p. 819-28.
165. Tahara, N., et al., *Simvastatin attenuates plaque inflammation: evaluation by fluorodeoxyglucose positron emission tomography*. *J Am Coll Cardiol*, 2006. **48**(9): p. 1825-31.
166. Tawakol, A., et al., *Intensification of statin therapy results in a rapid reduction in atherosclerotic inflammation: results of a multicenter fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography feasibility study*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2013. **62**(10): p. 909-17.
167. Ishii, H., et al., *Comparison of atorvastatin 5 and 20 mg/d for reducing F-18 fluorodeoxyglucose uptake in atherosclerotic plaques on positron emission tomography/computed tomography: a randomized, investigator-blinded, open-label, 6-month study in Japanese adults scheduled for percutaneous coronary intervention*. *Clinical Therapeutics*, 2010. **32**(14): p. 2337-47.
168. Bissonnette, R., et al., *Effects of the tumor necrosis factor-alpha antagonist adalimumab on arterial inflammation assessed by positron emission tomography in*

- patients with psoriasis: results of a randomized controlled trial.* Circ Cardiovasc Imaging, 2013. **6**(1): p. 83-90.
169. Elkhawad, M., et al., *Effects of p38 mitogen-activated protein kinase inhibition on vascular and systemic inflammation in patients with atherosclerosis.* JACC Cardiovasc Imaging, 2012. **5**(9): p. 911-22.
170. O'Donoghue, M.L., et al., *Effect of Losmapimod on Cardiovascular Outcomes in Patients Hospitalized With Acute Myocardial Infarction: A Randomized Clinical Trial.* Jama, 2016. **315**(15): p. 1591-9.
171. Nitta, Y., et al., *Pioglitazone decreases coronary artery inflammation in impaired glucose tolerance and diabetes mellitus: evaluation by FDG-PET/CT imaging.* Jacc: Cardiovascular Imaging, 2013. **6**(11): p. 1172-82.
172. Lee, S.J., et al., *Reversal of vascular 18F-FDG uptake with plasma high-density lipoprotein elevation by atherogenic risk reduction.* J Nucl Med, 2008. **49**(8): p. 1277-82.
173. Evans, N.R., et al., *PET Imaging of Atherosclerotic Disease: Advancing Plaque Assessment from Anatomy to Pathophysiology.* Curr Atheroscler Rep, 2016. **18**(6): p. 30.
174. Chen, W. and V. Dilsizian, *PET assessment of vascular inflammation and atherosclerotic plaques: SUV or TBR?* Journal of Nuclear Medicine, 2015. **56**(4): p. 503-4.
175. Gholami, S., et al., *Assessment of atherosclerosis in large vessel walls: A comprehensive review of FDG-PET/CT image acquisition protocols and methods for uptake quantification.* J Nucl Cardiol, 2015. **22**(3): p. 468-79.
176. Niccoli Asabella, A., et al., *Higher reliability of 18F-FDG target background ratio compared to standardized uptake value in vulnerable carotid plaque detection: a pilot study.* Ann Nucl Med, 2014. **28**(6): p. 571-9.

177. Emami, H., et al., *The effect of BMS-582949, a P38 mitogen-activated protein kinase (P38 MAPK) inhibitor on arterial inflammation: a multicenter FDG-PET trial.* *Atherosclerosis*, 2015. **240**(2): p. 490-6.
178. Davignon, J., *Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins.* *Circulation*, 2004. **109**(23 Suppl 1): p. Iii39-43.
179. Lee, S.J. and J.C. Paeng, *Nuclear Molecular Imaging for Vulnerable Atherosclerotic Plaques.* *Korean J Radiol*, 2015. **16**(5): p. 955-66.
180. Mojtahedi, A., et al., *Assessment of vulnerable atherosclerotic and fibrotic plaques in coronary arteries using (68)Ga-DOTATATE PET/CT.* *Am J Nucl Med Mol Imaging*, 2015. **5**(1): p. 65-71.
181. Pugliese, F., et al., *Imaging of vascular inflammation with [11C]-PK11195 and positron emission tomography/computed tomography angiography.* *J Am Coll Cardiol*, 2010. **56**(8): p. 653-61.
182. Paeng, J.C., et al., *Feasibility and kinetic characteristics of (68)Ga-NOTA-RGD PET for in vivo atherosclerosis imaging.* *Ann Nucl Med*, 2013. **27**(9): p. 847-54.
183. Beer, A.J., et al., *PET/CT imaging of integrin alphavbeta3 expression in human carotid atherosclerosis.* *JACC Cardiovasc Imaging*, 2014. **7**(2): p. 178-87.
184. Bucnerius, J., et al., *Feasibility of 18F-fluoromethylcholine PET/CT for imaging of vessel wall alterations in humans--first results.* *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008. **35**(4): p. 815-20.
185. Kato, K., et al., *Evaluation and comparison of 11C-choline uptake and calcification in aortic and common carotid arterial walls with combined PET/CT.* *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2009. **36**(10): p. 1622-8.
186. Dweck, M.R., et al., *Coronary arterial 18F-sodium fluoride uptake: a novel marker of plaque biology.* *J Am Coll Cardiol*, 2012. **59**(17): p. 1539-48.

187. Joshi, N.V., et al., *18F-fluoride positron emission tomography for identification of ruptured and high-risk coronary atherosclerotic plaques: a prospective clinical trial.* Lancet, 2014. **383**(9918): p. 705-13.
188. Fayad, Z.A., et al., *Safety and efficacy of dalcetrapib on atherosclerotic disease using novel non-invasive multimodality imaging (dal-PLAQUE): a randomised clinical trial.* Lancet, 2011. **378**(9802): p. 1547-59.
189. Tawakol, A., et al., *Effect of treatment for 12 weeks with rilapladib, a lipoprotein-associated phospholipase A2 inhibitor, on arterial inflammation as assessed with 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography imaging.* J Am Coll Cardiol, 2014. **63**(1): p. 86-8.
190. Agmon, Y., et al., *Relation of coronary artery disease and cerebrovascular disease with atherosclerosis of the thoracic aorta in the general population.* Am J Cardiol, 2002. **89**(3): p. 262-7.
191. Rohani, M., et al., *Interrelation between the extent of atherosclerosis in the thoracic aorta, carotid intima-media thickness and the extent of coronary artery disease.* Atherosclerosis, 2005. **179**(2): p. 311-6.
192. Roos, C.J., et al., *Association of atherosclerosis in the descending thoracic aorta with coronary artery disease on multi detector row computed tomography coronary angiography in patients with suspected coronary artery disease.* Int J Cardiovasc Imaging, 2013. **29**(8): p. 1829-37.
193. Lederman, R.J., et al., *Detection of atherosclerosis using a novel positron-sensitive probe and 18-fluorodeoxyglucose (FDG).* Nucl Med Commun, 2001. **22**(7): p. 747-53.
194. Slobodnick, A., et al., *Colchicine: old and new.* American Journal of Medicine, 2015. **128**(5): p. 461-70.
195. Joshi, F.R., et al., *Does Vascular Calcification Accelerate Inflammation?: A Substudy of the dal-PLAQUE Trial.* J Am Coll Cardiol, 2016. **67**(1): p. 69-78.

196. Dinarello, C.A., et al., *Effect of prophylactic colchicine therapy on leukocyte function in patients with familial Mediterranean fever*. *Arthritis & Rheumatism*, 1976. **19**(3): p. 618-22.
197. Lagrue, G., et al., *Effect of colchicine on atherosclerosis. I. Clinical and biological studies*. *Clinical Physiology & Biochemistry*, 1985. **3**(5): p. 221-5.
198. Tsutsui, H., et al., *Chronic colchicine administration attenuates cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats*. *Journal of Molecular & Cellular Cardiology*, 1999. **31**(6): p. 1203-13.
199. Lagrue, G., et al., *Effect of colchicine on atherosclerosis. I. Clinical and biological studies*. *Clin Physiol Biochem*, 1985. **3**(5): p. 221-5.
200. Bautista, L.E., *Inflammation, endothelial dysfunction, and the risk of high blood pressure: epidemiologic and biological evidence*. *Journal of Human Hypertension*, 2003. **17**(4): p. 223-30.
201. Vaziri, N.D., *Causal link between oxidative stress, inflammation, and hypertension*. *Iranian journal of Kidney Diseases*, 2008. **2**(1): p. 1-10.
202. Savoia, C. and E.L. Schiffrin, *Inflammation in hypertension*. *Current Opinion in Nephrology & Hypertension*, 2006. **15**(2): p. 152-8.
203. Leibowitz, A. and E.L. Schiffrin, *Immune mechanisms in hypertension*. *Current Hypertension Reports*, 2011. **13**(6): p. 465-72.
204. Suematsu, M., et al., *The inflammatory aspect of the microcirculation in hypertension: oxidative stress, leukocytes/endothelial interaction, apoptosis*. *Microcirculation*, 2002. **9**(4): p. 259-76.
205. Chae, C.U., et al., *Blood pressure and inflammation in apparently healthy men*. *Hypertension*, 2001. **38**(3): p. 399-403.

206. Sesso, H.D., et al., *C-reactive protein and the risk of developing hypertension*. *Jama*, 2003. **290**(22): p. 2945-51.
207. Laffer, C.L. and F. Eljovich, *Inflammation and therapy for hypertension*. *Current Hypertension Reports*, 2010. **12**(4): p. 233-42.
208. Nidorf, S.M. and S. Verma, *Is There a Role for Colchicine in Acute Coronary Syndromes?* *J Am Heart Assoc*, 2015. **4**(8): p. e002372.
209. Ridker, P.M., *Testing the inflammatory hypothesis of atherothrombosis: scientific rationale for the cardiovascular inflammation reduction trial (CIRT)*. *J Thromb Haemost*, 2009. **7 Suppl 1**: p. 332-9.

Annexe I : Critères d'inclusion et d'exclusion

Critères d'inclusion

Tous les critères sont obligatoires pour la participation à l'étude.

1. Hommes et femmes de 18 à 75 ans et aptes au consentement
2. Preuve de MCAS stable, tel que définie par la présence d'au moins 1 des critères :
 - a. Angiographie démontrant une sténose d'au moins 50% dans une artère coronaire (sténose d'au moins 30% acceptable dans le tronc commun)
 - b. Antécédent d'intervention coronarienne percutanée
 - c. Antécédent de SCA (infarctus du myocarde avec ou sans élévation du segment ST, angine instable)
3. TBR d'au moins 1.6 au niveau des carotides ou de l'aorte ascendante, tel que mesuré par captation de ¹⁸F-FDG à la TEP
4. Doses stables des médicaments prescrits pour l'angine, l'hypertension et la dyslipidémie (incluant les statines), ou tout médicament ayant un effet anti-inflammatoire pendant au moins les 8 semaines précédant le début de l'essai clinique
5. Femmes doivent être stériles, c'est-à-dire en post-ménopause ou ayant reçu une chirurgie stérilisante, ou doivent avoir recours à une des méthodes contraceptives suivantes pendant la thérapie et pour les 30 jours après sa fin :
 - a. Condoms, éponges, mousses, gels, diaphragmes ou stérilets
 - b. Contraceptifs oraux débutés au moins 3 mois avant le début de la thérapie
6. Jugé en bonne santé générale par l'investigateur principal
7. Capacité et volonté de se conformer au protocole de l'étude

Critères d'exclusion

La participation à l'étude n'est pas possible si au moins 1 de ces critères est rencontré.

1. Condition médicale instable, telle que un diabète débalancé, des antécédents d'infections récurrentes, une maladie cardiaque ischémique instable, une insuffisance cardiaque congestive, une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 40%, un AVC dans les 3 mois précédant le début de la thérapie, des ulcères chroniques aux membres inférieurs ou tout autre condition médicale qui mettrait à risque un participant selon le jugement d'un investigateur
2. Antécédent de SCA, d'intervention coronarienne percutanée, d'infarctus du myocarde, de revascularisation carotidienne ou d'hospitalisation pour une condition cardiaque dans les 12 semaines précédant le début de la thérapie
3. Antécédent de pontage coronarien
4. Changement prévu au cours de la thérapie pour des médicaments prescrits pour l'angine, la dyslipidémie, l'hypertension ou tout autre médicament ayant un effet anti-inflammatoire
5. Antécédent de cancer ou maladie lymphoproliférative, à l'exception d'un carcinome épidermoïde cutané ou un carcinome in situ du col utérin non-métastatique traité
6. Antécédent de listériose, de tuberculose traitée ou non traitée, d'infections chroniques persistantes ou d'infection récente nécessitant une hospitalisation ou une antibiothérapie intraveineuse dans les 30 jours précédant le début de la thérapie, ou une antibiothérapie orale dans les 14 jours précédant le début de la thérapie
7. Infection avec le virus de l'hépatite B ou l'hépatite C
8. Antécédent de maladie inflammatoire de l'intestin (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse) ou de diarrhée chronique
9. Antécédent de maladie neuromusculaire progressive ou de niveaux sérique de créatine kinase à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale au début de la thérapie

10. Traitement actif ou envisagé pendant la thérapie avec des antirétroviraux, ou antécédent de maladie chronique traitée avec inhibiteurs de la protéase, comme le SIDA
11. Antécédent d'immunosuppression ou d'immunodéficience
12. Au moins 1 de ces anomalies laboratoires au début de la thérapie :
 - a. Hémoglobine < 120 g/L
 - b. Leucocytes < $3.0 \times 10^9/L$
 - c. Plaquettes < $130 \times 10^9/L$
 - d. ALT > 3 fois la limite supérieure de la normale
 - e. AST > 3 fois la limite supérieure de la normale
 - f. Bilirubine totale > 2 fois la limite supérieure de la normale
 - g. Créatinine > 150 $\mu\text{mol/L}$
 - h. Clairance de la créatinine < 30 mL/min
13. Antécédent de maladie hépatique sévère ou de cirrhose
14. Femme enceinte, allaitant ou prévoyant devenir enceinte pendant la thérapie ou pendant les 6 mois après sa fin
15. Antécédent de trouble de consommation d'alcool ou de drogue pendant l'année précédant le début de la thérapie
16. Antécédent de chirurgie carotidienne bilatérale
17. Antécédent de conditions médicales couramment traitée avec la colchicine (goutte ou fièvre méditerranéenne familiale)
18. Antécédent de réaction allergique ou d'hypersensibilité à une des composantes du médicament d'étude
19. Prise d'un autre médicament d'étude dans les 50 jours ou 5 demi-vies du médicament précédant le début de la thérapie
20. Participation non-souhaitable selon le jugement d'un investigateur