

Université de Limoges

FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNÉE 2013

THÈSE N°

L'ACIDE URIQUE : UNE MOLÉCULE PHYSIOLOGIQUE POUVANT ÊTRE
PATHOLOGIQUE

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 16 décembre 2013

par

Sylvain SADERNE

né le 5 Mars 1988, à Paris 17^e

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur BENEYTOU Jean-Louis Président
Mme MARRE-FOURNIER Françoise – Maître de conférences Juge
Mme ARNAULD Maryse – Docteur en pharmacie..... Juge

Université de Limoges

FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNÉE 2013

THÈSE N°

L'ACIDE URIQUE : UNE MOLÉCULE PHYSIOLOGIQUE POUVANT ÊTRE
PATHOLOGIQUE

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 16 décembre 2013

par

Sylvain SADERNE

né le 5 Mars 1988, à Paris 17^e

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur BENEYTOU Jean-Louis Président
Mme MARRE-FOURNIER Françoise – Maître de conférences Juge
Mme ARNAULD Maryse – Docteur en pharmacie..... Juge

DOYEN DE LA FACULTÉ : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**
1^{er} VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNÈRE**, Maître de Conférences
2^{em} VICE-DOYEN : Monsieur le Professeur Serge **BATTU**

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GÉNÉRALE ET MINÉRALE
DESMOULIÈRE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS DES
DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES** :

LACHÂTRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIÈNE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
ROGEZ Sylvie	BACTÉRIOLOGIE ET VIROLOGIE

**MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIEN HOSPITALIER
DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES : (en détachement)**

PICARD Nicolas PHARMACOLOGIE

MAÎTRES DE CONFÉRENCES :

BASLY Jean-Philippe CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine PHARMACOTECHNIE
BILLET Fabrice PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSÉE Sylvie MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise PHARMACOLOGIE
FAGNÈRE Catherine CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
FROISSARD Didier BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne-Catherine CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LÉGER David BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
LIAGRE Bertrand BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MARION-THORE Sandrine CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MILLOT Marion PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
PASCAUD Patricia PHARMACIE GALÉNIQUE

POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
SIMON Alain	CHIMIE GÉNÉRALE ET MINÉRALE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE

PROFESSEUR de LYCEE PROFESSIONNEL :

ROUMIEUX Gwenhaël	ANGLAIS
--------------------------	---------

ATTACHÉ TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

MAMMARI Nour (1/10/13 au 31/08/14)	MICROBIOLOGIE
VEDRENNE Nicolas (1/11/13 au 31/08/14)	CHIMIE ANALYTIQUE

REMERCIEMENTS

À Monsieur Beneytout Jean-Louis,

Professeur de biochimie et biologie moléculaire,

Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse.

Pour tous les enseignements que vous avez pu m'inculquer au sein de la faculté.

Pour m'avoir soutenu au cours de mes études que se soit pour l'oral de votre enseignement de master, pour la soutenance de stage du master I ou pour la soutenance du stage officinal de sixième année. Vous avez toujours su me mettre à l'aise et je vous en suis très reconnaissant.

Veillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect.

À Madame Françoise Marre-Fournier,

Maître de conférences de biochimie et biologie moléculaire,

Pour avoir accepté de diriger cette thèse ainsi que pour votre implication dans sa correction.

Pour le savoir que vous m'avez transmis au cours de mes études.

Pour les longues séances de préparation au concours de l'internat et pour votre engagement dans cette filière.

Je vous prie d'accepter mes plus sincères remerciements.

À Madame Maryse Arnaud,

Docteur en pharmacie,

Pour l'honneur que vous me faites, en ayant accepté d'être membre du jury.

Pour l'accueil et pour la confiance dont vous me faites part, avec Mme Monteil, dans votre officine.

Pour tous vos conseils prodigués au cours du stage de sixième année et dont je bénéficie encore.

Pour votre gentillesse et votre générosité.

Recevez ma profonde reconnaissance et mes sincères remerciements.

À mes parents,

Pour votre soutien, vos encouragements et votre amour. Si j'en suis là aujourd'hui c'est aussi grâce à vous. Vous avez su m'inculquer votre courage et je vous en serai pour toujours reconnaissant.

Plus particulièrement, à ma maman, pour ton soutien, ton amour, tes bons petits plats et toutes la détermination que tu as mis en œuvre pour m'élever jusqu'à ce niveau.

Plus particulièrement, à mon papa, pour tous les efforts et toutes les concessions que tu as mis dans la pharmacie pour pouvoir satisfaire nos besoins. Merci également pour les soins quotidiens apportés aux chevaux.

À mon frère, à mes grands parents et à toute ma famille,

Pour votre soutien.

À Alexia,

Pour tout l'amour que tu me portes.

Pour la lecture et les corrections de la thèse qui t'ont été si pénibles.

Pour tous le soutien et les encouragements au cours de ces huit années passées ensemble. Tu as largement contribué à ma réussite. Merci ...

À tous mes amis d'enfance,

Philippe, Thibaut, Xavier, Maëva, Léa, Laurie, Marie-Bénédicte et tous les autres pour les bons moments passés ensemble.

Tout particulièrement, à Maëva, pour ta gentillesse et tes encouragements.

À tous mes amis rencontrés à la faculté,

Pour toutes ces années à vos cotés. J'espère que l'on continuera à se voir malgré la distance qui nous sépare.

Tout particulièrement, à Cindy, pour tous les moments passés en ta compagnie, notamment lors des TP et lors de la préparation à l'internat. Tant d'instant inoubliables ! Tu as su me conseiller, m'épauler et m'encourager, je t'en suis profondément reconnaissant.

Tout particulièrement, à Rémi et à Aurélie, deux très belles rencontres. Merci encore pour votre hospitalité et vos encouragements.

Tout particulièrement, à notre bonne clique du jeudi soir, pour toutes ces soirées de folie.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS.....	5
ABBREVIATIONS.....	9
INTRODUCTION.....	11
PREMIÈRE PARTIE: L'ACIDE URIQUE, UNE MOLÉCULE PHYSIOLOGIQUE	13
1. Propriétés physico-chimiques de l'acide urique	13
1.1 Structure chimique	13
1.2 Propriétés chimiques	13
1.3 Propriétés physiques	14
2. Le métabolisme de l'acide urique	15
2.1 Synthèse	15
2.2 Distribution.....	29
2.3 Stockage	30
2.4 Métabolisme	30
2.5 Élimination	33
3. Méthodes de dosage et de diagnostic	39
3.1 Prélèvement et précautions.....	39
3.2 Stockage	39
3.3 Les principales méthodes de mesure	40
DEUXIÈME PARTIE: PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ACIDE URIQUE.....	47
1. L'hypo-uricémie.....	47
1.1 Définition de l'hypo-uricémie.....	47
1.2 Prévalence de l'hypo-uricémie	47
1.3 Étiologies des hypo-uricémies	47
2. L'hyperuricémie.....	63
2.1 Définition de l'hyperuricémie.....	63
2.2 Prévalence de l'hyperuricémie	63
2.3 Étiologies des hyperuricémies	63
2.4 Cas particulier : l'hyperuricémie durant la grossesse	81

3. Complication des hyperuricémies : la goutte	82
3.1 La goutte et son histoire	82
3.2 Épidémiologie et génétique de la goutte	83
3.3 La physiopathologie de la goutte	94
3.4 La goutte : présentation clinique et diagnostic.....	103

TROISIÈME PARTIE: TRAITEMENTS ET PRISE EN CHARGE À L'OFFICINE	122
---	-----

1. Prise en charge thérapeutique de la goutte	122
1.1 Généralités	122
1.2 Traitements de l'accès aigu.....	123
1.3 Traitements hypo-uricémiants au long cours	145
2. Médecines alternatives et conseils à l'officine	165
2.1 Les thérapies biologiques.....	165
2.2 Les traitements homéopathiques	194

CONCLUSION	207
------------------	-----

ANNEXES	209
---------------	-----

BIBLIOGRAPHIE.....	217
--------------------	-----

TABLE DES MATIÈRES	223
--------------------------	-----

TABLE DES FIGURES	229
-------------------------	-----

TABLE DES TABLEAUX.....	230
-------------------------	-----

SERMENT DE GALIEN	231
-------------------------	-----

ABBREVIATIONS

ââ: quantité équivalente	COX II: cyclo-oxygénase de type II
AACC: American Association of Clinical Chemistry	COXIB: inhibiteur sélectif de la cyclo-oxygénase de type II
4-AAP: aminoantipyrine	Cp: comprimé
ABCG 2: ATP binding cassette humaines, sous-famille G, 2	CPG: chromatographie en phase gazeuse
ABTS: 2, 2'-azino-di-(3-éthylbenzothiazoline)-6-sulfonate	CPK: créatine phosphokinase
ACTH: adrénocorticotrophine hormone	CRP: protéine C réactive
ACR: American College of Rheumatology	CV: cardio-vasculaire
ADA: adénosine désaminase	dADP: déoxyadénosine diphosphate
ADH: hormone anti-diurétique	dATP: déoxyadénosine triphosphate
ADN: acide désoxyribonucléique	dGDP: déoxyguanosine diphosphate
ADP: adenosine diphosphate	dGTP: déoxyguanosine triphosphate
AGPI: acide gras poly-insaturé	DH: décimale Hahnemannienne
AGMI: acide gras mono-insaturé	DICS: déficit immunitaire combiné sévère
AINS: anti-inflammatoire non stéroïdien	EDTA: éthylène diamine tétraacétique
AIR: 5-aminoimidazole ribonucleotide	EMA : Agence Européenne du Médicament
AMM: Autorisation de mise sur le marché	EPS: extrait de plante standardisé
AMP: adenosine monophosphate	EULAR: European League Against Rheumatism
APRT: adénine phosphoribosyltransférase	FAD: flavine adénine dinucléotide oxydée
ARIC: Atherosclerosis Risk In Communities	FADH: flavine adénine dinucléotide réduite
ARN: acide ribonucléique	FDA: Food and Drug Administration
ATP: adenosine triphosphate	FGAM: formylglycinamide ribonucléotide
ATU: autorisation temporaire d'utilisation	FGAR: formylglycinamide ribonucléotide
AVC: accident vasculaire cérébral	FAICAR: N-formylaminoimidazole-4-carboxamide ribonucléotides
AVK: antivitamine K	GAR : glycinamide ribonucléotide
BSR: British Society for Rheumatology	GDP: guanosine diphosphate
càc: cuillère à café	GMP: guanosine monophosphate
CAIR : 4-carboxy-5-aminoimidazole ribonucléotide	G6PD: glucose-6-phosphate deshydrogénase
CAPS : syndrome périodique associé à la cryopyrine	GPX: glutathion peroxydase
càs: cuillère à soupe	gte: goutte
Cas: caspase	HE: huile essentielle
CGD: Chronic Gout Diagnosis	HGPRT: hypoxanthine phosphoribosyl transférase
CH : centésimale Hahnemannienne	HTA: hypertension artérielle
CHMP : comité des médicaments à usage humain	HV: huile végétale
Cl: clairance	IC: interval de confiance
CLHP: chromatographie liquide haute performance	Ig G: immunoglobuline G
CMV: cytomégalovirus	IL: interleukine
	IMP: inosine monophosphate
	INR: international normalized ratio

IRA: insuffisance rénale aiguë
 IRAF: insuffisance rénale aiguë fonctionnelle
 IRC: insuffisance rénale chronique
 IRM: imagerie de résonnance magnétique
 IXO: inhibiteur de la xanthine oxydase
 J.C: Jésus-Christ
 J, j, jr: jour
 K_M : constante de Mickaélis
 LDH: lactate deshydrogénase
 LDL: low density lipoprotein
 LMC: leucémie myéloïde chronique
 LPS : lipopolysaccharide
 LS: liquide synovial
 MBTH: 3-méthyl-2-benzothiazolinone hydrazone
 MCP: métacarpophalangienne
 MTP: métatarsophalangienne
 N: valeur normale
 NAD: nicotinamide adénine dinucléotide oxydé
 NADH, H^+ : nicotinamide adénine dinucléotide réduite
 NHANES: National Health and Nutrition Survey
 NHIS: National Health Interview Survey
 NMP: nucléotide monophosphate
 OAT: organic anion transporter
 OMS: organisation mondiale de la santé
 ORL: oto-rhino-laryngologie
Pc: Pneumocystis carinii
 PCR: polymerase chain reaction
 PEG: pégylé
 PgE2: prostaglandine E2
 PNN: polynucléaire neutrophile
 PNP: purine nucléoside phosphorylase
 PPi: pyrophosphate
 PRPP: 5-phosphoribosyl- α -pyrophosphate
 Qsp: quantité suffisante pour
 R5P: ribose 5 phosphate
 RR: risque relatif
 SAICAR: N-succinyl-5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucléotide
 SFBC: la société française de biologie clinique
 SIADH: sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique
 SIDA: syndrome d'immunodéficience acquise
 SM: spectrométrie de masse
 T° : température
 TBHB: acide benzoïque 2, 4, 6-tribromo-hydroxy-3
 TCP: tube contourné proximale
 THF: tétrahydrofolate
 TLR: toll like receptor
 TM: teinture mère
 TREM: triggering receptors expressed on myeloid cells 1
 UMS: urate monosodique
 URAT: urate transporter-1
 USA: United State of America
 UV: ultra-violet
 VEC: volume extra-cellulaire
 VEGF: vascular endothelial growth factor
 VIH: virus d'immunodéficience humaine
 VLDL: very low density lipoprotein
 V_{max} : vitesse maximale
 XMP: xanthine monophosphate
 XO: xanthine oxydase
 $\omega 3$: acide gras oméga 3
 $\omega 6$: acide gras oméga 6

INTRODUCTION

Chez l'Homme, l'acide urique est une molécule physiologique. Elle est le produit final du métabolisme des purines : les bases puriques (l'adénine et la guanine), les nucléosides et les nucléotides. La concentration en acide urique chez l'Homme est l'une des plus élevée du règne animal. L'espèce humaine a perdu au cours de l'évolution, à l'époque du Miocène moyen, l'activité hépatique de l'urate oxydase (ou uricase) qui transformait l'acide urique en allantoïne, un composé très soluble. Pour compenser cette perte enzymatique, nous aurions pu penser que l'évolution allait faire en sorte de doter l'Homme d'une capacité rénale accrue d'excrétion de l'acide urique. Or, il en fut autrement puisque l'Homme a acquis la capacité de réabsorber l'acide urique au niveau rénal.

À pH physiologique, l'acide urique est presque totalement ionisé et présent dans le plasma sous la forme d'urate de sodium. L'acide urique et les urates sont des molécules relativement insolubles, dont les concentrations sont chez l'Homme à la limite du seuil de cristallisation. Ils précipitent facilement dans des solutions aqueuses telles que les urines ou le liquide synovial, avec pour conséquence une affection médicale : l'arthropathie microcristalline, plus communément surnommée « la goutte ». Les risques de l'hyperuricémie peuvent être atténués par le pouvoir anti-oxydant de l'acide urique, aussi puissant que l'acide ascorbique qui est présent à des concentrations infiniment plus faibles dans le plasma. L'acide urique contribuerait à allonger la durée de vie et à réduire le risque de cancers. La difficulté réside ainsi à évaluer le rapport bénéfice/risque entre un taux d'acide urique bénéfique pour la santé et un taux pouvant devenir pathologique (risque cardiovasculaire ou risque de goutte). La préoccupation principale du clinicien est en général de détecter ces hyperuricémies à risques, tandis que les hypo-uricémies sont sous diagnostiquées, ne semblant pas exposer le patient à un danger particulier.

Cette thèse, consacrée à l'acide urique, va s'articuler autour de trois grandes parties.

Dans une première partie, nous verrons que l'acide urique est avant tout chez l'Homme une molécule physiologique. Nous traiterons tout d'abord ses propriétés physico-chimiques, puis son métabolisme et enfin les méthodes de dosage et de diagnostic : du prélèvement à la mesure de l'acide urique, dans le sang et les urines.

Dans une seconde partie, nous aborderons la physiopathologie de l'acide urique, avec tout d'abord les hypo-uricémies, puis les hyperuricémies et leurs complications avec la goutte. La goutte présente dans cette thèse un intérêt primordial puisque c'est elle qui intéresse sur le terrain le monde médical, mais aussi la population directement concernée.

Au cours d'une troisième et ultime partie, nous porterons notre intérêt sur les traitements et les conseils à l'officine concernant les hyperuricémies et la goutte. Nous développerons les traitements de l'accès aigu et de la goutte chronique et nous aborderons les règles hygiéno-diététiques, primordiales dans le traitement de la goutte. Enfin, nous verrons les conseils en phytothérapie, aromathérapie et homéopathie pouvant être directement préconisés au comptoir avec nos patients. Cette partie présente tout son intérêt pour nous, pharmaciens officinaux, car c'est elle qui nous concerne dans notre activité quotidienne.

PREMIÈRE PARTIE : L'ACIDE URIQUE, UNE MOLÉCULE PHYSIOLOGIQUE

1. Propriétés physico-chimiques de l'acide urique

1.1 Structure chimique

L'acide urique ou 2-6-8 trihydroxypurine est formé d'un noyau pyrimidique et d'un noyau imidazole.

Selon les conditions du milieu, l'acide urique peut être sous deux formes: la forme moléculaire ou la forme ionisée plus communément appelée urate.

1.2 Propriétés chimiques

L'acide urique est un composé chimique de formule brute $C_5H_4N_4O_3$ et dont la masse molaire est de $168,1103 \pm 0,006$ g/mol.

C'est un acide faible de pKa 5,7.

Selon le pH du milieu dans lequel se trouve l'acide urique, l'équilibre sera déplacé vers la formation de la forme moléculaire pour un pH < pKa ou vers la forme ionisée pour un pH > pKa.

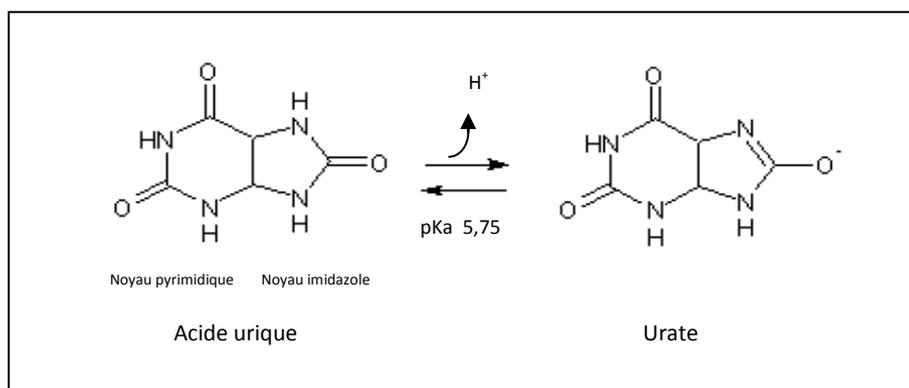


Figure 1: L'acide urique en équilibre avec l'urate

1.3 Propriétés physiques

Au pH physiologique (7,35-7,45), l'acide urique est à 98% sous forme ionisée. Il est présent à 37°C dans le plasma sous forme d'urate de sodium à une concentration d'environ 420 $\mu\text{mol/L}$. En se fixant en partie sur les protéines plasmatiques, l'urate peut même atteindre des concentrations de sursaturation d'environ 450 $\mu\text{mol/L}$ sans précipiter.

L'acide urique et l'urate sont des molécules relativement insolubles qui précipitent facilement dans des solutions aqueuses telles que l'urine ou le liquide synovial, pouvant provoquer des lithiases ou des arthrites.

Le rapport acide urique/urate augmente lorsque l'acidité du milieu diminue. Dans une urine à pH 5,7 le rapport est de 50% alors qu'il est de 90% dans une urine à pH 4,7. Cela n'est pas négligeable dans la formation des calculs urinaires car l'acide urique est 20 fois moins soluble que l'urate de sodium.

2. Le métabolisme de l'acide urique

2.1 Synthèse

Chez l'Homme, l'acide urique n'est pas ingéré. Produit par le foie, il constitue le produit final du métabolisme des bases puriques qui peut être d'origine endogène ou exogène.

Le métabolisme des bases puriques endogènes constitue environ les deux tiers du pool d'acide urique circulant, provenant soit d'une purinosynthèse *de novo*, soit du catabolisme des acides nucléiques cellulaires. Le métabolisme des bases puriques d'origine exogène, issues de l'alimentation, constitue environ le tiers restant.

2.1.1 La purinosynthèse *de novo* ⁽¹⁾

La plupart des cellules sont capables de réaliser, *de novo*, une synthèse complète du noyau des purines à partir du ribose-5-phosphate, produit de la voie des pentoses-phosphates. Cette synthèse aboutit à l'inosine monophosphate (IMP), carrefour métabolique conduisant à la synthèse de l'adénosine monophosphate (AMP) et de la guanosine monophosphate (GMP). Ces nucléotides puriques peuvent être utilisés comme substrats pour la synthèse des acides nucléiques et de divers coenzymes. Leur dégradation redonne respectivement les nucléosides suivant : l'inosine, l'adénosine et la guanosine, eux-mêmes métabolisés en purines.

La synthèse des purines et la dégradation des nucléotides puriques constituent une voie accessoire d'élimination de l'azote sous la forme d'acide urique (uricogénèse). (cf. Figure 7, page 28: Schéma général de la synthèse de l'acide urique).

2.1.1.1 Biosynthèse de l'IMP ^{(1) (2)}

A partir du ribose-5-phosphate (R5P), onze étapes se succèdent afin de synthétiser l'IMP. (cf. Figure 2 : synthèse de l'IMP à partir du R5P, page 17)

Étape 1 : le ribose-5-phosphate est activé par le transfert d'un groupement pyrophosphate de l'ATP sur le carbone numéro 1 du ribose, ce qui produit le

5-phosphoribosyl- α -pyrophosphate (PRPP). Cette réaction est catalysée par la ribose-5-phosphate pyrophosphokinase.

Le PRPP est le métabolite limitant de la synthèse des purines. C'est une molécule carrefour, substrat de nombreuses enzymes pour la synthèse des nucléotides telles que:

- l'adénine phosphoribosyl transférase ;
- l'hypoxanthine-Guanine phosphoribosyl transférase (= HGPRTase) ;
- l'orotate phosphoribosyl transférase (complexe U) ;
- la 5-PRPP amidotransférase.

La ribose-5-phosphate pyrophosphokinase est inhibée par les nucléotides puriques : ADP et GDP.

Étape 2 : synthèse du 5-phosphoribosyl- β -1-amine à partir du PRPP, de la glutamine et de H₂O, catalysée par la glutamine phosphoribosyl-pyrophosphate amidotransférase.

La réaction s'effectue avec une inversion de la configuration α du C-1 du ribose en β .

La glutamine phosphoribosyl-pyrophosphate amidotransférase est soumise à une rétro inhibition par le GMP, le GDP, le GTP ainsi que par l'AMP, l'ADP et l'ATP.

Étape 3 : synthèse du glycinamide ribonucléotide (GAR) à partir du glycolle, de l'ATP et du 5-phosphoribosyl- β -1-amine, catalysée par la glycinamide ribonucléotide synthétase.

Cette réaction se déroule en deux temps. Dans un premier temps, le carboxyle du glycolle est activé par phosphorylation. Dans un second temps, la liaison amide se forme à partir du groupe carboxylé activé et de l'amine du 5-phosphoribosyl- β -1-amine. L'énergie nécessaire provient de l'hydrolyse de l'ATP.

Étape 4 : synthèse du formylglycinamide ribonucléotide (FGAR) à partir du N¹⁰-formyl-THF et de GAR, catalysée par la GAR transformylase.

La GAR transformylase transfère le groupement N¹⁰-formyl sur la fonction amine libre de GAR, ce qui introduit le C-8 du noyau purique.

Étape 5 : synthèse du formylglycinamide ribonucléotide (FGAM) à partir de FGAR, de l'ATP et de H₂O, catalysée par la FGAM synthétase. Les produits de la réaction sont l'ADP, le Pi et le glutamate.

Cette réaction permet le transfert du groupe amide d'une glutamine sur le carbonyle en position C-4.

Étape 6 : synthèse du 5-aminoimidazole ribonucleotide (AIR), catalysée par la FGAM cyclase.

Une déshydratation consommant de l'ATP, conduit à la fermeture du cycle imidazole. (L'ATP permet de phosphoryler l'atome d'oxygène du groupe formyl).

Étape 7 : synthèse du 4-carboxy-5-aminoimidazole ribonucléotide (CAIR) à partir de CO₂ et d'AIR, catalysée par l'AIR carboxylase.

La fixation du CO₂ en C-4 du cycle imidazole apporte un carbone qui correspond au C-6 du noyau purique.

Étape 8 : synthèse du N-succinyl-5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucléotide (SAICAR) à partir d'aspartate, de CAIR et d'ATP, catalysée par la SAICAR synthétase.

L'azote du groupe amino de l'aspartate (qui deviendra le N-1 de la purine) se lie au groupe carboxyle du CAIR.

Étape 9 : formation du 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucléotide (AICAR), par un clivage non hydrolytique du SAICAR en fumerate et AICAR, catalysée par l'adénylo-succinase.

Étape 10 : synthèse du N-formylaminoimidazole-4-carboxamide ribonucléotide (FAICAR) à partir d'AICAR et du N¹⁰-formyl-THF, catalysée par l'AICAR transformylase.

Cette réaction permet d'apporter le dernier atome de carbone nécessaire à la synthèse du noyau purique.

Étape 11 : synthèse du premier ribonucléotide purique, l'IMP, catalysée par l'IMP synthase, après déshydratation et fermeture du cycle.

Au total, six molécules d'ATP auront été nécessaires pour synthétiser l'IMP à partir du ribose-5-phosphate.

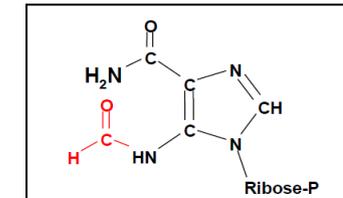
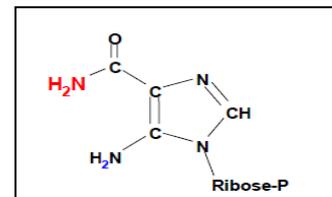
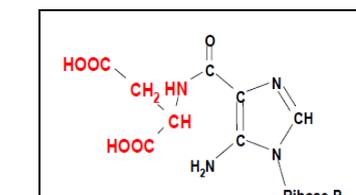
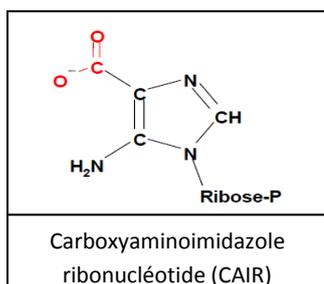
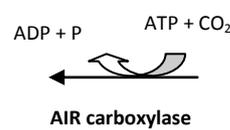
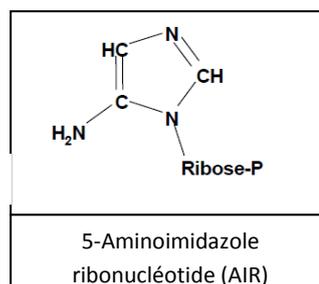
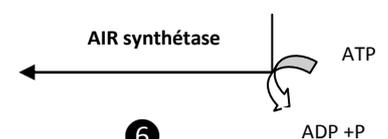
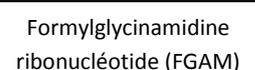
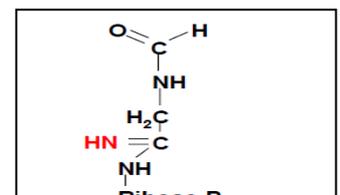
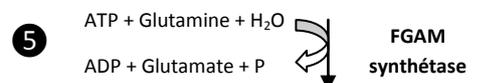
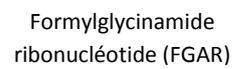
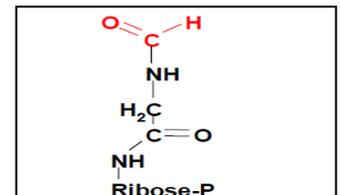
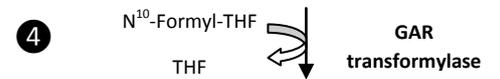
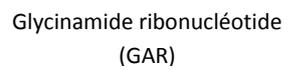
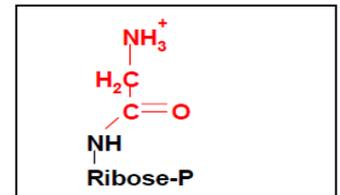
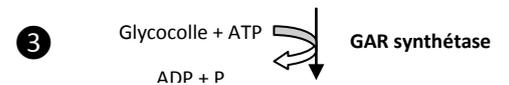
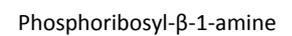
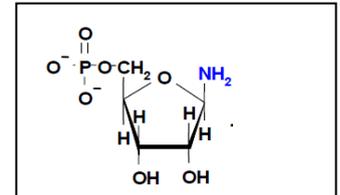
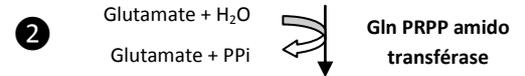
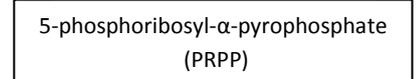
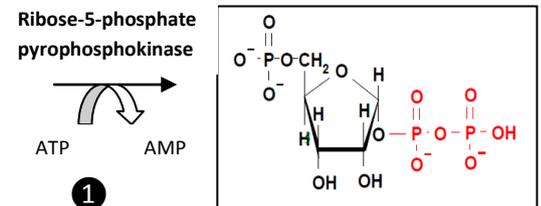
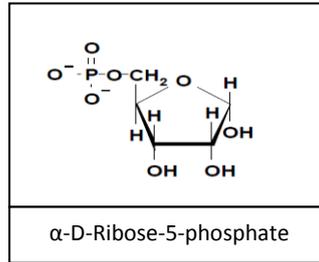
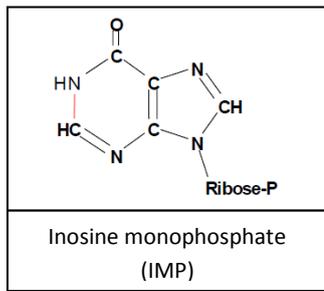


Figure 2: Synthèse de l'IMP à partir du R5P

2.1.1.2 Notion de cycle long et de cycle court ⁽¹⁾

L'IMP formé peut être utilisé comme intermédiaire dans la synthèse de l'AMP et du GMP, et par conséquent dans celle des acides nucléiques. On parle alors de cycle long du métabolisme des purines

On parlera de cycle court dans le cas où l'IMP est directement métabolisé en acide urique sans passer par l'adénine ou la guanine. Il est dans ce cas un moyen d'élimination de l'azote, c'est l'uricogénèse. Chez les oiseaux notamment, la biosynthèse des purines est la voie principale d'élimination de l'azote. Le cycle court est ainsi prépondérant et les oiseaux sont dits uricotéliques. Chez l'Homme cette voie d'élimination de l'azote reste minoritaire, sauf dans certaines circonstances pathologiques, telles que la goutte, où l'on voit s'activer le cycle court.

2.1.1.3 Engagement de l'IMP dans le cycle long pour la synthèse de l'AMP et du GMP ^{(1) (2)}

L'IMP est le précurseur de l'AMP et du GMP.

La synthèse de l'AMP se réalise en deux étapes. Dans un premier temps, l'atome d'oxygène lié en C-6 de l'IMP est déplacé par un aspartate afin de former l'adénylo-succinate. Cette réaction est catalysée par l'adénylo-succinate synthétase et l'énergie nécessaire est apportée par l'hydrolyse d'un GTP.

Dans un second temps, l'adénylo-succinase catalyse le clivage non hydrolytique de l'adénylo-succinate en fumerate et AMP.

La synthèse du GMP se réalise également en deux étapes. Tout d'abord, il y a une oxydation du C-2 de l'IMP, catalysée par l'IMP deshydrogénase en présence de NAD^+ et d' H_2O , permettant la synthèse de xanthylate (XMP). Puis la GMP synthétase catalyse le transfert du groupe amido de la glutamine sur le C-2 du XMP pour donner du GMP et du glutamate. Cette réaction s'accompagne de l'hydrolyse de l'ATP en AMP et PPi .

L'adénylo-succinate synthétase et l'IMP deshydrogénase sont respectivement soumises et inhibées de façon compétitive par l'AMP et le GMP. Ainsi les concentrations relatives en AMP et GMP déterminent le devenir de l'IMP, ce qui permet de corriger tous excès ou défauts en l'un de ces deux principaux nucléotides puriques.

L'AMP et le GMP produits peuvent ensuite être engagés dans la synthèse d'ADP et de GDP, puis être réduits en désoxyribonucléotides diphosphates (dADP et dGDP) ou phosphorylés en ATP et en GTP, produits nécessaires à la synthèse de l'ADN et de l'ARN.

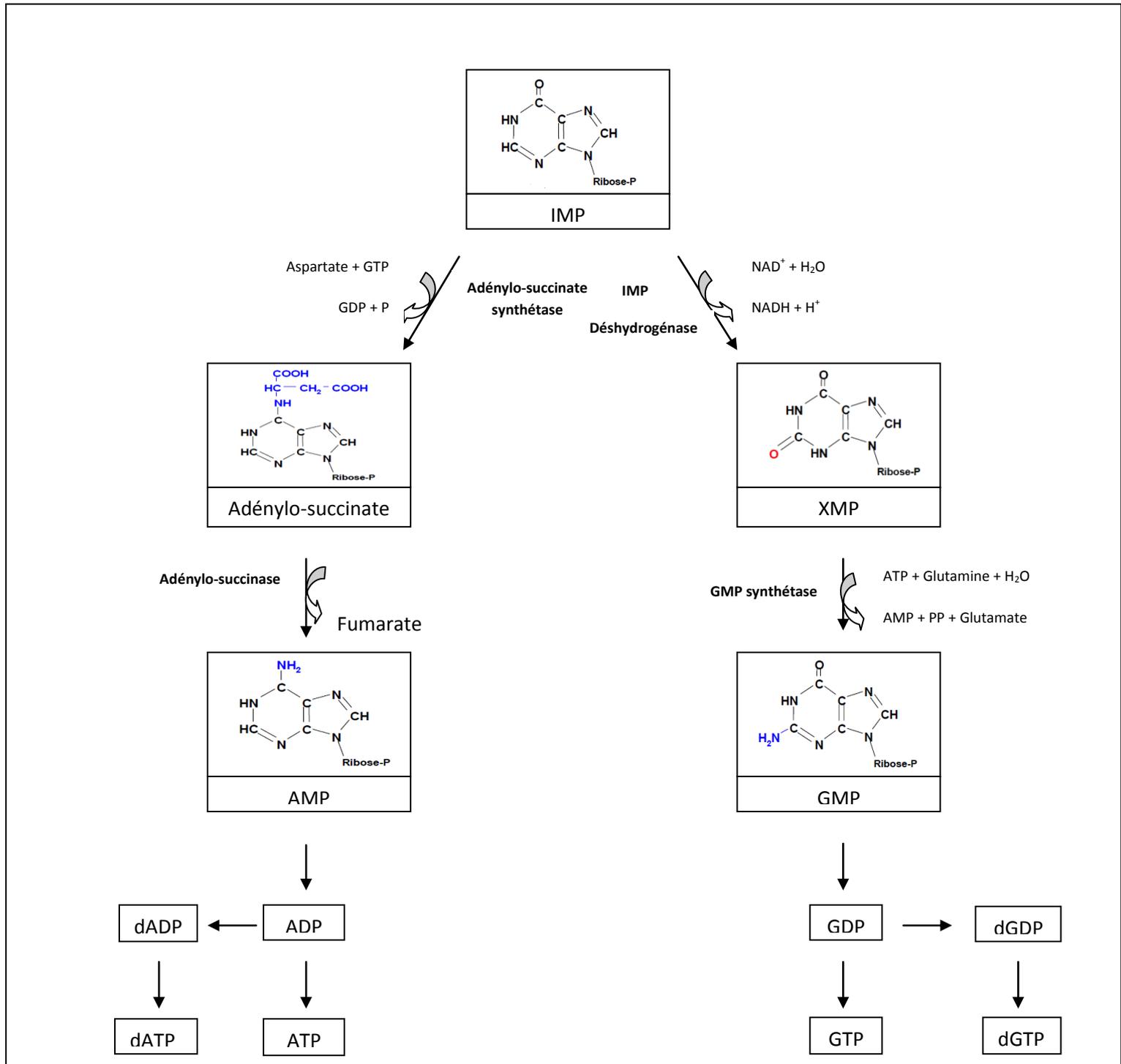


Figure 3: Engagement de l'IMP dans la synthèse de l'AMP et du GMP

2.1.2 Catabolisme des ribonucléotides puriques en bases puriques

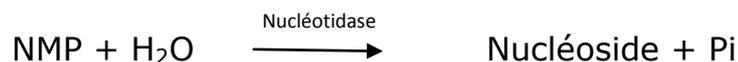
(1) (2)

Une autre source de synthèse des bases puriques se fait par le catabolisme des ribonucléotides puriques lors du renouvellement cellulaire ou de la lyse cellulaire. En effet, les acides nucléiques sont présents dans toutes les cellules, et leur renouvellement (synthèse et dégradation) est un processus continu. Les ARNm en particulier sont très rapidement synthétisés et dégradés. Pour cela toutes les cellules possèdent l'équipement enzymatique permettant de dégrader les acides nucléiques en nucléotides, en nucléosides puis en purines. Ces purines libres sont soit éliminées après transformation en acide urique, soit réutilisées pour redonner des nucléotides.

2.1.2.1 Cas général

2.1.2.1.1 Des ribonucléotides puriques en nucléosides puriques

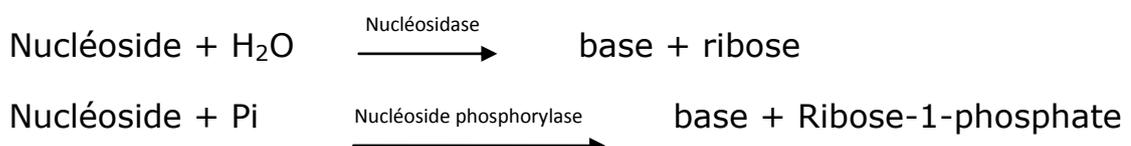
Les acides nucléiques sont dégradés en nucléotides monophosphate sous l'action de diverses nucléases et phosphodiesterases. Puis ces nucléotides sont convertis en nucléosides par hydrolyse de la liaison ester liant le phosphate au nucléoside sous l'action de nucléotidases spécifiques et de phosphatases non spécifiques.



Ces nucléotidases sont strictement soumises à une régulation métabolique de sorte que les concentrations en NMP, qui sont des intermédiaires de nombreux processus vitaux, ne descendent pas en dessous d'un seuil critique.

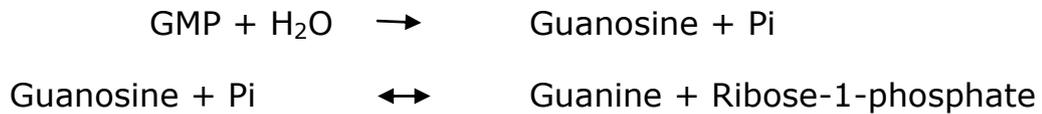
2.1.2.1.2 Des nucléosides puriques en bases puriques

Les nucléosides sont hydrolysés par des nucléosidases ou des nucléosides phosphorylases, ce qui libère la base purique :



2.1.2.2 Cas du GMP

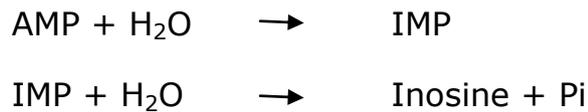
Le GMP est hydrolysé en guanosine par une phosphatase : la 5'-nucléotidase, puis en guanine par une guanine pyrophosphorylase.



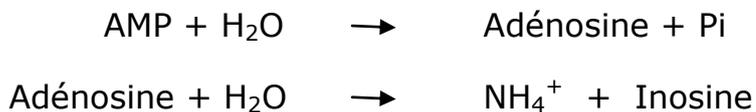
2.1.2.3 Cas de l'AMP

En ce qui concerne l'AMP, il peut être engagé dans deux voies métaboliques :

- l'AMP peut être désaminée en IMP par l'AMP désaminase, puis déphosphorylée sous l'action d'une 5'nucléotidase en Inosine ;



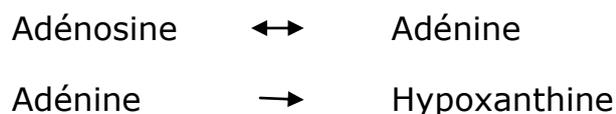
- l'AMP peut être déphosphorylée en adénosine sous l'action d'une 5'nucléotidase, puis désaminée sous l'action de l'adénosine désaminase ;



L'inosine ainsi formée est métabolisée en Hypoxanthine sous l'action d'une inosine pyrophosphorylase ;



L'adénosine peut être également métabolisée en Adénine par une adénine pyrophosphorylase, puis en hypoxanthine par désamination oxydative.



Ainsi, l'AMP et le GMP, qu'ils soient issus de la purinosynthèse ou du catabolisme des acides nucléiques peuvent être soit réutilisés pour la synthèse d'acides nucléiques, soit catabolisés respectivement en hypoxanthine et guanine, puis en xanthine, précurseur de l'acide urique.

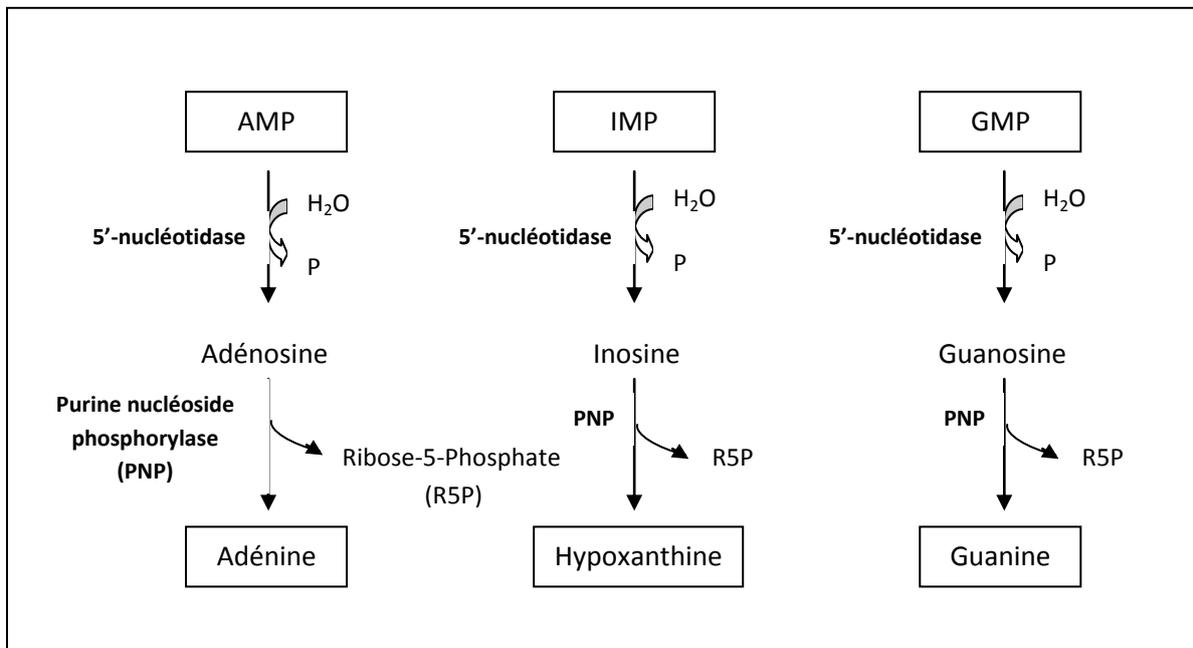


Figure 4: Catabolisme des nucléotides puriques en bases puriques

2.1.3 Les bases puriques d'origine exogène (2) (3) (4) (5)

Les bases puriques d'origine exogène sont issues du catabolisme des acides nucléiques alimentaires. La plus grande partie est ingérée sous forme de nucléoprotéines dont les acides nucléiques sont libérés dans le tractus intestinal par l'action d'enzymes protéolytiques. Les nucléosides ainsi produits sont soit réabsorbés et incorporés dans les acides nucléiques, soit dans leur grande majorité, dégradés en bases puriques et éliminés sous forme d'acide urique.

L'alimentation peut constituer un apport journalier en purines non négligeable selon le régime alimentaire de chaque individu. Parmi les aliments très riches en purines on retrouve notamment les aliments carnés, les abats, les poissons, les volailles, les tomates et les boissons alcoolisées avec notamment la bière qui contient de grande quantité de guanosine. L'alimentation joue ainsi un rôle non négligeable sur le métabolisme des bases puriques et sur l'élimination de l'acide urique.

Cette source exogène est à l'origine d'environ un tiers du pool d'acide urique circulant.

2.1.4 Récupération des bases puriques ⁽¹⁾ ⁽²⁾

Après le catabolisme des nucléotides en bases puriques, celles-ci ne sont pas encore définitivement engagées vers la synthèse de l'acide urique. En effet, en raison de l'apport énergétique considérable nécessaire lors de la purinosynthèse, il existe des voies de récupération des purines et de reformation des nucléotides sources.

Schéma général : $\text{Base} + \text{PRPP} \rightleftharpoons \text{Nucléoside-5'-phosphate} + \text{PPi}$

L'hydrolyse par des pyrophosphatases du PPi en phosphate minéral rend cette réaction irréversible.

Pour l'adénine, la cellule peut faire l'économie d'une synthèse en la régénérant en AMP grâce à l'adénine phospho-ribosyl transférase (APRT) qui condense l'adénine avec un 5-phosphoribosyl pyrophosphate (5-PRPP).

Pour la guanine et l'hypoxanthine, l'hypoxanthine-guanine phospho-ribosyl transférase (HGPRT) permet de régénérer respectivement le GMP et l'IMP. Bien que cette enzyme, l'HGPRT, ne semble jouer qu'un rôle mineur dans le métabolisme des purines, son absence totale rencontrée dans le syndrome de Lesch-Nyhan conduit à de sévères désordres cliniques.

Cette voie de récupération représente pour certaines cellules, les hématies en particulier, la seule source possible de nucléotides.

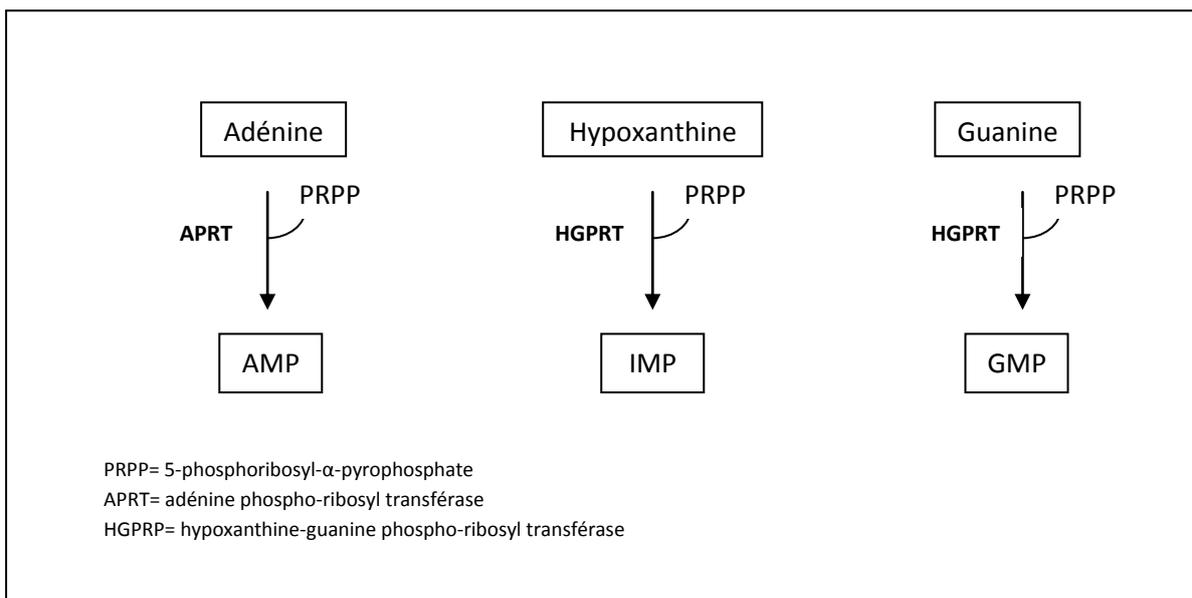


Figure 5: Récupération des bases puriques

2.1.5 Catabolisme des purines en acide urique ⁽¹⁾ ⁽²⁾

La guanine qui provient soit de la dégradation du GMP, soit de la digestion des acides nucléiques alimentaires est transformée en xanthine, carrefour métabolique des bases puriques, par la guanine désaminase.

De même, l'hypoxanthine est transformée en xanthine, puis en acide urique sous l'action d'une seule enzyme: la xanthine oxydase. C'est le premier substrat qui s'engage réellement dans l'élimination des bases puriques.

L'adénine quant à elle, provient soit de la dégradation de l'AMP dans les cellules où le rapport ATP/ADP est très abaissé, soit de la digestion des acides nucléiques alimentaires. Comme on l'a vu précédemment, elle est métabolisée en hypoxanthine sous l'action de l'adénine désaminase, afin de poursuivre sa dégradation vers la synthèse d'acide urique.

La xanthine oxydase est la principale enzyme de la dégradation des bases puriques. Elle se présente sous deux isoformes: la forme réduite ou la forme oxydée. La forme réduite (xanthine déshydrogénase : EC 1.1.1.204) catalyse la déhydrogénation avec le NAD^+ comme coenzyme. La forme oxydée, dimérisée (xanthine oxydase : EC 1.1.3.22) fonctionne avec l'oxygène et produit des peroxydes. *In vivo*, la forme réduite prédomine dans le foie alors que la forme oxydée prédomine dans les vaisseaux. La xanthine oxydase est une enzyme à FAD contenant plusieurs centres Fer-Soufre (Fe-S). Elle a pour cofacteurs le NAD^+ et un ion molybdène qui intervient dans le transfert des électrons. Relativement peu spécifique, elle peut en présence d' O_2 et dans certaines conditions oxyder une grande variété de substrats : purines, ptéridines et aldéhydes. Ainsi, elle catalyse successivement l'oxydation des carbones 2 et 8 du noyau purine, transformant l'hypoxanthine en xanthine et la xanthine en urate. Cependant, elle produit aussi des peroxydes qui peuvent être à l'origine d'un stress oxydatif.

Chez les humains et les autres primates, l'acide urique est le produit terminal du catabolisme des purines.

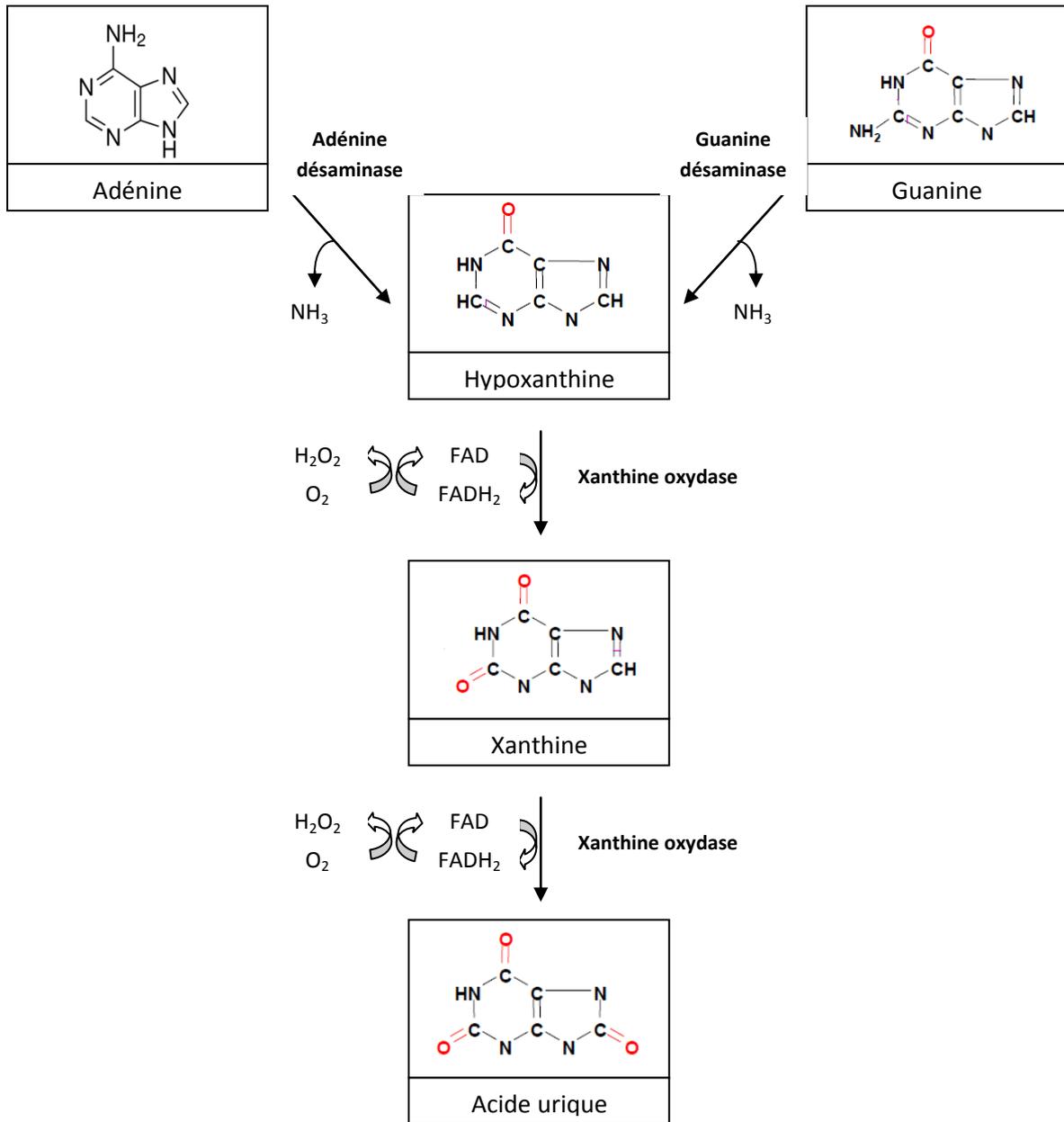


Figure 6: Catabolisme des purines en acide urique

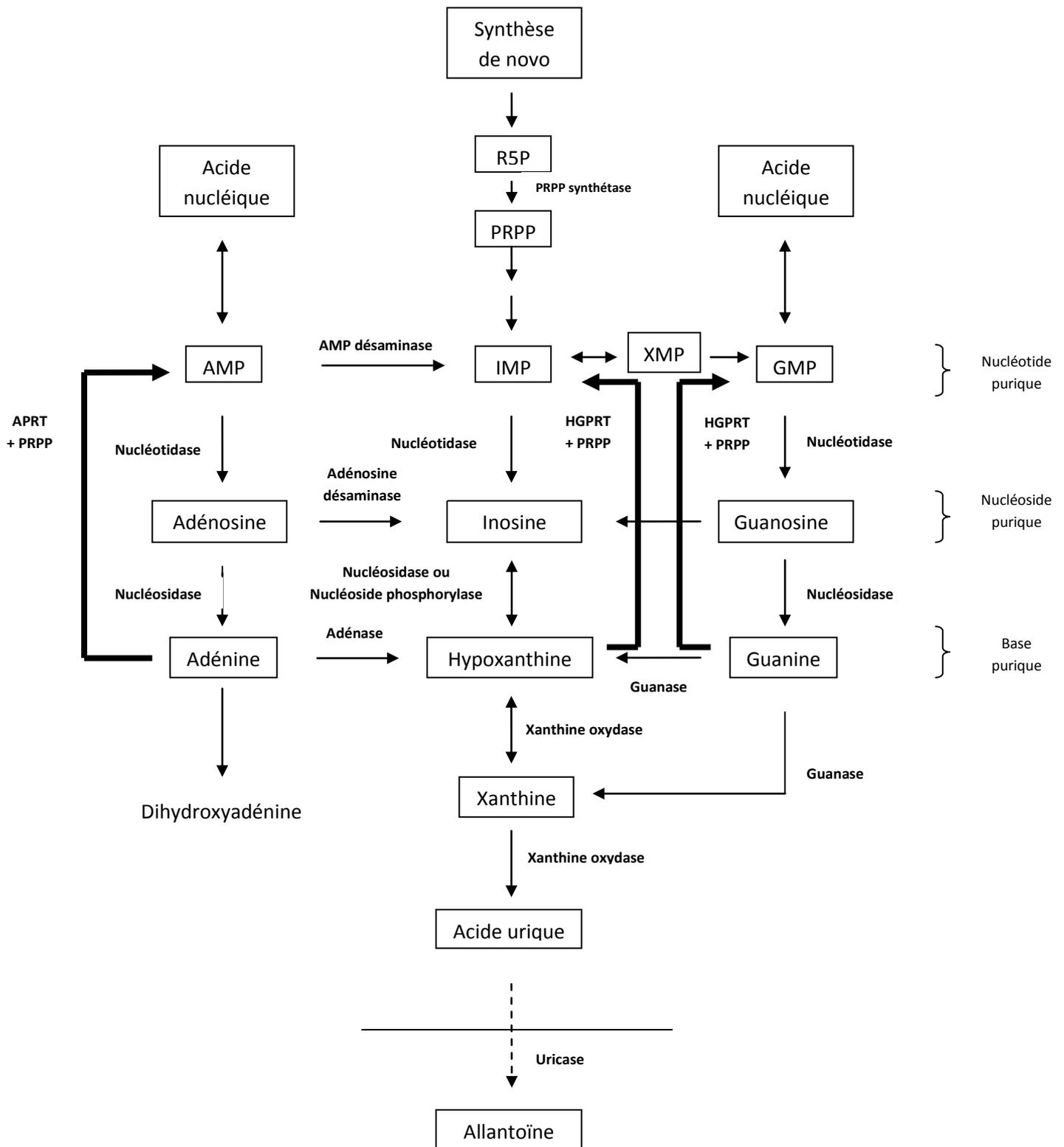


Figure 7: Schéma général de la synthèse de l'acide urique

2.2 Distribution

2.2.1 Distribution dans l'organisme ⁽⁶⁾

Le pool total d'acide urique de l'organisme se distribue à 80% dans les liquides extracellulaires et pour les 20% restant dans le plasma. Cette proportion élevée explique pourquoi l'uricémie est étroitement liée à la valeur du pool d'acide urique.

Dans le plasma, l'acide urique est plus largement présent à l'état libre, sous forme d'urate en raison du pH sanguin d'environ 7,40, très supérieur à la valeur du pKa de l'acide urique qui est de 5,75. Seule une faible proportion de l'acide urique est liée aux protéines plasmatiques telles que l'albumine, les LDL, les β_2 -globulines, ...

2.2.2 Les variations physiologiques ^{(6) (7) (8) (9) (10)}

Le pool total d'acide urique dans l'organisme varie entre 1000 et 1200 mg. Il dépend du rapport entre la formation (à partir des différentes sources) et l'excrétion. Il est renouvelé à raison de 65% par jour provenant exclusivement de la purinosynthèse *de novo*. Chez l'Homme, la production quotidienne d'acide urique est comprise entre 600 et 800 mg.

Les valeurs de l'uricémie sont variables et fonctions :

- du sexe : l'uricémie est en général plus élevée chez l'homme que chez la femme d'environ 20 à 30%. Les valeurs usuelles sont chez l'homme de 180-420 $\mu\text{mol/L}$ (30-70 mg/L) et chez la femme de 150-360 $\mu\text{mol/L}$ (25-60 mg/L) ;
- de l'âge : l'uricémie a tendance à être élevée à la naissance, puis à diminuer et à se stabiliser. Une augmentation importante survient chez l'homme au moment de la puberté (en comparaison, l'augmentation chez la femme est moindre) et chez la femme en péri-ménopause. En effet, chez la femme, les œstrogènes ont un effet uricosurique expliquant qu'après la ménopause le niveau d'acide urique augmente ;
- du poids : il existe une corrélation positive avec le poids des adultes, surtout pour des poids supérieurs à 80 Kg ;

- de la grossesse : l'acide urique diminue pendant les cinq premiers mois, par augmentation de la clairance rénale ;
- de l'éthnie : il existe des variations considérables, génétiquement déterminées, entre les différents groupes ethniques ;
- d'autres facteurs comme l'alimentation, l'exercice physique, l'état d'hydratation, les médicaments, etc.

2.3 Stockage

Le stockage de l'acide urique est pathologique et survient dans certaines pathologies telles que la goutte.

2.4 Métabolisme

2.4.1 Chez l'Homme ⁽¹⁾ ⁽²⁾

Chez la majorité des mammifères, l'acide urique est transformé par une enzyme hépatique, l'uricase, en allantoiné qui est excrétée librement par le rein. Toutefois, deux mutations du gène de l'uricase sont survenues au cours de l'évolution des hominidés et ont empêché que cette enzyme soit fonctionnelle chez l'Homme. Ainsi, les êtres humains et les autres primates ne peuvent pas métaboliser l'acide urique, stade terminal du catabolisme des purines.

2.4.2 Chez les autres animaux ⁽¹⁾ ⁽²⁾

Au cours de l'évolution, des mutations se sont produites au niveau des gènes codant pour l'expression de plusieurs enzymes intervenant dans les voies d'excrétion de l'azote. Il en résulte que dans le monde animal, le produit final de cette voie métabolique change selon les groupes.

Les oiseaux, les reptiles, les batraciens terrestres et de nombreux insectes excrètent de l'acide urique. Pour ces organismes, l'acide urique est la principale forme d'excrétion de l'azote, car contrairement à d'autres animaux, ils ne produisent pas d'urée. Ainsi le catabolisme de toutes les substances azotées, y compris celui des acides aminés, aboutit à la formation d'acide urique. Cette voie du catabolisme de l'azote favorise la conservation de l'eau car ces organismes excrètent directement les cristaux d'acide urique (uricotélie) dans le cloaque sous forme de pâte très consistante et produisent ainsi très peu d'urine.

Les organismes qui n'excrètent pas d'acide urique le dégradent jusqu'à des stades variés.

Les mollusques et les mammifères, autres que les primates, oxydent l'acide urique grâce à une enzyme, l'urate oxydase, en allantoiné ainsi excrétée. Les mammifères, dont l'Homme, excrètent la plus grande part de l'azote sous forme d'urée, produite par le cycle de l'urée (uréotélie). Cette excrétion nécessite une grande quantité d'eau pour solubiliser l'urée. Une faible quantité d'azote est excrétée sous forme d'allantoiné ou d'urate selon l'expression de l'uricase.

Chez les poissons osseux (téléostéens, la majorité des poissons), la dégradation se poursuit. Une allantoinase hydrolyse l'allantoiné en acide allantoinique qui est ensuite excrété.

Les poissons cartilagineux (requins et raies) et les amphibiens hydrolysent l'acide allantoinique à l'aide d'une allantoinase en acide glyoxylique associé à deux molécules d'urée.

Enfin, les animaux les moins évolués, tels que les invertébrés marins (crustacées, etc.) ont une uréase qui hydrolyse l'urée en CO_2 et NH_3 .

Pour les microorganismes, contrairement aux animaux qui doivent éliminer l'excès de produits issus du catabolisme de l'azote, potentiellement dangereux, leur croissance est souvent limitée par la disponibilité des substances azotées.

La majorité d'entre eux disposent des enzymes nécessaires à la dégradation de l'acide urique. La libération de l'ammoniac formé en fin de cycle, leur permet de l'utiliser pour la synthèse de substances azotées essentielles, nécessaires à leur prolifération.

Quelques invertébrés excrètent directement de la guanine non catabolisée (Arachnides) ou des acides aminés (Nématodes).

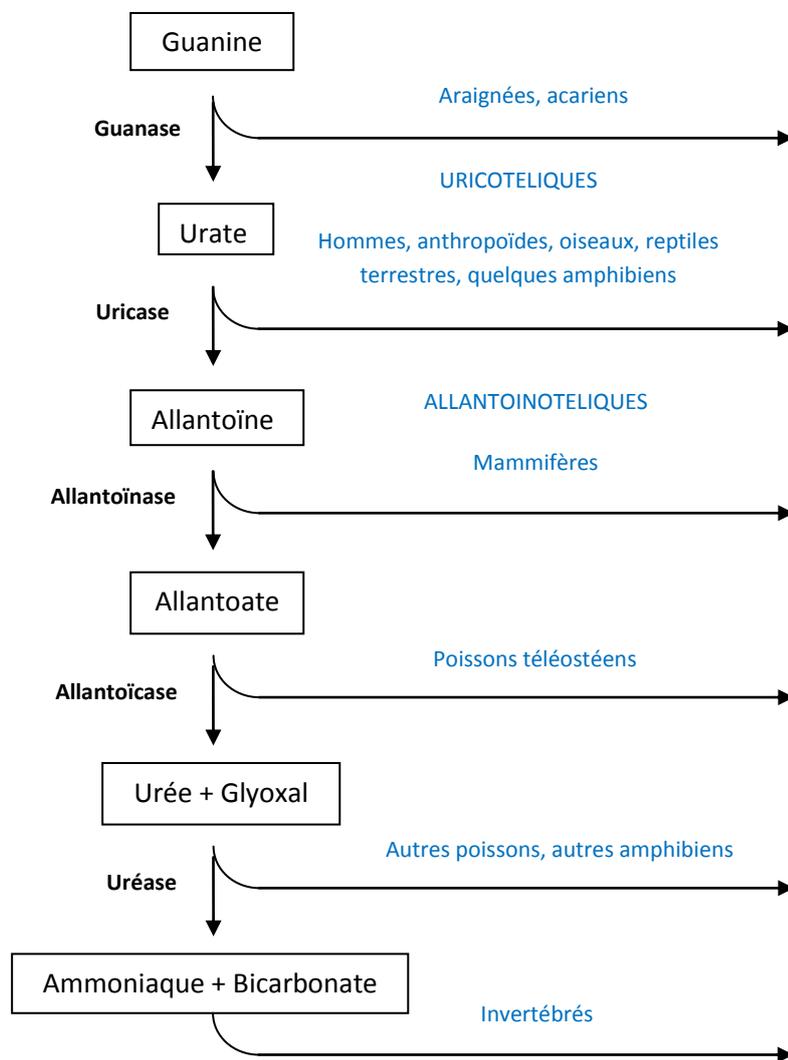


Figure 8: Evolution de l'excrétion de l'azote au sein du règne animal

2.5 Élimination

Les êtres humains, déficients en uricase, ne peuvent pas métaboliser les urates, qui sont ainsi éliminés pour environ 70% par voie rénale et pour 30% par voie digestive *via* l'uricolyse intestinale réalisée par les bactéries intestinales. (7) (11)

2.5.1 Élimination urinaire

L'excrétion rénale constitue la principale voie d'élimination de l'acide urique.

Dans les urines, l'acide urique existe sous deux formes, en proportions variables suivant le pH du milieu :

Tableau 1: Ionisation de l'acide urique urinaire en fonction du pH

pH urinaire	Acide urique (%)	Urates (%)
7,4	5	95
6,0	20	80

La solubilité des urates dans les urines est supérieure à celle observée dans l'eau. Il existe donc dans les urines des substances qui favorisent cette solubilisation. La détermination précise du taux d'urate dans les urines (uraturie) nécessite une alcalinisation des urines pour dissoudre d'éventuels cristaux d'acide urique formés au cours de la conservation des urines.

Les urates sont soumis à une régulation rénale complexe qui fait intervenir quatre mécanismes : la filtration glomérulaire, la réabsorption tubulaire, la sécrétion tubulaire et la réabsorption tubulaire post sécrétoire. Les trois dernières étapes ont lieu dans le tube contourné proximal.

2.5.1.1 La filtration glomérulaire

L'acide urique est peu lié aux protéines plasmatiques, il est donc facilement disponible pour la filtration. 95% de l'acide urique est filtré au niveau des glomérules. (7)

2.5.1.2 La réabsorption et la sécrétion tubulaire (7) (11) (12) (13)

Dans un premier temps, on estime qu'au niveau du segment S1 du tube contourné proximal (TCP), 98 à 100% de l'acide urique filtré est réabsorbé. Puis, selon un mécanisme de sécrétion tubulaire, environ 50% de la quantité initialement filtrée est sécrétée au niveau du segment S2. Enfin, au niveau du segment S3 du tubule, 40% des urates sécrétés sont réabsorbés. (cf. Figure 9)

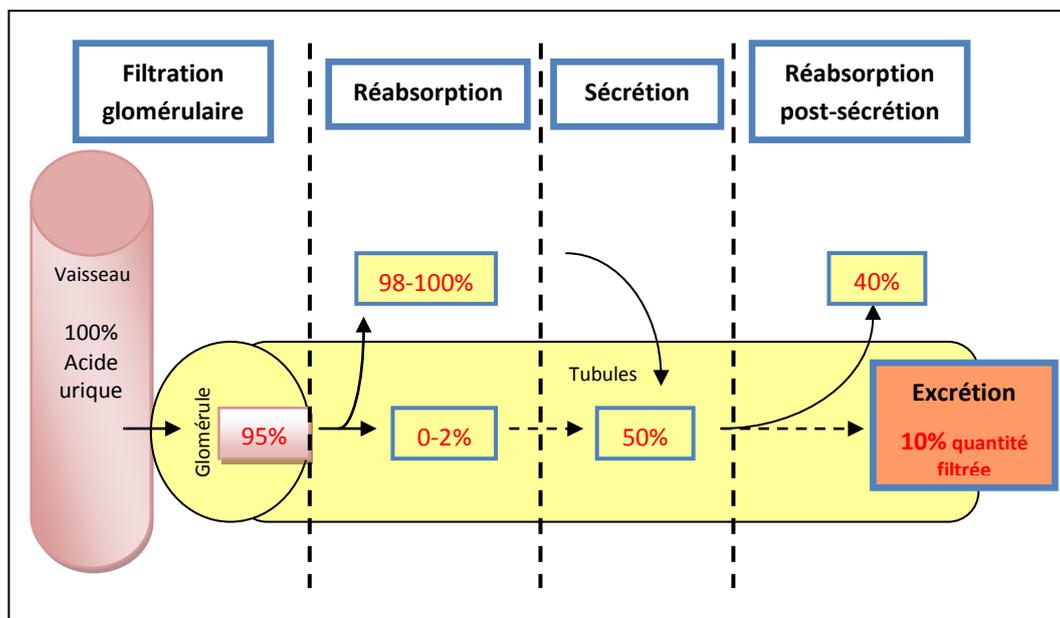


Figure 9: Elimination rénale de l'acide urique

Au niveau cellulaire, les mécanismes moléculaires intervenant dans ces phénomènes de réabsorption et de sécrétion sont assez complexes et partiellement élucidés. De récentes études sur le génome ont permis d'identifier certains récepteurs dont ceux de la famille des OAT (organic anion transporter) comme URAT-1, OAT-1, -3 et -4, ceux de la famille des transporteurs glucidiques comme GLUT-9, ou enfin comme ABCG2, NPT-1 et 4. (14) (cf. Figure 10: Les mécanismes de réabsorption et de sécrétion de l'acide urique au niveau tubulaire).

L'absorption au niveau tubulaire se fait principalement par les transporteurs URAT-1, OAT-4 et GLUT-9.

- En 2002, le transporteur URAT-1 (urate transporter-1) a été identifié. Il est situé au niveau de la bordure en brosse de la membrane apicale des cellules tubulaires proximales et il est encodé par le gène SLC22A12.
- OAT-4 est un transporteur de faible affinité, également situé au niveau de la membrane apicale.

Afin de respecter l'électro-neutralité, la réabsorption d'une molécule d'urate est associée à l'élimination d'un autre anion dont le gradient est assuré par un cotransporteur ion sodium/anions (mono ou dicarboxylique). Il existe deux types de cotransporteurs sodium dépendant :

- les cotransporteurs SLC5A8 et SLC5A12 situés à la membrane apicale des cellules tubulaires permettent l'entrée d'ions sodium (Na^+) associés à l'entrée d'anions monocarboxyliques tels que les lactates, nicotines, pyrazinoates, β -hydroxybutirates et acétoacétates, de la lumière tubulaire vers la cellule tubulaire,
- les cotransporteurs SLC13A3, situés à la membrane basale permettent le passage de Na^+ et d'anions dicarboxyliques du compartiment sanguin vers la cellule tubulaire.

Ainsi, l'acide urique entre dans la cellule en échange d'un monocarboxylate par URAT-1 et en échange d'un dicarboxylate par OAT-4. L'acide urique, entré dans la cellule, est ensuite efflué vers le compartiment sanguin par le biais des transporteurs OAT-1 et -3 en échange d'un dicarboxylate. Cette réabsorption par URAT-1 et OAT-4 peut être inhibée en présence de certaines molécules aux propriétés uricosuriques comme par exemple le probénécide, la sulfinpyrazone, la benzbromarone et l'aspirine à forte dose (>2 g). Actuellement en France, seul le probénécide (Bénémidé®) est utilisé, mais réservé à l'usage hospitalier. Ce lien entre la réabsorption tubulaire apicale de l'urate et la réabsorption du Na^+ expliquerait l'hyperuricémie induite par les cétoacides notamment dans l'acidocétose diabétique et dans l'intoxication à l'éthanol. En effet, toute augmentation des concentrations sériques de ces anions, une fois filtré, augmenterait leur réabsorption dans le tubule proximal qui, à son tour, favoriserait la réabsorption de l'urate par l'intensification de l'activité d'URAT-1 et d'OAT-4. Enfin, il peut être utile de rappeler que l'hyper-insulinémie est connue pour augmenter la réabsorption de Na^+ .

- Le transporteur GLUT-9 a été initialement décrit comme transporteur du glucose et du fructose, mais son rôle principal est en fait de réguler le taux sanguin d'acide urique. Physiologiquement, il existe sous deux formes GLUT-9L et GLUT-9S codées respectivement par les gènes SLC2A9v1 et SLC2A9v2. Le récepteur GLUT-9S s'exprime au niveau apical de la cellule tubulaire et joue un rôle significatif dans la réabsorption de l'acide urique. L'acide urique ainsi réabsorbé quitte la cellule par le récepteur GLUT-9L situé à la partie basolatérale de la cellule. L'expression des gènes qui codent pour la protéine GLUT-9 (SLC2A9) est étroitement liée à l'augmentation de l'uricémie.

La sécrétion dans la lumière tubulaire est réalisée principalement par les molécules NPT-1, MRP-4 et ABCG2.

- MRP-4 est une pompe à efflux ATP-dépendante pour l'urate.
- ABCG2 (ATP binding cassette transporter, sous-famille G2) est un transporteur sécréteur d'urate dans le tubule proximal. À ce jour, il ne semble pas exister de donnée publiée quant aux effets des médicaments uricosuriques sur l'activité ABCG2. Cependant, elle peut être inhibée par certain produit hyperuricémiant, comme le pyrazinamide, l'aspirine à faible dose, l'acide lactique, les acides cétoniques ramifiés, le β -hydroxy-butyrate, etc.

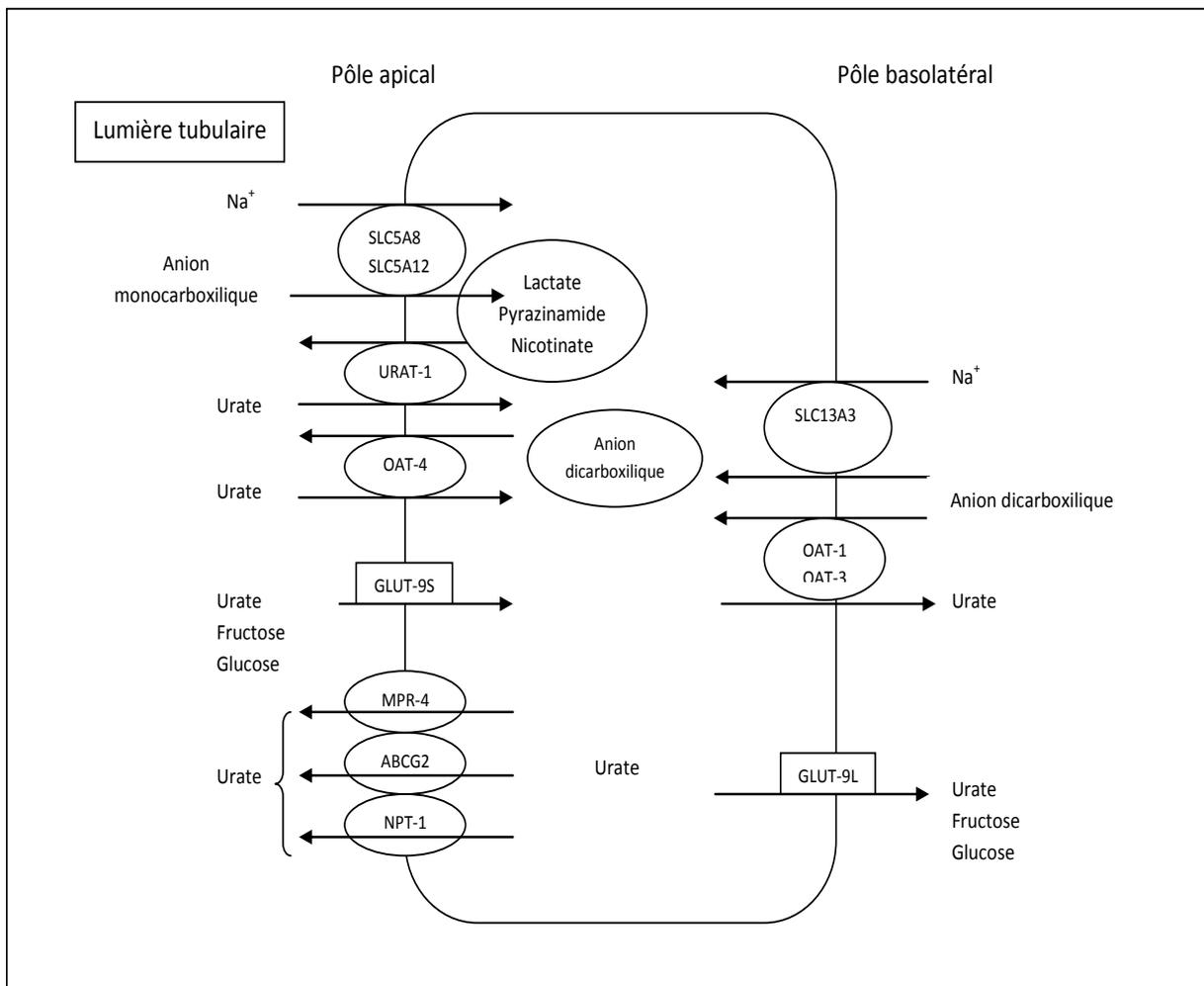


Figure 10: Les mécanismes de réabsorption et de sécrétion de l'acide urique au niveau tubulaire

Des études ont montré que certains polymorphismes de ces transporteurs sont associés à une partie des variations de l'uricémie dans la population. L'hyperuricémie dépend donc de facteurs génétiques et diététiques, sauf dans de rares cas d'enzymopathies familiales ou de syndromes prolifératifs.

Dans 90% des cas, l'hyperuricémie est secondaire à une altération de l'élimination rénale de l'acide urique, associée ou non à un apport excessif en purines. La diminution de l'élimination rénale de l'acide urique est secondaire à des causes multiples : à la génétique, à l'âge, à une maladie rénale, à l'alimentation, aux médicaments.

2.5.1.3 Bilan

La clairance normale de l'urate représente environ 10% de la charge filtrée initialement. En régime libre, l'uricurie moyenne est de l'ordre de 700 à 800 mg/jour et peut atteindre environ 250 à 600 mg/jour en régime hypopurinique.

Chez le sujet normal, l'excrétion de l'urate augmente en fonction de la charge filtrée. Dans l'insuffisance rénale chronique, la concentration plasmatique augmente seulement lorsque le débit de filtration glomérulaire atteint environ 20 mL/min.

2.5.2 Uricolyse ⁽¹⁵⁾

Hormis l'élimination par voie rénale, une partie de l'acide urique (20 à 25%) est catabolisée et éliminée par voie extra-rénale. L'uricolyse a lieu essentiellement au niveau intestinal. Elle est active sur l'acide urique déversé dans l'intestin par voie passive, par l'intermédiaire des sécrétions digestives (salivaires, biliaires, pancréatiques et intestinales). Dans des conditions normales, les bactéries intestinales, pourvues d'uricases, dégradent totalement l'acide urique en allantoiné, et même au-delà, en dioxyde de carbone et en ammoniac, éliminés ensuite dans les selles ou consommés pour leur propre métabolisme. Le rôle des bactéries est prouvé par la réduction considérable de l'uricolyse à la suite d'ingestion d'antibiotiques.

L'uricolyse peut également avoir lieu au niveau des leucocytes, grâce à une peroxydase, ainsi qu'au niveau cellulaire. Cela reste cependant très négligeable.

Une petite quantité d'allantoïne, provenant de la dégradation de l'acide urique par les uricases, peut être réabsorbée par la muqueuse intestinale expliquant l'allantoïnémie et l'allantoïnurie physiologique.

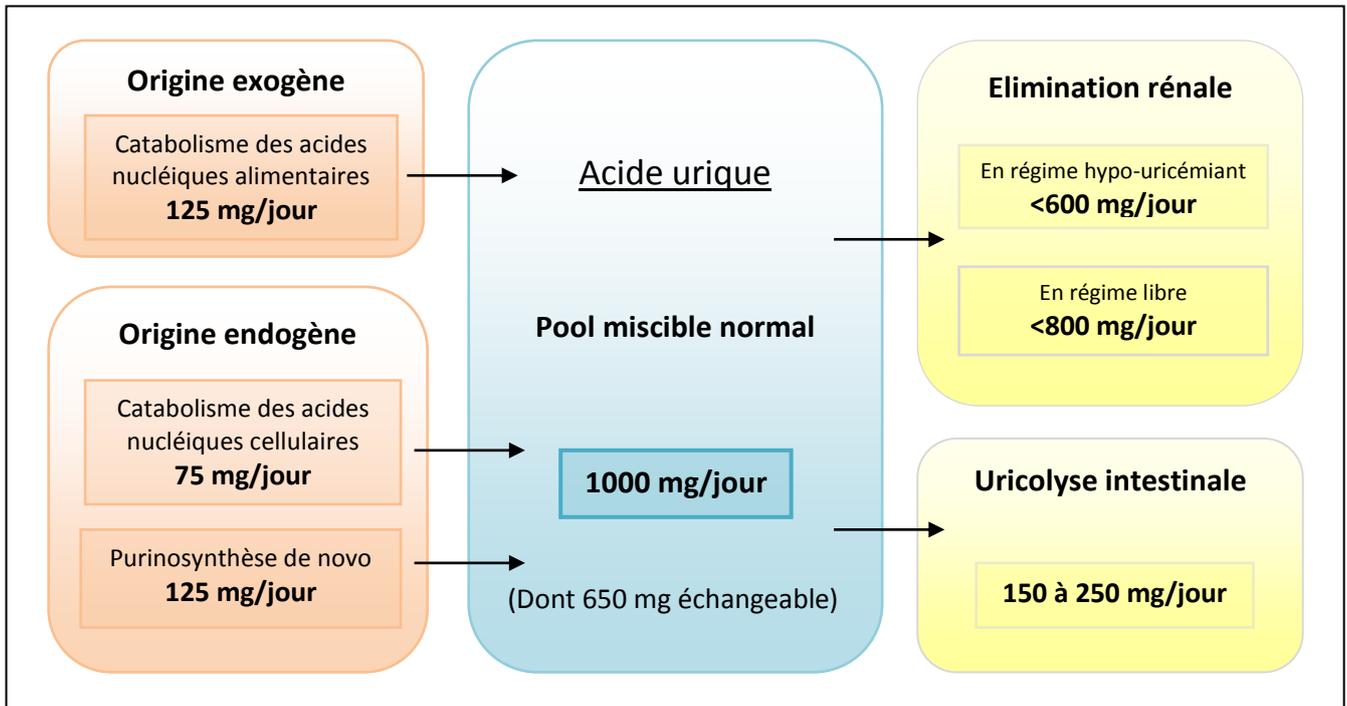


Figure 11: Les mouvements de l'acide urique dans l'organisme

3. Méthodes de dosage et de diagnostic

3.1 Prélèvement et précautions ^{(16) (17) (18)}

La mesure de l'uricémie est réalisée le plus souvent dans le sérum, mais peut aussi se faire dans le plasma, sauf en présence de certains anticoagulants. Ainsi le prélèvement de sang est recueilli soit dans un tube sec, soit dans un tube avec héparine selon que l'on travaillera, respectivement, sur le sérum ou le plasma. Le volume de sang nécessaire est variable selon la technique, de 100 µL à 3 mL.

La mesure de l'uraturie est réalisée dans des urines de 24h associées à des antiseptiques. La détermination de l'uraturie se fait selon les mêmes méthodes que pour l'acide urique sanguin, mais sous réserve de respecter un certain nombre de précautions :

- recueil des urines de 24h dans 10 mL de soude (NaOH) à 5%, de façon à favoriser la formation d'urate soluble et d'empêcher la précipitation de l'acide urique. A la réception de l'échantillon, le pH doit être vérifié et s'il est inférieur à 8, il doit être ajusté en conséquence avec du NaOH afin de revenir à un pH de 8,0 à 8,5 ;
- dilution des urines au 1/10^e avant de poursuivre le dosage comme dans le cas d'un sérum.

Si les fonctions rénales sont correctes, les variations de l'uraturie suivent celles de l'uricémie et sont influencées par les traitements uricosuriques.

Concernant les précautions à prendre, il est important de réaliser le prélèvement chez un patient à jeun et au repos, car l'uricémie et par conséquent l'uraturie augmentent après les repas, les excès alcooliques et les efforts physiques importants.

3.2 Stockage ^{(18) (19) (20)}

Les échantillons de sérum et de plasma peuvent être stockés à température ambiante (18-25°C) au moins 3 jours et au moins 6 mois à -20°C. Les échantillons d'urine stockés à température ambiante sont stables pendant 5 jours.

3.3 Les principales méthodes de mesure ⁽²¹⁾

Actuellement, pour doser les urates il existe différentes méthodes de dosage, mais parmi elles, une méthode dite « définitive » par dilution isotopique-spectrométrie de masse a été proposée. La Société Française de Biologie Clinique (SFBC) et l'American Association of Clinical Chemistry (AACC) ont recommandé deux autres techniques de dosages. Elles sont toutes les deux basées sur la diminution d'absorbance mesurée entre 280 et 290 nm après transformation des urates en allantoïne par l'uricase. Il existe aussi d'autres méthodes dites « usuelles », regroupant sous ce nom les méthodes chimiques, plus anciennes, et les méthodes enzymatiques, encore couramment utilisées. Chez le sujet normal, il y a assez peu de différences entre les résultats obtenus par les méthodes chimiques et les méthodes enzymatiques, contrairement au sujet insuffisant rénal.

Les anciennes méthodes de dosage par iodométrie après précipitation sous forme d'urate d'ammonium ou par argentimétrie après précipitation d'un sel argenticomagnésien ont totalement été abandonnées.

3.3.1 Méthode « définitive » ⁽²¹⁾

Préalablement au dosage, cette méthode décrit :

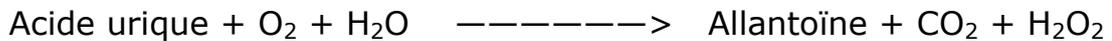
- une étape de purification à réaliser par chromatographie échangeuse d'ions ;
- l'ajout d'acide urique radioactif : l'acide 1,3-¹⁵N-urique à l'échantillon à doser ;
- une étape de dérivation des urates par le triméthylsilane afin de les rendre plus volatiles ;
- une étape de séparation par chromatographie en phase gazeuse (CPG).

En sortie de colonne, les urates sont détectés par spectrométrie de masse (SM). Les ions sélectionnés en fonction de leurs rapports m/z sont les ions 456 et 458.

Concernant la précision, le coefficient de variation est bon, de 0,6 à 1,1%. L'exactitude est bonne et il n'y a pas d'interférences connues. C'est une méthode très sensible.

3.3.2 Méthode « recommandée » : méthode de Kalckar ^{(17) (18) (21)}

Le principe de la réaction consiste à oxyder les urates en allantoiné par le biais de l'urate oxydase (uricase : EC 1.1.3.3), selon la réaction suivante :



Le dosage des urates dans l'échantillon consiste à mesurer sous UV la variation d'absorbance en présence et en l'absence d'uricase à environ 290 nm, longueur d'onde pour laquelle l'allantoïne n'absorbe pas. En présence de l'enzyme, on mesure ainsi une diminution d'absorbance. Pour cela, il est nécessaire d'utiliser un spectrophotomètre de bonne performance dans l'UV et des cuves en Quartz.

Dans le sérum, la mesure peut se faire, soit directement dans un sérum dilué, soit après une étape de déprotéinisation par la chaleur, par l'acide phosphotungstique, par l'acide trichloracétique ou par la dialyse, afin d'éliminer les protéines qui absorbent dans l'UV. La déprotéinisation par l'acide trichloracétique présente l'inconvénient de former un trouble non visible à œil nu et de modifier les résultats.

La reproductibilité est bonne, de 2 à 6%.

3.3.3 Méthodes usuelles

3.3.3.1 Méthodes chimiques ^{(17) (18) (21)}

3.3.3.1.1 Méthode de Folin et Denis

Elle est la plus couramment utilisée parmi les méthodes chimiques. Après une étape de déprotéinisation, l'acide urique est dosé dans le surnageant alcalinisé par le carbonate de sodium et après réduction par l'acide phosphotungstique en oxyde de tungstène. L'oxyde de tungstène est un composé bleu, dont l'intensité de la coloration peut être mesurée entre 650 et 700nm. L'utilisation de carbonate de sodium réduit le délai entre lequel l'optimum de coloration est atteint et le moment où un trouble peut apparaître. Il est ainsi important de veiller à traiter rigoureusement et de la même façon, les dosages et les étalons. Les dérivés xanthiques, tels que la caféine et la théophylline, et les corps réducteurs (salicylés, acide ascorbique, cystéine) peuvent interférer sur ce dosage, mais leur influence reste nulle ou minime dans les conditions physiologiques ou thérapeutiques usuelles. Par contre, des sérums ictériques

ou hémolysés peuvent amener des erreurs par excès. Enfin, cette méthode ne peut pas être employée sur un plasma prélevé en présence d'oxalate de potassium, en raison de la formation de phosphotungstates de potassium insolubles.

Actuellement des variantes ont été proposées à cette méthode telles que :

- le choix de la méthode de déproteïnisation, avec actuellement une préférence pour la dialyse ou l'acide phosphotungstique ;
- l'utilisation d'acide phosphotungstique dépourvu de molybdène, interférant dans la réaction d'oxydo-réduction ;
- l'utilisation de phénanthroline ferrique comme agent réducteur à la place de l'acide phosphotungstique, permettant ainsi d'augmenter la linéarité de la réaction ;
- l'adjonction de sels de lithiums pour améliorer la stabilité de la coloration, soit l'emploi d'hydroxylamine pour intensifier la coloration, soit l'utilisation de cyanure de sodium comme agent alcalin pour améliorer la sensibilité mais dont l'instabilité et sa toxicité ont limité son emploi.

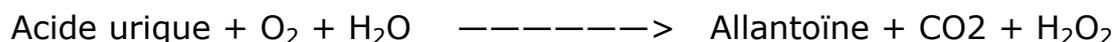
Ainsi, cette réaction est simple, linéaire dans le domaine physiopathologique, mais peu stable, peu sensible et peu spécifique.

3.3.3.1.2 Autres

Une autre méthode chimique peut être utilisée. Elle consiste à faire réagir les urates avec le 1, 1, 3-tricyano-2,2-amino-1-propène en présence d'H₂O₂. Le composé ainsi formé est lu par fluorescence selon la méthode de flux arrêté (stop flow) avec une longueur d'onde d'excitation de 360 nm et une longueur d'onde d'émission de 430 nm.

3.3.3.2 Méthodes enzymatiques ⁽¹⁷⁾ ⁽¹⁸⁾ ⁽²⁰⁾ ⁽¹⁹⁾ ⁽²¹⁾ ⁽²²⁾

Quelles que soient les méthodes utilisées, la première étape consiste à oxyder les urates en allantoinés en présence d'oxygènes. Cette réaction est catalysée par l'urate oxydase et associée à la production d' H₂O₂ et de CO₂.



Selon les méthodes, cette étape se poursuit ou non par des réactions annexes.

3.3.3.2.1 Méthodes sans réactions annexes

Selon la méthode de Kalkar (cf 3.3.2), on peut mesurer les urates dans l'UV à environ 290 nm avant et après l'utilisation de l'uricase.

On peut également doser les urates dans l'échantillon, en mesurant la quantité d'oxygène consommée au cours de la réaction grâce à une électrode de Clark.

Enfin, on peut mesurer la quantité d'H₂O₂ produite au cours de la réaction par luminescence.

3.3.3.2.2 Méthodes avec réactions annexes

Le peroxyde d'hydrogène formé après action de l'uricase peut être dosé par un deuxième système enzymatique faisant appel à une peroxydase ou à une catalase.

Méthode utilisant une peroxydase

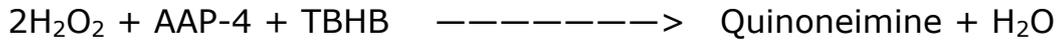
Le principe de cette méthode consiste à oxyder un chromogène incolore sous forme réduite en un dérivé oxydé coloré. Cette oxydation se réalise grâce à l'oxygène naissant libéré par l'action de la peroxydase sur le peroxyde d'hydrogène.

Chromogène réduit incolore + H₂O₂ -----> chromogène oxydé coloré + H₂O

La plus connue est la méthode de Trinder qui utilise le phénol et l'aminopyrine. D'autres méthodes remplacent le phénol par de l'hydroxy benzoate, par de l'acide benzoïque 2, 4, 6-tribromo-hydroxy-3 (TBHB), par du 3, 5-dichlorohydroxybenzoate sulfurique ou de nombreux autres phénols substitués. De nombreux autres chromogènes sont également utilisables comme l'o-dianisidine, le 2, 2'-azino-di-(3-éthylbenzothiazoline)-6-sulfonate (ABTS), le 3-méthyl-2-benzothiazolinone hydrazone (MBTH), etc.

Exemple de réaction de peroxydation :

Le dosage dite « dosage peroxyde Trinder modifié » utilise de l'acide benzoïque 2,4,6-tribromo-hydroxy-3 (TBHB) et l'aminopyrine (4-AAP). La réaction est la suivante :



Au cour de cette réaction, l'H₂O₂ réagit avec la 4-aminoantipyrine (4-AAP) et l'acide 2,4,6-tribromo-3-hydroxybenzoïque (TBHB) en présence d'une peroxydase pour produire un composé coloré, appelé quinoneimine. La modification de l'absorbance à 548 nm qui en résulte est proportionnelle à la concentration d'acide urique présente dans l'échantillon. Les résultats sont calculés directement par l'analyseur selon la formule suivante:

$$\text{Acide Urique} = \frac{\text{Absorbance de l'échantillon}}{\text{Absorbance de l'étalon}} \times \text{concentration de l'étalon}$$

La présence d'un étalon interne permet de s'affranchir des variations pouvant avoir lieu lors de la réaction.

Limites de cette méthode :

Des interférences peuvent avoir lieu avec des composés naturels présents dans l'échantillon, au delà d'une certaine concentration, comme l'hémoglobine, la bilirubine, les lipides... Certains médicaments tels que la théophylline/ caféine, la vitamine C, les salicylés, etc. peuvent également interférer avec le dosage, d'où l'importance de signaler avant le dosage, la prise éventuelle de médicaments. L'ajout d'ascorbate oxydase (EC 1.10.3.3) permet d'éviter l'éventuelle inhibition de la peroxydase par l'acide ascorbique (vitamine C).

Le domaine de linéarité est variable selon les kits. Si la concentration en acide urique est supérieure à ce domaine, il faut recommencer le dosage sur un échantillon dilué au demi avec une solution de NaCl à 9 g/l.

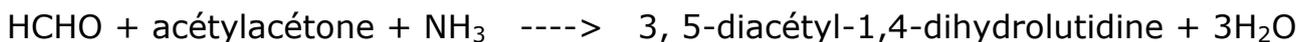
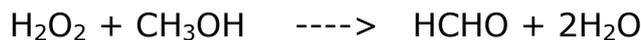
Méthode utilisant une catalase

Le principe consiste à oxyder un alcool en aldéhyde en présence d'eau oxygénée et d'une catalase. La réaction est la suivante :

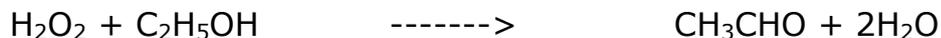


On peut ensuite avoir recours à différentes méthodes de dosage:

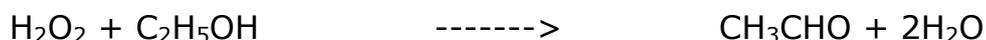
- mesure directe du dégagement de chaleur par microcalorimétrie. La précision est raisonnable et la sensibilité est de 4,5 µmol/L. La seule interférence détectée est le colmatage par les protéines ;
- si l'alcool est du méthanol, on peut doser le formol formé par l'acide chromotrope, mais la manipulation est complexe. Il est préférable d'utiliser la condensation avec l'acétylacétone pour former un dérivé de la lutidine qui se prête à un dosage spectrophotométrique (réaction de Hantzsch). C'est une méthode peu sensible, instable et par conséquent abandonnée ;



- si l'alcool est de l'éthanol, on peut évaluer l'acétaldéhyde formé selon deux méthodes :
 - o par une réaction mettant en jeu l'aldéhyde déshydrogénase et le NADP⁺/NADPH, H⁺. Cette méthode présente une bonne spécificité due au système NADP dépendant et à l'addition d'inhibiteur de l'alcool déshydrogénase. Elle est automatisable, rapide et linéaire jusqu'à 900 µmol/L. Si l'on utilise le NAD au lieu du NADP, il y a dans ce cas des interférences avec la lactate déshydrogénase (LDH),



- o par une réaction mettant en jeu l'alcool déshydrogénase et le NAD⁺/NADH, H⁺. On ajoute au milieu de l'oxamate pour inhiber la LDH. Cette méthode a été critiquée mais s'est avérée aussi précise et spécifique que la précédente.



3.3.4 Autres méthodes ⁽²¹⁾

Les urates peuvent être séparés et mesurés par chromatographie liquide haute performance (CLHP) en phase inverse couplée à un spectrophotomètre. Il est possible d'utiliser des colonnes avec des phases stationnaires différentes : à liaisons alkyles ou à groupements octadécyles. La phase mobile est un mélange acétonitrile / acétate, et la lecture est réalisée entre 280 et 290 nm. Une déprotéinisation préalable est conseillée avec de l'acétonitrile. L'allopurinol et l'oxypurinol ne causent pas d'interférence puisqu'ils sont élués avec des temps de rétention différents de l'acide urique. L'hypoxanthine présente le même temps de rétention que les urates mais ne cause pas d'interférences significatives car elle absorbe faiblement à 280 nm. La précision va de 0,8 à 2% selon la phase utilisée, et le domaine de linéarité s'étend jusqu'à 950 µmol/L.

DEUXIÈME PARTIE : PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ACIDE URIQUE

1. L'hypo-uricémie

1.1 Définition de l'hypo-uricémie ^{(7) (11) (23)}

L'hypo-uricémie est définie arbitrairement par une uricémie inférieure à 120 $\mu\text{mol/L}$. Des mesures répétées permettent de différencier une hypo-uricémie provisoire, survenant en général dans un contexte particulier, d'une hypo-uricémie chronique. Peu fréquente, l'hypo-uricémie est découverte en général de façon fortuite au cours d'un bilan biologique. Des manifestations cliniques peuvent être exceptionnellement présentes comme des lithiases urinaires ou des insuffisances rénales aiguës secondaires à la conjonction de l'hypo-uricémie profonde et d'un stress oxydatif.

1.2 Prévalence de l'hypo-uricémie ^{(7) (23)}

La prévalence de l'hypo-uricémie varie selon les études de 0,15 à 3,38% avec une prévalence plus faible de l'ordre de 0,15% pour les hypo-uricémies permanentes. En milieu hospitalier, les hypo-uricémies sont plus fréquentes et observées surtout dans les services de soins intensifs, d'oncologie et chez les patients diabétiques. Elle concerne 0,8% des patients hospitalisés.

1.3 Étiologies des hypo-uricémies ^{(7) (11) (16) (17) (23)}

Les hypo-uricémies relèvent de deux mécanismes physiopathologiques distincts mais non exclusifs :

- une diminution de formation de l'acide urique due à un défaut primaire ou secondaire de l'activité de la xanthine oxydase ;
- une augmentation de la clairance rénale de l'acide urique.

Parmi les différentes étiologies il y a :

- les hypo-uricémies iatrogènes :
 - allopurinol,
 - benzbromarone, losartan...,
 - urate-oxydase,
 - nutrition parentérale ;

- les hypo-uricémies présentes dans un contexte clinique connu et évolutif :
 - insuffisance hépato-cellulaire,
 - néoplasies : lymphome de Hodgkin, certaines néoplasies solides,
 - syndrome d'immuno-déficience acquise,
 - syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (ADH),
 - diabète ;

- les hypo-uricémies isolées : pour les différencier on mesure la clairance de l'acide urique ($N = 9 \pm 3$ mL/min) :
 - la Normalité ou la baisse oriente vers :
 - un défaut d'activité de la xanthine-oxydase : la xanthinurie héréditaire,
 - d'autres déficits enzymatiques :
 - ✓ déficit en adénosine-désaminase,
 - ✓ déficit en purine nucléoside-phosphorylase ;

 - l'augmentation oriente vers une anomalie du transfert tubulaire proximal de l'acide urique par :
 - défaut de réabsorption de toutes les substances du tube proximal : syndrome de Fanconi,
 - défaut isolé de réabsorption de l'acide urique : hypo-uricémie idiopathique familiale.

(cf. tableau 2: Récapitulatif des principales étiologies des hypo-uricémies)

Tableau 2: Récapitulatif des principales étiologies des hypo-uricémies

Défaut de production de l'acide urique	Elimination urinaire excessive
<ul style="list-style-type: none"> ❖ D'origine iatrogène : → inhibiteur de la xanthine oxydase : allopurinol, fébuxostat ❖ Affection hépatique grave → insuffisance hépatocellulaire ❖ Déficit en xanthine oxydase ❖ Déficit en adénosine désaminase ❖ Déficit en nucléoside phosphorylase 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ D'origine iatrogène : <ul style="list-style-type: none"> ➤ uricolytiques : péglicase, rasburicase ➤ par inhibition de la réabsorption : <ul style="list-style-type: none"> • uricosuriques : probénécide, benzbromarone, fénofibrate, losartan • aminosides • sulfaméthoxazole-triméthoprim • phénylbutazone • salicylates à forte dose • acide ascorbique (> 4g) • mannitol ➤ par inhibition de la sécrétion <ul style="list-style-type: none"> • perfusion aiguë d'acide aminé (glycine), de glucose et de fructose ❖ Affection hépatique grave (ex : cirrhose) : → tubulopathie sélective → augmentation du VEC ❖ Affections néoplasiques : (origine méconnue) → défaut de réabsorption post sécrétoire → augmentation de la sécrétion ❖ Le syndrome d'immunodéficience acquise : → sulfaméthoxazole-triméthoprim → augmentation de la fraction d'excrétion de l'acide urique (origine inconnue) ❖ Syndrome de sécrétion inapproprié d'ADH : → augmentation du VEC → ADH : Inhibition de la réabsorption de l'acide urique → hypo-osmolalité : effet direct sur la réabsorption du sodium et de l'acide urique ❖ Diabète : → augmentation du VEC → augmentation du débit de filtration glomérulaire → modification tubulaire de la réabsorption et de la sécrétion de l'acide urique ❖ Syndrome de Fanconi : → défaut de réabsorption ❖ Hypo-uricémie idiopathique familiale : → défaut isolé du transfert tubulaire de l'acide urique (réabsorption et sécrétion)

1.3.1 Les hypo-uricémies iatrogènes ⁽⁷⁾ ⁽¹¹⁾

Les médicaments sont responsables d'environ la moitié des hypo-uricémies. Parmi eux, on retrouve les inhibiteurs de l'uricosynthèse, les uricosuriques et les uricolytiques.

1.3.1.1 Par inhibition de l'uricosynthèse ⁽⁷⁾

L'allopurinol est un analogue de l'hypoxanthine utilisé dans le traitement de fond des hyperuricémies mais pouvant conduire à fortes doses à des hypo-uricémies. Par son analogie avec l'hypoxanthine, il constitue un inhibiteur compétitif de la xanthine oxydase en s'y fixant avec une affinité 20 fois supérieure à celle de la xanthine et de l'hypoxanthine. Son action hypo-uricémiante résulte également, mais pour une part moins importante, d'une réduction de la purino-synthèse semblant être liée à la formation d'un nucléotide d'allopurinol. Cela s'atteste dans les faits par une diminution de l'oxypurinurie totale (acide urique, xanthine, et hypoxanthine). (cf.1.3.4.2.1 : Les inhibiteurs de l'uricosynthèse, page 153)

1.3.1.2 Par des médicaments uricosuriques ⁽⁷⁾

Ils agissent en inhibant de façon compétitive la réabsorption tubulaire rénale de l'acide urique. Parmi ces médicaments on retrouve principalement le probénécide et la benzbromarone. D'autres médicaments présentent cet effet, secondairement à leur action pharmacologique principale, tels que : le losartan, le fénofibrate, la phénylbutazone, les salicylés à forte dose, la phénylbutazone, l'acide ascorbique et parfois l'administration d'aminoside. (cf. 1.3.4.2.2: Les uricosuriques, page 158)

1.3.1.3 Par augmentation de l'uricolyse ⁽⁷⁾

Une uricolyse très importante peut être obtenue par l'injection d'uricase, indiquée lors des hyperuricémies sévères, survenant par exemple au cours des hémopathies malignes traitées par des cytolytiques. Les uricases utilisées en thérapeutique présentent une puissante action uricolytique catalysant l'oxydation enzymatique de l'acide urique en allantoiné. Dix fois plus soluble que l'acide urique, l'allantoiné est ainsi éliminé par voie rénale, pouvant être à l'origine d'une hypo-uricémie. (cf. 1.3.4.2.3: les uricolytiques, page 161)

1.3.1.4 Lors d'une nutrition parentérale ⁽⁷⁾

Des hypo-uricémies ont été observées lors de nutrition parentérale avec une baisse de l'uricémie pouvant atteindre 52%. Elles apparaissent généralement dès le deuxième jour suivant le début du traitement, pour disparaître à l'arrêt de celui-ci.

Le mécanisme impliqué est une augmentation de la fraction d'excrétion de l'acide urique dont plusieurs mécanismes étiopathogéniques ont été avancés parmi lesquels :

- l'influence de l'expansion volumique extra-cellulaire ;
- l'hyperglycémie à l'origine d'une glycosurie augmentant la diurèse et ainsi la clairance des urates ;
- la composition de la nutrition parentérale totale dans le cas où elle contient par exemple de l'acide ascorbique, des émulsions lipidiques ou surtout des acides aminés tels que la glycine.

1.3.2 Les hypo-uricémies secondaires à une pathologie

1.3.2.1 Les affections hépatiques graves ⁽⁷⁾ ⁽²⁴⁾

Les affections hépatiques graves telles que certaines hépatites chroniques avancées ou cirrhoses s'accompagnent de cytolyses hépatiques, d'insuffisances hépatocellulaires et de cholestases.

L'insuffisance hépato-cellulaire avancée correspond à une diminution voir à l'arrêt des facultés métaboliques du foie. Elle induit une baisse d'activité de la xanthine-oxydase, une enzyme principalement hépatique pouvant contribuer à l'hypo-uricémie.

La cholestase correspond à une insuffisance du foie à éliminer les sécrétions biliaires. Ces substances normalement éliminée par la bile (telles que la bilirubine) sont libérées dans le sang. Au niveau rénal, les anions organiques normalement éliminés par voie biliaire peuvent interférer sur la réabsorption de l'acide urique. En effet, les voies de transport hépatique des acides biliaires par exemple, sont très similaires à celle des anions organiques classiques tels que l'acide urique. Il en résulte une augmentation de la clairance de l'acide urique, secondaire à une tubulopathie sélective.

Chez l'Homme la clairance de l'acide urique est étroitement liée aux variations du volume vasculaire. Toute augmentation ou diminution du volume intra-vasculaire tend respectivement à augmenter ou à diminuer la clairance de l'acide urique et celle de l'urée. Chez le sujet cirrhotique, l'hypertension portale et l'hypo-albuminémie conduisent à la formation d'ascite, c'est-à-dire à la séquestration d'eau et de sels dans la cavité péritonéale, entraînant une diminution du volume intra-vasculaire. Par opposition, selon un mécanisme méconnu, mais mis en évidence par des études scientifiques, la cirrhose s'accompagne plutôt d'une augmentation du volume vasculaire pouvant ainsi conduire à une augmentation anormale de la clairance de l'acide urique et à une hypo-uricémie.

1.3.2.2 Les affections néoplasiques ⁽⁷⁾

Certaines néoplasies solides (cancers pulmonaires, adénocarcinomes coliques, mélanomes malins) ou hématologiques (lymphome de Hodgkin) peuvent être associées à une hypo-uricémie.

La cause est le plus souvent due à un défaut isolé du transport rénal de l'urate dont le mécanisme serait une augmentation de la sécrétion tubulaire de l'acide urique ou un défaut de réabsorption post-sécrétoire. L'hypo-uricémie est parfois associée à d'autres anomalies du tube proximal telles qu'une perte rénale en phosphates.

1.3.2.3 Le syndrome d'immunodéficience acquise (7) (25)(26)

Le syndrome d'immunodéficience acquise plus communément appelé SIDA est causé dans la majorité des cas par le virus d'immunodéficience humaine (VIH) de type 1. Suite à un état d'immunodépression, le sidéen est assujetti :

- à de nombreuses infections opportunistes telles que les pneumopathies à *Pneumocystis carinii* (*P.c*), les aspergiloses, etc ;
- à de nombreuses réactivations virales et bactériennes telles que le cytomégalovirus (CMV), l'herpès, la tuberculose, etc.

En prévention des pneumopathies à *P.c*, le sulfaméthoxazole-triméthoprime (Bactrim[®]) est fréquemment prescrit mais peut être à l'origine d'une hypo-uricémie.

L'hypothèse que le VIH a un effet propre sur les cellules tubulaires rénales a également été avancée. Grâce à des méthodes d'hybridations et de PCR, le VIH a pu être mis en évidence au niveau des cellules épithéliales glomérulaires et tubulaires plaidant en faveur d'une répllication et d'un réservoir rénal. Cette prolifération du VIH au niveau du rein peut être associée à trois types de complications : l'insuffisance rénale aiguë (IRA), l'insuffisance rénale chronique (IRC) et des anomalies électrolytiques. L'IRA est en majorité due à une néphrotoxicité des antiviraux, à une déplétion volumique et à une forte prédisposition aux infections. L'IRC est plutôt associée à une néphropathie à VIH, touchant principalement les races noires. Le mécanisme cytopathique de la néphropathie à VIH n'est pas encore totalement élucidé, mais pourrait être dû à une activation des voies apoptotiques par activation des caspases et du système Fas-Fas ligant. Une augmentation des cytokines a également été mise en évidence au niveau des cellules rénales, mais leur rôle dans les néphropathies n'a pas encore été établi. L'IRC est marquée entre autre par un déclin rapide des fonctions rénales et par une protéinurie. Concernant les anomalies électrolytiques, on peut citer les hyponatrémies, les hypokaliémies, les hypocalcémies, les hypo-magnésémies et les hypo-uricémies. Les hypo-uricémies sont observées chez plus de 22% des sidéens et résultent d'une augmentation de la fraction d'excrétion de l'acide urique dont les causes restent méconnues.

1.3.2.4 Syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (7) (11) (27)

Lors d'un bilan biologique, l'association d'une part d'une hypo-uricémie avec une hyponatrémie, et d'autre part d'une hypo-osmolalité plasmatique avec une hypo-osmolalité urinaire supérieure à 100 mosmol/kg, oriente entre autre vers un syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone anti-diurétique (SIADH) qu'il est parfois difficile de distinguer d'une sécrétion d'ADH stimulée par une hypo-volémie efficace. Il convient pour les distinguer d'évaluer le volume extra-cellulaire en se basant sur des signes cliniques peu spécifiques ou en réalisant un ionogramme urinaire afin de mesurer notamment la concentration en sodium. Cependant la détermination du volume extracellulaire (VEC) reste très difficile. En 1979, Beck a décrit la valeur discriminante d'une uricémie inférieure à 240 $\mu\text{mol/L}$ dans le SIADH avec une sensibilité à 94% et une spécificité à 100%, permettant de s'affranchir de l'analyse urinaire pour déterminer le VEC. Hors, une récente étude datant de 2010 a infirmé cette valeur dans le SIADH puisqu'elle s'est avérée sensible à 73% et spécifique à seulement 59%. Ils ont par contre mis en évidence qu'une fraction d'excrétion de l'acide urique inférieur à 12% pouvait être un signe plus fiable que l'hypo-uricémie dans le SIADH avec une sensibilité entre 63 et 86% et une spécificité entre 83 et 100%. (27)

Il convient tout de même, avant de suspecter un SIADH, de réaliser un diagnostic différentiel afin d'exclure les patients présentant une polydipsie (sensation de soif exagérée) ou recevant une trop grande quantité de fluide par voie intra-veineuse (IV).

Les travaux de Decaux *et al.* ont permis d'établir que la physiopathologie de l'hypo-uricémie du SIADH était probablement mixte. Initialement, l'hypo-uricémie résultait seulement de l'effet de l'expansion volumique. Puis il a été démontré que d'une part, la stimulation des récepteurs V1 par l'ADH inhibait la réabsorption de l'acide urique et que d'autre part, l'hypo-osmolalité avait un effet direct sur la réabsorption tubulaire du sodium et de l'acide urique.

Les situations cliniques associées à un SIADH sont nombreuses. On trouve notamment les causes médicamenteuses, les pneumopathies virales, tuberculeuses ou bactériennes, les affections neurologiques et la production ectopique tumorale d'ADH dans les cancers bronchiques à petites cellules.

Dans le SIADH, la restriction hydrique est la solution pour corriger l'hypo-natrémie et l'hypo-uricémie.

1.3.2.5 Le diabète (7) (11) (28)

L'hypo-uricémie est souvent observée dans la population diabétique que se soit chez le diabétique insulino-dépendant de type I ou chez le diabétique insulino-indépendant de type II, pour lesquels plusieurs mécanismes ont été discutés.

L'hyper-filtration glomérulaire présente au stade précoce de la glomérulopathie diabétique a longtemps été proposée pour expliquer l'augmentation de la clairance de l'acide urique. Elle pourrait être ainsi utilisée comme marqueur annonciateur du début de l'atteinte rénale chez le diabétique et comme marqueur pronostic.

Rapidement, des études ont montré que l'augmentation de la filtration glomérulaire ne pouvait pas être la seule cause de l'hypo-uricémie du diabétique, étant donné que les patients inclus dans les études présentaient un rapport clairance des urates / clairances de la créatinine significativement augmenté. Dans le même temps, il était connu que les patients avec un SIADH ou cirrhosés du foie présentaient souvent une hypo-uricémie par un défaut de réabsorption de l'acide urique et par l'augmentation du volume extracellulaire (VEC). Chez ces patients diabétiques, la glycosurie n'étant pas corrélée à la diminution de l'uricémie, il a été conclu que la diurèse osmotique n'était pas directement associée à l'hypo-uricémie mais qu'elle était principalement due à une augmentation du VEC.

Puis, chez des patients diabétique dont le débit de filtration glomérulaire était normal, il a été montré, à partir de tests de stimulation utilisant des molécules uricosuriques, que l'hypo-uricémie résultait d'une augmentation de la clairance rénale des urates faisant suite à un défaut de réabsorption pré ou post sécrétoire ou à la combinaison de ces deux phénomènes. En effet, il est désormais connu que la présence luminale d'hexoses interfère sur la réabsorption de l'acide urique. Enfin, la découverte de l'activation du canal hUAT par les hexoses a permis d'ajouter aux précédentes causes, un mécanisme supplémentaire d'hypo-uricémie par augmentation de la sécrétion de l'acide urique.

Ainsi, comme nous venons de le voir, l'hypo-uricémie du diabétique ne résulte pas d'un seul mais de plusieurs mécanismes associant à la fois une augmentation du volume extracellulaire, une augmentation du débit de filtration glomérulaire et des modifications tubulaires concernant la réabsorption et la sécrétion des urates. Le régime alimentaire proposé au diabétique non insulino-dépendant pourrait également prendre une part, bien que minime, dans l'apparition de l'hypo-uricémie du diabétique.

1.3.3 Les hypo-uricémies isolées associées à une clairance de la créatinine normale ou abaissée

1.3.3.1 La xanthinurie héréditaire ⁽⁷⁾ ⁽¹¹⁾ ⁽²⁹⁾

La xanthinurie héréditaire, décrite en 1954 par Dent et Philpot, est une affection métabolique rare dont l'incidence est de 1/45 000 sujets. Elle est probablement sous-estimée en raison de son caractère le plus souvent asymptomatique. Elle se caractérise par un défaut d'activité de la xanthine-oxydase ou plus exactement de la xanthine deshydrogénase. En effet, l'enzyme se présente *in vivo* sous forme de xanthine deshydrogénase mais se transforme rapidement *in vitro* en xanthine oxydase. Elle catabolise l'oxydation de l'hypoxanthine en xanthine et celle de la xanthine en acide urique. Le déficit enzymatique est à l'origine principalement d'une augmentation de l'excrétion urinaire de la xanthine (80%), mais aussi de l'hypoxanthine (20%). Il peut être isolé ou associé à un déficit en aldéhyde oxydase définissant respectivement la xanthinurie héréditaire de type I et II. Cette maladie se transmet sur un mode autosomique récessif dont le gène codant pour la xanthine-oxydase a été localisé sur le chromosome 2 (2p22.3-22.2).

La xanthinurie est le plus souvent latente. Sa découverte se fait généralement fortuitement face à une hypo-uricémie, ou lors d'une enquête familiale, ou plus rarement en présence d'une maladie lithiasique urinaire active, d'arthralgies ou de myalgies. Ces complications s'expliquent par la faible solubilité de la xanthine, à l'origine d'une précipitation des cristaux de xanthine dans les reins, les voies urinaires, les articulations et les muscles. Ces dépôts forment des calculs radio-transparents de couleur marron et de forme arrondie constitués généralement de xanthine pure, avec parfois une faible proportion d'hypoxanthine. Une incorporation de sels calciques, d'oxalates ou de phosphates peut s'observer lorsque la sursaturation urinaire s'y prête. Un diagnostic différentiel s'impose car les calculs d'acide urique et de 2-8-dihydroxyadénine sont également radio-transparents. Cependant ils sont associés à une uraturie normale ou augmentée.

Le diagnostic de xanthinurie est fortement suspecté devant l'association d'une hypo-uricémie (< 60 mmol/L), d'une hypo-uraturie (< 0,5 mmol/24h) et d'une importante élévation de l'élimination urinaire des oxypurines (hypoxanthine et xanthine). Les concentrations plasmatiques et urinaires des oxypurines peuvent être déterminées par chromatographie liquide haute performance ou par électrophorèse capillaire. Les concentrations plasmatiques des oxypurines, normalement indétectables, dépassent 1 mg/L chez les homozygotes et peuvent être normales chez les hétérozygotes.

Dans les déficits homozygotes, l'élimination urinaire des oxypurines (normalement inférieur à 20 mg/24h pour chacune) dépasse 300 mg/24h pour l'ensemble, avec un rapport xanthine/hypoxanthine souvent supérieur à 2. La solubilité des oxypurines dans les urines est pH dépendante et la sursaturation en xanthine à pH acide est constamment lithogène. Une hyperxanthinurie est également observée lors d'un déficit en hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl transférase, ou lors d'un syndrome de Lesch-Nyhan dans lequel les valeurs de l'uricémie et de l'uraturie sont normales.

Le diagnostic est affirmé par la détermination de l'activité de la xanthine oxydase, le plus souvent réalisée au niveau de biopsies duodénales et plus rarement sur des fragments hépatiques, rénaux ou cutanés. Cette détermination peut se faire par analyse biochimique, moléculaire ou histologique. L'activité résiduelle est variable : proche de zéro chez les homozygotes et autour de 50% chez les hétérozygotes. Le test au 5,6,7,8-tétrahydrobioptérine est également un moyen fiable pour détecter l'activité enzymatique résiduelle, non détectable par une biopsie duodénale. Cela consiste à mesurer, avant et après ingestion de 10 mg/kg de tétrahydrobioptérine, la quantité de ptérine et d'isoxanthoptérine excrétée dans les urines. Chez le sujet sain, le rapport ptérine/isoxanthoptérine dans les urines reste constant alors qu'il augmente significativement chez le sujet atteint de xanthinurie.

Le traitement de la xanthinurie héréditaire permet de prévenir ses complications redoutables. Il repose sur des règles hygiéno-diététiques : diurèse abondante si possible supérieur à 3 L/24h, alcalinisation des urines avec une surveillance du pH urinaire, éviction des aliments riches en purines (abats, gibiers, fruits de mer, alcool, chocolat, fromages très fermentés). Les efforts physiques intenses sont contre-indiqués car ils favorisent les dépôts intramusculaires ou rénaux de cristaux de xanthine.

1.3.3.2 Autres déficits enzymatiques ⁽⁷⁾

En dehors du déficit en xanthine-oxydase, d'autres anomalies enzymatiques du métabolisme des purines peuvent se traduire sur le plan biologique par une hypo-uricémie et une hypo-uraturie telles que les déficits en adénosine-désaminase et les déficits en nucléoside-phosphorylase. Dans ces deux cas, l'élimination des oxypurines est inférieure à la normale, puisque l'adénosine-désaminase et la nucléoside-phosphorylase interviennent en amont de la formation de l'hypoxanthine et de la guanine. Ainsi, leur déficit provoque une baisse des concentrations sériques d'hypoxanthine et de xanthine, associée à une accumulation sérique soit d'adénosine, soit d'inosine et de guanosine.

1.3.3.2.1 Déficit en adénosine-désaminase ^{(29) (30) (31) (32)}

Le déficit en adénosine-désaminase (ADA) est l'une des causes les plus courantes de déficits immunitaires combinés sévères (20% des DICS). Il est dû à de nombreuses mutations des gènes codant pour ADA situé sur le chromosome 20q13-ter. Il est transmis selon un mode autosomique récessif et son incidence en Europe est estimée entre 1/375 000 et 1/660 000.

L'ADA est une enzyme impliquée dans la voie de récupération des purines. Bien que l'ADA soit présente dans toutes les cellules, son activité diffère selon le tissu dans lequel elle se trouve. On la trouve en grande quantité dans les tissus lymphoïdes, tout particulièrement dans le thymus, le cerveau et l'intestin. Elle catalyse de façon irréversible la désamination de l'adénosine et de la 2-déoxyadénosine, respectivement en inosine et en déoxyinosine, elles-mêmes métabolisées en hypoxanthine puis en acide urique. La majeure partie de l'adénosine dérive de la dégradation endogène de l'ATP et de l'ARN, tandis que la 2-déoxyadénosine dérive en partie de la dégradation de l'ADN. La concentration en 2-déoxyadénosine est naturellement élevée au niveau de certains sites comme dans le thymus où de nombreux lymphocytes meurent par apoptose. En cas de déficit en ADA, n'étant plus métabolisée, elle s'accumule et se comporte comme un métabolite cytotoxique à l'origine d'une lymphotoxicité. Ce déficit entraîne aussi une élévation de la concentration en adénosine qui conduit à un blocage de la différenciation et à l'apoptose des thymocytes causant ainsi de grave lymphopénie T. D'autres troubles peuvent être observés, puisque l'adénosine est également impliquée : dans la transduction des signaux extracellulaires par le biais d'une protéine G, dans le contrôle de la pression et du débit sanguin, dans la réponse inflammatoire, dans la fonction rénale et dans la neurotransmission.

Les manifestations cliniques liées à ce déficit sont des lymphopénies humorales et cellulaires, causant des infections récurrentes dès les premières semaines de vie et pouvant être fatales. Outre les défauts immuns, de nombreuses affections ont été décrites, permettant de considérer ce déficit comme une maladie métabolique systémique. Parmi ces affections, on peut citer des atteintes hépatiques, rénales, osseuses et neurologiques. En raison de la précocité et de l'importance du tableau infectieux, ces manifestations non immunologiques ont tendance à être délaissées. Cependant, il est important de noter que parmi ces affections, nombreuses sont celles qui dérivent directement des agents infectieux.

Actuellement différents traitements sont disponibles afin d'améliorer l'état du patient. Les solutions thérapeutiques proposées sont la greffe de moelle osseuse, l'utilisation d'enzymes de remplacement : ADA-PEG de bovins ou la thérapie génique de cellules souches hématopoïétiques autologues.

1.3.3.2.2 Déficit en purine nucléoside phosphorylase ⁽²⁹⁾ ⁽³²⁾ ⁽³³⁾

Le déficit en purine nucléoside phosphorylase (PNP) est une maladie autosomique récessive, associé à un déficit immunitaire sévère en lymphocyte T. Il a été rapporté pour la première fois en 1975, chez un enfant atteint d'infections récurrentes et d'anémies. Il est dû à une variété de mutations pour le gène de la PNP, situé sur le chromosome 14q13.1.

Physiologiquement, la PNP catalyse la déphosphorylation d'une part de l'inosine et de la d-inosine, et d'autre part de la guanosine et de la d-guanosine, respectivement en hypoxanthine et en guanine. Les déoxyribonucléosides : la d-inosine et la d-guanosine dérivent du turn-over de l'ADN, tandis que les ribonucléosides : l'inosine et la guanosine dérivent respectivement de l'ATP et du GTP libérés durant le turn-over cellulaire. Ainsi, un déficit en PNP conduit à leur accumulation dans le plasma de ces déoxyribonucléosides et de ces ribonucléosides, éliminés en l'état dans les urines à la place de l'acide urique. L'accumulation de la d-guanosine tend à augmenter le taux de d-GTP, responsable de la destruction des cellules en divisions.

De plus, un déficit en PNP se complète par une restriction en substrats disponibles pour le fonctionnement de l'HGPRT, qui catalyse normalement la régénération du GMP et de l'IMP à partir de la guanine et de l'hypoxanthine. Or, cette régénération du GMP est indispensable à la synthèse du GTP quand la synthèse *de novo* ne peut pas avoir lieu (par exemple dans les érythrocytes) ou quand elle est limitée (par exemple dans le cerveau). L'adénosine extracellulaire est ici importante pour maintenir une concentration d'ATP suffisante dans les globules rouges, en raison du manque d'IMP, nécessaire en grande partie à la synthèse d'ATP dans les cellules nucléées.

Les signes cliniques apparaissent précocement entre 8 mois et 6 ans. Les deux tiers des patients présentent des anomalies neurologiques, allant de la spasticité au retard mental, tandis que le tiers restant est atteint de maladies auto-immunes, le plus souvent associées à une anémie hémolytique auto-immune. Les signes biologiques évocateurs sont l'hypo-uricémie et l'hypo-uraturie. Pour la plupart, ils sont lymphopéniques ($< 500/\text{mm}^3$) et présentent un taux d'immunoglobulines normal ou élevé. Les lymphocytes T sont présents, mais en faibles quantités, conduisant à des infections récurrentes.

En prévention, un diagnostic prénatal peut être réalisé. Le traitement de choix réside en une transplantation de moelle osseuse, bien qu'elle ne soit pas toujours accompagnée de succès. L'échec ou l'absence de traitement est fatal durant l'enfance.

1.3.4 Les hypo-uricémies isolées associées à une clairance de la créatinine augmentée

1.3.4.1 Syndrome de Fanconi ⁽⁷⁾ ⁽¹¹⁾

Le syndrome de Toni-Debré-Fanconi est lié à un défaut de réabsorption de toutes les substances dépendantes de la réabsorption du sodium dans le tubule proximal. Cela concerne :

- l'acide urique, conduisant à une hypo-uricémie avec une excrétion urinaire conservée ;
- le glucose, avec une glycosurie normoglycémique ;
- les phosphates, avec une hyperphosphaturie conduisant à une hypophosphorémie qui expose à un risque de déminéralisation osseuse ;
- les acides aminés, avec une aminoacidurie pathologique ;
- les protéines, avec souvent une protéinurie d'origine tubulaire.

D'autres sont inconstamment concernées comme :

- le sodium : une perte en sodium est observée dans le cas où la réabsorption au niveau du tubule distal ne compense pas le défaut de réabsorption proximal ;
- le potassium, avec une hypokaliémie due à une perte de potassium au niveau distal faisant suite à l'afflux accru de sodium ;
- le calcium, avec une hypocalciurie ;
- l'eau : une polyurie secondaire à la diurèse osmotique peut être observée, faisant suite à la glycosurie abondante et aux effets tubulaires du déficit en potassium.

Exceptionnellement, il existe des formes héréditaires idiopathiques dont plusieurs modes de transmission ont été décrits : transmission autosomique dominante dont le gène a été localisé sur le chromosome 15q15.3, transmission autosomique récessive et transmission liée à l'X.

Chez l'adulte, l'apparition d'un tel syndrome doit amener à rechercher les signes d'une intoxication par les métaux lourds (plomb, mercure), les signes d'une toxicité médicamenteuse (tétracyclines périmées, cisplatine) et surtout les signes d'une gammopathie monoclonale, puisque le syndrome de Fanconi peut précéder de plusieurs années tous les autres signes de ces éventuelles maladies.

Chez l'enfant, ce syndrome est souvent associé à une maladie héréditaire du métabolisme comme la cystinose, l'intolérance au fructose, la maladie de Wilson, le syndrome oculo-cérébro-rénal (ou syndrome de Lowe), les cytopathies mitochondriales, et le syndrome de Dent avec une hypercalciurie, une néphrocalcinose et des lithiases.

1.3.4.2 Hypo-uricémie idiopathique familiale ⁽⁷⁾

C'est une affection héréditaire à transmission autosomique récessive caractérisée par un défaut isolé du transfert tubulaire de l'acide urique. Cette anomalie est exceptionnelle. Elle se rencontre le plus souvent chez les populations juives sépharades et japonaises avec une incidence de 0,12 à 0,20%.

Pour expliquer cette anomalie, divers mécanismes ont été avancés, laissant suspecter l'existence de variations génotypiques : un défaut de réabsorption pré-sécrétoire, post-sécrétoire ou l'association des deux, une augmentation de la sécrétion d'acide urique et enfin un déficit de tous les transports tubulaires de l'acide urique. De plus, certains cas ont pu être reliés à des mutations homozygotes du gène codant pour l'échangeur Cl/urate luminal (URAT1) qui constitue l'étape limitante de la réabsorption de l'acide urique.

Chez la majorité des patients, l'augmentation de la clairance de l'acide urique est le seul trouble fonctionnel rénal, associée dans environ 25% des cas à une hypercalciurie à l'origine parfois d'une diminution de la densité minérale osseuse, de calculs rénaux et de néphrocalcinose. La complication majeure est le risque d'IRA survenant souvent au cours d'exercices physiques, plus ou moins intenses, qui apparaît 200 fois plus élevé chez les sujets hypo-uricémiques que dans la population générale. Deux hypothèses physiopathologiques non exclusives ont été proposées. La première repose sur le fait que la production d'acide urique augmente durant l'exercice physique. Cette hyperuricémie associée à une acidose lactique produite par l'effort favorise la précipitation de l'acide urique excrété en excès dans l'urine. L'étude histologique rénale de ces patients confirme la présence de cristaux d'acide urique dans la lumière des tubules rénaux et une inflammation interstitielle réactionnelle. Il est ainsi conseillé à ces patients de prendre de l'allopurinol avant un effort, afin de prévenir le risque d'IRA. La seconde hypothèse met en cause des phénomènes ischémiques. En effet, lors d'un exercice physique, une relative vasoconstriction rénale est générée au profit des masses musculaires.

En fin d'exercice, la reperfusion qui se met en place est responsable d'une libération de radicaux libres à l'origine de lésions tissulaires. L'acide urique étant physiologiquement un puissant antioxydant, il protégerait le tube proximal des radicaux libres. Mais ces patients, en raison de l'hypo-uricémie, ne bénéficieraient pas de cette protection. En accord avec cette hypothèse, l'analyse anatomo-pathologique révèle également des lésions de nécrose tubulaire qui s'associent à la scintigraphie rénale, à un aspect hétérogène évocateur d'ischémie.

2. L'hyperuricémie

2.1 Définition de l'hyperuricémie ⁽⁶⁾

L'hyperuricémie se définit par un taux d'acide urique plasmatique:

- supérieur à 360 micromoles par litre (60 mg/L) chez la femme ;
- supérieur à 420 micromoles par litre (70 mg/L) chez l'homme.

Au delà de telles valeurs, le patient présente un risque significatif de voir survenir des manifestations pathologiques.

2.2 Prévalence de l'hyperuricémie ⁽⁶⁾

La prévalence de l'hyperuricémie varie selon les pays, notamment en fonction de leur état de développement, et selon les populations. Dans la plupart des populations occidentales, 5 à 20% des sujets de sexe masculin ont une uricémie supérieure à 70 mg/L et 3 à 5% ont une uricémie supérieure à 80 mg/L. Cette prévalence est beaucoup moins fréquente chez la femme, dont seulement 0,5% ont une uricémie supérieure à 70 mg/L.

2.3 Étiologies des hyperuricémies ⁽³⁴⁾

Les hyperuricémies découlent soit d'un excès de production, soit d'un défaut d'élimination rénale, soit de l'association de ces deux phénomènes. Elles sont d'origine primaire (atteintes primaires du métabolisme des purines ou de l'élimination urinaire de l'acide urique) ou d'origine secondaire (suite à l'alimentation, à l'administration de xénobiotiques ou suite à des pathologies ayant des conséquences sur le métabolisme de l'acide urique).

2.3.1 Hyperuricémie par excès de production ⁽³⁴⁾

Les hyperuricémies résultant d'un excès de production représentent 25% des hyperuricémies. Elles s'accompagnent d'une hyperuraturie. La détermination de l'uraturie permet de différencier un excès de production, d'un défaut d'élimination.

Les principales origines de ces hyperuricémies sont récapitulées dans la figure 12.

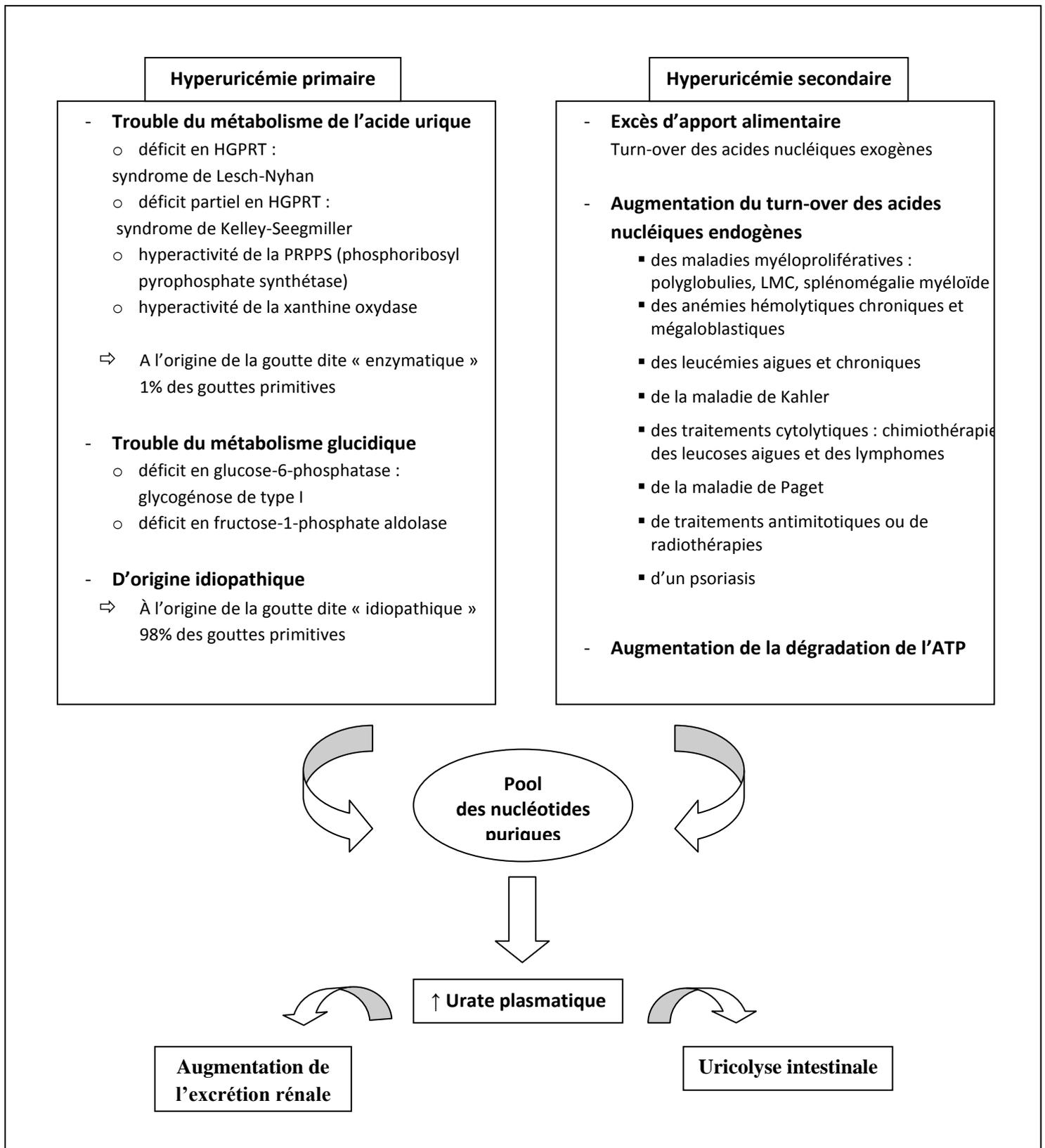


Figure 12: Les hyperuricémies par excès de production (35)

L'origine principale résulte d'un trouble primitif du métabolisme de l'acide urique associé le plus souvent à une alimentation trop riche.

2.3.1.1 Hyperuricémie primaire due à une augmentation de la production *de novo* des purines (6) (10) (16) (17) (21) (29) (34)

2.3.1.1.1 Liée à un trouble du métabolisme de l'acide urique

Ces troubles du métabolisme de l'acide urique sont dus à des déficits enzymatiques intervenant dans la synthèse et la régulation des purines. L'hyperuricémie qui en résulte peut être à l'origine de crises de gouttes surnommée « goutte enzymatique ». Elle est rare puisqu'elle représente moins de 1% des gouttes primitives. (6) Les perturbations enzymatiques pouvant être mises en cause sont :

➤ un déficit complet en hypoxanthine phosphoribosyl transférase (HGPRT), à l'origine de l'encéphalopathie de Lesh Nyhan. (6) (15) (29) (34)

C'est une maladie génétique récessive liée au chromosome X, due à une mutation du gène localisé en position q26-q27. Elle est rare et s'observe uniquement chez l'enfant de sexe masculin. Elle s'associe dès la petite enfance à une hyperuricémie généralement supérieure à 100 mg/L occasionnant une encéphalopathie associée à des signes neurologiques (retard mental, mouvement choréïtique, agitation et automutilation). Non traitée, elle engendre une dizaine d'années plus tard, des crises de goutte, des tophi et des lithiases uriques. Cette maladie est due à l'absence d'HGPRT nécessaire à l'union de l'hypoxanthine et de la guanine avec le phosphoribosyl pyrophosphate pour la régénération des nucléotides puriniques correspondants. L'hyperuricémie résulte d'une part, de l'accumulation d'hypoxanthine et de guanine, dégradés ensuite en xanthine puis en acide urique et d'autre part, de la diminution des nucléotides (AMP, IMP, GMP) qui n'exercent plus de rétrocontrôle négatif sur la PRPP synthétase et l'amidotransférase, conduisant ainsi à l'emballement des premières étapes de la purinosynthèse *de novo*.

➤ un déficit partiel en HGPRT, observé dans le syndrome de Kelley-Seegmiller.
(6) (15) (34)

La goutte en est le principal signe clinique. Elle est en général sévère avec une hyperuricémie supérieure à 100 mg/L. Elle survient bien souvent avant l'âge de 25 ans. Les signes neurologiques sont absents ou très diminués. Dans un cas sur deux, l'hyperuricémie associée est responsable avant l'âge de dix ans, de lithiases uriques. En cas de risque ou de suspicion, un dépistage peut se faire par mesure de l'activité de l'HGPRT dans les cellules amniotiques mises en culture.

➤ Une hyperactivité de la xanthine oxydase ou de l'amidotransférase conduisant à un rendement excessif de la purinosynthèse *de novo* et à une production excessive d'acide urique.

➤ Une activité accrue de la phosphoribosyl pyrophosphate synthétase (PRPPS).
(6) (15)

C'est une anomalie très rare liée au chromosome X qui touche majoritairement les hommes. Cette enzyme intervient dans la synthèse du phosphoribosyl pyrophosphate à partir du ribose 5-phosphate et de l'ATP. Elle se manifeste à l'adolescence par des lithiases rénales, des crises de goutte et des atteintes neurologiques.

Il en existe deux types :

- la goutte X1a : dont l'anomalie entraîne une hyperactivité de la PRPPS par l'absence d'inhibition. Il en résulte une augmentation de l'affinité pour le ribose-5-phosphate (V_{max} de l'enzyme augmenté et K_m diminué vis-à-vis du R5P) conduisant à la synthèse excessive d'acide urique. (cf. Figure 13: Goutte X1a : Hyperactivité de la PRPP synthétase) ;
- la goutte X1b : caractérisée par une anomalie de la PRPPS, insensible au feed back négatif du GMP, de l'AMP, du GDP et de l'ADP. (cf. Figure 14: Goutte X1b: Anomalie de la PRPP synthétase résistante au feed back négatif).

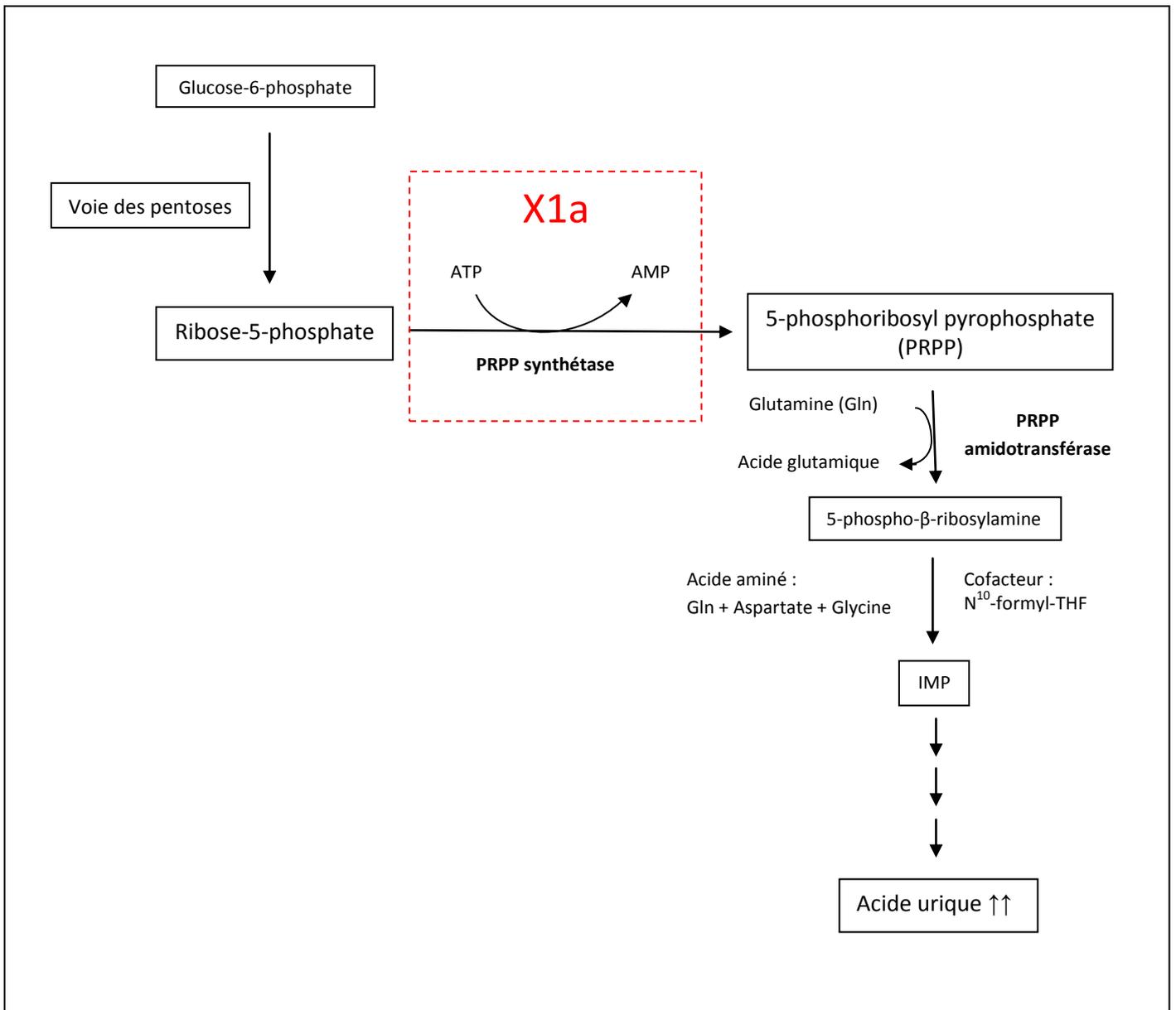


Figure 13: Goutte X1a: Hyperactivité de la PRPP synthétase

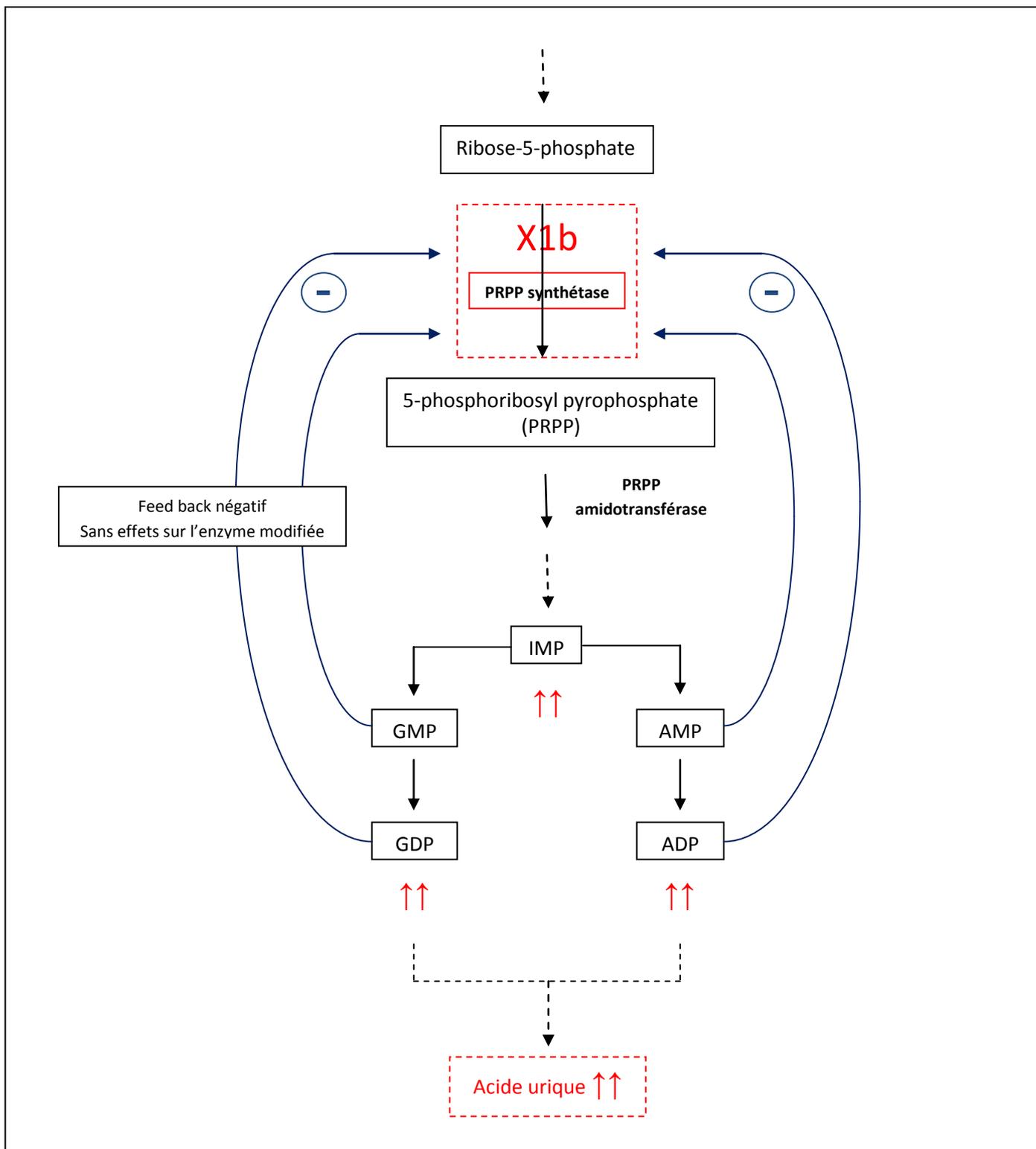


Figure 14: Goutte X1b: Anomalie de la PRPP synthétase résistante au feed back négatif

2.3.1.1.2 Lié à un trouble du métabolisme glucidique

➤ Déficit en glucose-6-phosphatase (29) (34)

Ce déficit se rencontre dans la glycogénose I, appelée maladie de Von Gierke, qui touche essentiellement le foie, et plus légèrement le rein et l'intestin. Elle est due à une mutation de la glucose-6-phosphatase, une enzyme clé du métabolisme glucidique au niveau hépatique. Elle permet de libérer du glucose libre dans la circulation sanguine à partir du glucose-6-phosphate.

Le glucose-6-phosphate ne pouvant pas traverser la membrane cellulaire, est piégé dans le cytoplasme. Il est mis en réserve sous forme de glycogène dans l'hépatocyte ou brûlé localement en pyruvate par la voie de la glycolyse. Par compensation, le foie dégrade les acides gras en corps cétoniques afin de palier au manque de glucose au niveau du cerveau.

Cette maladie se traduit principalement par l'existence d'une hépatomégalie, d'une hypoglycémie entre les repas, d'une hyperuricémie, d'une hyperlactacidémie et d'une synthèse accélérée de corps cétoniques contribuant à une acidose.

L'hyperuricémie résulte entre autre de la synthèse accrue des purines. En effet, le glucose-6-phosphate qui s'accumule est redirigé vers la voie des pentoses permettant la synthèse de ribose-5-phosphate. Il en résulte une augmentation des PRPP qui alimentent la synthèse *de novo* des purines et par la même occasion celle de l'acide urique. Enfin une baisse de la sécrétion urinaire de l'acide urique consécutive à l'accumulation des lactates et des corps cétoniques contribue également à augmenter l'uricémie.

L'évolution se fait vers des arthropathies goutteuses et des déficits rénaux précoces dès la petite enfance, puis vers une cirrhose avec une hépatomégalie extrême, des déformations des membres, des dépôts lipidiques, etc. La mort survient au cours de l'adolescence.

➤ Déficit en fructose 1-phosphate aldolase (34)

Ce déficit fait suite à une mutation autosomique dominante du gène codant pour la fructose-1-phosphate aldolase situé sur le chromosome 9. Cela conduit à une intolérance héréditaire au fructose et touche environ un sujet sur vingt milles.

Physiologiquement, le fructose est transformé en fructose-1-phosphate par la fructokinase hépatique puis clivé par la fructose 1-phosphate aldolase hépatique en triose phosphate, afin de rejoindre la voie principale du catabolisme des oses (glycolyse). (cf. Figure 15: Mécanisme de l'hyper-uricémie au cours de l'intolérance héréditaire au fructose).

Les signes pathologiques apparaissent dès la petite enfance. L'ingestion de fructose provoque rapidement une hypoglycémie et des vomissements. A moyen terme, il s'établit une hépatomégalie, un ictère, une insuffisance tubulaire rénale et un retard de croissance.

L'hypoglycémie dépendrait :

- de l'excès de fructose-1-phosphate inhibant la libération de glucose hépatique à partir du glycogène ;
- de la diminution de la néoglucogenèse ;
- d'une inhibition de la fructose-1,6-biphosphate-aldolase.

Cette hypoglycémie est rapidement compensée par la lipolyse et la céto-genèse qui occasionne une hyperlactacidémie à l'origine de l'acidose, des vomissements et de la déshydratation.

L'excès de fructose-1-phosphate occasionne également des troubles du métabolisme des nucléotides d'adénine. L'accumulation de fructose-1-phosphate associée au fait que la fructose-1-kinase consomme beaucoup d'ATP, tend à diminuer fortement les concentrations en phosphates libres au niveau du foie et à sur-activer l'AMP-désaminase normalement inhibée par le phosphate libre. Il en résulte une dégradation excessive des bases puriques en acide urique, associée aux risques de crises de goutte (cf. Figure 15)

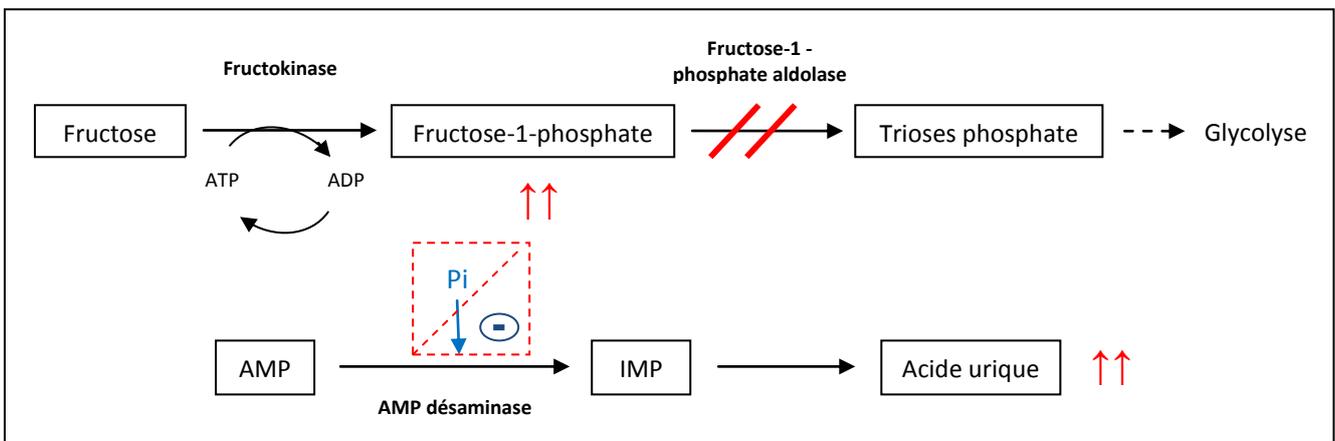


Figure 15: Mécanisme de l'hyper-uricémie au cours de l'intolérance héréditaire au fructose⁽³⁴⁾

2.3.1.1.3 D'origine idiopathique (6) (15) (36)

Il s'agit d'une hyperuricémie dont la cause reste inexpliquée. Elle se développe suite à l'emballement de la purino-synthèse *de novo* et suite au métabolisme excessif des nucléotides puriques en acide urique par activation du cycle court.

L'hyperuricémie s'installe dès l'âge adulte. Elle est asymptomatique au départ, puis se développe une arthropathie microcristalline, surnommée de « goutte idiopathique », dans 20% des cas. Ce type de goutte représente 98% des gouttes primitives.

2.3.1.2 Hyperuricémie secondaire (6) (10) (16) (17) (21) (29) (34)

2.3.1.2.1 Par excès d'apport alimentaire (15)

Il est connu depuis longtemps que la consommation de certains aliments en excès peut entraîner une augmentation de l'uricémie. (cf. tableau 3)

Tableau 3: Teneur en acide urique de certains aliments (36) (37) (38)

	Aliments	Teneur en mg/100 g
Viandes et abats	Ris de veau	990
	Rognons	290
	Foie de veau	280
	Cervelle	195
	Porc	125
	Veau	115
	Bœuf	110
	Poulet	100
	Mouton	80
	Jambon	75
Poissons	Anchois	465
	Sardine	360
	Hareng	200
	Truite et Carpe	165
	Saumon	130
	Coquillages-Crustacés	90-130
Légumes	Epinards	70
	Champignons	50
	Légumineuses	50
	Choux-fleurs, Asperges	50

Mais il est bon de rappeler que seul un tiers de l'acide urique de l'organisme est d'origine exogène et que seul l'absorption de certains aliments, riches en nucléo-proteines peuvent augmenter l'uricémie. Il est par contre incontestable que de tels excès alimentaires, associés à une insuffisance rénale par exemple, peuvent provoquer une hyperuricémie.

2.3.1.2.2 Par augmentation du *turnover* des acides nucléiques ⁽⁶⁾

(8) (15) (29)

Cette hyperuricémie se rencontre dans les affections où il existe un renouvellement et une lyse cellulaire importants. La synthèse et la dégradation excessive des acides nucléiques qui en résultent peuvent conduire à des taux d'acide urique dépassant les capacités d'élimination rénale. Cela s'observe principalement au cours :

- des maladies myéloprolifératives : polyglobulie, leucémie myéloïde chronique (LMC), splénomégalie myéloïde ;
- des anémies hémolytiques chroniques et mégalo-blastiques ;
- des leucémies aiguës et chroniques ;
- de la maladie de Kahler ;
- des traitements cytolytiques : chimiothérapies des leucoses aiguës et des lymphomes ;
- de la maladie de Paget ;
- de traitements antimitotiques ou de radiothérapies ;
- d'un psoriasis.

Si l'on prend l'exemple du psoriasis, l'hyperproduction d'acide urique est sans doute due à un *turnover* excessif des acides nucléiques dans les lésions cutanées où les cellules épidermiques se renouvellent rapidement. Il est donc nécessaire que le psoriasis soit étendu pour que l'augmentation d'acide urique soit significative.

2.3.1.2.3 Autres

- Une hyperuricémie transitoire peut survenir lors de certaines situations telles qu'un effort musculaire, un état d'ivresse aiguë, un jeûne prolongé, une acidocétose diabétique. (6) (10)
- Comme nous l'avons développé dans le déficit en fructose 1-phosphate aldolase, une altération du métabolisme de l'ATP peut occasionner une déplétion en phosphate à l'origine d'une hyperuricémie. Cela peut se rencontrer notamment dans l'éthylisme, en cas d'hypoxie tissulaire, etc. (8) (17)

2.3.2 Hyperuricémie par défaut d'élimination rénale ⁽³⁴⁾

L'hyperuricémie par défaut d'élimination représente 75% des hyperuricémies et se caractérise par une uraturie normale ou diminuée (inférieure à 2,4 mmol/24h). Toute variation pathologique de l'élimination rénale peut entraîner une augmentation du taux d'urate de sodium dans l'organisme pouvant être d'origine primitive ou secondaire. Elle tend à être compensée par une augmentation de l'uricolyse intestinale.

Les principales origines de ces hyperuricémies sont récapitulées dans la figure 16: Les hyperuricémies par défaut d'élimination rénale, page 75.

2.3.2.1 Primitive ^{(6) (10) (16) (17) (21)}

La fonction rénale, évaluée par la clairance de la créatinine, est intacte. Seule la clairance de l'acide urique est concernée. D'origine idiopathique, cette hyperuricémie semble être due à un défaut spécifique de la sécrétion tubulaire. Bien souvent, dans l'hyperuricémie primitive, les deux mécanismes suivant : excès de synthèse et défaut d'élimination de l'acide urique, sont liés et il est impossible de connaître la part respective de chacun d'entre eux. ⁽⁶⁾

2.3.2.2 Secondaire ^{(10) (16) (17) (21) (34)}

Ces hyperuricémies d'origine secondaire sont majoritaires et résultent de l'un de ces trois mécanismes :

- une baisse de la filtration glomérulaire ;
- une augmentation de la réabsorption tubulaire ;
- une baisse de la sécrétion tubulaire.

Ces deux derniers mécanismes sont en général dus à des phénomènes de compétition avec les corps cétoniques, l'alcool, les lactates ou des médicaments.

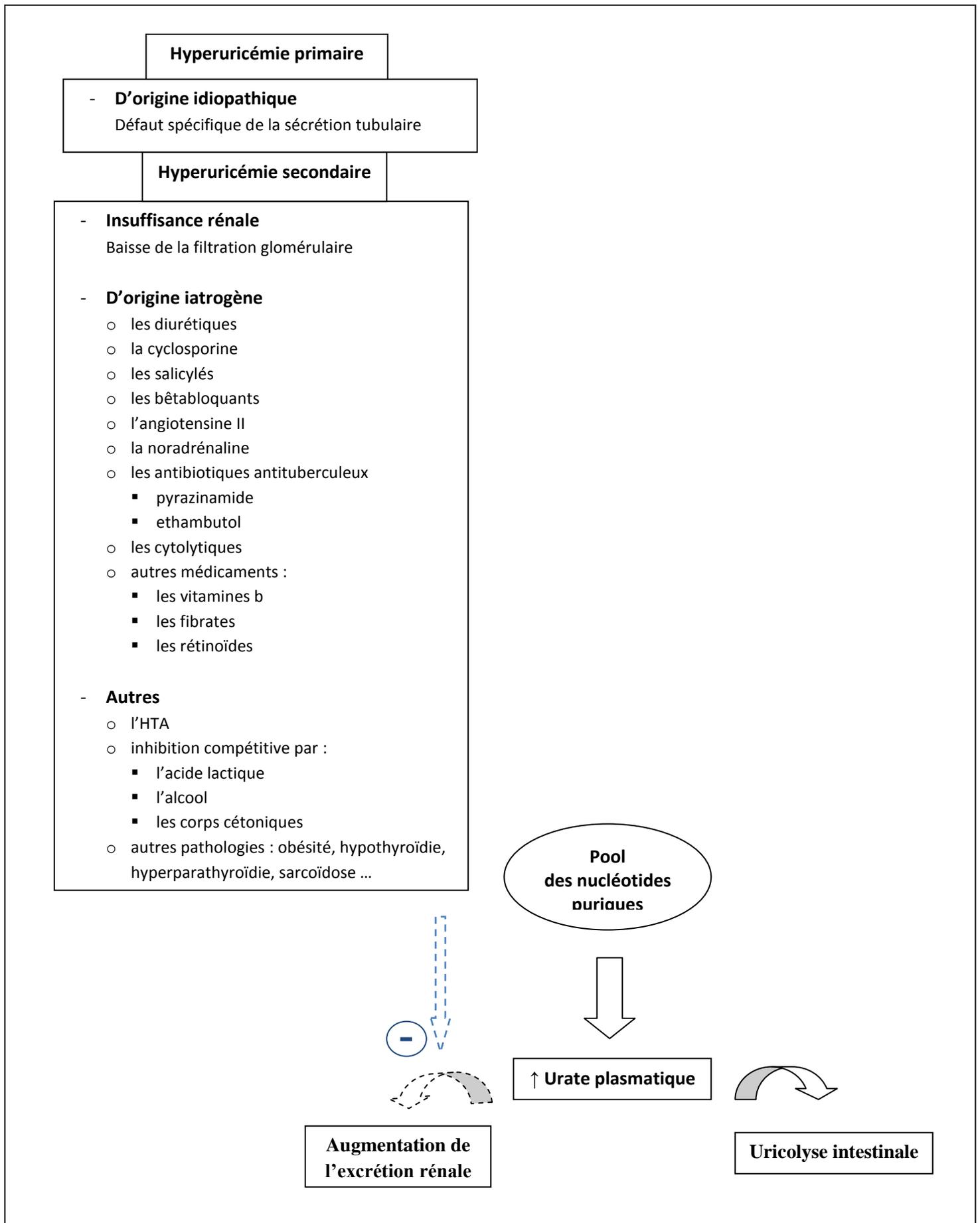


Figure 16: Les hyperuricémies par défaut d'élimination rénale (35)

2.3.2.2.1 Insuffisance rénale (6) (10) (34)

L'insuffisance rénale aiguë : correspond à une altération rapide et habituellement réversible de la fonction rénale. Elle se caractérise par une diminution de la filtration glomérulaire conduisant entre autre à l'accumulation de déchets azotés, d'où une élévation récente et brutale de la créatininémie, de l'urémie et de l'uricémie. Cette augmentation de l'uricémie est asymptomatique en raison de la réversibilité rapide et possible de l'insuffisance rénale. Dans le cas où l'insuffisance rénale évolue vers la chronicité, cette hyperuricémie peut devenir pathologique.

L'insuffisance rénale chronique se caractérise par une dégradation progressive et irréversible de la fonction rénale. Elle devient symptomatique à partir du moment où plus de 70% des néphrons sont détruits. D'un point de vue biologique, on met en évidence un syndrome de rétention azoté caractérisé par une hypercréatininémie, une hyperurémie et une hyperuricémie (rarement supérieur à 600 µmol/L). En raison du caractère irréversible de cette insuffisance rénale, l'uricémie tend à augmenter au fur et à mesure que les fonctions rénales s'aggravent.

2.3.2.2.2 Hyperuricémie iatrogène (6) (15) (34) (39) (40)

Plusieurs médicaments sont à l'origine d'une hyperuricémie. Certains sont régulièrement incriminés dans la goutte médicamenteuse, au premier rang desquels figurent les diurétiques et la ciclosporine. (cf. tableau 4).

Tableau 4: Les médicaments hyperuricémiants (39)

Médicaments inducteurs d'hyperuricémie	Médicaments sporadiquement hyperuricémiants
<ul style="list-style-type: none">- Diurétiques (tous sauf spironolactone)*- Ciclosporine A *- Ethambutol- Pyrazinamide- Salicylés à dose < 2 g/j- Cytolytiques*- Béta-bloquant- Tacrolimus*	<ul style="list-style-type: none">- Antiulcéreux : oméprazole, anti-H2- Péfloxacin- Antirétroviraux : ritonavir*, didanosine- Acide hyaluronique : hylane GF-20- Hypolipémiants : fibrates- Rétinoïdes- Vitamine B
* médicaments occasionnant fréquemment des crises de goutte	

Les gouttes iatrogènes semblent de plus en plus fréquentes, notamment en raison d'une large utilisation des diurétiques, en particulier chez le sujet âgé, et de l'augmentation des transplantations d'organes associées à des immunosuppresseurs comme la ciclosporine.

Les diurétiques : (6) (15) (17) (34) (39) (40)

La pathogénie de l'hyperuricémie induite par les diurétiques est multifactorielle. On observe une hyperuricémie chez 70% des sujets traités par des diurétiques, suite à l'hypotension et à la déshydratation extracellulaire qu'ils engendrent. Il existe également une action directe du médicament sur la réabsorption tubulaire et la sécrétion, selon un mécanisme de compétition. Il faut noter que d'autres facteurs comme l'hypertension, une cardiopathie ou une insuffisance rénale sous jacente sont souvent associés à la prescription des diurétiques, alors qu'ils sont eux-mêmes des facteurs de risque d'hyperuricémie. Les substances incriminées sont tous les diurétiques de l'anse, les diurétiques thiazidiques et les associations de l'un ou de l'autre avec un diurétique épargneur de potassium et d'hydrogène. L'augmentation de l'uricémie induite par un diurétique peut être notée quelques jours après l'initiation du traitement, voire durant les 24 premières heures si la dose est élevée. L'élévation de l'uricémie débute pour de faibles doses et augmente proportionnellement à la dose. La prise de diurétiques constitue ainsi chez la femme la cause principale d'hyperuricémie et chez l'homme la cause la plus fréquente des hyperuricémies secondaires. Le phénomène est en règle générale réversible mais peut favoriser chez le goutteux l'apparition de crises de goutte et même lors de cures prolongées, engendrer une goutte chez le sujet dont l'uricémie était normale au départ.

La ciclosporine : (6) (15) (17) (39) (40)

L'hyperuricémie induite par la ciclosporine est liée à une réduction de la clairance des urates, suite à une réduction de la filtration, de la sécrétion et de la réabsorption de l'acide urique. La fréquence de l'hyperuricémie est de 45 à 84% chez les patients transplantés rénaux et traités par la ciclosporine, tandis qu'elle est de 75 à 100% chez les transplantés cardiaques. L'hyperuricémie est corrélée à la fonction rénale et à la prise concomitante de diurétique par le patient. Elle est moins fréquente chez les transplantés hépatiques, probablement en raison de la prescription moins fréquente de diurétiques, de la moindre fréquence de l'hypertension, et des valeurs plus basses d'uricémie avant la greffe.

La goutte s'observe chez 3,5 à 28% des transplantés rénaux et chez 10 à 25% des transplantés cardiaques traités par la ciclosporine. Il faut noter que le tacrolimus peut favoriser l'hyperuricémie et la goutte, alors que les immunosuppresseurs plus récents comme le mycophénolate mofétil, le sirolimus n'ont pas d'effet sur l'uricémie.

Les salicylés : (15) (17) (34) (39) (40)

À faible dose, de l'ordre de 60 à 300 mg/jour, l'aspirine semble inhiber l'urico-sécrétion tubulaire, pouvant ainsi engendrer une hyperuricémie. Inversement, à forte dose (supérieure à 1000 mg/jour), l'aspirine est plutôt hypo-uricémiant car elle entrave de manière plus importante la réabsorption que la sécrétion tubulaire.

Les Bêta-bloquants : (17) (39) (40)

Les β -bloquants (propranolol, aténolol, métoprolol, timolol et alprénolol) augmentent l'uricémie quand ils sont utilisés comme agents anti-hypertenseurs. Le mécanisme d'action est inconnu mais semble indépendant de la sélectivité du récepteur, de l'activité intrinsèque sympathomimétique ou de l'action stabilisatrice de membrane.

L'angiotensine II et la noradrénaline : (15) (39) (40)

En provoquant une vasoconstriction des artères efférentes aux glomérules, elles exercent un effet inhibiteur sur la filtration glomérulaire et sur la sécrétion tubulaire, pouvant être responsable d'une augmentation de l'uricémie. Ceci confirme l'augmentation de l'uricémie observée dans la toxémie gravidique et dans l'hypertension artérielle.

Les antibiotiques antituberculeux : (6) (17) (39) (40)

Le pyrazinamide

Il est responsable d'une élévation rapide, constante et réversible de l'uricémie. C'est l'agent hyperuricémiant le plus puissant que l'on connaisse. Par son principal métabolite : l'acide pyrazinoïque, il bloque la sécrétion et diminue la clairance de l'acide urique d'environ 80%. L'hyperuricémie est réversible en 24 à 48h. La survenue d'une goutte est rare en raison de la limitation de la durée de prescription.

L'éthambutol

Il augmente l'uricémie par une action rénale mais d'une façon moins puissante et moins constante que celle du pyrazinamide.

Les cytolytiques : (15) (39) (40)

Utilisés dans le traitement des affections malignes, ils peuvent entraîner une hyperuricémie brutale et rapide par lyse cellulaire, qui peut être telle, qu'elle peut exposer le sujet à la néphropathie aiguë anurique.

Autres médicaments : (39)

D'autres médicaments tels que les rétinoïdes, les fibrates et les vitamines B pourraient provoquer des crises microcristallines chez certains goutteux.

2.3.2.2.3 Autres étiologies

L'hypertension artérielle (HTA) : (10)

Au cours de l'HTA il existe fréquemment une diminution de la clairance de l'acide urique. Celle-ci est en rapport avec la diminution de la filtration glomérulaire et de la sécrétion tubulaire qui pourrait être dues à des modifications hémodynamiques intra-rénales.

Les corps cétoniques, l'alcool et l'acide lactique : (8) (10) (15)

Ces composés engendrent des hyperuricémies selon des phénomènes de compétition.

Les lactates sont formés par exemple dans les hypoxies sévères, le diabète, les glycogénoses ou lors de certaines intoxications telles qu'à l'éthylène glycol. L'hyperuricémie proviendrait d'une diminution de l'urico-élimination rénale par réduction de l'urico-élimination tubulaire secondaire à l'hyperlactacidémie.

Les corps cétoniques sont produits par exemple lors du diabète, d'un jeûne prolongé, etc.

L'hyper-insulinisme : (41)

L'hyper-insulinisme, que l'on rencontre chez les diabétiques de type II ou par exemple après une consommation excessive en fructose, peut provoquer une hyperuricémie en inhibant l'élimination rénale de l'acide urique. (cf. Syndrome métabolique et hyperuricémie page 91).

La déshydratation :

La déshydratation extracellulaire, que l'on peut rencontrer lors de vomissements, diarrhées, hypersudation, déficit en aldostérone, etc., peut engendrer une hypotension à l'origine d'une diminution de la filtration glomérulaire.

Autres pathologies : obésité, hypothyroïdie, hyperparathyroïdie, sarcoïdose, saturnisme, ... (6) (34)

2.3.3 Hyperuricémie par diminution de l'uricolyse intestinale (15)

À dose élevée, l'acide nicotinique peut diminuer l'uricolyse intestinale et entraîner une augmentation de l'uricémie.

2.4 Cas particulier : l'hyperuricémie durant la grossesse

(34) (36) (42)

Physiologiquement, le taux d'acide urique baisse de 30% en début de grossesse en raison d'une augmentation de la clairance rénale et d'une hémodilution. Il remonte ensuite à partir du troisième trimestre de la grossesse, consécutivement à l'augmentation de la réabsorption tubulaire maternelle et à la production fœtale. Il est impératif de surveiller l'uricémie chez les femmes enceintes hypertendues car l'hyperuricémie précède l'apparition des signes cliniques de la toxémie gravidique. La toxémie gravidique ou pré-éclampsie est une hypertension artérielle qui apparaît au cours du second trimestre de la grossesse. Elle se caractérise par une pression artérielle systolique de 140 mm Hg et une pression artérielle diastolique de 90 mm Hg, combinée à une protéinurie. Sa complication est l'éclampsie qui correspond à une crise convulsive généralisée constituant une urgence vitale. Le dosage de l'uricémie permet ainsi d'évaluer le risque maternel et fœtal : une uricémie $\geq 300-360 \mu\text{mol/L}$ est le signe d'une souffrance fœtale tandis qu'une uricémie supérieure à $600 \mu\text{mol/L}$ signe la mort *in utero* du fœtus. L'accouchement peut être envisagé dès la maturation pulmonaire. (34) (36)

En cas de vomissements au cours du troisième trimestre de la grossesse, le dosage de l'uricémie peut présenter un intérêt diagnostique puisqu'une élévation de l'uricémie peut rentrer dans le cadre d'une stéatose hépatique aiguë gravidique ou de celui d'une pré-éclampsie compliquée d'un HELLP syndrome. Le HELLP syndrome est une complication grave de pré-éclampsie qui se caractérise notamment par une forte diminution des globules rouges et des plaquettes associées à une défaillance hépatique. Cependant, des troubles digestifs survenant au cours du troisième trimestre de la grossesse peuvent causer un simple état de déshydratation et engendrer une hyperuricémie secondaire sans gravité. Il convient ainsi, selon les cas, de corriger l'hypovolémie par une réhydratation par voie orale ou par voie parentérale, permettant de corriger les troubles biologiques et de poursuivre la grossesse jusqu'à son terme. (42)

3. Complication des hyperuricémies : la goutte

3.1 La goutte et son histoire

3.1.1 Définition ⁽⁶⁾ ⁽⁴³⁾ ⁽⁴⁴⁾

La goutte, appelée arthropathie micro-cristalline, résulte d'une hyperuricémie chronique supérieure à 420 $\mu\text{mol/L}$ (70 mg/L), seuil de saturation du plasma en urate de sodium. Au pH neutre des tissus, l'équilibre entre l'acide urique et son sel est déplacé vers la formation d'urate monosodique (UMS). Les cristaux d'UMS qui en résultent sont responsables de manifestations cliniques très variées. À court terme, ils provoquent des accès articulaires aigus. Au long cours, on observe une disparition progressive des périodes entre les crises liée à la constitution de dépôts d'UMS au niveau tissulaires (intra-articulaires, péri-articulaires, osseux et cutanés) et au niveau des liquides extracellulaires, conduisant progressivement à une goutte chronique. Dans les urines, l'hyperuricurie associée à un pH acide (< 6) entraîne la formation de lithiases.

3.1.2 Historique de la goutte ⁽⁶⁾ ⁽¹⁵⁾ ⁽⁴⁵⁾

La goutte était déjà connue dans l'antiquité. Elle a été décrite pour la première fois par les égyptiens, 2600 ans avant J.-C. Puis au V^e siècle avant J.-C, Hippocrate a décrit une affection articulaire sur laquelle il donne peu de détails cliniques. Il se rendit compte qu'elle touchait de préférence les hommes et il nota l'influence de l'hérédité et de la suralimentation. Elle était surnommée de « podagre » qui signifie : prise au piège par le pied.

Vers le IX^e siècle, est apparu le mot « goutte » expliquant, qu'un poison contenu dans les humeurs « pénètre goutte à goutte dans les jointures ». Ce terme semblait être utilisé à tort pour décrire, non seulement la goutte podagre, c'est-à-dire la goutte vraie, mais aussi pour décrire la goutte sciatique, la goutte caduque (épilepsie) et la goutte paralytique.

Au XIX^e siècle, le physicien Garrod, puis Charcot ont montré que le sérum des gouteux contenait une substance : l'acide urique, pouvant pénétrer dans les articulations et conduire à leur inflammation, et s'accumuler dans d'autres tissus pour former des tophi. Cependant, le rôle de l'hyperuricémie dans le déclenchement de l'accès goutteux continua à être mis en doute.

C'est seulement en 1961 que les américains Mc Carthy et Hollander redécouvrirent dans le liquide synovial de l'arthrite goutteuse des microcristaux d'urate de sodium dont l'injection intra-articulaire chez l'animal et chez l'Homme reproduisait l'inflammation aiguë. Cependant certains points restaient inexplicables, notamment l'étiologie de la goutte qui était dans la plupart des cas inexplicée.

C'est en 1964, que Lesch et Nyhan réussirent à élucider la formation de la goutte primitive en découvrant que l'hyperuricémie était liée à un déficit complet en hypoxanthine-guanine phosphoribosyl-transférase.

3.2 Épidémiologie et génétique de la goutte

Les connaissances actuelles sur l'épidémiologie et la génétique de la goutte permettent d'appréhender les facteurs environnementaux et les facteurs génétiques influençant la survenue de la maladie.

3.2.1 Prévalence de la goutte ⁽⁴⁾ ⁽⁶⁾ ⁽¹³⁾ ⁽⁴⁶⁾

La goutte est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires de l'homme adulte dont la fréquence semble en perpétuelle augmentation dans les pays occidentaux depuis ces dernières décennies.

Aux États-Unis, la National Health Interview Survey (NHIS) a donné des renseignements sur la prévalence de la goutte estimée sur la seule déclaration des sujets interrogés. La prévalence de la goutte dans la population générale, mesurée au fil des ans par cette même méthode est passée de 0,48% en 1969 à 0,94% en 1996 pour l'ensemble de la population. Récemment, l'analyse de la National Health and Nutrition Survey (NHANES) a évalué la prévalence de la goutte aux États-Unis dans la population âgée de 20 ans et plus à 3,9% en 2007–2008, alors qu'elle était estimée dans cette même base de données à 2,7% dans l'enquête faite entre 1988–1994. Tout cela suggère que la prévalence de la maladie continue à augmenter aux États-Unis. La goutte est plus fréquente chez les sujets noirs, ce qui est peut-être en rapport avec une fréquence accrue d'hypertension artérielle, ou à des revenus plus faibles influant sur l'alimentation et la fréquence de l'obésité. Dans cette population américaine, la prévalence de la goutte est donc inversement corrélée aux revenus, contrairement à l'idée que l'on a traditionnellement de la goutte, classiquement considérée comme la maladie « des riches et des puissants ».

Au Royaume-Uni, la prévalence de la goutte a également augmenté de 1975 à 1993. D'après la base de données des médecins généralistes anglais (GPRD), la prévalence de la goutte a été évaluée en moyenne à 1,4% entre 1990 et 1999, et à 7,3% chez les hommes âgés de plus de 75 ans. Ce même pourcentage de prévalence de 1,4% a été trouvé dans une étude au Royaume-Uni et en Allemagne entre 2000 et 2005.

Parallèlement, la prévalence de la goutte augmente dans d'autres parties du monde : au Japon, en Nouvelle-Zélande, en particulier chez les Maoris où l'on atteint une prévalence d'environ 15%, à Taiwan etc. En Chine continentale, la prévalence de la goutte, qui était inconnue dans les années 1980, atteint désormais dans les villes, des valeurs voisines de celles des pays occidentaux.

L'origine de cette augmentation peut être assimilée à une augmentation de l'espérance de vie, à l'utilisation de diurétiques, à des facteurs de comorbidité (maladies cardiovasculaires, hypertension, syndrome métabolique), aux changements alimentaires et à l'augmentation de l'obésité.

3.2.2 Facteurs de risques de la goutte

De multiples facteurs de risques peuvent interagir dans la survenue et le développement de la goutte.

3.2.2.1 L'hyperuricémie ⁽⁶⁾ ⁽¹³⁾ ⁽⁴⁶⁾

La goutte résulte de l'élévation de l'uricémie au-dessus de la valeur du point de saturation en urate de sodium (situé entre 385 et 420 $\mu\text{mol/L}$ selon les auteurs). Au dessus de 420 $\mu\text{mol/L}$, le risque de goutte augmente avec l'uricémie et devient important pour des valeurs supérieures à 540 $\mu\text{mol/L}$. La « Normative age study », étude prospective menée sur 15 ans à Boston sur 2000 hommes, a montré que l'incidence annuelle de la goutte passe de 0,1‰ pour une uricémie inférieure à 420 $\mu\text{mol/L}$, à 0,9‰ pour une uricémie de 420 à 480 $\mu\text{mol/L}$ et à 49‰ lorsque l'uricémie dépasse 540 $\mu\text{mol/L}$.

Outre le degré de l'hyperuricémie, le risque de goutte dépend aussi de sa durée car plusieurs années d'hyperuricémie sont nécessaires pour qu'une goutte survienne. Seules 10% des hyperuricémies évoluent vers la maladie.

3.2.2.2 L'âge et le sexe (4) (6) (13) (46) (47)

En référence à la première partie (2.2.2), l'uricémie et le risque de goutte varie physiologiquement en fonction de l'âge et du sexe.

Selon des études épidémiologiques, le risque de développer une goutte est 3 à 6 fois plus élevé chez l'homme que chez la femme. En Europe 80% des goutteux sont des hommes. Physiologiquement, cela s'explique par l'effet uricosurique des œstrogènes qui conduit à des taux d'uricémie plus faible chez la femme que chez l'homme jusqu'à la ménopause. D'après la NHANES de 1996, la prévalence était ainsi chiffrée à 1,8‰ entre 18 et 44 ans, 22,4‰ entre 45 et 64 ans, et à 30,8‰ dans la population d'âge supérieur ou égal à 65 ans. Avec pour chaque tranche d'âge des taux plus élevés chez l'homme que chez la femme, même si cette prédominance masculine tend à s'atténuer avec l'âge. La prévalence de la goutte augmente de façon linéaire avec l'âge pour les deux sexes jusqu'à 75 ans. (cf. figure 17: Prévalence de la goutte en fonction de l'âge et du sexe)

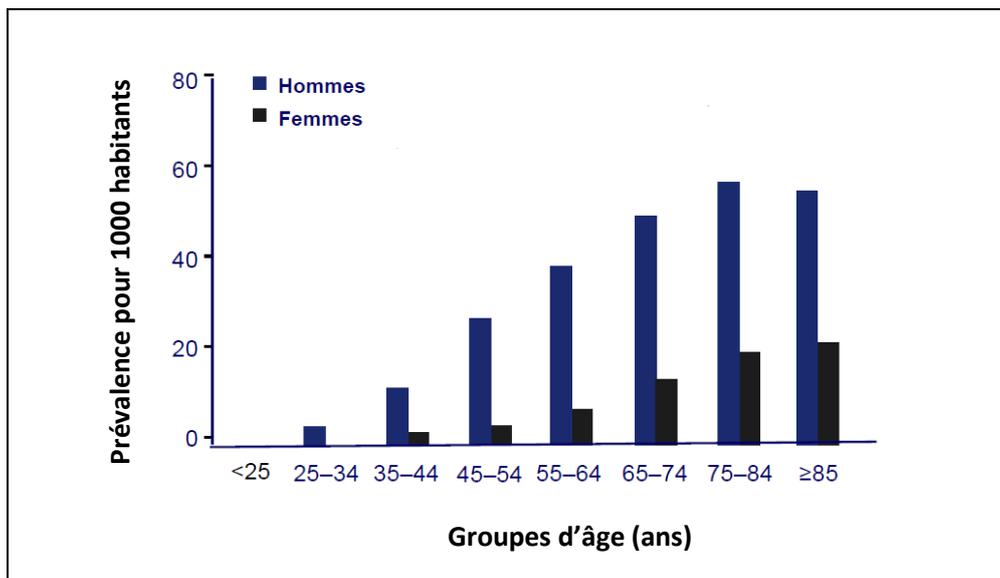


Figure 17: Prévalence de la goutte en fonction de l'âge et du sexe (47)

Indépendamment du sexe, la prévalence de la goutte tend à augmenter avec l'âge, s'expliquant sans doute par la lenteur de formation des dépôts cristallins d'urates de sodium.

3.2.2.3 L'alimentation (4) (5) (13) (46) (47)

Le rôle de l'alimentation dans la pathogénie de la goutte est reconnu depuis longtemps. Récemment, plusieurs études ont réexaminé les rapports de la goutte à l'alimentation. Au cours d'une étude prospective de 12 ans, portant sur 147 150 professionnels de santé, de sexe masculin, non goutteux au départ, le risque de survenue de goutte a été corrélé à des apports importants de purines animales issues de la viande ou des produits de la mer. La consommation de produits laitiers, dont on sait qu'ils augmentent l'uricurie, semble au contraire protéger de la goutte. Les purines végétales ne semblent pas avoir d'influence. (cf. figure 18: Risque relatif de goutte en fonction de l'apport alimentaire).

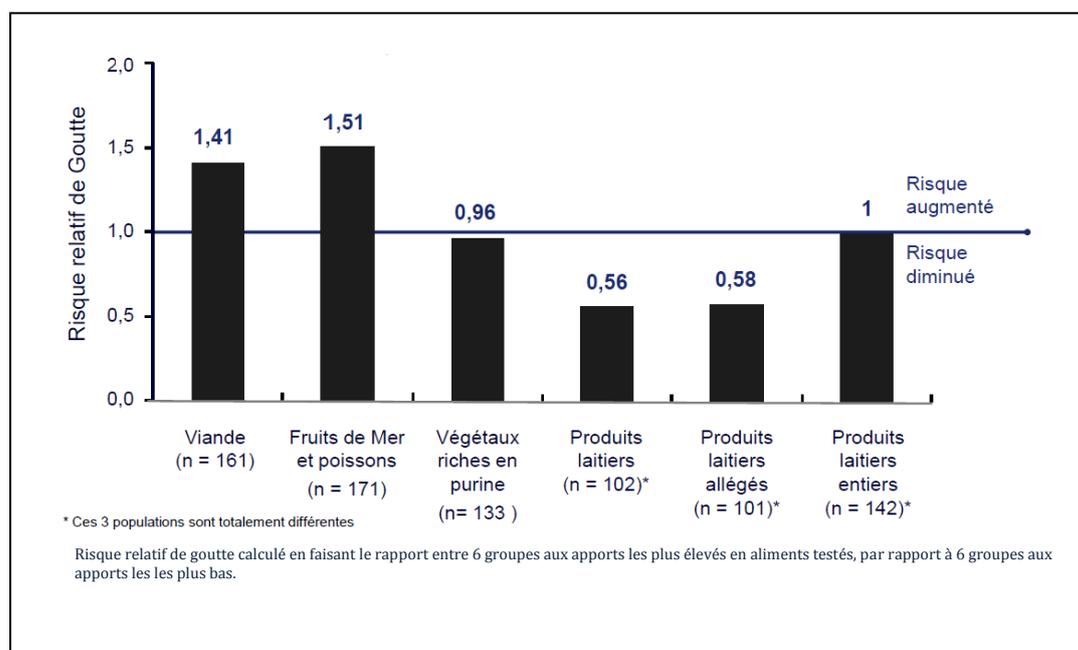


Figure 18: Risque relatif de goutte en fonction de l'apport alimentaire (47)

Cette même équipe a aussi étudié l'influence de l'alimentation sur l'uricémie. Elle a conforté les résultats précédemment obtenus par d'autres études concernant l'effet hypo-uricémiant de la consommation de lait ou de yaourt et l'effet hyperuricémiant de la bière, des alcools forts ou des protéines animales, en contribuant à la synthèse des bases puriques, dites d'origine exogène (cf. 2.1.3). De plus, il a été montré que les apports en fructose, tels qu'on en trouve dans les sodas sucrés augmentent le risque de goutte chez l'homme et chez la femme.

L'alimentation est un facteur de risque d'hyperuricémie et de survenue de la pathogénie de la goutte, mais un trouble de l'excrétion urinaire associé semble être en cause dans la grande majorité des cas. Cela a pu être montré chez des goutteux ayant une uraturie apparemment élevée mais finalement insuffisante par rapport au degré d'hyperuricémie. L'hyperuricémie résulte bien souvent d'une augmentation trop faible de la clairance fractionnée de l'acide urique vis à vis de l'augmentation de l'uricémie, faisant suite à un excès d'apport alimentaire en purines.

3.2.2.4 L'alcool ⁽⁴⁾ ⁽⁵⁾

Pratiquement toutes les études ont montré que la consommation d'alcool augmentait la prévalence et l'incidence de la goutte. En effet, le métabolisme de l'éthanol conduit à des taux élevés d'AMP (précurseur d'adénine puis de l'acide urique) et à des taux élevés d'acide lactique ayant des propriétés uricosuriques. Cependant, le niveau de risque varie en fonction des différents alcools, il est nul avec le vin et il est d'autant plus élevé avec la bière riche en guanosine et avec les alcools forts.

Par exemples : dans l'étude de cohorte de Framingham, l'incidence de la goutte était 3 fois plus élevée chez la femme et 2 fois plus élevée chez l'homme ayant une consommation d'alcool pur supérieure à 207 mL par semaine ; Dans l'étude du suivi des professionnels de santé américains, le risque relatif (RR) de goutte chez l'homme passait de 1,32 (IC 95% 0,99-1,75) pour une consommation d'alcool de 10 à 15 g/j, à 2,53 (1,73-3,70) pour une consommation supérieure à 50 g/j de bière (355 mL/jour) ou d'alcools forts (44 mL/jour) ; Tandis qu'aucune augmentation du risque n'était à signaler avec le vin (118 mL/jour).

3.2.2.5 Les facteurs génétiques ⁽⁴⁾ ⁽⁵⁾ ⁽¹³⁾

Les hyperuricémies secondaires à un défaut enzymatique d'origine monogénique sont extrêmement rares. Néanmoins, les gouttes primitives montrent souvent une grande prédisposition familiale : 40% des goutteux ont un parent atteint par la maladie et 25 à 30% de leurs parents présentent une hyperuricémie.

Dans plus de 90% des cas, elle est liée à une anomalie de l'excrétion urinaire des urates qui se traduit par une augmentation insuffisante de l'excrétion fractionnée de l'acide urique lorsque l'uricémie augmente. Les goutteux sont ainsi assujettis à une hyperuricémie, lorsque les apports alimentaires la favorisent. Comme nous l'avons vu au chapitre 2.5.1.2, les phénomènes d'absorption et de sécrétion sont réalisés par différents transporteurs au niveau du TCP qui sont codés par différents gènes. Ce défaut d'excrétion rénale de l'acide urique dans la grande majorité des gouttes primitives a logiquement conduit à des études d'association génique avec le gène initialement connu pour jouer un rôle dans l'excrétion rénale d'acide urique (URAT 1). Dans l'ensemble, chacun des gènes identifiés n'explique qu'une petite partie de la variation de l'uricémie dans les populations étudiées, ce qui souligne l'importance des facteurs environnementaux, notamment alimentaires, dans l'établissement de l'uricémie. Il faut cependant souligner que les facteurs génétiques jouent un rôle important lorsqu'on additionne l'effet des différents gènes impliqués. Dehghan *et al.* ont mis en évidence l'association de 3 gènes avec la goutte. Le risque relatif était faible en présence d'un seul allèle à risque, mais augmentait de façon linéaire avec le nombre d'allèle à risque présent. Dans la cohorte Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC), cet effet additif aboutissait chez les sujets porteurs de tous les allèles pathogènes à un risque relatif de 41.

SLC22A12/URAT1

Plusieurs équipes de chercheurs ont cherché à corréler des polymorphismes du gène SLC22A12, dont le produit est URAT 1 (cf. 2.5.1.2), avec l'hyperuricémie et la goutte idiopathique. Dans l'ensemble, ces études ont démontré l'association de polymorphismes du gène avec l'hyperuricémie et la goutte, dans plusieurs ethnies : japonaise, chinoise, habitants des îles Solomon, mexicaine, européenne. Cependant, il apparaît clairement que les polymorphismes d'URAT-1 n'expliquent qu'une faible partie de la variation de l'uricémie dans les populations étudiées. Néanmoins, dans une cohorte japonaise, une mutation d'URAT-1 s'est avéré être protectrice dans la survenue de la goutte.

SLC2A9/GLUT 9

Plusieurs variants géniques mineurs de SLC2A9, codant pour GLUT9 (cf. 2.5.1.2), sont associés à une augmentation de l'uricémie et de la fréquence de la goutte. L'association semble beaucoup plus marquée chez les femmes mais là encore, cela n'explique qu'une faible partie de la variance de l'hyperuricémie (0,5–2% chez l'homme, 3,4–8,8% chez la femme)

ABCG2

Ce transporteur est connu pour être localisé à la membrane apicale du TCP et pour intervenir dans les phénomènes de sécrétions (cf. 2.5.1.2). Des variants mineurs du gène ABCG2 sont associés à l'hyperuricémie et au risque de goutte. La mutation a été précisément identifiée et diminue de 53% la sécrétion d'urate. L'association est ici plus forte chez l'homme que chez la femme, expliquant 1,6 à 2,1% des variations d'acide urique chez l'homme et 0,5 à 0,8% chez la femme.

Autres

La méta-analyse des études d'association génique sur génome entier a montré une association de SCL22A11 et de SCL17A1, codant respectivement pour les transporteurs OAT-4 et NPT1 (cf. 2.5.1.2), avec l'hyperuricémie.

Quatre autres gènes ont été associés à l'hyperuricémie par la méta-analyse des études d'association sur génome entier, mais dont les effets sur l'uricémie restent inexpliqués :

- le gène SCL16A9, qui code pour le transporteur d'acide monocarboxylique 9 (MCT9) ;
- le gène PDZK1, qui code pour une protéine échafaudage (scaffolding protein) susceptible d'interagir avec URAT1 et NPT1 et de modifier leur fonction ;
- le gène GCKR (Glucokinase Regulatory Protein), qui intervient dans la régulation de la première enzyme du catabolisme du glucose ;
- le gène LLRC16A, codant pour CARMIL, une protéine exprimée dans le rein, qui intervient dans la constitution du cytosquelette et dont l'effet sur l'acide urique est inconnu.

L'épidémiologie de la goutte en Nouvelle Zélande illustre bien l'interaction de la génétique avec l'environnement et l'importance du style de vie dans le développement de la goutte. En effet, les Maoris sont connus pour être prédisposés génétiquement à l'hyperuricémie et à la goutte. Cependant avant le XVIII^e siècle, ils ne semblaient pas être particulièrement touchés par la maladie. Depuis la colonisation européenne, leur mode de vie et leur régime ont considérablement été modifiés et delà sont apparus les signes cliniques de la goutte. Au cours du XX^e siècle, la prévalence de la goutte a augmenté, voir même de façon plus élevée que dans le reste du monde (en 1992 il a été enregistré que 1/8 des hommes Maoris étaient touchés par la goutte). Selon plusieurs enquêtes, la prévalence aurait doublé entre 1958 et 1992, avec une augmentation du nombre de tophus et des cas de goutte de plus en plus jeune. Ce phénomène observé n'est pas le fruit de nouvelles mutations, mais il est dû au fait que les personnes génétiquement prédisposées sont plus susceptibles de développer la pathologie si elles sont exposées à d'autres facteurs de risques tels que certains aliments, la prise de poids, l'alcool, etc.

3.2.2.6 Masse corporelle, hypertension artérielle et syndrome métabolique ⁽⁴⁾ ⁽¹³⁾ ⁽⁴⁶⁾ ⁽⁴⁸⁾

➤ Obésité et hyperuricémie ⁽⁴⁾ ⁽¹³⁾ ⁽⁴⁸⁾

Depuis longtemps l'obésité a été associée à la goutte. Ceci a été confirmé par l'étude prospective réalisée sur les professionnels de santé mentionnée précédemment. ⁽⁴⁸⁾ Le risque de goutte augmentait avec le poids corporel et le rapport tour de hanche / tour de taille. Le risque relatif de goutte était ainsi proche de 3 (2,97 avec IC 95% : 1,73–5,10) chez les hommes dont l'index de masse corporel dépassait 35. Cette association peut sans doute s'expliquer par le fait que l'obésité est associée à un hyperinsulinisme et que l'insuline augmente la réabsorption tubulaire des urates.

L'augmentation de la fréquence de l'obésité que l'on note dans diverses parties du monde est probablement l'une des principales explications de l'augmentation de la prévalence de l'hyperuricémie et de la goutte. Des mesures diététiques basées sur la correction de l'hyperinsulinisme et sur la perte de poids peuvent ainsi diminuer l'uricémie et le risque de goutte.

➤ Syndrome métabolique et hyperuricémie (4) (13) (41) (46)

L'hyperuricémie et la goutte sont fortement associées au syndrome métabolique qui par définition comprend au moins trois des cinq critères suivant : une obésité, une hypertension artérielle, une intolérance au glucose ou un diabète, une dyslipidémie avec une hypertriglycémie, un taux d'HDL bas. Cette association se rencontre préférentiellement chez la femme. Elle augmente avec l'âge et l'uricémie. Bien souvent cette hyperuricémie est considérée comme secondaire à l'hyperinsulinisme du syndrome métabolique.

Cependant, des études récentes ont mis en exergue le rôle causal de l'uricémie dans le syndrome métabolique en cas de surconsommation de fructose. Le fructose agit autant sur l'hyperuricémie que sur la résistance à l'insuline. La hausse d'acide urique après l'ingestion excessive de fructose (cf. Déficit en fructose 1-phosphate aldolase page 69) augmente vraisemblablement l'insulinorésistance en agissant directement sur les adipocytes (Sautin *et al.*) et en provoquant un dysfonctionnement endothélial, avec une diminution de la biodisponibilité du NO, indispensable à l'action de l'insuline sur ses propres récepteurs. (41)

En effet, il a été mis en évidence, chez le rat nourri au fructose, qu'en abaissant l'uricémie on améliorerait le syndrome métabolique en diminuant la pression artérielle, l'hyperinsulinisme, le poids et les triglycérides sériques. (13) Deux études menées sur l'Homme, de faibles effectifs et de courte durée, ont également mis en évidence qu'un traitement hypo-uricémiant pouvait s'opposer à l'induction d'un syndrome métabolique, lors d'un régime riche en fructose. (13)

La consommation de fructose, en perpétuelle augmentation ces dernières décennies, est corrélée à la hausse récente des syndromes métaboliques, du diabète, de l'obésité, de l'hypertension artérielle et des maladies rénales. Actuellement des études sont en cours afin d'obtenir une meilleure compréhension concernant le rôle du fructose et de l'acide urique, sur les pathologies rénales et le syndrome métabolique.

➤ Dyslipidémie et hyperuricémie (41)

Des concentrations élevées en VLDL cholestérol inhibent l'élimination rénale de l'acide urique. Au long cours, une dyslipidémie peut occasionner une insulinorésistance et une hyperinsulinémie. Or des taux élevés d'insuline inhibent l'élimination rénale de l'acide urique et augmentent la production hépatique de VLDL cholestérol.

➤ Hypertension artérielle et hyperuricémie (4) (13) (46) (48)

L'hypertension artérielle et le risque de goutte sont étroitement liés. Dans la cohorte des professionnels de santé, le risque relatif (RR) de goutte chez les patients hypertendus était de 2,31 (IC 95%: 1,96–2,72), tandis que le RR lié à la prise de diurétiques était de 1,77 (IC 95% : 1,42–2,20). (48) L'augmentation de la fréquence de l'hypertension artérielle et de son traitement par des diurétiques tend à augmenter significativement la fréquence de la goutte. (cf. Autres étiologies, Hypertension artérielle page 79). Cependant, plusieurs études prospectives de larges cohortes ont montré que l'hyperuricémie peut précéder dans bien des cas, la survenue de l'hypertension artérielle et en être éventuellement la cause. (13)

Une revue méthodique et une méta-analyse récente portant sur 18 cohortes prospectives (55 607 participants) ont démontré que l'hyperuricémie était associée à une augmentation du risque de l'incidence de l'hypertension, avec un RR ajusté de 1,41 (IC 95% 1,23-1,58). (4) Cette augmentation se fait indépendamment des facteurs de risque traditionnels de l'hypertension et plus particulièrement dans les populations les plus jeunes et chez les femmes. Chez des adolescents hypertendus, une très forte corrélation a été observée entre l'uricémie et l'hypertension artérielle. La normalisation de l'uricémie par l'allopurinol semble induire la guérison de ces rares hypertensions artérielles, confirmant la place de l'hyperuricémie dans la maladie. (4) (13)

3.2.2.7 L'insuffisance rénale chronique (4) (13)

Il est difficile d'évaluer le rôle de l'acide urique dans l'insuffisance rénale chronique (IRC) puisque :

- la diminution de la filtration glomérulaire présente dans l'IRC influence obligatoirement l'élimination de l'acide urique. On estime qu'environ 20% des gouttes sont dues à une insuffisance rénale d'évolution lente ;
- la goutte ou son traitement (la prise répétée d'AINS par exemple) peut avoir des conséquences sur la fonction rénale. Les gouttes avec une hyperuricémie et une hyperuraturie peuvent se compliquer par des lithiases rénales et des néphropathies uratiques (cf. 3.4.3.3: Les manifestations rénales, page 114).

L'hyperuricémie peut également avoir un impact indirect sur le rein en agissant sur les autres facteurs de risques de l'IRC, tels que l'hypertension artérielle, le diabète, etc. Elle peut être considérée comme un marqueur pronostic de l'insuffisance rénale.

Actuellement très peu de données évaluent l'efficacité de la baisse de l'uricémie sur l'évolution de l'IRC. La prescription d'allopurinol chez les insuffisants rénaux hyperuricémiques pourrait retarder l'évolution de la maladie vers un stade terminal.

3.2.3 Goutte et risques cardiovasculaires ⁽⁴⁾ ⁽¹³⁾ ⁽⁴⁶⁾

De nombreuses études ont montré que la goutte était associée à une augmentation du risque cardiovasculaire (CV). Comme nous l'avons vu précédemment, l'hyperuricémie est étroitement liée aux facteurs de risques cardiovasculaires tels que l'hypertension artérielle, le diabète et l'IRC.

Cependant, de nombreuses études ont mis en exergue le risque accru d'infarctus du myocarde et de mortalité CV chez les goutteux, indépendamment des facteurs de risque traditionnels. ⁽¹³⁾ Par exemple, les résultats de l'étude CARDIA (cohorte de 5 115 sujets de 18 à 30 ans) ont permis de mettre en évidence une corrélation directe entre la prévalence et la sévérité des calcifications des artères coronarienne et le taux d'uricémie à la fois chez l'homme et chez la femme, démontrant la place de l'acide urique dans le processus de l'athérosclérose, indépendamment des facteurs de risques associés. ⁽⁴⁾ Le traitement hypo-uricémiant semble être efficace pour diminuer la mortalité CV.

Néanmoins, l'hyperuricémie semble augmenter de façon marginale le risque d'accidents coronariens d'après les résultats d'une méta-analyse portant sur 402 997 adultes dont le RR est ajusté de 1,09 (IC 95% 1,03-1,16) pour l'incidence des maladies coronariennes et de 1,16 (IC 95% 1,01-1,30) pour la mortalité. ⁽⁴⁾

Concernant le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC), une revue méthodique et une méta-analyse portant sur 238 449 adultes ont montré que l'hyperuricémie était associée à un risque modeste mais significativement plus élevé d'AVC (RR ajusté 1,47, IC 95% 1,19-1,76) et de mortalité (RR ajusté 1,26, IC 95% 1,12-1,39). ⁽⁴⁾

3.3 La physiopathologie de la goutte

La conception physiopathologique actuelle de l'accès goutteux fait intervenir trois phases :

- une phase initiatrice, brutale, faisant suite à la formation et à la présence de microcristaux d'urate monosodique (UMS) ;
- une phase d'amplification et de prolongation ;
- une phase de résolution spontanée.

L'évolution peut être marquée par la survenue de rechutes et de poussées. Un état inflammatoire persistant peut se mettre en place et être à l'origine des destructions observées au cours des arthropathies chroniques. (6)

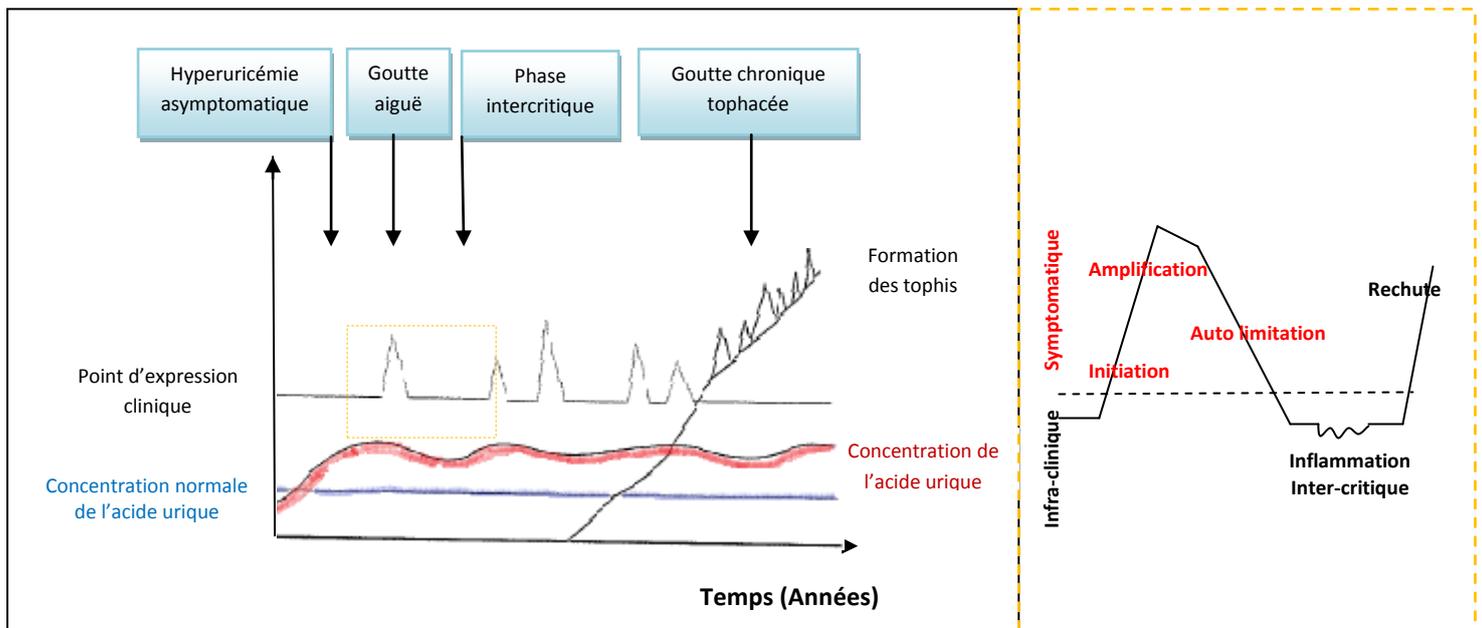


Figure 19: L'évolution de la goutte au cours du temps, du premier accès aigu à la goutte chronique. (8) (49) (50)

3.3.1 Pathogénie des dépôts d'urates (6) (49) (51)

L'acide urique est un acide faible qui est présent dans le plasma sous forme d'urates au pH physiologique. Dans tous les liquides biologiques, au-delà d'une concentration d'acide urique de 68 mg/L, les urates peuvent cristalliser et précipiter. Cela se produit principalement dans et autour des articulations mais aussi dans la peau ou dans d'autres structures comme les ligaments ou les os.

Les dépôts d'UMS dépendent :

- des variations de pH : à un pH acide, la moitié de l'acide urique est sous forme libre, tandis qu'à un pH alcalin, l'acide urique est presque entièrement à l'état d'urate de sodium. Dans les urines, la solubilité de l'urate de sodium est plus importante que celle de l'acide urique d'où le risque de survenue de lithiase urique avec l'acidité urinaire ;
- de la température : la solubilité des UMS diminue avec la température ce qui favorise les dépôts au niveau des parties froides du corps (articulations périphériques) ;
- de la vascularisation : les organes peu ou avascularisés sont assujettis aux dépôts d'acide urique ;
- de l'hydratation des tissus, d'où la survenue d'accès nocturnes ;
- de la concentration en cations.

La cristallisation des UMS peut être modulée par des agents favorisant la nucléation comme le collagène insoluble, la chondroïtine sulfate, les protéoglycanes, des fragments de cartilage ou d'autres cristaux.

Les amas de cristaux d'UMS ou tophus se forment ainsi en fonction de la sursaturation chronique en UMS, elle-même dépendante de la présence de promoteurs ou d'inhibiteurs de la cristallisation.

3.3.2 Phase initiale : déclenchement de l'accès aigu ⁽⁶⁾ ⁽⁴⁹⁾ ⁽⁵⁰⁾ ⁽⁵¹⁾ ⁽⁵²⁾

La formation puis l'introduction des cristaux d'UMS au niveau de l'articulation est un facteur déclenchant de la réaction inflammatoire. Cela se déroule en plusieurs étapes.

3.3.2.1 1^{ère} étape : interaction entre les cristaux et les cellules qui composent l'articulation

Les cristaux d'UMS déclenchent la réaction inflammatoire en interagissant et en activant les cellules résidentes dans l'articulation :

- activation des cellules non hématopoïétiques résidentes : synoviocytes et cellules endothéliales, par les cristaux recouverts du complément et/ou d'immunoglobuline de type G (Ig G) ;

- activation des cellules hématopoïétiques résidentes : mastocytes et macrophages.

L'activation de ces cellules par les cristaux d'UMS peut se faire selon deux mécanismes : soit en interagissant directement avec la membrane cellulaire ou par le biais d'un ou plusieurs récepteurs membranaires, soit après leur phagocytose par activation des récepteurs et/ou des voies de signalisation intracellulaire.

3.3.2.1.1 Phagocytose

Les cristaux d'urate de sodium présentent une grande affinité pour des immunoglobulines de type G (IgG), des protéines matricielles (fibronectines) et des fractions du complément (C3a, C5a, C5b-9). L'opsonisation des cristaux facilite leur phagocytose par des cellules synoviales bordantes, probablement de type macrophagique, puis par des polynucléaires neutrophiles (PNN). Cette phagocytose pourrait aussi être favorisée par la liaison avec les récepteurs TLR-2 et TLR-4.

La phagocytose induit une perturbation des phagolysosomes et la libération d'enzymes lysosomiales. Cela conduit à la production de cytokines inflammatoires et de radicaux libres dérivés de l'oxygène (ROS), à l'activation de l'inflammasome NLRP3 et à la maturation d'IL-1 β .

3.3.2.1.2 Interaction directe entre cellules et cristaux nus, non recouverts de protéines

L'activation des cellules, suite à l'interaction directe avec les cristaux nus, non recouverts de protéines, peut se faire selon deux modes d'interactions : soit par des liaisons électrostatiques, soit via des récepteurs membranaires.

Les liaisons électrostatiques se font entre les charges négatives des cristaux et les composants de la membrane cytoplasmique tels que les lipides, les protéines et les glycoprotéines. Il en résulte : un influx calcique précoce dont le mécanisme est encore inconnu, une modification de la perméabilité membranaire, l'induction éventuelle d'un stress mécanique de cisaillement et la stimulation de mécanorécepteurs comme les intégrines. Enfin, cela peut conduire à un changement de conformation des lipides membranaires et ainsi moduler l'activité des kinases liées à l'actine comme la Syk kinase.

L'alternative est une liaison directe avec un récepteur membranaire. Les cristaux nus d'UMS sont ainsi capables d'activer en quelques minutes la phosphorylation des protéines Pyk-2 et FAK qui sont situées juste en aval des intégrines, d'induire l'expression d'une molécule membranaire exprimée par les cellules myéloïdes (Triggering receptors expressed on myeloid cells 1 (TREM 1)), et de stimuler les molécules situées en aval des récepteurs TLR-2 et TLR-4, ou en aval du récepteur d'IL-1 β .

3.3.2.1.3 Interaction via les protéines adsorbées à la surface des cristaux

L'activation des cellules par les cristaux d'UMS peut se faire par l'intermédiaire d'une protéine adsorbée à sa surface.

Plusieurs auteurs ont mis en évidence la présence de protéines adsorbées sur les surfaces des cristaux :

- Barabe *et al.* ont montré que la réponse des PNN stimulés par des cristaux d'UMS est inhibée en présence d'un anticorps anti-CD11a dont le fragment FcRIII- γ peut être adsorbé sur ces cristaux ; (49)
- Bryan *et al.* ont montré que l'adsorption de CD14, protéine de liaison entre le lipopolysaccharide (LPS) et son récepteur TLR-4, semble nécessaire à la liaison des cristaux d'UMS aux récepteurs TLR-2 et TLR-4. (49)

Ces interactions cristaux-cellules activent de nombreuses voies de signalisation comme les protéines G, les tyrosines kinases Src, les MAPK (Mitogen-associated proteins kinases) Erk1/2, p38 et JNK, les phospholipases C, D et A2, les voies dépendantes d'une variation du calcium intracellulaire comme les protéines kinases C et la phosphatidylinositol-3 kinase, l'inflammasome en stimulant la voie de NF- κ B et de AP-1.

3.3.2.2 2^e étape : de l'activation au recrutement cellulaire

L'activation cellulaire induit la synthèse de cytokines inflammatoires (IL-1 β et TNF- α) et de chémokines inflammatoires (IL-8 et le MCP-1 pour Macrophage Inflammatory Protein-1 α), qui vont à leur tour activer les cellules endothéliales et stimuler le recrutement intra-articulaire des monocytes et des PNN.

3.3.2.3 3^e étape : la diapédèse

Les cellules endothéliales activées expriment à leur surface la molécule d'adhésion E-sélectine qui va permettre la diapédèse.

3.3.2.4 4^e étape : activation des cellules nouvellement recrutées

Les monocytes et les PNN infiltrés dans la cavité articulaire vont interagir et s'activer au contact des cristaux. Ils aboutissent à la synthèse de cytokines inflammatoires telles qu'IL-1 β et IL-8.

Les PNN ayant phagocyté les cristaux vont par la suite s'autolyser sous l'effet de la rupture et de la dissolution des membranes des phagolysosomes. Ils déversent ainsi dans la cavité articulaire leur contenu enzymatique : pro IL-1 β et des protéases.

3.3.3 Amplification de la réaction inflammatoire ^{(6) (49) (50) (51)}

Les IL-8 et IL-1 β , sécrétées ou provenant de la maturation extracellulaire des pro IL-1 β , vont amplifier la réaction inflammatoire en stimulant les cellules endothéliales et le recrutement de nouveaux PNN. Cet infiltrat dépend de l'interaction cellules endothéliales-PNN via les protéines d'adhésion E-sélectine et P-sélectine, et de nombreuses chémokines telles que l'IL-8 et MIP-1 α . Il dépend aussi des facteurs chimiotactiques tels que le C5a et l'IL-8, pour les plus puissants, qui vont contribuer à attirer les PNN au niveau intra-articulaire.

3.3.4 Inflammasome et mécanismes de maturation d'IL-1 β ^{(49) (50) (51) (53) (54)}

3.3.4.1 Inflammasome et immunité innée

Les travaux de cette dernière décennie ont impliqué le système immunitaire inné et l'inflammasome dans la réponse inflammatoire faisant suite aux cristaux d'UMS.

L'immunité innée représente la première ligne de défense de l'organisme vis-à-vis des agents microbiens. Elle dépend en grande partie des cellules phagocytaires telles que les monocytes, les macrophages et les PNN. Ces cellules utilisent des systèmes de reconnaissance primitive non spécifiques pour reconnaître des « signaux dangers » issus de divers produits microbiens ou des produits libérés par des cellules endommagées ou mortes.

Les cristaux d'UMS sont ainsi reconnus comme un signal de danger capable de stimuler la maturation des cellules dendritiques et l'activation de l'inflammasome. L'inflammasome est un complexe moléculaire composé au minimum du NLRP-3, de l'ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD) et de la caspase-1 dont l'activation conduit à la synthèse d'IL-1 β .

3.3.4.2 Mécanismes de maturation d'IL-1 β

Les cristaux d'UMS activent l'inflammasome selon plusieurs mécanismes : soit par l'interaction avec la membrane cellulaire et l'activation de Syk ; soit par liaison avec les Toll-like receptor (récepteurs TLR) ; soit après leur phagocytose, par désorganisation des phagolysosomes avec la libération des enzymes lysosomiales telle que la cathepsine B et la libération de radicaux libres dérivés de l'oxygène (ROS) ; soit par l'efflux de potassium via le récepteur P2X7. Quelque soit le mécanisme, le NLRP-3 (NACHT-LRR-PYD) qui appartient à la famille des NOD-like receptors (récepteurs NOD-like [NLPs]) est activé et se lie à la protéine adaptatrice ASC, qui peut à son tour activer la Caspase 1 (Cas-1). La Cas-1 activée induit la synthèse d'IL-1 β , à partir de pro IL-1 β , qui va être libéré dans le milieu extracellulaire et exercer une action autocrine et/ou paracrine.

IL1 β est la cytokine la plus fréquemment impliquée dans l'inflammation chronique. Elle est synthétisée sous la forme pro IL-1 β et fait partie des rares cytokines qui ne comportent pas de peptide signal. La production et la libération dépendent donc de processus transcriptionnels et post-transcriptionnels. La Caspase-1 membre de la famille des Caspases protéases à cystéine, clive le précurseur pro IL-1 de 31 Kd en une forme biologiquement active IL-1 de 17 Kd.

Longtemps, la libération d'IL-1 β a été principalement attribuée à l'activation de l'inflammasome et par conséquent aux Caspases des cellules monocytaires. Cependant, les cristaux d'UMS peuvent aussi induire la maturation d'IL-1 β par d'autres protéases que la Cas-1, telles que l'élastase ou la protéinase-3[PR3] des PNN, la chymase des mastocytes, le granzyme A, etc. (54)

L'IL-1 β produite se lierait ensuite à ces récepteurs IL-1R pour stimuler la production de cytokines inflammatoires et de chimiokines par transduction du signal via MyD88 (protéine adaptatrice de différenciation myéloïde facteur 88) ou via la voie de NF- κ B.

3.3.4.3 Inflammation et costimulation

Joosten *et al.* ont récemment montré que les cristaux d'UMS n'étaient pas capables à eux seuls d'induire l'activation de la caspase-1 et la production d'IL1 β . Pour cela une costimulation par d'autres stimuli est nécessaire, tels que par les LPS des bactéries, par les acides gras insaturés à 18 carbones ou par l'alcool, en agissant de façon synergique sur les récepteurs TLR-2. L'action synergique des cristaux d'UMS et des acides gras C18 sur l'activation de l'inflammation permet de former le lien entre les changements métaboliques précédant l'accès goutteux et l'inflammation dans les articulations. Ces changements métaboliques interviennent généralement après un repas abondant et alcoolisé ou après une période de jeûne conduisant à une élévation des acides gras libres dans la circulation et à une augmentation de l'uricémie. Un foyer infectieux peut être un facteur de risque en cas d'hyperuricémie, mais les LPS ne se sont pas avérés être un signal très puissant dans la survenue de l'inflammation. (53)

3.3.4.4 Inflammation dépendante d'IL-1 β mais indépendante de l'inflammasome

De plus, Joosten *et al.* ont montré à partir de souris NLRP-3 déficientes que l'inflammation articulaire induite par une injection de cristaux d'UMS était dépendante d'IL-1 β , mais indépendante de l'inflammasome NLRP-3. L'explication à cela peut être la production d'IL-1 β par une autre voie non dépendante de la Caspase-1, comme on l'a vu précédemment, ou par la production d'autres cytokines pro-inflammatoires. (53) Enfin, il est intéressant de noter que les cristaux d'UMS induisent une nécrose des PNN responsable d'un relargage de protéases, d'ATP et de pro IL-1 β dans le milieu extracellulaire. L'ATP peut alors stimuler le récepteur P2X7 et activer l'inflammasome NLRP-3, tandis que les protéases peuvent maturer directement les pro IL-1 β déversés dans le milieu extracellulaire, aboutissant ainsi, à une production accrue d'IL-1 β et au recrutement d'autres PNN.

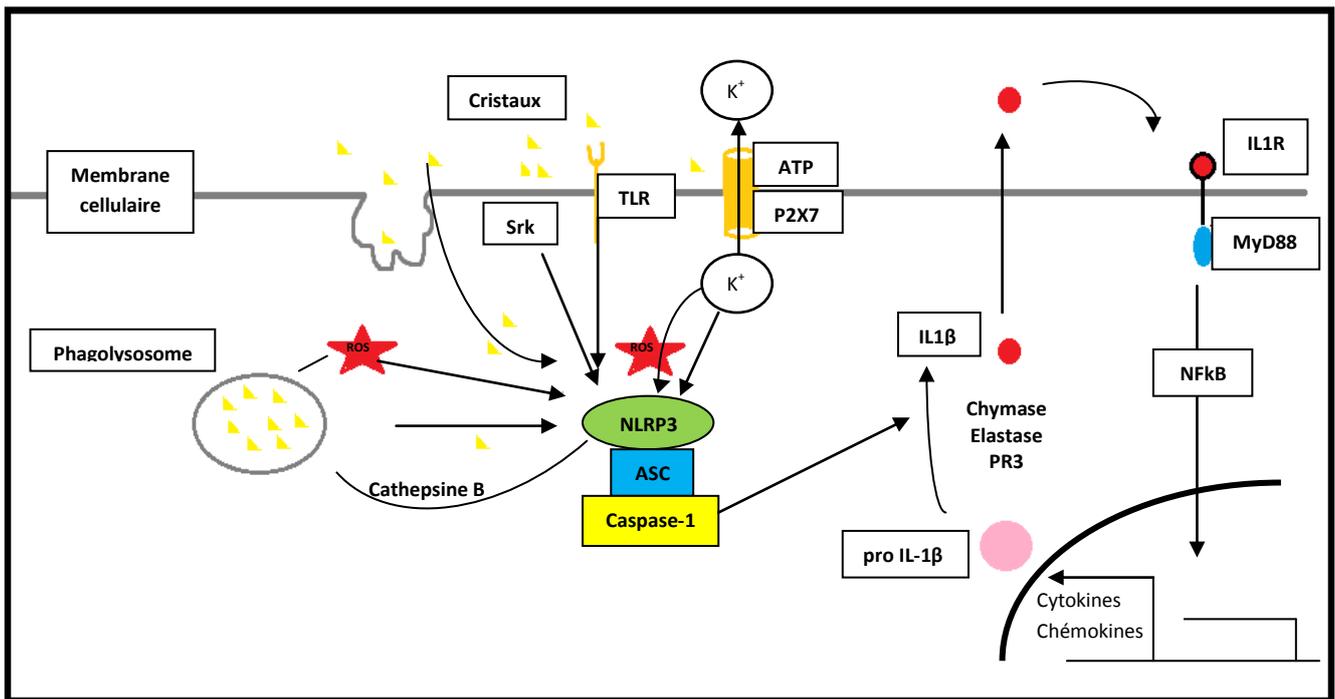


Figure 20: mécanisme de maturation de l'IL-1 β et rôle de l'inflammasome

3.3.5 Résolution spontanée de l'inflammation aiguë (6) (51) (49) (50)

Curieusement, malgré la présence persistante de microcristaux dans le liquide articulaire et l'activation cellulaire, la crise de goutte se caractérise par sa résolution spontanée. Après les étapes d'initialisation et d'amplification, plusieurs mécanismes interviennent dans la régulation de l'inflammation.

Une première explication consiste en des modifications acquises des cristaux : réduction de leur taille et de leurs charges électriques de surface, clairance vraie par les cellules phagocytaires et modification de leur revêtement protéique. Les immunoglobulines G (Ig G) présentes à leur surface ont pu être remplacées par de l'albumine ou des lipoprotéines (Apo E), rendant les cristaux incapables de déclencher une réponse inflammatoire.

Une seconde explication résulte du « switch » des monocytes en macrophages après avoir phagocyté des cristaux d'UMS. Ce changement d'état s'accompagne non seulement d'une perte de capacité à produire des cytokines pro inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF- α), mais aussi d'une production accrue de cytokines anti-inflammatoires (IL-10 et TGF- β) et de molécules inhibitrices telles que du monoxyde d'azote (NO) ou du PPAR- γ . Le PPAR- γ agit comme régulateur de la transcription de certains gènes et inhibe l'expression de la COX-2 ou de cytokines inflammatoires. Le TGF- β 1, stimulé par l'ingestion de cellules apoptotiques par les macrophages, agit en réduisant l'activation des cellules endothéliales, limitant ainsi le recrutement des PNN et des monocytes dans le tissu synovial. Il permet aussi de réduire l'expression de cytokines comme l'IL-1 et son récepteur. Le « switch » monocyte-macrophage et sa capacité à réduire l'inflammation est un mécanisme très général qui n'est pas limité aux cristaux d'urate. Il est bien établi que le contact ou la phagocytose de cellules apoptotiques induit les propriétés anti-inflammatoires des macrophages.

Enfin, cela peut résulter d'une dissolution des microcristaux suite à des variations de pH.

3.4 La goutte : présentation clinique et diagnostic ⁽⁴⁴⁾ ⁽⁵⁵⁾

Les manifestations cliniques de la goutte peuvent être multiples et variées. Elles débutent en général de façon aiguë et monoarticulaire, avec une durée limitée à quelques jours. L'évolution se fait vers une augmentation du nombre d'articulations atteintes et de la durée des crises, jusqu'à la chronicité avec une disparition progressive des périodes entre les crises (intercritiques).

Classiquement, les manifestations cliniques de la goutte sont classées en quatre phases : hyperuricémie asymptomatique, goutte aiguë, phase intercritique, goutte chronique ou tophacée, bien qu'en réalité cela se fasse, en général, autrement.

3.4.1 L'hyperuricémie asymptomatique ⁽⁴⁴⁾ ⁽⁵⁵⁾

Par définition, la phase d'hyperuricémie asymptomatique ne présente pas de manifestations cliniques rhumatologiques. Elle peut précéder une goutte clinique qui survient chez environ 10% des patients hyperuricémiques. Actuellement aucun traitement médicamenteux n'est justifié, mais la prévention passera par l'instauration et le respect de règles hygiéno-diététiques.

3.4.2 L'accès aigu

3.4.2.1 Condition de survenue et facteurs déclenchant ⁽⁶⁾ ⁽⁵²⁾ ⁽⁵⁵⁾ ⁽⁵⁶⁾ ⁽⁵⁷⁾

Les crises de goutte peuvent survenir sans raison apparente, mais surviennent généralement à la suite d'un excès alimentaire (d'abats, de gibiers ou de viandes) ou d'un excès alcoolique (porto, bourgogne, champagne, etc.). D'autres facteurs sont susceptibles de déclencher une crise de goutte tels que :

- un surmenage, une émotion vive ;
- un traumatisme ou des microtraumatismes répétés, provoqués par exemple par le port de chaussures trop serrées ou par une marche prolongée ;
- une infection ;

- une intervention chirurgicale (après 2-3 jours) ou les suites d'un infarctus du myocarde ;
- une transfusion sanguine ou suite à une hémorragie ;
- une prise médicamenteuse (diurétiques thiazidiques, etc.).

3.4.2.2 Présentation clinique

3.4.2.2.1 Phase prodromique ^{(6) (44) (52) (55) (56) (57)}

La crise de goutte est parfois précédée de prodromes. Ils sont variables mais en générales constant pour un même individu. Ils surviennent souvent dans la matinée, s'intensifient dans l'après midi pour laisser place à la crise en cours de soirée qui atteint ensuite son paroxysme au cours de la nuit. Dans certain cas, ils peuvent survenir jusqu'à 1 à 3 jours avant la crise. Les signes peuvent être :

- locaux avec des paresthésies à type de picotements locaux, des lourdeurs, des crampes musculaires, etc. ;
- généraux à type d'irritabilité, de nervosité, d'insomnie, de frissons, de fièvre, de dyspepsie, de dysurie, etc.

3.4.2.2.2 Phase d'état

Crise de goutte typique ^{(6) (44) (52) (55) (56) (57) (58)}

L'accès goutteux débute brusquement, en générale en 6 à 12 h et bien souvent la nuit. Il se traduit par une douleur intense et pulsatile, exacerbée au moindre contact et à la moindre tentative de mobilisation. L'atteinte est dans 85% des cas mono-articulaire et touche classiquement l'articulation métatarsophalangienne (MTP) du gros orteil dans plus de 50% des cas, d'où son ancien nom de « podagre », littéralement « pris par le pied ». D'une manière générale, dans 85 à 90% des cas, la première crise affecte le membre inférieur avec une atteinte de l'articulation méta, médio ou tibiotarsienne ou du genou.

Les signes inflammatoires locaux sont intenses :

- tuméfaction de l'articulation touchée ;
 - rougeur vive, mauve pivoine de la peau ;
 - peau lisse, sèche ;
 - œdème important avec turgescence veineuse ;
 - augmentation de la chaleur locale.
- ⇒ Ce tableau clinique est comparable à celui d'une cellulite, laissant parfois la place, au bout de 2 à 3 jours, à une desquamation en « peau d'oignon ».



Figure 21: Accès aigu : atteinte métatarso-phalangienne du gros orteil (59)

Des signes généraux peuvent être associés. Ils sont variables et se manifestent souvent par de la fièvre jusqu'à 39°C, des insomnies et un malaise général. La douleur suit un rythme circadien avec des douleurs paroxystiques nocturnes et une nette amélioration dans la journée.

L'évolution est spontanément favorable et sans séquelles en 5 à 10 jours.

L'accès goutteux se caractérise par l'effet spectaculaire de la colchicine sur l'inflammation goutteuse qui cède en moins de 48 heures. Cette sensibilité à la colchicine représente l'un des critères diagnostique de la crise de goutte aiguë.

Crises de goutte atypiques (6) (44) (55) (57) (58)

➤ Par leur intensité

Ce sont des crises de goutte qui se caractérisent par des crises atténuées en intensité et en durée, avec des signes inflammatoires locaux discrets. De même, elles peuvent se présenter sous la forme de crises torpides, c'est-à-dire de véritables « gouttes asthéniques » trainantes dans la durée.

À l'inverse, la goutte pseudo-phlegmoneuse présente des accès suraigus fébriles pouvant conduire à tort au diagnostic d'abcès.

➤ Par leur localisation

Les localisations atypiques sont multiples mais rares, telles que le rachis, l'épaule, les coudes, les hanches, les mains etc. Cependant, avec le vieillissement de la population, les formes atypiques se rencontrent de plus en plus souvent avec notamment des atteintes des articulations interphalangiennes distales où siègent déjà des nodosités d'Heberden.

L'atteinte du rachis touche en premier lieu le rachis lombaire, puis cervical pouvant être à l'origine d'un retentissement radiculaire voire médullaire par le biais d'une épидурite. La clinique se présente sous la forme d'une rachialgie fébrile et nécessite d'éliminer en premier lieu la spondylodiscite infectieuse.

La hanche est rarement touchée, sa prévalence est environ trois fois moindre que celle de l'épaule. Cette localisation est d'évolution péjorative avec une destruction rapide de l'articulation.

Les épaules sont rarement atteintes, tandis que les coudes sont touchés surtout au niveau des bourses olécraniennes. En effet, en dehors des articulations, l'inflammation goutteuse peut occasionner des atteintes extra-cellulaires aux niveaux des bourses séreuses (rétro-olécrânienne, pré-rotulienne) et des tendons (tendon d'Achille, tendon pré-rotulien, tendons des extenseurs des doigts et des orteils). La goutte est l'une des causes les plus fréquentes de bursites olécraniennes. L'évolution de ces atteintes se fait comme l'atteinte articulaire, par des crises spontanément résolutive.



Figure 22: Bursite olécranienne (60)

➤ Par leur chronologie

Chez les sujets âgés et plus fréquemment chez la femme, la première crise d'habitude monoarticulaire peut être d'emblée polyarticulaire et toucher les membres supérieurs.

Enfin, notamment chez les femmes, des cas de tophi sous cutanés ont été décrits avant toutes atteintes articulaires.

3.4.2.2.3 Récidives (44) (55)

Les crises aiguës ont une tendance à récidiver, à une fréquence variable d'un individu à l'autre allant de quelques semaines à quelques mois, voire années chez les sujets où l'uricémie n'est pas trop élevée. En moyenne, 60% des patients récidivent dans l'année suivant leur première crise. Les récurrences peuvent devenir oligo voir polyarticulaires, avec une nette tendance à s'étendre aux membres supérieurs et notamment au niveau des mains et des poignets. Ces poussées peuvent être également extra articulaires et occasionner des bursites ou des tendinites. Les accès goutteux récidivant ont tendance à diminuer en intensité mais à augmenter en fréquence et en durée, jusqu'à aboutir au bout de plusieurs années, dans les formes les plus sévères, à une goutte chronique.

3.4.2.3 Les signes biologiques ⁽⁶⁾ ⁽⁴⁴⁾ ⁽⁵²⁾ ⁽⁵⁶⁾ ⁽⁵⁷⁾ ⁽⁵⁸⁾

Les signes biologiques peuvent être mis en évidence dans le sang, les urines et surtout le liquide synovial (LS).

L'accès goutteux s'accompagne de signes biologiques inflammatoires non spécifiques résultant de la réaction inflammatoire locale et systémique provoquée par les cristaux d'UMS. En général, la vitesse de sédimentation (VS), la protéine C réactive (CRP) et PNN sont augmentés, voir très augmentés. Parmi ces marqueurs, le plus fiable est la CRP.

L'uricémie, qui est la condition préalable mais non suffisante au développement de la goutte, peut être durant la crise aiguë normale ou faiblement augmentée. Il est alors conseillé de mesurer l'uricémie à distance de l'accès aigu afin de mettre en évidence une hyperuricémie. Le niveau d'uricémie est considéré comme anormal au-delà de 360 $\mu\text{mol/L}$ (60 mg/L) chez la femme et 420 $\mu\text{mol/L}$ (70 mg/L) chez l'homme.

Dans un but diagnostique, mais surtout en cas de traitement, il peut être utile de déterminer sur des urines de 24h, le taux d'uraturie rapporté à la créatinine urinaire. L'élimination urinaire quotidienne physiologique varie de 24 à 48 mmoles. Chez les patients atteints de goutte, les valeurs sont en générales augmentées mais pas suffisamment par rapport à l'uricémie, rendant compte de l'insuffisance du rein à épurer le surplus d'acide urique. Elle peut atteindre des valeurs supérieures à 1000 mg/24h. Cependant, chez certains goutteux on peut relever une hypo-uraturie (clairance de l'acide urique < 6 mL/min) et pour d'autre une élimination normale. Cela permet de classer les goutteux en hyper, normo ou hypo excréteurs.

D'un point de vue diagnostique, l'examen décisif est représenté par l'analyse du LS. Seule la détection des cristaux d'UMS dans le LS permet de poser un diagnostic de certitude. Malgré la difficulté du prélèvement, il est hautement recommandé de ponctionner une articulation enflammée à partir du moment où l'on soupçonne une arthrite microcristalline ou en cas d'arthrite aiguë de diagnostic incertain.

➤ Condition du prélèvement :

- en cas de prélèvement inférieur à 1 mL de LS, il peut être envoyé dans un laboratoire sans condition particulière de conservation et sans additifs dans un délai maximal de 24h. Au-delà d'un tel délai prévisible, le LS peut être conservé au réfrigérateur à 4°C pour 72h ou même à -20 ou -80°C pour une période plus longue ;
- en cas de quantité plus abondante, 3 mL de LS doivent être mis dans une éprouvette contenant un anti-coagulant pour la cytologie et le reste dans un tube sans additifs.

➤ Analyse du LS :

- l'examen microscopique du liquide articulaire à l'état frais révèle la présence de microcristaux d'urate de sodium. Ce sont de longs cristaux en aiguilles et aux bouts pointus, biréfringents en lumière polarisée, libres ou inclus dans les PNN, dissous par l'uricase et résistants à l'EDTA ;
- le LS est très inflammatoire et contient généralement entre 5000 et 20000 cellules / mm³, dont la majorité sont des PNN. Parfois, le nombre de cellule peut atteindre 50000 à 100000/mm³ et faire suspecter une arthrite septique. Cependant, la culture est négative.

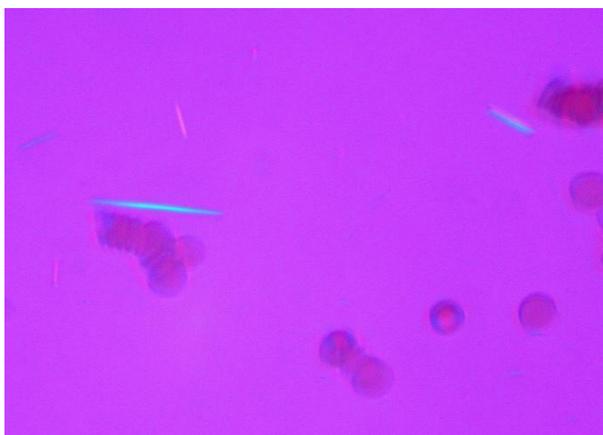


Figure 23: Cristaux d'urate monosodique dans du liquide synovial (61)

3.4.2.4 Les signes radiologiques (44) (55) (56) (62)

En période de crise aiguë, la radiologie n'est d'aucune utilité au diagnostic puisqu'elle révèle seulement des signes non spécifiques d'épanchement des parties molles périarticulaires. Cependant elle peut se montrer utile pour poser un diagnostic différentiel en recherchant des dépôts calciques péri articulaires (dans les accès apatitiques) ou intra-articulaires (dans la chondrocalcinose).

Des techniques plus sophistiquées, telles que l'IRM et l'échographie, peuvent donner des informations sur la présence d'un épanchement et d'une inflammation, mais sans avoir une utilité spécifique au diagnostic.

Toutefois l'échographie s'avère utile lors du prélèvement, pour guider une ponction dans des localisations difficiles.

3.4.2.5 Le diagnostic différentiel ⁽⁶⁾ ⁽⁴⁴⁾

Les diagnostics différentiels d'une crise monoarticulaire du gros orteil sont en général peu nombreux :

- une arthrite infectieuse aiguë, éliminée par une culture négative du LS ;
- un rhumatisme psoriasique avec atteinte du gros orteil ;
- une bursite aiguë de l'hallux valgus.

Les choses se compliquent si la monoarthrite touche la cheville ou le genou. Dans ces cas-là, il faut rajouter aux diagnostics précédents : l'arthrite réactionnelle, la sarcoïdose ou la pseudo-goutte.

Face à tout accès inflammatoire monoarticulaire, un diagnostic différentiel s'impose avec les autres arthropathies microcristallines qui peuvent ressembler à l'accès goutteux dont notamment la chondrocalcinose. Le diagnostic se fait facilement par l'examen radiographique qui montre des infiltrations calciques du cartilage et par l'examen du LS qui met en évidence des cristaux de pyrophosphate de calcium, courts, à bouts carrés et peu biréfringents en lumière polarisée. De même, la localisation des calcifications survient exceptionnellement au niveau du pied.

En cas d'atteinte polyarticulaire, le diagnostic différentiel est plus large. Le diagnostic le plus fréquemment posé est celui d'une polyarthrite rhumatoïde (PR). La goutte à la différence de la PR touche moins d'articulations, se caractérise par des accès plus aigus et par l'absence du facteur rhumatoïde.

En cas de bursite, les caractéristiques aiguës peuvent porter à la confusion d'une arthrite septique que l'on éliminera par la présence de cristaux dans un LS très inflammatoire et par une culture négative.

3.4.3 La goutte chronique

La goutte aiguë a tendance à récidiver au risque d'aboutir au bout de plusieurs années et dans les formes les plus sévères à une goutte chronique.

La goutte chronique résulte d'une hyperuricémie chronique non ou mal traitée. Elle se manifeste par l'accumulation et le dépôt d'urate au niveau des tissus sous-cutanés, articulaires et rénaux.

3.4.3.1 Les manifestations sous cutanée ou tophi ^{(6) (44) (55) (56) (57) (58)} ⁽⁶³⁾

Les tophi sont caractéristiques de la goutte chronique et surviennent en moyenne 10 à 20 ans après le premier accès goutteux. Leur présence donne à la goutte chronique le qualificatif de « goutte tophacée ».

Il s'agit de concrétions uratiques qui s'accumulent sous la peau sous forme de nodules indolores. La peau est fine, distendue, souvent parcourue de varicosités et laisse transparaître un contenu de coloration blanc jaunâtre.

Ils sont isolés ou réunis en une masse irrégulière et bosselée. La taille est variable, de quelques millimètres à plusieurs centimètres de diamètre. La consistance au début est généralement molle puis ils durcissent et parfois même s'ulcèrent spontanément ou après un traumatisme, en laissant s'échapper un contenu crayeux blanchâtre. (cf figure 27)

Ils se localisent préférentiellement au niveau de l'oreille (hélix), des coudes (olécrâne), des pieds (gros orteil, dos du pied) et des mains (pulpe des doigts, métacarpophalangienne, interphalangienne proximale) qu'ils déforment en « bottes de radis ». D'autres localisations sont plus inhabituelles telles que les paupières, les ailes du nez, le tendon d'Achille et les gaines des tendons extenseurs du poignet (au risque d'une rupture tendineuse). (cf. figures 24 à 27)



Figure 24: Tophus d'un genou (64)



Figure 25: Tophus d'un coude (65)



Figure 26: Tophus de l'oreille (66)



Figure 27: Goutte compliquée d'une rupture de tophi (67)

3.4.3.2 Les manifestations articulaires : les arthropathies chroniques uratiques (6) (56) (57) (58)

En général, après plusieurs années d'évolution en phase chronique et conjointement aux tophi, les dépôts uratiques détériorent progressivement les articulations.

3.4.3.2.1 Les signes cliniques

Les arthropathies uratiques se manifestent par des douleurs mécaniques, des déformations et un enraidissement des jointures atteintes, limitant ainsi la mobilité articulaire. Le patient souffre d'une impotence fonctionnelle plus ou moins marquée.

Toutes ces manifestations sont celles d'un rhumatisme chronique, pouvant évoquer tantôt de l'arthrose par les douleurs mécaniques, tantôt un rhumatisme inflammatoire par les douleurs et l'inflammation évoluant en poussées subaiguës. Le diagnostic de la goutte se fait ainsi sur la présence habituelle des tophi sous cutanés et sur la localisation des atteintes articulaires ayant pu être touchées antérieurement lors des crises répétées. Elles surviennent principalement au niveau de la main (métacarpophalangiennes (MCP), interphalangiennes), du pied (métatarsophalangiennes), du genou, du coude, de la cheville, etc. mais quasiment jamais au niveau de la hanche et du rachis.

3.4.3.2.2 Les signes radiologiques

L'aspect radiologique est particulier et spécifique lorsqu'il existe des tophi intra-osseux. Ils sont responsables de géodes de grandes tailles donnant latéralement un aspect d'encoche dit « en hallebarde » ou dentelé aux épiphyses des os tubulaires des mains et des pieds. Ces érosions peuvent être expansives : les géodes fusionnent et une perte de substance avec effacement de la trame osseuse est observée.

D'autres signes radiologiques non spécifiques peuvent être observés tels que des pincements des interlignes articulaires, une ostéophytose marginale, des condensations sous-chondrales, etc.

3.4.3.2.3 Le diagnostic différentiel

Poser un diagnostic de goutte n'est pas toujours facile notamment chez certain patient n'ayant aucun antécédent d'accès aigus et inconnu comme étant goutteux. Il convient de discuter des autres rhumatismes inflammatoires que l'on peut rencontrer par exemples dans :

- le syndrome de Flessinger-Leroy-Relter ;
- les arthrites réactionnelles ;
- la sarcoïdose ;
- la spondylarthrite ankylosante ;
- l'arthrose, pour laquelle des crises trop violentes et qui durent trop longtemps sont inhabituelles ;
- la polyarthrite rhumatoïde où les tophi peuvent être interprétés comme des nodules et vice-versa.

3.4.3.3 Les manifestations rénales

Parmi les atteintes viscérales, le rein est l'organe le plus souvent touché par la goutte. Les manifestations rénales sont essentiellement de trois types : la néphrolithiase urique, la néphropathie uratique aiguë et la néphropathie urique chronique.

3.4.3.3.1 La lithiase rénale ⁽⁶⁾ ⁽¹⁴⁾ ⁽⁴⁴⁾ ⁽⁵⁷⁾ ⁽⁵⁸⁾ ⁽⁶⁸⁾

Dans la population française, les lithiases uriques représentent 10,8% des lithiases en termes de fréquence après les lithiases d'oxalate de calcium et de phosphate de calcium.

La survenue des lithiases est variable, elle peut se manifester au cours de gouttes chroniques, d'accès aigus et même dans certain cas les précéder. Elles surviennent chez 10 à 20% des goutteux et précèdent dans 40% des cas les manifestations articulaires. Elles se rencontrent plus volontiers chez l'homme que chez la femme et leur prévalence augmente avec l'âge.

Chez l'homme l'acide urique représente 1% des calculs avant l'âge de 30 ans, 13% entre 50 et 60 ans et plus de 37% à partir de 80 ans.

Les lithiases uriques se manifestent cliniquement par des crises de coliques néphrétiques révélées par des douleurs lombaires et par l'émission spontanée et très évocatrice de calculs ou de sables de couleur orangée ou rougeâtre. Dans 75% des cas les calculs sont purs et radio-transparents, composés d'acide urique, d'urate de sodium ou d'ammonium. Ils sont multiples, de petites tailles, lisses ou rugueux et latéralisés à gauche. Dans les autres cas, les calculs uratiques sont mixtes et radio-opaques. Ils contiennent à la fois des cristaux d'acides uriques, d'oxalates de calcium et de phosphates de calcium.

La physiopathologie de la lithiase urique est complexe, mais fait intervenir trois principaux facteurs:

- l'hyper-uricurie, en général associée à une hyperuricémie ;
- l'hyperacidité urinaire, par l'abaissement du pH, augmentant ainsi la concentration de la forme acide au détriment des urates, 17 fois moins soluble dans les urines ;
- une diurèse insuffisante, augmentant ainsi la concentration en acide urique libre.

Parmi les patients à risques de lithiases uriques on peut citer par exemples :

- les patients diabétiques associés à un syndrome métabolique et les obèses, probablement en rapport avec un pH urinaire acide et une augmentation de l'excrétion de l'acide urique ;
- les patients présentant une hyper-glycosurie, une diarrhée ou une déshydratation conduisant à l'augmentation de la concentration en acide urique et à la diminution du pH.

Le diagnostic de lithiase urique est usuellement suggéré chez un patient présentant des douleurs lombaires. Il est posé par un examen microscopique des premières urines du matin qui révèlent la présence de cristaux d'acide urique dans un contexte d'hyper-uricurie associée à un pH urinaire acide. Le diagnostic est confirmé par une analyse chimique des calculs lors de l'expulsion.

3.4.3.3.2 La néphropathie uratique chronique (6) (57) (58) (68)

La néphropathie uratique chronique ou néphropathie goutteuse se caractérise par des dépôts d'urate de sodium au niveau glomérulaire et interstitiel. Il en résulte une réaction inflammatoire chronique secondaire, conduisant progressivement à une fibrose interstitielle. Elle se traduit par une protéinurie avec ou sans hématurie, une leucocyturie et une insuffisance rénale dont l'évolution et l'aggravation sont en général extrêmement lentes.

Dans la physiopathologie de la néphropathie goutteuse, il intervient non seulement l'hyperuricémie et les dépôts d'urate, mais aussi l'hypertension artérielle, l'athérosclérose et les anti-inflammatoires non stéroïdiens. En effet, l'hyperuricémie est capable d'induire une artériolopathie des vaisseaux pré-glomérulaires en favorisant une hypertension glomérulaire, une hypoperfusion rénale, une inflammation et une fibrose tubulo-interstitielle selon plusieurs mécanismes :

- par une dysfonction endothéliale, en inhibant la production d'oxyde nitrique induite par le VEGF dans les cellules endothéliales ;
- par l'activation de la synthèse de thromboxane A2 et de PDGF, après avoir pénétré dans les cellules musculaires lisses des vaisseaux par le biais du transporteur URAT1, permettant ainsi la prolifération cellulaire ;
- par la stimulation des macrophages à produire du TNF- α , IL-1 et IL-6 ;
- par une action directe sur le système rénine-angiotensine, en induisant une vasoconstriction rénale.

Bien que l'acide urique ait des propriétés vasoconstrictrices, pro-inflammatoires et anti-angiogéniques qui peuvent promouvoir le développement d'une insuffisance rénale, il est aussi connu pour être un antioxydant. Il réagirait tout particulièrement avec l'anion superoxyde et le peroxy-nitrite, permettant ainsi de maintenir la superoxyde dismutase extracellulaire à des taux élevés en prévenant sa dégradation oxydative. Enfin, l'hyperuricémie exerce un effet pro-hypertenseur en augmentant la sensibilité au sel, résultant de la réabsorption des urates et de Na⁺ par le biais de transporteurs anioniques tubulaires proximaux sodium dépendants.

3.4.3.3.3 La néphropathie uratique aiguë ⁽⁵⁷⁾ ⁽⁶⁸⁾

C'est une insuffisance rénale aiguë oligo-anurique ou anurique due à la précipitation tubulaire des cristaux d'acide urique libres dans les tubes collecteurs et la médullaire rénale. Elle est très rare ses conséquences sont très graves si elle n'est pas rapidement traitée. Elle se rencontre tout particulièrement dans certaines gouttes et hyperuricémies secondaires à un lymphome, à une leucémie ou à une maladie lymphoproliférative après une chimiothérapie ou une irradiation responsable d'un syndrome de lyse tumorale.

Elle se manifeste typiquement par des douleurs lombaires ou des coliques néphrétiques.

Elle doit être suspectée face à une insuffisance rénale aiguë associée à une hyperuricémie, contrairement aux autres IRA au cours desquelles le taux plasmatique d'acide urique reste inférieur à 12 mg/dL (à l'exception des IRAF). L'analyse urinaire au cours des néphropathies uratiques aiguës peut être relativement normale ou mettre en évidence des cristaux d'acide urique.

3.4.4 Diagnostic par la méthode des critères ⁽⁶⁾ ⁽⁴⁴⁾ ⁽⁵⁵⁾ ⁽⁶⁹⁾ ⁽⁷⁰⁾

Au fil des années, des directives ont été proposés pour affirmer le diagnostic de goutte en se basant sur différent critères. Parmi les principales directives, on recense les critères de Rome en 1963, les critères de New York en 1966, les critères de l'American College of Rheumatology (ACR) pour le diagnostic de la goutte aiguë en 1977 et enfin les recommandations de l'European League Against Rheumatism (EULAR) en 2006.

- D'après les critères de Rome de 1963, le diagnostic de goutte est posé si deux des quatre critères suivant sont présents :
 - une uricémie supérieure à 70 mg/L ;
 - la présence de tophus ou tophi ;
 - la présence de cristaux d'urate dans le liquide synovial ;
 - des antécédents de fluxions articulaires brèves.

Ces critères sont discutables car les formes associant les deux premiers critères ne comportent pas de fluxions articulaires.

➤ La classification de New York de 1966 permet un diagnostic fondé uniquement sur des arguments cliniques, nécessitant au moins deux critères parmi les suivants :

- au moins deux accès de monoarthrite d'un membre, de début brutal et guérissant initialement en une ou deux semaines ;
- le critère précédent intéressant le gros orteil ;
- la présence de tophus ou tophi ;
- une diminution importante de l'inflammation dans les 48 heures suivant l'administration de colchicine.

Cependant cette classification présenterait rapidement des limites, d'après des études récentes se basant sur les dossiers médicaux de patients diagnostiqués goutteux selon ces critères.

➤ Selon les critères de l'ACR, la goutte est probable si au moins un des critères suivant est présent :

- la mise en évidence de cristaux d'urate de sodium dans le liquide synovial;
- la présence de tophus ou tophi ;
- au moins six des signes suivants :
 - une douleur ou un gonflement de la 1^{ère} articulation métatarsophalangienne du gros orteil,
 - une hyperuricémie,
 - une inflammation développée au maximum en 24h,
 - un accès de monoarthrite,
 - plus d'un accès d'arthrite aiguë,
 - une suspicion de tophus,
 - une culture négative du liquide synoviale au cours d'un accès aigu,
 - une rougeur péri-articulaire,
 - un accès inflammatoire unilatéral de l'articulation métatarso-phalangienne du gros orteil,
 - un accès inflammatoire unilatéral du tarse,
 - une atteinte articulaire asymétrique à la radiographie standard,
 - une image kystique sous-corticale sans érosion sur une radiographie standard.

Cette classification ACR présenterait rapidement des limites, avec une spécificité de 78% et une sensibilité de 70%, la rendant insuffisante.

Face aux limites de ces méthodes dans la pratique quotidienne, d'autres propositions de classifications diagnostiques ont été proposées. Elles se basent aussi sur des critères cliniques mais permettent de diagnostiquer la goutte de manière plus sensible et plus spécifique.

- La classification Chronic Gout Diagnosis (CGD) permet ainsi le diagnostic de goutte avec une sensibilité d'environ 90% chez un patient présentant au moins quatre des huit critères suivants :
 - un épisode d'arthrite aiguë ;
 - une mono ou une oligoarthrite ;
 - une installation en moins de 24h ;
 - un podagre ;
 - un érythème ;
 - une tarsite unilatérale ;
 - une hyperuricémie.
- Egalement, afin de préciser une suspicion clinique, un score probabiliste a été élaboré par Janssens. Il détermine à partir des items suivants, un diagnostic très improbable s'il est ≤ 4 et une probabilité supérieure à 80% s'il est ≥ 8 :
 - genre masculin : 2 points ;
 - antécédent de crise de goutte : 2 points ;
 - apparition en moins de 24h : 0,5 points ;
 - rougeur articulaire : 1 point ;
 - atteinte de la première métatarso-phalangienne : 2,5 points ;
 - HTA ou autre maladie cardiovasculaire associée : 1,5 points ;
 - uricémie supérieure à 350 $\mu\text{mol/L}$: 3,5 points.

- En 2006, l'EULAR a élaboré des recommandations diagnostiques de la goutte en se basant sur la pratique clinique et les meilleures preuves disponibles. (70) Au total, dix recommandations ont été proposées concernant les caractéristiques cliniques de la goutte, les examens biochimiques, les examens microscopiques des cristaux d'urate, les radiographies, les facteurs de risque et les facteurs de comorbidités. (cf. tableau 5: Recommandations EULAR 2006 pour le diagnostic de la goutte page 121)

Les principales recommandations de l'EULAR sont les suivantes:

- en cas de présentation typique, le diagnostic clinique est suffisant mais non définitif en l'absence d'identification des cristaux d'urate de sodium ;
- la mise en évidence de cristaux d'urate de sodium dans le liquide synovial ou dans les tophus permet un diagnostic définitif de la goutte ;
- la présence d'une hyperuricémie ne permet pas de confirmer ou d'éliminer le diagnostic de goutte ;
- les radiographies peuvent être utiles pour éliminer un diagnostic différentiel mais elles n'ont pas d'intérêt dans les accès goutteux et les formes débutantes ;
- les facteurs de risque de goutte et les comorbidités associées doivent être évalués (y compris le syndrome métabolique).

Les recommandations de l'EULAR présentent l'avantage par rapport aux dernières directives d'inclure des données de recherche et des preuves pour chaque proposition établie. De la même façon que les autres classifications, elles se basent sur des données cliniques mais aussi biologiques et morphologiques, avec la nécessité de mettre en évidence la présence de microcristaux dans le LS ou dans les tophi pour confirmer le diagnostic de goutte. La classification ACR est moins stricte à cet égard mais la découverte de micro-cristaux permet néanmoins d'augmenter la sensibilité initialement de 70% à 84%. Dans la classification CGD, la présence de micro-cristaux est d'un apport plus limité, faisant passer la sensibilité du diagnostic de 88 à 90,1%.

Tableau 5: Recommandations EULAR 2006 pour le diagnostic de la goutte
(44) (70)

1	Dans les accès aigus, la survenue rapide d'une douleur intense, d'un gonflement et d'une sensibilité articulaire en moins de 6-12 heures, en particulier si ces signes s'accompagnent d'un érythème local, est hautement évocatrice de l'inflammation microcristalline, sans pour autant être spécifique de la goutte
2	Devant une présentation typique de la goutte (comme une podagre récidivante avec hyperuricémie), le diagnostic de goutte est cliniquement probable, sans en être certain, malgré l'absence de confirmation que serait la présence de microcristaux
3	La mise en évidence de cristaux d'UMS dans un liquide synovial ou dans le produit de ponction d'un tophus permet d'avoir la certitude du diagnostic de goutte
4	La recherche systématique de cristaux d'UMS est recommandée dans tout liquide synovial ponctionné d'une arthrite non classée
5	L'identification de cristaux d'UMS dans une articulation asymptomatique peut permettre un diagnostic de certitude de goutte lors d'une période intercritique
6	Goutte et infection peuvent coexister ; ainsi quand une arthrite septique est suspectée, une coloration de Gram et une culture microbiologique du liquide synovial doivent être réalisées même si des cristaux d'UMS ont été identifiés
7	Bien qu'étant un important facteur de risque de goutte, le taux d'uricémie ne confirme ni n'exclut la goutte car de nombreuses personnes avec une hyperuricémie ne développeront jamais de goutte ; l'uricémie peut aussi être normale au cours d'un accès goutteux aigu
8	L'évaluation de l'excrétion urinaire d'acide urique doit être effectuée chez des patients sélectionnés, en particulier avec une histoire familiale de goutte précoce, un âge de survenue inférieur à 25 ans ou une lithiase rénale
9	Bien que les radiographies standard puissent être utiles pour le diagnostic différentiel et qu'elles puissent montrer des images typiques d'arthropathie goutteuse, elles ne sont pas utiles pour confirmer le diagnostic de goutte récente ou aiguë
10	Il faut rechercher les facteurs de risque et les comorbidités associées à la goutte, en particulier les éléments du syndrome métabolique (obésité, hyperglycémie, hyperlipémie, hypertension artérielle)

TROISIÈME PARTIE : TRAITEMENTS ET PRISE EN CHARGE À L'OFFICINE

1. Prise en charge thérapeutique de la goutte

1.1 Généralités ^{(6) (50) (71) (72) (73) (74) (75)}

Au cours de ces dernières décennies, diverses recommandations ont été proposées concernant la prise en charge de la goutte, entre autre par l'EULAR en 2006 ⁽⁷³⁾ et par la BSR (British Society for Rheumatology) en 2007 ⁽⁷⁴⁾. En 2012, un groupe de travail au nom de l'American College of Rheumatology (ACR) a publié des recommandations pharmacologique et non pharmacologique pour des traitements efficaces de la goutte avec un ratio bénéfice/risque acceptable. ^{(71) (75)} La pertinence de leurs nouvelles directives est due à une meilleure compréhension des facteurs de risques et à une avancée scientifique avec la découverte et la mise sur le marché de nouvelles thérapeutiques telles que le fébuxostat ou la pégloticase.

De même que l'EULAR l'énonçait dans ses recommandations, l'ACR insiste sur l'importance d'associer des mesures pharmacologiques et non pharmacologiques pour un traitement optimal de la goutte. La prise en charge thérapeutique de la goutte, c'est-à-dire le choix du protocole thérapeutique et des conseils à délivrer au patient, varient en fonction d'un certain nombre de facteurs. Elle doit tenir compte :

- du stade clinique : crise aiguë ou récidive, phase intercritique, phase tophacée chronique ;
- de la présence de facteurs de risque spécifiques : hyperuricémie, accès antérieurs, signes radiologiques ;
- de la présence de facteurs de risque généraux : âge, sexe, génétique, éléments démographiques, obésité, alcool, médicaments hyperuricémiants, interactions médicamenteuses, comorbidités.

La prise en charge des hyperuricémies et plus particulièrement de la goutte comprend deux grands axes thérapeutiques avec dans un premier temps le traitement des accès aigus et dans un deuxième temps, la prise en charge des patients hyper-uricémiques diagnostiqués comme « goutteux ».

La prise en charge thérapeutique de la goutte commence si tel est le cas par le traitement de l'accès aigu qu'il s'agisse d'un premier accès ou d'une récurrence. Elle se poursuit par l'évaluation des facteurs de risques et des comorbidités, et si possible par leur résolution. Puis, elle comprend, sous condition, le traitement de la goutte chronique par des traitements hypo-uricémiant et le traitement préventif des accès aigus. Enfin, elle se termine par l'information et l'éducation du patient.

1.2 Traitements de l'accès aigu

1.2.1 Le principe général du traitement ⁽¹⁵⁾ ⁽⁷¹⁾

En accord avec les dernières recommandations de l'ACR 2012 ⁽⁷¹⁾, le traitement de l'accès aigu repose sur un traitement médicamenteux qui doit être initié dans les 24h suivant les premiers signes d'une crise de goutte. Il est de courte durée et a pour but de calmer rapidement la douleur et l'inflammation. Dans le cas où le patient est déjà traité par un traitement hypo-uricémiant, il est important de souligner que celui-ci ne doit pas être interrompu lors de l'accès.

De plus, l'ACR soutient et recommande d'éduquer les patients non seulement à l'alimentation et aux facteurs déclenchant d'une crise de goutte, mais aussi aux signes et aux symptômes de l'accès, aux traitements et leurs modalités de prises afin qu'ils puissent eux même débiter le traitement dès les premiers signes annonciateurs. Le pharmacien d'officine s'inscrit ici pleinement dans le rôle qui est le sien : participer à l'éducation thérapeutique du patient.

(cf. figure 29: Prise en charge de la crise de goutte page 144)

1.2.2 Le traitement pharmacologique initial ^{(50) (71) (73) (74)}

L'EULAR ⁽⁷³⁾ et la BSR ⁽⁷⁴⁾ préconisent d'utiliser en première intention la colchicine par voie orale et/ou les AINS dans le traitement de la crise de goutte. L'ACR préconise quant à lui, en première intention, le choix entre deux protocoles thérapeutique en fonction de la gravité de la douleur et du nombre d'articulations concernées.

Ainsi, en cas de douleurs légères à modérées et d'atteintes monoarticulaire ou polyarticulaire (atteinte d'une à deux grosse(s) articulation(s) ou de quelques petites articulations), le groupe de travail de l'ACR préconise d'initier le traitement en monothérapie par de la colchicine orale, par des AINS ou par une corticothérapie systémique. En cas de douleurs intenses et d'atteinte polyarticulaire, il préconise d'emblée une association thérapeutique. Il ne valorise pas une molécule plutôt qu'une autre et laisse la liberté au prescripteur de faire son choix en fonction du terrain du patient, des facteurs de risques et de comorbidités associées.

(cf. figure 29: Prise en charge de la crise de goutte page 144)

1.2.2.1 La colchicine

1.2.2.1.1 Présentation chimique ^{(15) (76)}

La colchicine est un alcaloïde liposoluble extrait de la graine du colchique (*Colchicum autumnale*), connue depuis l'antiquité. Sa structure chimique est complexe, il s'agit d'une structure tricyclique composée d'un cycle benzénique porteur de trois groupements méthoxy associé à deux cycles de sept carbones. C'est le troisième cycle, le cycle tropolonique, qui est responsable de l'activité de la colchicine. (cf. figure 28)

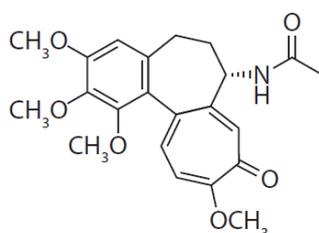


Figure 28: La colchicine

1.2.2.1.2 Mécanisme d'action ⁽¹⁵⁾ ⁽⁷⁶⁾ ⁽⁷⁷⁾ ⁽⁷⁸⁾

La colchicine appartient à la famille des poisons du fuseau. En se fixant à la tubuline dans le cytoplasme cellulaire, elle empêche sa polymérisation en microtubules du fuseau et la migration chromosomique, bloquant ainsi la mitose en métaphase. De plus, la colchicine diminue la mobilité des polynucléaires, leur activité métabolique, leur pouvoir d'adhésion, leur chimiotactisme et la lyse de leur lysosome. Elle est utilisée dans le traitement de la goutte pour son activité anti-inflammatoire en entravant la phagocytose des cristaux d'UMS par les polynucléaires et indirectement en réduisant la production d'acide lactique, maintenant ainsi le pH locale à des valeurs normales moins propice à la cristallisation. Cependant elle reste dénuée d'effets sur le métabolisme des purines.

Elle possède aussi de nombreuses autres propriétés telles qu'une action sur l'agrégation plaquettaire, sur la libération des prostaglandines par les macrophages, sur la synthèse de collagène, sur le transport des lipides et sur la libération d'histamine par les mastocytes.

1.2.2.1.3 Paramètres pharmacocinétiques ⁽¹⁵⁾ ⁽⁷⁶⁾ ⁽⁷⁷⁾ ⁽⁷⁹⁾

La colchicine est quasiment absorbée dans son intégralité au niveau du tube digestif. La concentration plasmatique maximale est obtenue dans un intervalle de 30 minutes à 2 heures selon les patients. Sa demi-vie est d'environ 20 minutes. C'est grâce à sa grande liposolubilité qu'elle quitte le compartiment sanguin pour atteindre le compartiment cellulaire et se fixer sur la plupart des tissus de l'organisme, à l'exception du cœur et des muscles. Elle est partiellement désacétylée par le foie, seulement 20% de la dose administrée est éliminée sous la forme inchangée.

La principale voie d'élimination de la colchicine et de ses dérivées est la voie biliaire puis fécale. En cas d'insuffisance hépatique, on note une augmentation de sa concentration plasmatique, suivie d'un raccourcissement de sa demi-vie plasmatique lié à l'augmentation de son passage tissulaire.

Le taux élevé d'excrétion biliaire associé à une forte fixation au niveau de la muqueuse intestinale explique les effets secondaires de la colchicine.

1.2.2.1.4 Modalités de prescription ^{(6) (15) (50) (69) (71) (73) (76) (77) (80)}

En France, la colchicine reste le traitement de référence de l'accès aigu tandis que les anglo-saxons préfèrent l'utilisation des AINS, voire des corticoïdes. On reproche surtout à la colchicine sa toxicité et sa marge thérapeutique étroite, principalement dues à son mode d'utilisation. Elle permet de guérir plus de 90% des accès goutteux à condition qu'elle soit administrée dès le premier jour et prescrite correctement. Elle est d'autant plus efficace qu'elle est débutée en début de crise d'où l'importance de l'éducation du patient qui doit garder sur soi une boîte de colchicine. Outre son efficacité thérapeutique, la colchicine présente un intérêt diagnostique notamment lors du tout premier accès goutteux.

En France, la colchicine est prescrite par voie orale et elle est commercialisée sous la forme de comprimés sécables dosés à 1 mg (Colchicine Opacalcium[®]) ou sous la forme de dragées contenant 1 mg de colchicine en combinaison avec du tiémonium et de l'opium (Colchimax[®]). Dans d'autres pays comme par exemple aux Etats-Unis, la colchicine est commercialisée sous la forme de comprimés dosés à 0,6 mg.

La difficulté du traitement par la colchicine repose sur le choix du schéma thérapeutique, afin de garantir une bonne efficacité tout en réduisant au maximum ses effets indésirables et sa toxicité. Au fil du temps, différentes recommandations ont été émises notamment par l'EULAR, par la BSR et récemment par l'ACR afin de préconiser le meilleur schéma et de guider au mieux les prescripteurs.

En France, d'après le résumé caractéristique du produit (RCP) ⁽⁷⁷⁾, la posologie et le schéma d'administration recommandés sont les suivants:

- la posologie doit être adaptée en fonction des symptômes, de l'efficacité obtenue et de la tolérance ;
- « En traitement précoce, des posologies faibles de 1 mg à 2 mg de colchicine peuvent être utilisées pour le 1^{er} jour de traitement. La posologie maximale est de 3 mg de colchicine le 1^{er} jour de traitement » ;
- « La posologie maximale est de 2 mg de colchicine les 2^e et 3^e jours de traitement et de 1 mg de colchicine le 4^e jour et les jours suivants » ;
- « Dans tous les cas, réduire la posologie en cas de diarrhée » ;

- La posologie doit être adaptée en fonction du terrain, chez les patients âgés de plus de 75 ans ou chez les patients présentant un facteur de risque de toxicité (par exemple chez les insuffisants rénaux): « il est recommandé de ne pas dépasser la dose de 2 mg de colchicine (en plusieurs prises) le 1^{er} jour, de surveiller la survenue éventuelle de signes d'intolérance et de diminuer la posologie si nécessaire » (77).

En 2005, l'EULAR a commencé à débattre et à soumettre l'idée qu'un dosage réduit ou un dosage fréquent pourrait permettre de réduire les effets indésirables gastro-intestinaux graves, tout en maintenant une bonne efficacité. Les recommandations de l'EULAR évaluaient qu'une dose de 1,5 mg par jour, soit 0,5 mg trois fois par jour serait suffisante, mais n'ayant pas de preuves directes elles ne pouvaient pas soutenir ces propos. (70) La BSR quant à elle recommande une dose de 0,5 mg deux à quatre fois par jour. (80)

Suite aux recommandations de l'EULAR et de la BSR, le groupe de travail de l'ACR (2012) recommande un nouveau schéma thérapeutique du traitement de l'accès goutteux, en limitant les posologies. En traitement d'attaque, il préconise de prendre dès les premières heures de crise 1,2 mg de colchicine (soit 2 comprimés de 0,6 mg) puis 0,6 mg une heure plus tard. Au delà de 12h, il recommande en prophylaxie de poursuivre le traitement par 0,6 mg une à deux fois par jour, jusqu'à ce que la crise soit résolue (en moyenne au bout de 15 jours). Pour les pays où la colchicine est commercialisée en comprimés de 1 mg ou de 0,5 mg, il recommande sur le même principe:

- 1 mg en dose d'attaque ;
- 0,5 mg une heure plus tard ;
- 0,5 mg au bout de 12h minimum ;
- Puis 0,5 mg trois fois par jour jusqu'à résolution de la crise de goutte. (71)

Aux USA, une faible dose de colchicine (1,8 mg à J1) est devenue le standard de prescription telle qu'elle est recommandée par l'ACR, se rapprochant des recommandations de l'EULAR (1,5 mg/jour). (72)

Il faut être particulièrement attentif à la dose prescrite en cas d'insuffisance rénale et chez les sujets âgés. En prophylaxie et dans les traitements au long cours, les recommandations précisent que pour une clairance de la créatinine entre 35 et 50 mL/min, la dose ne doit pas dépasser 0,6 mg par jour et pour une clairance entre 10 et 35 mL/min, 0,6 mg tous les deux à trois jours. De plus, la dose doit encore être réduite de moitié après 70 ans. (80)

1.2.2.1.5 Effets secondaires et toxicité ^{(6) (15) (50) (72) (76) (77) (78) (79)}

La colchicine présente l'inconvénient d'irriter la muqueuse intestinale même à de faibles doses, occasionnant fréquemment des diarrhées pouvant être accompagnées de douleurs digestives et de nausées. Les diarrhées surviennent en général 12 à 48h après le début du traitement, coïncidant avec l'amélioration de l'inflammation goutteuse. La survenue d'une accélération du transit n'interdit pas la poursuite du traitement. La sensibilité digestive de la colchicine est variable selon les sujets, en raison de la grande variabilité de biodisponibilité du médicament, ce qui invite à la prudence lors du premier accès goutteux.

Afin de prévenir ces effets secondaires digestifs, la colchicine est associée dans la spécialité Colchimax® au tiémonium et à l'opium présentant respectivement des propriétés antispasmodiques atropiniques et antidiarrhéiques opioïdes. Par conséquent, aux effets classiques de la colchicine s'ajoutent les effets secondaires (sécheresse des muqueuses, tachycardie...) et les contre-indications des anticholinergiques (rétention urinaire, hypertrophie prostatique, glaucome par fermeture de l'angle...).

De plus, il est important de souligner que la colchicine présente des effets reprotoxiques occasionnant une azoospermie réversible. On préconisera ainsi aux messieurs le port de préservatifs lors des rapports sexuels, pendant toute la durée du traitement et même au delà, pendant les trois mois suivant l'arrêt, temps nécessaire au renouvellement des spermatozoïdes.

Enfin, de façon beaucoup plus rare, la colchicine peut occasionner :

- des troubles cutanés se manifestant par des urticaires et éruptions maculo-papuleuses ;
- des troubles hématologiques avec des leucopénies, des neutropénies et des thrombopénies.

En cas de surdosage, la colchicine est rapidement d'une haute toxicité. La dose toxique est atteinte au environ de 10 mg et la dose mortelle au alentour de 40 mg. L'intoxication débute en moyenne 3h après l'ingestion de la dose mortelle et se manifester au départ par de violents troubles digestifs, responsables d'une déshydratation importante, d'une acidose métabolique et d'une insuffisance rénale. Puis elle se poursuit par l'installation d'un état de choc se compliquant rapidement d'une septicémie à gram négatif associée à une détresse respiratoire, des hémorragies et une insuffisance médullaire avec une leuco-neutropénie. La mort survient en général dans 30% des cas.

Il n'existe actuellement aucun antidote et le traitement consiste en un lavage gastrique, une aspiration duodénale et dans l'instauration rapide d'un traitement symptomatique comportant entre autre un rééquilibrage hydro-électrique et une antibiothérapie préventive.

1.2.2.1.6 Contre-indications et précautions d'emploi ^{(6) (15) (76) (77)} ^{(78) (79)}

Le traitement par la colchicine est contre-indiqué chez les insuffisants rénaux sévères avec des clairances de la créatinine inférieures à 10 mL/min, chez le patient dialysé et en cas de dysfonctionnement hépatobiliaire sévère.

Chez la femme enceinte, le traitement peut être poursuivi jusqu'au terme de la grossesse si la pathologie le justifie. L'allaitement est à éviter.

Des précautions d'emploi s'imposent chez le sujet âgé, chez l'insuffisant rénal ou hépatique et chez les porteurs de troubles intestinaux.

1.2.2.1.7 Interactions médicamenteuses ^{(15) (50) (71) (76) (77) (78) (79) (80)}

La colchicine est contre-indiquée avec les macrolides (exceptée la spiramycine) et la pristinamycine, qui risquent d'augmenter ses effets indésirables, aux conséquences parfois fatales.

L'association de la colchicine avec la ciclosporine nécessite des précautions d'emploi en raison de l'augmentation des effets indésirables neuromusculaires de la colchicine. Il est donc nécessaire de surveiller les créatines phosphokinases (CPK) et de limiter la durée du traitement par colchicine.

De même, la prescription de colchicine chez un patient sous statine doit faire surveiller l'apparition de pancytopénie ou de signes musculaires pouvant suspecter une rhabdomyolyse.

Chez les patients sous anti-vitamines K (AVK), la coprescription de colchicine nécessite une réévaluation de l'INR et éventuellement une adaptation de la posologie de l'AVK, liées à un effet potentialisateur de la colchicine.

L'association de la colchicine et des pénicillines est à éviter, au risque d'augmenter les effets indésirables cutanés.

(cf. tableau 6: Les traitements de première intention l'accès aigu, page 135).

1.2.2.2 Les AINS

1.2.2.2.1 Les recommandations (6) (70) (71) (72) (80)

Tous les AINS peuvent être utilisés dans le traitement de l'accès goutteux à condition de respecter leurs contre-indications. De nombreux essais randomisés contre placebo sont venus valider cette efficacité : c'est le cas pour l'indométacine, le naproxène et le piroxicam. Les AINS ont fait l'objet d'essais contrôlés entre eux sans dégager de différence d'efficacité (72). La phénylbutazone conserve une AMM dans l'accès goutteux mais elle est exceptionnellement utilisée.

Parmi les AINS, la Food And Drug Administration (FDA) a approuvé le naproxène, l'indométacine et le sulindac pour le traitement de l'accès aigu. Le groupe de travail de l'ACR ne préconise pas un AINS plutôt qu'un autre mais recommande de poursuivre le traitement par le même AINS à la dose efficace jusqu'à la résolution de la crise. (71)

1.2.2.2.2 Les posologies (77) (78)

Les posologies recommandées sont :

- pour le naproxène (Apranax[®], Naprosyne[®] cp 275 mg ou 550 mg) : 500 mg deux fois par jour ;
- pour l'indométacine (Indocid[®] gélules 25 mg) : 100 à 150 mg/24h ;
- pour la phénylbutazone (Butazolidine[®]), le plus puissant pour la crise : 500 mg/jour pendant deux ou trois jours, puis 250 mg/jour jusqu'à guérison.

1.2.2.2.3 Les principales contre-indications ⁽⁷⁰⁾ ⁽⁷¹⁾ ⁽⁷²⁾ ⁽⁸⁰⁾

Il est important de rappeler que les AINS sont formellement contre-indiqués en cas d'accès goutteux chez un greffé d'organe (du rein et du cœur en particulier): le risque rénal est majeur et peut se solder par une insuffisance rénale aiguë suivie d'un œdème aigu pulmonaire. De même, ils sont contre indiqués chez les patients à risque cardiovasculaire (CV) : hypertension, antécédent d'infarctus. Les travaux les plus récents montrent une augmentation du risque de mort CV, de rechute d'infarctus ou d'AVC chez les patients présentant de tels antécédents. Seul le naproxène ne semble pas être associé à ce risque. Les contre-indications digestives (antécédent d'ulcère gastroduodéal, ulcère gastroduodéal en évolution) et rénales sont aussi à rappeler : une insuffisance rénale modérée (clairance < 60 mL/mn) constitue déjà une prise de risque et une contre-indication.

(cf. tableau 6: Les traitements de première intention de l'accès aigu, page 135).

1.2.2.3 Les inhibiteurs de la cyclooxygénase 2 ⁽⁶⁾ ⁽⁷⁰⁾ ⁽⁷¹⁾ ⁽⁷²⁾ ⁽⁸⁰⁾

Les inhibiteurs de la cyclooxygénases 2 (COX II) peuvent être une bonne alternative aux AINS chez les patients intolérants ou pour lesquels les AINS sont contre-indiqués. Des essais cliniques randomisés soutiennent l'efficacité de l'étoricoxib et du lumiracoxib dans le traitement de l'accès aigu. Un essai clinique randomisé comparant le célécoxib à l'indométacine a suggéré l'efficacité du célécoxib à dose élevée (800 mg en une prise suivi de 400 mg dans la même journée, puis 400 mg deux fois par jour pendant une semaine) pour le traitement de la crise de goutte. ⁽⁷¹⁾ En France, le célécoxib est le seul COXIB disponible à l'officine, commercialisé sous le nom de Célébrex®. D'après le groupe de travail de l'ACR, le célécoxib est une alternative thérapeutique pour les patients intolérants aux AINS tout en sachant qu'il ne présente pas l'AMM pour cette indication. ⁽⁷¹⁾ De même, l'étoricoxib n'a pas l'AMM européenne pour cette indication. Il est commercialisé en France sous le nom de spécialité Arcoxia®, mais il n'est disponible que dans le domaine hospitalier. ⁽⁷²⁾

(cf. tableau 6: Les traitements de première intention de l'accès aigu, page 135).

1.2.2.4 La corticothérapie

1.2.2.4.1 Les recommandations ^{(6) (70) (71) (72) (80)}

Avant les dernières recommandations de l'ACR de 2012, le traitement de première intention de la crise de goutte était la colchicine ou les AINS par voie orale. Les recommandations de l'EULAR en 2006 préconisent l'utilisation des corticoïdes par voie intra-articulaire uniquement chez des patients pour lesquels l'utilisation de la colchicine ou des AINS sont contre-indiqués, en raison de l'absence d'essais cliniques contrôlés. De plus elles suggèrent que l'utilisation par voie systémique de prédnisone, de triamcinolone ou d'ACTH ont des effets favorables et qu'ils peuvent être envisagés chez des patients présentant des atteintes oligoarticulaires sévères ou polyarticulaires, et au niveau de sites difficilement accessibles à l'aspiration intra-articulaire (par exemple : le médio-pied). ⁽⁷⁰⁾

Désormais, les dernières recommandations de l'ACR préconisent comme traitement de première intention la colchicine, les AINS ou les corticoïdes par voie locale ou systémique. Lorsque les corticoïdes sont sélectionnés pour être utilisés dans le traitement initial de la crise de goutte, le groupe de travail de l'ACR recommande de prendre en compte le nombre d'articulations atteintes :

- si cela implique une ou deux jointures articulaires, il recommande d'utiliser les corticoïdes par voie orale ;
- si cela implique une ou deux grosses articulations, il recommande d'utiliser les corticoïdes par voie locale en intra-articulaire, seul ou en association à la voie orale. ⁽⁷¹⁾

1.2.2.4.2 La corticothérapie par voie locale ^{(6) (70) (71) (72) (80)}

L'injection intra-articulaire d'un dérivé cortisonique de longue durée d'action est efficace sur l'antalgie en cas de crise et permet une disparition de la douleur en moins de 48 h. Elle est réservée au praticien expérimenté après avoir exclu toutes infections associées.

Elle est dosée en fonction de la taille de l'articulation touchée et de son utilisation selon qu'elle soit utilisée seule ou en association à la colchicine, aux AINS ou aux corticoïdes par voie orale. Cependant aucun dosage n'a été recommandé par l'ACR.

1.2.2.4.3 La corticothérapie par voie orale ⁽⁶⁾ ⁽⁷⁰⁾ ⁽⁷¹⁾ ⁽⁷²⁾ ⁽⁸⁰⁾

La corticothérapie par voie orale peut être recommandée en première intention seule ou en association à la corticothérapie par voie locale, ou lorsque l'articulation est difficilement accessible pour une injection locale de corticoïde. L'ACR recommande dans ce cas, l'utilisation de la prédnisone (Cortancyl[®]) ou de la prédnisolone (Solupred[®]) à une dose de 0,5 mg/kg pendant 5 à 10 jours ou pendant 2 à 5 jours suivie d'une dose réduite pendant 7 à 10 jours. Eventuellement, il recommande aussi une dose de méthylprédnisolone (Médrol[®]) par voie orale ou une dose d'acétonide de triamcinolone (Kénacort - Retard[®]) en IM dosée à 60 mg, en une seule prise et suivie du traitement précédemment indiqué. Cependant, aucun consensus n'a été voté pour utiliser l'acétonide de triamcinolone en monothérapie.

D'une façon générale, la corticothérapie par voie orale doit être de courte durée car elle s'est vue entraîner chez certains patients traités au long cours le développement de tophus.

(cf. tableau 6: Les traitements de première intention de l'accès aigu, page 135).

1.2.2.4.4 L'ACTH ⁽⁷¹⁾ ⁽⁸¹⁾

Une étude récemment menée par D. Daoussis *et al.* a démontré l'efficacité et la tolérance de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) chez des patients hospitalisés ⁽⁸¹⁾. L'ACTH peut être considérée comme une option thérapeutique efficace chez les patients présentant des facteurs de comorbidité et chez ceux pour lesquels l'utilisation des AINS, de la colchicine et des corticoïdes sont contre indiqués.

L'ACTH est apparentée à un groupe de protéines appelées mélanocortines. Elles proviennent d'un précurseur commun appelé pro-opiomélanocortine et sont capables de stimuler les récepteurs à la mélanocortine. La stimulation de ces récepteurs permet de moduler plusieurs fonctions biologiques telles que la réponse inflammatoire. L'ACTH possède ainsi une action anti-inflammatoire « intrinsèque », indépendante de l'action des corticoïdes. Elle agit en stimulant directement les récepteurs de la mélanocortine de type 3 localisés sur les macrophages.

Selon cette étude, l'administration d'un milligramme d'ACTH par voie intramusculaire est efficace à 78% dès le lendemain de l'injection. En cas d'inefficacité, l'administration d'une seconde injection permet d'obtenir une réponse efficace pour 83% d'entre eux. ⁽⁸¹⁾

Le groupe de travail de l'ACR 2012 préconise quant à lui une dose initiale de 25 à 40 UI en une seule prise, renouvelable si besoin. ⁽⁷¹⁾

L'ACTH est un médicament qui agit très rapidement, avec une amélioration de la douleur en 4 à 6 h. Elle est très bien tolérée, seul de rares effets indésirables ont été déclarés tels que des réactions cutanées au site d'injections, des céphalées, des vertiges et des œdèmes.

L'ACTH présente aussi l'avantage d'être peu chers. Elle est actuellement très largement prescrite dans la plupart des pays européens : en Allemagne, au Royaume-Unis, en Espagne, en France, etc.

(cf. tableau 6: Les traitements de première intention de l'accès aigu).

Tableau 6: Les traitements de première intention de l'accès aigu (77) (78)

DCI	Spécialités	Posologies	Précautions	Effets indésirables	Interactions médicamenteuses Contre-indications
Colchicine	Colchicine opacalcium® 1 mg cp	J1 : 1 à 2 g/jour, max 3 g J2 et J3 : 2 g/jour A partir de J4 : 1 mg/jour	Ne pas dépasser 7 mg/jour	De la colchicine <u>Troubles digestifs</u> : nausée, vomissement diarrhée <u>Troubles cutanés</u> : urticaire, éruption maculo-papuleuse <u>Troubles hématologiques</u> : anémie, neutropénie, agranulocytose <u>Autres</u> : azoospermie	<u>Association déconseillée</u> : macrolides (sauf spiramycine), pristinamycine, ralentisseurs du transit intestinal <u>Précaution d'emploi</u> : ciclosporine, anti-vitamine K, pénicillines <u>Contre-indications</u> : insuffisance rénale et hépatique grave
Colchicine + Opium + Tiémonium	Colchimax® 1mg cp séable		Dose limitée chez les sujets âgés, insuffisants rénaux ou hépatiques modérés	Du tiémonium : <u>Effet atropinique</u> : sécheresse des muqueuses, tachycardie	pour Colchimax : risque de glaucome par fermeture de l'angle et risque de rétention urinaire en cas d'adénome prostatique
Naproxène	Apranax® 250 mg et 500 mg sachets Apranax® 275 mg, 550 mg et 750 mg cp Naprosyne® 250 mg, 500 mg, 750 mg et 1000 mg cp Naprosyne® 500 mg suppo	500 g/jour	En 2 prises	<u>Troubles digestifs</u> : diarrhée, vomissement, nausée, gastralgies, ulcères gastro- duodénaux, perforation et hémorragies digestives <u>Réactions allergiques</u> : prurits, éruptions cutanées, crises d'asthme ; risque de syndrome de Lyell ou de Stevens-Johnson.	<u>Méthotrexate et les anti-vitamines K</u> : contre indication avec la phénylbutazone association déconseillée avec les autres <u>Associations déconseillées</u> : AINS associés, anti-coagulants, lithium, salicylés forte dose, ticlopidine
Indométacine	Indocid® 25 mg gélules Indocid® 50 et 100 mg suppo	100 à 150 mg/jour	Adaptation des doses chez l'insuffisant rénal ou hépatique	<u>Troubles neuropsychiques</u> : Céphalées, somnolence, vertiges	<u>Contre-indications</u> : ulcères gastroduodénaux allergies connues aux AINS insuffisances hépatiques sévères insuffisances rénales sévères grossesse (formellement au 3 ^{ème} trimestre) antécédents récents de rectorragies ou de rectites
Phénylbutazone	Butazolidine® 100 mg cp Butazolidine® 250 mg suppo	500 mg/jour J1-J3, puis 250 mg/jour		<u>Divers</u> : HTA, IR, œdèmes, hépatites, etc.	
Diclofénac	Voltarène® 25 et 50 mg cp Voltarène® 100 mg suppo Flector® 50 mg sachet	150 à 200 mg/jour J1-J3, puis diminution les jours suivants	En 1 à 3 prises, au moment des repas		
Ibuprofène	Advil® 400 mg cp Brufen® 400 mg cp	2 400 mg/jour J1-J3, puis diminution les jours suivants	En 3 prises, au moment des repas		

Kétoprofène	Toprec® 25 mg cp Profénid® 50 mg gélule Profénid® 100 mg cp Profénid® 100 mg suppo Bi-Profénid® LP 100 mg cp	200 mg/jour J1-J3, puis 100 mg/jour J4-J7	Adaptation des doses chez l'insuffisant rénal ou hépatique		
Célécoxib	Célébrex 100 et 200 mg gélules	Doses élevée hors AMM: 800 + 400 mg à J1 400 mg 2 fois par jour pendant 1 semaine		<u>Troubles digestifs :</u> diarrhée, œdèmes, nausée douleurs abdominales, dyspepsies, brûlure d'estomac <u>Troubles neuropsychiques :</u> céphalées, étourdissement <u>Divers :</u> HTA, œdèmes, prurit, augmentation des transaminases	<u>Associations déconseillées :</u> AINS associés, anti-coagulants, lithium, méthotrèxate, salicylés forte dose <u>Contre-indications :</u> ulcères gastroduodénaux allergies connues aux AINS insuffisances hépatiques et rénales sévères grossesse (formellement au 3 ^{ème} trimestre) maladies inflammatoires de l'intestin insuffisance cardiaque congestive, AVC
Etoricoxib	Arcoxia® 30 et 60 mg gélules				
Prédnisone	Cortancyl® 1, 5 ou 20 mg cp	0.5 mg/kg pendant 5-10 jours	Traitement de courte durée	<u>Troubles métaboliques :</u> rétention hydrosodée, hypokaliémie, diabète, hypercatabolisme protéique et osseux (ostéoporose et retard de croissance) <u>Troubles endocriniens :</u> syndrome de cushing, irrégularités menstruelles <u>Troubles digestifs :</u> risque d'ulcère gastro- duodéal, perforation et hémorragies digestives <u>Troubles psychique :</u> euphorie, excitation, insomnies, états confusionnels <u>Risque infectieux</u> <u>Autres :</u> acnés, hypertrichose, alopecie, glaucome purpura	<u>Association déconseillé :</u> médicaments donnant des torsades de pointe <u>Précaution d'emploi :</u> AINS et salicylé, anti-coagulant, biguanides, digitaliques, inducteurs enzymatiques, médicaments hypokaliémants
Prédnisolone	Solupred® 5 ou 20 mg cp	Idem			
Méthylprédnisolone	Médrol®4, 16, 32 ou 100 mg	0,3 à 1 mg/kg/jour			
ACTH	Synacthène® 0,25 ou 1 mg ampoules	1 mg en une injection unique	Injection intramusculaire A renouveler si besoin	Réaction au point d'injection céphalées, vertiges, œdèmes	<u>Contre-indications :</u> hypersensibilité, ulcère gastro-duodéal, insuffisance cardiaque, asthme, infection non contrôlée, syndrome de cushing

1.2.2.5 Les bithérapies indiquées dans le traitement initial de la goutte ⁽⁷¹⁾

Chez les patients présentant des douleurs sévères ou présentant une crise particulière affectant plusieurs jointures articulaires, le groupe de travail de l'ACR recommande comme traitement, une association thérapeutique. Plus précisément, il recommande d'associer la colchicine soit avec un AINS, soit avec un corticoïde oral, soit avec un corticoïde local par voie intra-articulaire. Néanmoins il ne recommande pas d'associer un AINS avec un corticoïde en raison du risque toxique d'une telle combinaison pour le tractus gastro-intestinal.

1.2.3 Les traitements associés

1.2.3.1 La ponction évacuatrice ^{(50) (70) (71) (72)}

Bien que couramment utilisée dans la pratique pour soulager rapidement les douleurs dues à l'hyperpression articulaire et dans un intérêt diagnostic, aucune preuve scientifique ne soutient l'utilisation de l'aspiration intra-articulaire. La ponction est bien entendu formellement indiquée en cas de suspicion d'arthrite septique.

1.2.3.2 Le repos et l'immobilisation ^{(6) (50) (72)}

Outre le traitement pharmacologique, le traitement de la crise s'associe aussi au repos et à l'immobilisation totale de l'articulation. Il est recommandé de rester au lit pendant toute la durée de la crise et de surélever les draps au niveau de l'articulation par un arceau.

De plus, un glaçage de 10 à 15 min trois fois par jour avec protection cutanée permet de raccourcir la durée de l'accès. Cette sensibilité de l'accès goutteux au froid pourrait être une particularité des arthrites monocristallines.

1.2.3.3 Le régime

Il comporte une alimentation légère, limitée à 2 000 calories par jour à base de légumes, de fruits et d'hydrates de carbone, associée à une hydratation abondante avec 2 L d'eau minérale par jour (Evian[®], Vittel[®], Contrexville[®]), dont un demi-litre d'eau de Vichy[®] pour alcaliniser les urines. Il s'associe à l'interdiction de consommer de l'alcool et lors des tous premiers jours à une restriction concernant la consommation de graisses et de viandes.

1.2.4 Traitements pharmacologiques de deuxième intention ⁽⁷¹⁾

Chez les patients non répondant ou ayant une réponse insuffisante au traitement initial de la crise de goutte, le groupe de travail de l'ACR recommande de switcher sur un des traitements précédemment cités ou d'associer au traitement initial une seconde molécule.

Toutefois, la difficulté consiste à évaluer les critères permettant d'affirmer que le traitement initial est insuffisant. D'après eux, la réponse inadéquate se définit par une amélioration de la douleur inférieure à 20% au cours des 24 premières heures et inférieure à 50% au-delà des 24h.

Cependant, dans le cas où toutes les alternatives thérapeutiques précédemment citées restent inefficaces ou sont contre-indiquées, l'option de dernier recours peut être celle des médicaments biologiques hors AMM tels que les inhibiteurs de l'interleukine 1.

1.2.5 Les anti-IL1 ⁽⁵⁰⁾ ⁽⁷¹⁾

Ces dernières années, l'évolution des connaissances de la physiopathologie de la goutte et du rôle central d'IL-1 β donne lieu à une application thérapeutique par des anti IL-1 (canakinumab) ou par des antagonistes du récepteur d'IL-1 (anakinra). Ces agents anti-IL1 sont apparus utiles pour traiter les patients ayant une réponse insuffisante, une contre indication ou une intolérance aux traitements usuels.

1.2.5.1 Les molécules étudiées

Actuellement, trois médicaments ont été étudiés : l'anakinra, le canakinumab et le rilonacept. Le canakinumab et l'anakinra, commercialisés en France, ne possèdent pas l'AMM pour le traitement de la crise de goutte. (36)

1.2.5.1.1 L'anakinra (36) (50) (77) (80) (82)

L'anakinra, commercialisé sous le nom de Kinéret[®], est un antagoniste du récepteur d'IL-1. Il est indiqué dans le traitement des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde en association avec le méthotrexate. Actuellement, il ne présente pas d'AMM pour le traitement de la goutte. Cependant, il a été utilisé hors AMM dans quelques courtes séries à une dose de 100 mg par jour en sous cutanée pendant 3 jours. (50) En 2007, *So et al* ont traité dix goutteux en échec thérapeutique ou intolérant au traitement classique par trois injections d'anakinra. La réponse fut pour tous rapide et favorable. Récemment, il a été utilisé chez un jeune homme insuffisant rénal qui avait une goutte tophacée corticodépendante à 40 mg par jour qu'il prenait depuis des mois et qui était à l'origine d'une ostéoporose sévère. L'anakinra a été la solution en permettant un sevrage rapide aux corticoïdes. (80)

Son inconvénient est sa demi-vie brève qui nécessite d'avoir recours à des injections sous cutanées quotidiennes.

1.2.5.1.2 Le canakinumab (36) (50) (77) (80) (82) (83)

Le canakinumab commercialisé sous le nom d'Ilaris[®] est un anticorps monoclonal humanisé anti IL-1 β .

Il présente actuellement une indication avec AMM pour le traitement du syndrome périodique associé à la cryopyrine (CAPS) chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 4 ans et pesant plus de 15 kg. (77) (83)

De plus, il est indiqué dans le traitement symptomatique des patients adultes présentant des crises fréquentes d'arthrite goutteuse (au moins 3 crises au cours des 12 derniers mois) chez qui les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et la colchicine sont contre-indiqués, mal tolérés ou n'entraînent pas de réponse suffisante et chez qui des cures répétées de corticoïdes ne sont pas appropriées. (77) L'AMM est actuellement en cours d'évaluation en Europe. Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'agence européenne du médicament (EMA) a émis le 17/01/2013 un avis positif pour l'attribution d'une AMM dans cette indication malgré un avis défavorable de la FDA en juin 2011. (83) Il a fait l'objet d'études de phase 3 chez plus de 400 goutteux comparant les effets de 150 mg de canakinumab à 40 mg d'acétonide de triamcinolone. (83) Il aurait ainsi l'avantage non seulement de traiter efficacement la crise mais aussi de prévenir les accès en début de traitement par des hypo-uricémiant. (50) Cependant, il occasionnerait deux fois plus d'effets indésirables avec notamment des taux plus élevés d'infections graves. (83)

Pour l'arthrite goutteuse, la dose recommandée d'Ilaris® chez les patients adultes est de 150 mg, administrés par voie sous-cutanée en dose unique au cours d'une crise. Pour obtenir un effet maximum, il doit être administré dès que possible après le début d'une crise d'arthrite goutteuse. Un intervalle d'au moins 12 semaines doit être respecté avant qu'une nouvelle dose puisse être administrée. (77)

1.2.5.1.3 Le riloncept (36) (80) (82)

Le riloncept est une protéine de fusion constituée par une partie du récepteur IL-1 et par le fragment Fc d'une Ig-G1 humaine. Il est commercialisé aux États-Unis sous le nom de la spécialité Arcalyst® et il est indiqué dans le traitement du CAPS. (36) Il a été testé notamment pendant six semaines chez dix patients ayant une goutte chronique tophacée. La douleur s'est très significativement améliorée et cinq des dix patients ont eu une amélioration de plus de 75%, mais avec une rechute dans les six semaines après l'arrêt du traitement. De plus, une étude a comparé le riloncept (160 mg par semaine par voie sous-cutanée) à un placebo pendant 16 semaines en prévention des accès gouteux pouvant survenir en début de traitement par l'allopurinol. Le nombre de crises de goutte a été significativement réduit, y compris dans les six semaines suivant l'arrêt du traitement. (80)

1.2.5.2 Effets indésirables, interactions médicamenteuses, contre-indications et précautions d'emploi communs aux anti-IL1 (77)

1.2.5.2.1 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment identifiés sont :

- des réactions au point d'injection : se manifestant par des érythèmes, des ecchymoses, une inflammation et des douleurs ;
- des céphalées ;
- des réactions allergiques : du prurit et de l'urticaire à la réaction anaphylactique et à l'angio-œdème ;
- une neutropénie et une immunosuppression ;
- des infections graves : la prudence s'impose en cas d'infections récurrentes ou de pathologies sous jacentes prédisposant aux infections.

L'augmentation du risque de réactivation de la tuberculose et de survenue d'infections opportunistes avec l'utilisation d'inhibiteurs de l'interleukine-1 (IL-1) tels qu'Ilaris n'est pas connue. Par précaution, avant de débiter le traitement, une recherche de tuberculose active ou latente doit être effectuée chez tous les patients. Puis, une surveillance attentive des patients concernant les signes et les symptômes évoquant une tuberculose doit être effectuée pendant et après le traitement.

1.2.5.2.2 Interactions médicamenteuses

En l'absence de données, les agents anti IL-1 sont contre indiqués avec les vaccins vivants atténués. De même, l'association d'un anti IL-1 et d'un anti TNF- α n'est pas recommandée en raison du risque accru d'infections graves et de neutropénies.

1.2.5.2.3 Contre-indications

Les anti IL-1 sont contres indiqués en cas :

- d'hypersensibilités connues ;
- de tuberculose, d'infections aiguës ou chroniques ;
- de grossesse et d'allaitement.

1.2.5.2.4 Précautions d'emploi

Ces médicaments sont à conserver au froid entre +2 et +8°C, et à l'abri de la lumière dans leur emballage d'origine.

Il est préconisé :

- de les sortir du réfrigérateur 15 min avant l'injection ;
- d'alterner les sites d'injection afin d'éviter toute gêne au point d'injection;
- de refroidir la zone d'injection afin de diminuer la douleur à l'injection.

Le traitement doit être instauré et surveillé par des médecins ayant l'expérience du diagnostic, du traitement de l'arthrite goutteuse et de l'utilisation des substances biologiques.

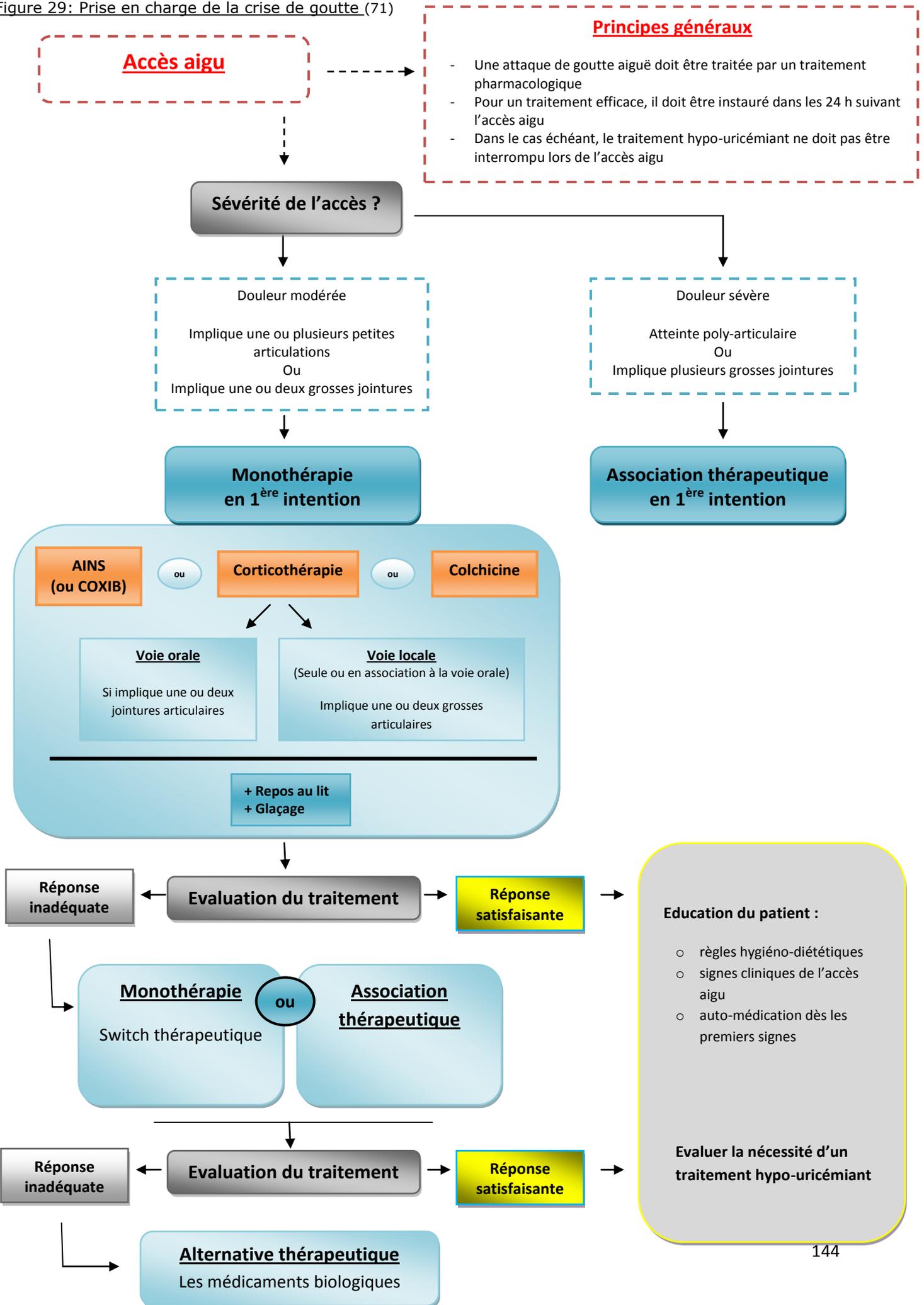
1.2.5.3 Un traitement efficace mais encore incertain ⁽³⁶⁾ ⁽⁷¹⁾ ⁽⁸²⁾

Dans toutes les études effectuées à ce jour, les inhibiteurs de l'IL-1 ont prouvé leur efficacité que ce soit dans la prévention ou le traitement des crises de goutte. Cependant, des questions subsistent et restent sans réponse concernant leur profil de tolérance au long cours et le profil des patients chez qui ce type de traitement doit être prescrit, freinant ainsi son utilisation dans la crise de goutte. ⁽⁸²⁾

De même, le groupe de travail de l'ACR a évalué le rôle des inhibiteurs d'IL-1 comme incertain dans le traitement de la goutte aiguë, compte tenu du manque d'études randomisées pour le canakinumab dont le rapport bénéfice/risque n'est pas clair, et du manque d'approbation de la FDA pour l'anakinra. (71)

De plus, le 8 mai 2012, la FDA s'est prononcée contre l'approbation de l'indication du riloncept dans le traitement de la crise de goutte, signalant que le ratio bénéfice/risque était défavorable pour cette indication. (36)

Figure 29: Prise en charge de la crise de goutte (71)



1.3 Traitements hypo-uricémiants au long cours

1.3.1 Généralités ⁽⁶⁾ ⁽⁷¹⁾ ⁽⁷³⁾ ⁽⁸⁴⁾

Le traitement hypo-uricémiant est un traitement au long cours qui a pour objectif de maintenir de façon prolongée l'uricémie en dessous du point de saturation de l'urate de sodium, ce qui permet d'une part la guérison en dissolvant les dépôts d'urates pathogènes et d'autre part de prévenir leur formation. Hormis la saturation en urate, la balance entre des facteurs promoteurs et des facteurs inhibiteurs contribue à influencer au niveau des tissus articulaires la formation ou la dissolution des dépôts d'urates. La présence de ces facteurs explique pourquoi des personnes en sursaturation en urate de sodium ne développent jamais de cristaux. ⁽⁷⁰⁾ Selon les recommandations de l'EULAR, la concentration cible en dessous de laquelle l'uricémie doit être maintenue est de 360 $\mu\text{mol/L}$ (60 mg/L). Cette concentration semble être bien en dessous du seuil de saturation. ⁽⁷⁰⁾ Cependant, chez certains patients avec une goutte tophacée, cette cible peut être abaissée en dessous de 300 $\mu\text{mol/L}$ afin d'augmenter la vitesse de dissolution des dépôts. ⁽⁸⁴⁾

Les moyens mis en œuvre pour abaisser l'uricémie incluent des mesures non pharmacologiques avec notamment des règles hygiéno-diététiques et l'éviction des médicaments hyper-uricémiants, et des mesures pharmacologiques avec les médicaments hypo-uricémiants.

Mais avant de mettre en place ces traitements, la première étape consiste à diagnostiquer parmi les patients en hyperuricémies, les patients asymptomatiques et les patients goutteux pour lesquels on pourra suivre les recommandations et mettre en place le traitement approprié.

1.3.2 Traitements des hyperuricémies asymptomatiques ⁽⁶⁾ ⁽⁷²⁾ ⁽⁸⁴⁾

Il est important de rappeler qu'une hyperuricémie peut être isolée et asymptomatique et que cela ne signifie en rien que le patient est goutteux. Seulement 10% des patients hyperuricémiques le sont. Cependant, l'hyperuricémie reste un facteur de risque de la goutte. Il l'est d'autant plus que l'uricémie augmente: le risque annuel de goutte est de 0,5% pour une uricémie comprise entre 420 et 540 $\mu\text{mol/L}$ (70 et 90 mg/L) et d'environ 5% pour une hyperuricémie d'au moins 540 $\mu\text{mol/L}$ (90 mg/L). Au bout de 5 ans, seuls 22% des patients ayant une hyperuricémie de plus de 540 $\mu\text{mol/L}$ (90 mg/L) développent une goutte.

La prise en charge se limite au traitement non pharmacologique. Actuellement il n'est pas recommandé de traiter pharmacologiquement les hyperuricémies asymptomatiques compte tenu d'une balance bénéfique/risque incertaine. De plus ce sont des traitements chroniques poursuivis à vie, qui en cas d'arrêt du traitement exposent au risque de voir survenir une hyperuricémie, la précipitation de cristaux et l'apparition d'accès récidivants.

Le cas particulier des hyperuricémies asymptomatiques supérieures à 540 $\mu\text{mol/L}$ (90 mg/L) doit être discuté au cas par cas selon le diagnostic étiologique, notamment chez l'insuffisant rénal chronique. Les hyperuricémies secondaires au syndrome de lyse tumorale constituent une indication à un traitement curatif (rasburicase) ou préventif (allopurinol).

1.3.3 Traitements non pharmacologiques de la goutte

Les traitements non pharmacologiques sont proposés à tous les patients goutteux, mais aussi aux patients ayant une hyperuricémie non compliquée. Les bases des recommandations reposent sur ⁽⁷¹⁾:

- l'éducation du patient avec l'initiation d'un régime et l'instauration de règles d'hygiènes de vie ;
- la prise en compte des causes secondaires d'hyperuricémie ;
- la prise en charge des traitements « non essentiels » induisant une hyperuricémie ;
- l'évaluation clinique de la maladie goutteuse : présence de tophi, fréquence et sévérité des symptômes et des signes en phase aiguë et chronique.

1.3.3.1 L'arrêt d'un médicament hyper-uricémiant ⁽⁶⁾ ⁽⁷¹⁾ ⁽⁸⁴⁾

De façon systématique, on recherche chez tous les patients goutteux une éventuelle prise de médicament hyperuricémiant tels que les diurétiques ou l'aspirine à faible dose, très fréquemment prescrits. Cependant il convient de discuter de la légitimité de leur poursuite, voire de leur remplacement éventuel. ⁽⁸⁴⁾

En effet, bien que l'acide acétylsalicylique à faible dose soit hyper-uricémiant, le groupe de travail de l'ACR recommande de poursuivre le traitement chez les patients goutteux à risque cardiovasculaire. Il considère comme négligeable les effets de l'aspirine à faible dose sur l'uricémie de ces patients. Il reconnaît de même les effets bénéfiques des diurétiques thiazidiques sur le contrôle de la pression artérielle des sujets goutteux. (71) Cependant, leur remplacement par le losartan s'avère être un choix judicieux permettant d'associer à la fois ses propriétés hypotensives à ses propriétés hypo-uricémiantes.

1.3.3.2 La prise en charge des facteurs de risque et de comorbidité (6) (70) (71)

La correction des comorbidités associées et le contrôle des facteurs de risque cardio-vasculaire (hyperlipidémie, hypertension, hyperglycémie, obésité et tabagisme) représentent une part importante dans la prise en charge de la goutte.

1.3.3.3 Les règles hygiéno-diététiques

La mise en place des règles hygiéno-diététiques, avec notamment la modification de certaines habitudes alimentaires, permet d'éviter les situations favorisant un excès de fabrication d'acide urique.

1.3.3.3.1 Modification des habitudes alimentaires (6) (36) (37) (47) (70) (71) (80) (84) (85)

Les conseils alimentaires et l'instauration d'un régime sont fondamentaux dans la prise en charge non pharmacologique du patient et sont recommandés à vie. Leur efficacité repose essentiellement sur l'observance du patient. Il est ainsi illusoire d'instaurer un régime trop restrictif qui consisterait en l'éviction de tout apport purinique alimentaire, ce qui est d'ailleurs, dans la pratique, difficilement réalisable.

Le régime se doit :

- d'être hypo-uricémiant avec notamment :
 - o une réduction des viandes, principales sources de purines de l'alimentation, telles que les abas, les charcuteries, les poissons gras, les crustacés, etc. (cf. tableau 7),
 - o l'éviction de l'alcool sous toutes ses formes (bière, apéritifs, etc.),
 - o l'éviction d'ajouter des corps gras au quotidiens,
 - o l'éviction d'aliments susceptibles de déclencher une crise aiguë de goutte alors même qu'ils n'apportent pas en soi d'acide urique, tels que le chocolat, les champignons, le chou, les asperges, l'oseille, les épinards, la rhubarbe, les figues séchées, etc ;
- d'être hypocalorique avec un apport journalier inférieur à 2000 calories ;
- d'assurer une bonne diurèse. Plus elle est élevée, meilleure est l'épuration de l'acide urique sanguin par les reins. La déshydratation est un facteur de risque de goutte. Pour cela on recommande de boire abondamment, environ deux litres d'eau par jour. Les boissons sucrées non alcoolisées telles que les jus de fruits riches en fructose sont à éviter ;
- d'alcaliniser les urines pour rétablir un pH urinaire compris entre 6,5 et 7, et favoriser la transformation de l'acide urique en urates très solubles. Pour cela, on peut avoir recours à des eaux dites « bicarbonatées », contenant au minimum 800 mg/L de bicarbonates, telles que l'eau de Vichy Saint-Yorre ou de Vichy-Célestin. Elles sont à utiliser avec précaution chez les patients présentant une hypertension artérielle, une insuffisance cardiaque ou une rétention hydro-sodée. A l'officine, on peut aussi se procurer sans ordonnance du Foncitril[®] 4000, constitué de citrate de sodium et de potassium. La posologie est de 1 à 4 sachets par jour pendant 10 à 20 jours, à diluer dans un grand verre d'eau et à prendre en fin de repas. Il peut également être prescrit la spécialité Alcaphor[®] contenant du trométamol, associé à du citrate de sodium et de potassium. La posologie recommandée est de 2 à 4 cuillères à soupe par jour, au cours des repas. (36)

En revanche, certains aliments sont à encourager tels que les laitages maigres, le café, la vitamine C, les cerises dont on sait qu'ils diminuent l'uricémie. D'autres aliments, pauvres en purines, sont à conseiller tels que les œufs, les céréales, les pâtes, les fruits et légumes, etc.

Tableau 7: Recommandations concernant le régime alimentaire (37) (75) (85)

	A encourager	A limiter	À éviter
<u>Les Viandes</u>	- Œufs	- Viande de porc, de veau, d'agneau et de bœuf - Volaille - Lapin	- Abats (ris de veau, rognons, foie, cervelle, langue, tripe, cœur) - Charcuteries : saucisson, saucisses, etc. - Gibiers et viandes faisandées - Oie - Viandes fumées
<u>Les produits de la mer</u> Poissons Fruits de mer		- Crevettes, crabe et coquillages - Anguille, truite	- Salaisons : Anchois, hareng, maquereaux, sardines - Moules, Coquilles Saint Jacques et autres crustacés - Œufs de poissons
<u>Les Soupes</u>		- Potages de pois secs, fèves et lentilles	- Bouillons de viandes - Potages type consommés
<u>Les laitages</u>	- Produits laitiers à faibles teneurs en matières grasses - Fromages à pâtes molles, doux	- Beurre	- Fromages forts - Chocolat
<u>Les fruits et légumes</u>	- Légumes : haricots verts, courgettes, carottes, poireaux - Pommes de terre, tapioca - Fruits frais et en confitures	- choux fleurs, asperges, petits pois, fèves	- Légumes secs : pois secs, lentilles, haricots secs, etc. - Légumes à grandes feuilles : épinards, bettes, etc. - Fruits secs : cacahouètes, amandes, etc. - Epices - Cacao
<u>Les céréales</u>	- Pains - Pâtes - Céréales : blé, riz, avoine, etc.	- Germes de blé - Son	
<u>Les boissons</u>	- Au moins 1,5 L de liquide par jour : eau, boissons allégées en sucre	- Vin (y compris le champagne) - Sodas - Jus de fruits riches en fructose (jus de pomme, de raisin, d'orange)	- Apéritifs et digestifs - Bières (même sans alcool) - Café, thé

1.3.3.3.2 Perte de poids ⁽⁸⁴⁾ ⁽⁸⁵⁾

Les liens qui existent entre l'obésité, l'insulino-résistance, l'hyperuricémie et le risque de goutte font penser qu'une perte de poids chez le sujet goutteux et obèse peut abaisser l'uricémie. De ce fait, quelques études ont bien démontré que la réduction pondérale diminuait modestement les taux d'acide urique dans le sang, avec une baisse de l'uricémie d'environ 35 µmol/L pour une perte de poids de plus de 10 kg. Cependant, la perte de poids doit être progressive car un amaigrissement trop rapide peut générer une cétose, majorer les chiffres de l'uricémie et provoquer la survenue de crises de goutte.

1.3.3.3.3 Activité physique ⁽³⁶⁾ ⁽⁴⁷⁾ ⁽⁸⁵⁾

On conseillera au patient d'avoir une activité physique modérée et régulière telle que la marche rapide au rythme d'une demi-heure par jour, la natation, le vélo, tout en évitant les sports traumatisants pour les articulations comme le tennis ou le football. Les efforts intenses et prolongés sont aussi à éviter car les muscles produisent alors de l'acide urique à l'origine d'une hyperuricémie transitoire.

1.3.3.3.4 Bilan ⁽⁴⁷⁾ ⁽⁸⁴⁾

Bien que ces mesures soient indispensables, elles sont surtout efficaces chez les patients ayant des apports alimentaires excessifs en purines et/ou une surcharge pondérale. Elles contribuent aussi au contrôle des facteurs cardiovasculaires associés, tels que l'hypertension artérielle et les dyslipidémies. Cependant, elles n'ont qu'un faible impact sur l'uricémie, l'abaissant en moyenne de 10 mg/L. C'est pourquoi la mise en place d'un traitement médicamenteux s'avère bien souvent nécessaire pour traiter une goutte sévère.

1.3.4 Traitements pharmacologiques de la goutte

1.3.4.1 Mise en place du traitement

1.3.4.1.1 Le moment opportun ⁽⁶⁾ ⁽⁷⁵⁾ ⁽⁸⁴⁾

Un traitement hypo-uricémiant doit être initié, puis maintenu à vie chez tous les patients présentant une goutte sévère caractérisée par des accès aigus récidivants ou compliquée de tophus, d'atteinte rénale (lithiase, insuffisance rénale chronique de classe 2 ou plus) ou d'une arthropathie uratique. Ces complications doivent être recherchées systématiquement par un examen clinique de radiographies standards (en particulier au niveau des pieds) et d'une échographie des reins et des voies excrétrices. En l'absence de ces complications, la répétition des accès aigus (dont le nombre n'est pas clairement défini) justifie un traitement médicamenteux. D'après les recommandations de l'ACR, un traitement se justifie au-delà de deux accès aigus par ans. ⁽⁷⁵⁾ En France, la stratégie habituelle est d'attendre le deuxième ou le troisième accès dont le délai de survenue est variable (de quelques semaines à quelques années) afin de réduire au maximum les risques iatrogènes.

1.3.4.1.2 Les hypo-uricémiants actuellement disponibles ⁽³⁶⁾ ⁽⁸⁴⁾

Il existe actuellement trois catégories d'hypo-uricémiants :

- les inhibiteurs des synthèses puriniques avec l'allopurinol et le fébuxostat ;
- les uricosuriques avec le probénécide, la benzbromarone, le losartan et le fénofibrate ;
- les uricases avec la rasburicase et la pégloticase.

(cf. figure 30: mode d'action des hypo-uricémiants)

Actuellement, seuls l'allopurinol et le fébuxostat ont reçu une autorisation de mise sur le marché pour le traitement de la goutte. Très peu utilisé, le probénécide a aussi une AMM mais il n'est disponible qu'en pharmacie hospitalière.

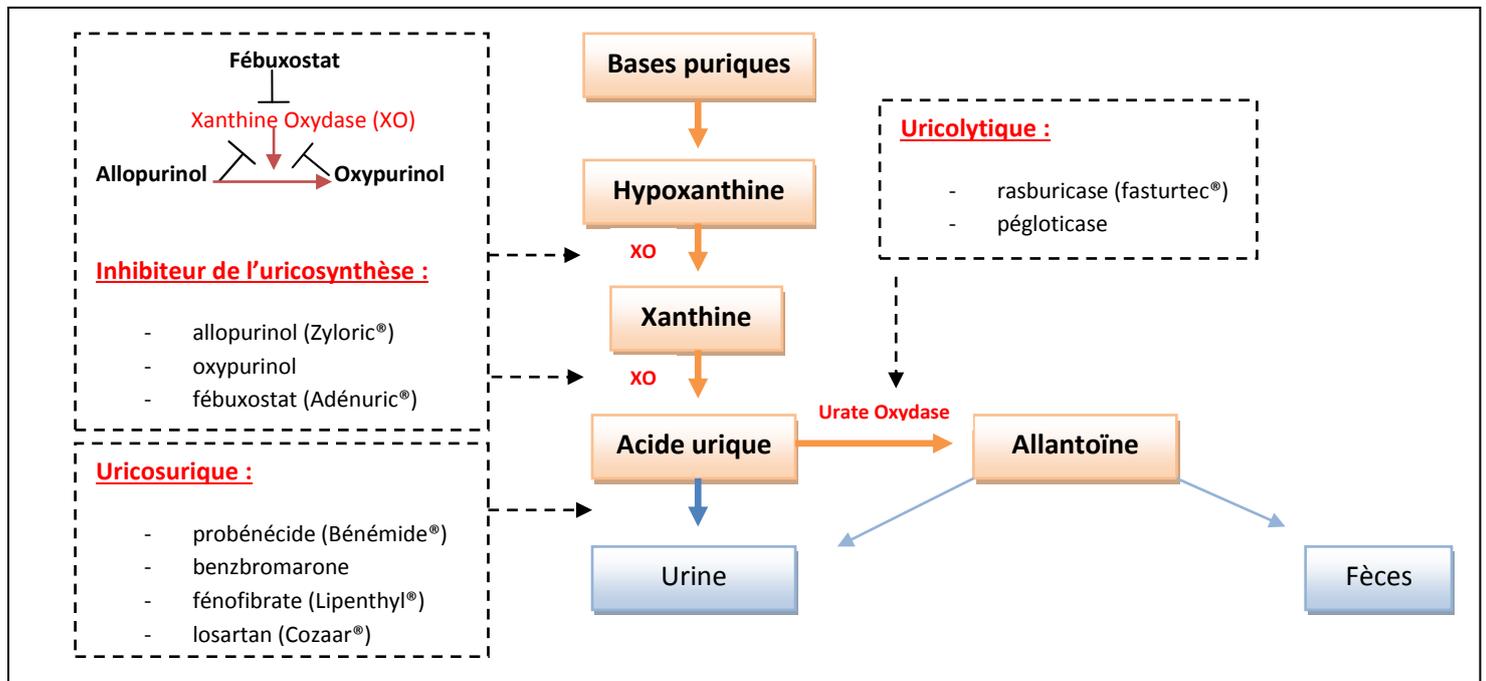


Figure 30: mode d'action des hypo-uricémiants (36) (86)

1.3.4.1.3 Les recommandations de l'ACR (75)

D'après les recommandations de l'ACR, le choix du traitement médicamenteux se fait en fonction de la clairance de la créatinine et non simplement sur les valeurs de l'uricémie. Il recommande la prescription de l'allopurinol et du fébuxostat en première intention, sans en recommander l'un plutôt que l'autre. Cependant, en cas d'intolérance ou de contre-indications, au minimum à l'un des deux, il préconise le probénécide en première intention et en monothérapie, à la seule condition que la clairance de la créatinine ne soit pas inférieure à 50 mL/min. Au cours du traitement, il recommande un suivi régulier toutes les 2 à 5 semaines du taux d'urate sanguin, tant que la cible thérapeutique n'est pas atteinte. Puis, il propose de diminuer les dosages à un par semestre. Pour rappel, la cible thérapeutique est d'atteindre au minimum un taux d'uricémie de 6 mg/dL. Sauf dans certain cas où il est préconisé de l'abaisser au-delà 5 mg/dL, afin d'améliorer les signes et les symptômes de la goutte.

Dans le cas où la maladie est réfractaire aux inhibiteurs de la xanthine oxydase (XO), il recommande de s'orienter vers le probénécide ou d'autres agents uricosuriques comme le fénofibrate et le losartan. Plus précisément, il recommande l'association d'un inhibiteur de la XO à un agent uricosurique comme alternative thérapeutique lorsque la cible en urate n'a pas été atteinte. Enfin, il préconise la péglosticase en dernier recours dans les gouttes sévères réfractaires ou intolérantes aux traitements précédents.(cf.figure 33 page 164)

1.3.4.1.4 Précautions et prophylaxie d'un accès aigu à l'instauration du traitement ^{(6) (75) (84)}

Il convient de ne jamais débiter un traitement hypo-uricémiant au cours d'un accès aigu, mais à distance d'une quinzaine de jours au moins. Cependant, d'après les recommandations de l'ACR, le traitement de fond pourrait éventuellement être instauré dès une attaque de goutte à condition qu'une couverture anti-inflammatoire efficace ait été mise en place. ⁽⁷⁵⁾

En début de traitement, l'abaissement rapide de l'uricémie déstabilise les dépôts uratiques et augmente le risque de goutte. Il convient ainsi d'instaurer le traitement par de faibles doses puis d'augmenter progressivement la posologie jusqu'à l'obtention de la cible thérapeutique. Par ailleurs, un traitement préventif de ces accès est recommandé pendant près de six mois, voir plus dans certain cas, jusqu'à disparition totale des tophus : par de la colchicine à faible dose, 0,5 à 1 mg par jour selon la fonction rénale, ou par des AINS, tels que le naproxène 250 mg par voie orale deux fois par jour, en association à un inhibiteur de la pompe à proton. En cas de contre indication ou d'intolérance à la colchicine et aux AINS, le groupe de l'ACR recommande l'utilisation à faible dose de prednisone ou de prednisolone, toute en incitant les prescripteurs à évaluer le rapport bénéfice/risque d'un tel traitement compte tenu des risques connus au long cours. Ce traitement prophylactique réduit ainsi la fréquence mais aussi la sévérité des crises aiguës.

1.3.4.2 Les médicaments hypo-uricémiants

1.3.4.2.1 Les inhibiteurs de l'uricosynthèse

L'allopurinol (Zyloric[®]) ^{(6) (36) (76) (77) (78) (80) (84)}

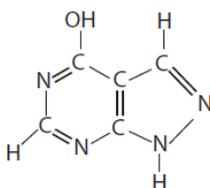


Figure 31: L'allopurinol

➤ Pharmacodynamie

L'allopurinol est un analogue structural de l'hypoxanthine. A faible dose, il est à la fois un substrat et un inhibiteur compétitif de la xanthine oxydase. Lors du premier passage hépatique, il est métabolisé par la xanthine oxydase en oxypurinol, lui-même un inhibiteur non compétitif de la xanthine oxydase. L'allopurinol diminue ainsi la synthèse de l'acide urique, ce qui conduit à l'augmentation des concentrations en hypoxanthine et en xanthine. Beaucoup plus solubles que l'acide urique, elles sont éliminées telles quelles par le rein.

➤ Modalités de prise

L'efficacité de l'allopurinol est rapide et dose dépendante. La posologie initiale est de 100 mg par jour. Elle est progressivement augmentée de 100 mg (50 mg chez les personnes âgées) toutes les deux à quatre semaines jusqu'à la dose minimale efficace permettant de maintenir l'uricémie en dessous de 360 µmol/L. La dose usuelle recommandée est de 100 à 300 mg/jour. Cependant à une telle posologie, l'objectif de maintenir une uricémie < 60 mg/L est atteint pour seulement 19 à 39% des patients. (80) En cas de fonction rénale normale, la posologie peut être augmentée jusqu'à 600 mg voire 800 mg/jour selon la FDA, permettant ainsi de contrôler l'hyperuricémie de la majorité des patients goutteux, bien qu'atteindre de telles posologies expose le patient à une augmentation des risques d'effets indésirables. (80) (84) De plus, chez le sujet âgé et l'insuffisant rénal, il convient d'adapter les doses en fonction de la clairance rénale de la créatinine en raison d'un risque de surdosage et de réactions allergiques sévères : 200 mg/ jour si < 60 mL/min et 100 mg si < 30 mL/min. Cependant, de telles posologies sont bien souvent insuffisantes pour contrôler l'uricémie. A ce jour, aucune étude n'a démontré une diminution du risque allergique avec les adaptations de doses selon la fonction rénale. (84) Selon les dernières recommandations de l'ACR, la dose d'entretien de l'allopurinol chez les sujets insuffisants rénaux peut être maintenue au dessus de 300 mg/ jour à condition que le patient ait reçu une éducation adéquate et qu'un suivi régulier soit réalisé dans le but de surveiller l'absence d'hypersensibilité et d'effets indésirables tels que des prurits, des éruptions cutanées et des atteintes hépatiques. (75) De même il recommande pour certaines sous-populations à risques, de procéder à la recherche du groupe HLA-B * 5801 selon une méthode PCR, en raison du risque accru de réaction d'hypersensibilité chez les porteurs d'un tel groupe HLA. Notamment, cela est vivement recommandé chez les coréens insuffisants rénaux de stade 3 ou plus, de même que chez les chinois et les thaïlandais indépendamment de leur fonction rénale. (75)

➤ Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont des céphalées, des diarrhées et une dyspepsie. Chez 5% des goutteux, des manifestations d'intolérance digestive peuvent survenir (diarrhées, nausées, vomissements) mais ne contre indiquent pas la poursuite du traitement. 2 à 5% des goutteux présentent une intolérance cutanée qui se manifeste par une éruption prurigineuse, érythématopapuleuse ou eczémateuse survenant habituellement quelques semaines après le début du traitement. Cela impose un arrêt définitif du traitement au risque de voir survenir en cas de poursuite ou de réintroduction un syndrome d'hypersensibilité généralisé (DRESS) ou un syndrome de Stevens Johnson, rare mais mortel dans 20% des cas. Le DRESS s'associe de façon variable à des signes cutanés pouvant aller jusqu'à un syndrome de Lyell, une fièvre élevée, une atteinte hépatique, une insuffisance rénale aiguë, une polyadénopathie et une hyperéosinophilie. Il serait lié à une hyperactivation des lymphocytes T vraisemblablement en réaction à une réponse contre les virus herpétiques. Il survient en générale au cours des quatre premières semaines de traitement, principalement chez les sujets âgés et insuffisants rénaux, ainsi que chez les patients traités par des thiazidiques. (84)

➤ Interactions médicamenteuses

L'allopurinol est contre indiqué avec les anticoagulants oraux et la théophylline, au risque d'augmenter leurs effets, par diminution de leur métabolisme hépatique. De même, il ne doit pas être co-prescrit avec l'azathioprine, compte tenu du risque d'insuffisance médullaire grave, liée à l'accumulation de 6 mercaptopurine, métabolite actif de l'azathioprine, normalement dégradé par la xanthine oxydase. (77) (84)

Le fébuxostat (Adénuric®) (6) (36) (76) (77) (78) (80) (84) (86) (87)

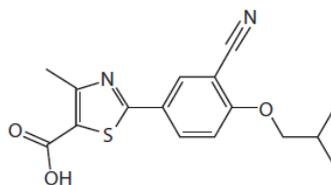


Figure 32: Le fébuxostat

➤ Propriétés pharmacologiques

Le fébuxostat est commercialisé en France depuis 2010 sous le nom d'Adénuric[®]. Il est disponible sous la forme de comprimés dosés à 80 mg et à 160 mg. C'est un inhibiteur sélectif non purinique de la xanthine oxydase, dérivé du 2-arylthiazolé. Sa demi-vie est de 6h et son métabolisme est essentiellement hépatique.

L'efficacité du fébuxostat par rapport à l'allopurinol a été démontrée dans deux études de phase 3 (APEX et FACT) et confirmée par l'étude CONFIRMS demandée par la FDA afin d'accorder son AMM. (80) (86) En définitive, il présente l'avantage, aux doses recommandées, de pouvoir être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (Clcréatinine \geq 30 mL/min) et d'être plus efficace que 300 mg d'allopurinol bien que l'on ne sait pas ce qu'il en serait pour des doses supérieures. (80)

➤ Indication

Le fébuxostat est indiqué dans le traitement de l'hyperuricémie chronique dans le cas où un dépôt d'urate s'est déjà formé (incluant des antécédents ou la présence de tophus et/ou d'arthrite goutteuse). Son utilisation paraît tout particulièrement légitime chez les patients intolérants à l'allopurinol ou chez les patients insuffisants rénaux pour lesquels il n'est pas possible d'atteindre des concentrations en allopurinol suffisantes pour abaisser suffisamment les taux d'uricémie.

➤ Posologies

La dose initiale recommandée est 80 mg par jour pendant ou en dehors des repas. Son action est suffisamment rapide pour permettre un dosage de l'uricémie dans les quinze jours suivant l'instauration du traitement. Si l'uricémie reste supérieure à 60 mg/L après 2 à 4 semaines de traitement, l'administration de 120 mg une fois par jour peut être envisagée. Aucune adaptation posologique ne doit être réalisée dans le cadre d'une insuffisance rénale légère à modérée. Un bilan hépatique doit être effectué préalablement et périodiquement sous traitement. Dans les cas d'insuffisances hépatiques légères, la dose recommandée à ne pas dépasser est de 80 mg par jour. Le traitement n'est pas recommandé en cas d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance hépatique. La baisse de l'uricémie est importante et rapide, au risque d'occasionner des crises de goutte, d'où la nécessité d'instaurer dès le début du traitement, un traitement prophylactique pendant au moins six mois.

➤ Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des troubles digestifs dose dépendants (nausées, dyspepsie, diarrhée, constipation), des céphalées, des éruptions cutanées et des anomalies du bilan hépatique avec notamment une élévation des transaminases. De rares cas d'éruptions cutanées graves et généralisées, et de réactions sévères d'hypersensibilité ont été rapportés après la commercialisation.

➤ Interactions médicamenteuses

Pour les mêmes raisons que celles évoquées avec l'allopurinol, l'administration du fébuxostat n'est pas recommandée chez les patients traités par l'azathioprine et doit être faite avec prudence chez les patients traités par la théophylline. Pour cela, des dosages de la théophyllinémie doivent être réalisés en début de traitement.

De plus, un contrôle de l'uricémie est recommandé une à deux semaines après le début d'un traitement par un inducteur puissant de la glycuronidation, en raison de son action sur le fébuxostat en accroissant son métabolisme et en diminuant son efficacité. A l'inverse, l'arrêt d'un tel traitement peut engendrer une augmentation de sa concentration plasmatique.

➤ Contre-indications et précautions d'emploi (76) (77) (80) (84) (87)

Le traitement est contre indiqué en cas d'hypersensibilité au fébuxostat ou à l'un de ses constituants.

Son utilisation est déconseillée en cas d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance hépatique, en cas de cardiopathie ischémique ou d'insuffisance cardiaque congestive, ainsi que chez les enfants, les adolescents et les greffés d'organes.

1.3.4.2.2 Les uricosuriques (6) (72) (75) (80) (84)

Les agents uricosuriques diminuent l'uricémie en augmentant l'excrétion urinaire de l'acide urique, notamment en inhibant le transporteur d'anions URAT1. Tous induisent un risque de lithiase urique, qu'il faut prévenir par des apports hydriques abondants (2L par jour) et par le contrôle du pH urinaire qui doit être maintenu au dessus de 6, en alcalinisant si besoin les urines par du bicarbonate de soude, eau de vichy, jus de citron, etc.

Ils sont indiqués dans les cas de gouttes réfractaires ou chez les patients présentant une intolérance ou une contre indication aux inhibiteurs de la XO. Cependant, ils sont contre indiqués chez les patients présentant des antécédents de lithiases rénales, une uricosurie supérieure à 600 mg par jour en régime hypopurinique ou une uricosurie supérieure à 800 mg par jour en régime libre.

Actuellement deux uricosuriques sont officiellement disponibles : le probénécide et la benzbromarone. Seul le probénécide présente l'AMM pour cette indication. De plus, le fénofibrate et le losartan qui sont respectivement un hypolipémiant et un antihypertenseur, présentent aussi des propriétés uricosuriques non négligeables.

Le probénécide

➤ Pharmacodynamie et indication (6) (36) (77)

Le probénécide (Bénémidé®) est le premier hypo-uricémiant connu depuis 1949. Il est actuellement indiqué dans en cas d'intolérance aux inhibiteurs de la XO, en l'absence d'hyperuraturie et chez les patients présentant ou non une goutte tophacée. Il agit comme un inhibiteur compétitif du transporteur OAT-4, inhibant ainsi la réabsorption de l'acide urique mais aussi celle des acides organiques comme la pénicilline, au niveau apical de la cellule tubulaire. De ce fait, il agit aussi comme un adjuvant à la pénicillinothérapie en permettant de maintenir la pénicillinémie à des taux élevés, nécessaires au cours du traitement des endocardites ou des états septicémiques.

Cependant, son utilisation a régressé au dépend d'autres hypo-uricémiants plus puissants, mais reste disponible au niveau des pharmacies hospitalières.

➤ Posologie et mode d'administration (6) (36) (72) (77) (84)

Il est commercialisé sous la forme de comprimés sécables dosés à 500 mg. L'administration se fait au milieu des repas par voie orale et sur plusieurs mois. Il est prescrit au départ à une posologie de 250 mg deux fois par jour et peut être augmentée progressivement toutes les deux semaines jusqu'à un maximum de 2 g par jour.

➤ Effets indésirables (77)

Parmi les effets indésirables, le probénécide s'accompagne le plus souvent de céphalées, d'anorexie, de nausées, de vomissements, de gingivalgies, de sensations vertigineuses, de mictions fréquentes et plus rarement de réactions d'hypersensibilité.

➤ Contre-indications et précautions d'emploi (75) (77) (80)

Son utilisation est contre indiquée en cas : d'hypersensibilité au probénécide ou à l'un de ses constituants (hypersensibilité aux sulfamides), d'insuffisance rénale sévère, d'antécédents de lithiase urique et d'hyperuraturie. En cas d'insuffisance rénale, le probénécide est considéré comme inefficace à partir du moment où la clairance de la créatinine est inférieure à 50 mL/min.

➤ Interactions médicamenteuses (77)

L'association du méthotrexate et du probénécide est contre indiquée, au risque d'augmenter la toxicité hématologique du méthotrexate par inhibition de sa sécrétion au niveau tubulaire.

La benzbromarone (6) (72) (80) (84) (88) (89)

La benzbromarone, inhibiteur du SLC2A9, fut commercialisée en France de 1976 à 2003 sous le nom de spécialité Désuric[®]. Elle était indiquée dans le traitement des troubles liés à l'excès d'acide d'urique tels que la goutte et administrée à la dose de 100 à 300 mg par jour. En 2003, elle a été retirée du marché en raison d'une hépatotoxicité. Pour beaucoup, cette décision fut jugée excessive puisque cet effet indésirable s'est avéré très rare, touchant en moyenne 1 personne sur 17 000. De plus, la benzbromarone est un uricosurique très puissant, bien plus efficace que l'allopurinol ou le probénécide. Elle peut être utilisée chez les insuffisants rénaux dont la clairance de la créatinine est supérieure à 30 mL/min ainsi que chez les transplantés rénaux. Cependant, sa prescription hospitalière est toujours possible en autorisation transitoire d'utilisation (ATU) nominative auprès de l'ANSM (agence nationale de sécurité du médicament) en cas de goutte sévère avec échec, intolérance ou contre indication à l'allopurinol et au probénécide.

Le fénofibrate et le losartan (6) (36) (72) (80) (84)

Le fénofibrate commercialisé sous la spécialité Lipanthyl[®] est un hypolipémiant de choix en cas d'hypertriglycémie, possédant en plus un effet uricosurique marqué et prolongé. Il permet ainsi d'abaisser l'uricémie de 20% et d'accroître la clairance de l'acide urique de 30%. Il est indiqué en cas d'hyperuricémie associée à une dyslipidémie ou à un syndrome métabolique.

Le losartan commercialisé sous la spécialité Cozaar[®] est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, ce qui lui confère des propriétés hypotensives. Il possède aussi un effet uricosurique. Il est indiqué chez les patients hyperuricémiques et hypertendus, seul ou en association à d'autres médicaments hypo-uricémiants.

Tous deux ne présentent pas d'AMM pour le traitement de l'hyperuricémie. Cependant, ils peuvent être utilisés judicieusement dans le traitement de la goutte lorsqu'ils sont prescrits dans leurs indications.

Une étude menée par Inokuchi *et al.* a démontré que l'association fénofibrate et losartan permettait une réduction plus importante et significative de l'uricémie. (6)

1.3.4.2.3 Les uricolytiques ⁽⁶⁾ ⁽⁸⁰⁾ ⁽⁸⁴⁾ ⁽⁸⁶⁾

Pour rappel, chez la plupart des mammifères, l'urate est transformé par l'urate oxydase en un composé beaucoup plus soluble, l'allantoïne. En revanche, chez l'Homme et les grands singes, le gène codant pour cette enzyme a été inactivé, augmentant ainsi les concentrations physiologiques en urate et les rendant proches du seuil de solubilité.

La rasburicase

➤ Présentation et pharmacodynamie ⁽³⁶⁾ ⁽⁷⁷⁾ ⁽⁸⁰⁾ ⁽⁸⁴⁾

Depuis 2001, la rasburicase est commercialisée en France sous le nom de Fasturtec[®]. Il s'agit d'une uricase recombinante aspergillaire purifiée (*Aspergillus flavus*) obtenue par génie génétique. Elle présente une puissante action uricolytique en catalysant l'oxydation enzymatique de l'acide urique en allantoïne, substance hydrosoluble, facilement excrétée par le rein dans les urines.

➤ Indications et prescriptions ⁽⁷⁷⁾

Elle est indiquée et présente une AMM pour le traitement et la prophylaxie de l'hyperuricémie aiguë, en vue de prévenir l'insuffisance rénale aiguë chez les adultes, les enfants et les adolescents (âgés de 0 à 17 ans) souffrant d'une hémopathie maligne avec une masse tumorale élevée et ayant un risque de réduction ou de lyse tumorale rapide lors de l'initiation de la chimiothérapie. Elle fait partie des médicaments soumis à prescription hospitalière dont la prescription est réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie.

➤ Posologie et mode d'administration ⁽⁷⁷⁾ ⁽⁸⁰⁾

Elle est administrée sous forme d'une perfusion intraveineuse de 30 minutes, sous surveillance médicale, à la dose recommandée de 0,20 mg/kg/jour. Sa demi-vie est brève et nécessite des injections hebdomadaires pendant une durée maximum de 7 jours. Une utilisation prolongée expose à une immunisation, augmentant d'une part le risque de survenue d'effets indésirables et diminuant d'autre part son efficacité par la production d'anticorps anti-rasburicase.

➤ Effets indésirables (77)

Les effets indésirables les plus significatifs qui peuvent lui être attribués sont des risques d'hypersensibilités se manifestant principalement par des rashes et des urticaires pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique. De même que des cas de méthémoglobinémies et d'hémolyses ont été rapportés. Dans de tels cas, le traitement doit être interrompu immédiatement et de façon permanente.

➤ Contre-indications (77)

Le traitement est contre indiquée chez les patients présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des constituants, de même que chez les patients présentant un déficit en G6PD ou d'autres désordres métaboliques connus pour entraîner une anémie hémolytique.

La pégloticase

➤ Présentation et pharmacodynamie (6) (80) (84) (86)

La pégloticase est une uricase porcine recombinante pégylée (PEG uricase) approuvée en 2010 par la FDA et commercialisée aux Etats-Unis dans la spécialité Krystexxa[®], anciennement Puricase[®]. En France cette uricase n'est pas commercialisée. L'association de polyéthylène glycol (PEG) à l'uricase recombinante a permis de prolonger sa demi-vie et de réduire son antigénicité afin de diminuer la production d'anticorps anti-uricase.

➤ Posologie et mode d'administration (80)

Elle est administrée par voie intraveineuse, la voie sous cutanée étant trop allergisante, à la dose optimale de 8 mg toutes les deux semaines. L'administration d'une telle dose permet d'abaisser l'uricémie au delà de 60 mg/L dans les six heures suivant la perfusion et de la maintenir ainsi dans 85% des cas pendant les trois mois suivant, tout en limitant la survenue d'effets indésirables et d'accès aigus.

➤ Indication et prescription (75)

Selon les recommandations de l'ACR, la pégloticase ne doit pas être prescrite en première intention, mais seulement en cas de gouttes sévères réfractaires ou d'intolérances aux autres traitements hypo-uricémiants oraux. Cependant, le groupe de travail n'est pas parvenu à un consensus concernant la durée appropriée du traitement une fois les signes et les symptômes de la goutte résolus.

➤ Effets indésirables (80) (84) (86)

Les principaux effets secondaires recensés sont des crises de goutte (80%), des lithiases rénales (15%) et des réactions à la perfusion (13%) se manifestant par des nausées, des vomissements, des étourdissements, des troubles respiratoires, des myalgies et des éruptions cutanées. (80) Les trois quarts des patients développent des anticorps anti-uricase occasionnant une perte d'efficacité de la pégloticase (perte du maintien de l'uricémie en dessous de 360 μmol) et augmentant le risque de réactions à la perfusion. Enfin, des événements cardiovasculaires de type arythmie, insuffisance cardiaque, infarctus ont été observés, bien qu'actuellement aucune donnée fiable ne puisse établir un lien de causalité, entre l'administration de cette uricase et le déclenchement d'évènements cardiovasculaires. (84)

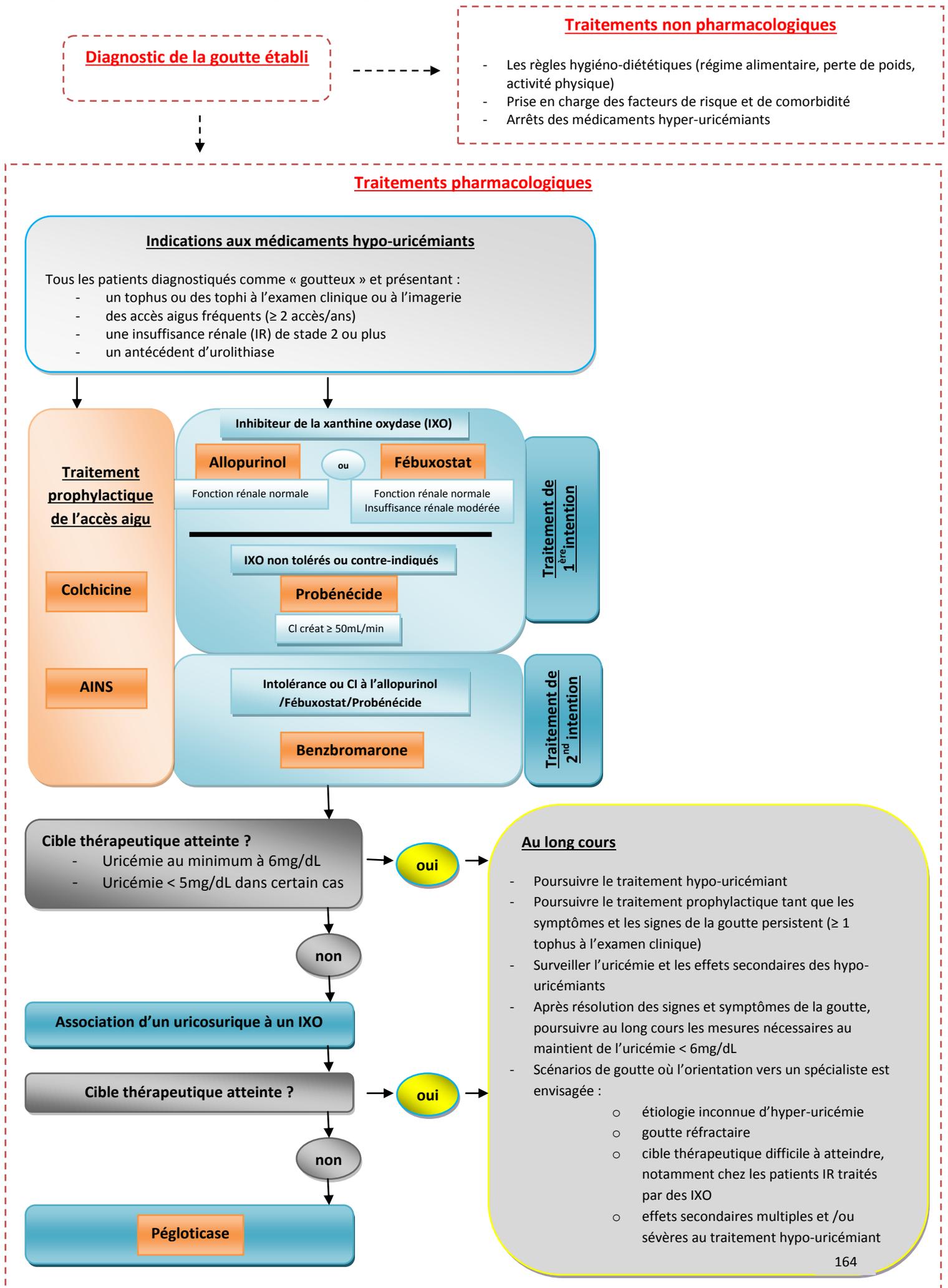
➤ Contre-indications et précautions d'emploi (84) (86)

En pratique, l'administration de la pégloticase est contre-indiquée chez les patients ayant un déficit en G6PD et nécessite une surveillance rigoureuse des patients, compte tenu de ses effets secondaires allergiques. De même qu'elle doit être utilisée très prudemment en cas d'antécédents cardiovasculaires.

1.3.4.3 Cas particulier des transplantés d'organes (84)

Dans le cas très particulier de la goutte chez un patient transplanté d'organe, on privilégie un traitement immunosuppresseur par le mycophénolate mophétile qui n'interagit pas avec l'uricémie. Cela permet de s'affranchir de la ciclosporine et du tacrolimus qui sont tous les deux hyperuricémiants, et de l'azathioprine, permettant d'introduire dans le traitement l'allopurinol ou le fébuxostat.

Figure 33: Prise en charge de la goutte chronique (75)



2. Médecines alternatives et conseils à l'officine

Au côté de la médecine conventionnelle, précédemment développée, les patients peuvent avoir recours aux médecines alternatives et complémentaires, sur conseils, prescriptions et pratiques relatant de professionnels de santé. On retrouve notamment les thérapies biologiques utilisant des plantes ou des substances naturelles, des vitamines et des compléments alimentaires à des doses différentes de celles utilisées en médecine conventionnelle, telles qu'en phytothérapie, en aromathérapie, en oligothérapie, etc. D'autres thérapies alternatives fondées sur une philosophie, des théories et des pratiques propres peuvent être préconisées telles que l'homéopathie, la médecine chinoise, etc.

L'intérêt de ces pratiques est que l'on aborde le patient selon une démarche thérapeutique globale, le prenant en charge dans sa globalité. Selon l'OMS : « Ces thérapies insistent sur le fait que la maladie ou l'état de mauvaise santé n'est pas seulement causé par un agent extérieur ou une disposition pathologique particulière, mais est avant tout la conséquence du déséquilibre d'une personne par rapport à son système écologique ». (Wetzel *et al.* 2003)

Ces médecines complémentaires permettent de renforcer un traitement allopathique et éventuellement d'en diminuer les doses, d'achever la tâche de restauration, de maintenir et d'améliorer le bien-être et l'état de santé. Cependant, ce n'est pas une médecine de remplacement. En cas de maladie grave, elle ne doit pas se substituer à un traitement allopathique sans un avis médical. ⁽⁹⁰⁾

2.1 Les thérapies biologiques

La phytothérapie est une médecine alternative traditionnelle utilisant les plantes ou les formes immédiatement dérivées des plantes, à l'exception des principes actifs d'extraction pure. L'aromathérapie se détache de la phytothérapie par le fait qu'elle repose uniquement sur les propriétés des molécules aromatiques contenues dans les huiles essentielles, les essences et les hydrolats extraits des plantes aromatiques.

Les plantes utilisées dans le traitement de la goutte sont des plantes aux propriétés diurétiques et uricolytiques, dépuratives, anti-inflammatoires et antalgiques.

L'oligothérapie consiste à utiliser les oligoéléments en thérapeutique. C'est le docteur Ménétrier qui est le premier à l'avoir codifiée. L'oligothérapie vise avant tout à rééquilibrer un organisme dans sa totalité et à améliorer son fonctionnement général dans sa globalité, selon le type de chaque malade. Les oligo-éléments, malgré leur présence en très faible quantité dans l'organisme, ont une importance primordiale. Ils jouent un rôle de catalyseurs enzymatiques dans les réactions biochimiques de l'organisme. Ils sont nécessaires au fonctionnement de notre corps car ils permettent d'activer les métabolismes, dont l'équilibre définit la santé.

2.1.1 Traitements de l'accès aigu

2.1.1.1 Traitements par voie générale

2.1.1.1.1 Lutte contre l'inflammation et la douleur ⁽⁹¹⁾

Dans le traitement de l'accès aigu, de même qu'en médecine conventionnelle, on a recours à une plante spécifique de la famille des liliacées : le colchique (*Colchicum autumnale*). Il renferme de la colchicine, un alcaloïde dont les actions physiologiques sont connues depuis longtemps : activité parasympatholytique, vasoconstricteur, stimulant corticosurrénalien, cholagogue, anti-inflammatoire et analgésique. En phytothérapie, on prescrit toutes les heures 10 à 20 gouttes de teinture de bulbe de colchique. Cependant, l'automédication du colchique est très largement déconseillée car la colchicine est une molécule à marge thérapeutique étroite. On préfère en première intention orienter et conseiller le patient vers une médecine conventionnelle avec la prise médicamenteuse de Colchicine Opacalcium[®] ou de Colchimax[®], plus standardisée et plus sûre.

On lui associe des plantes médicinales à activité mixte :

- Antalgique et anti-inflammatoire :
 - o Harpagophytum,
 - o Saule ;

- Antalgique, anti-inflammatoire et diurétiques uricosuriques :
 - o Bouleau,
 - o Cassis,
 - o Peuplier,
 - o Vergerette du Canada ;
- Antalgiques et diurétiques uricosuriques :
 - o Reine des prés ;
- Anti-inflammatoires et diurétiques uricosuriques :
 - o Frêne,
 - o Ortie partie aérienne,
 - o Poireau.

(cf. Annexe 1 : Récapitulatif des plantes médicinales pouvant être utilisée dans le traitement de la goutte, page 209)

2.1.1.1.2 Drainage urinaire

Afin de favoriser l'élimination rénale de l'acide urique, on associe aux plantes médicinales précédentes, des plantes dotées d'une activité diurétique et uricosurique :

- Alkékenge ;
- Epine vinette ;
- Persil ;
- Salsepareille ;
- Verge d'or.

(cf. Annexe 1 : Récapitulatif des plantes médicinales pouvant être utilisée dans le traitement de la goutte, page 209)

2.1.1.1.3 Drainage hépatique

Systematiquement, on associera aux plantes précédentes, des plantes à activité mixte cholérétique et/ou cholagogue et diurétique uricosurique :

- Artichaut ;
- Curcuma ;
- Orthosiphon ;
- Ortie partie aérienne.

(cf. Annexe 1 : Récapitulatif des plantes médicinales pouvant être utilisée dans le traitement de la goutte, page 209)

2.1.1.1.4 Exemple de formulation

- Extrait de saule (*Salix alba*) -----
- Extrait de reine des prés (*Filipendula ulmaria*) ----- } à
- Extrait d'orthosiphon (*Orthosiphon stamineus*)----- } qsp flacon de 150mL

En cas d'accès aigu, prendre 2 à 4 cuillères à café (càc) par jour selon l'importance de l'inflammation, en association à de la colchicine par voie orale ou à des anti-inflammatoires.

De même qu'on utilise la phytothérapie par voie orale dans le traitement de l'accès aigu, on peut utiliser l'aromathérapie pour traiter l'inflammation et la douleur. Les huiles essentielles sont très efficaces par voie locale dans le traitement des pathologies aiguës, comme nous le verrons dans le chapitre suivant, mais peuvent aussi être employées par voie orale dans certain cas. (cf. 2.1.1.2 Traitement par voie locale, les huiles médicinales page 179).

2.1.1.1.5 Étude des principales plantes médicinales utilisées dans l'accès aigu

➤ **La reine des prés** (92) (93) (94) (95)

La reine des prés (*Filipendu ulmaria* Rosaceae) est une plante herbacée vivace commune et abondante dans les prairies marécageuses et le long des cours d'eau. Elle était déjà bien connue des botanistes médiévaux, cependant, il a fallu attendre la Renaissance pour que ses propriétés thérapeutiques soient découvertes. La reine des prés est réputée en médecine populaire pour soulager les douleurs, les maux de dos, mais aussi les œdèmes et la fièvre.

La reine des prés contient, notamment dans les sommités fleuries, des flavonoïdes, des tanins, de l'huile essentielle, des sels minéraux dont la silice, une substance analogue à l'héparine et surtout un dérivé salicylé (salicoside), précurseur du médicament le plus répandu au monde : l'aspirine. Le salicoside est une prodrogue, métabolisée dans l'intestin en saligénine, puis après absorption, en acide salicylique. À ce titre, la reine des prés tire son nom « d'aspirine végétale ».

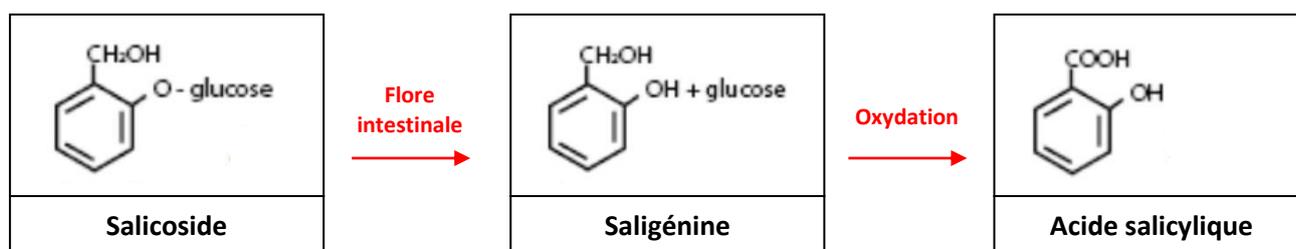


Figure 34: Métabolisme des salicosides en acide salicylique

Les dérivés salicylés présents dans la reine des prés inhibent les cyclooxygénases et par la même occasion la synthèse des prostaglandines et du thromboxane. Ils exercent une action anti-inflammatoire et une action immunomodulatrice en inhibant l'activation du complément et en modulant la prolifération des polynucléaires neutrophiles et des lymphocytes T. Ils agissent sur la lipoperoxydation et sur les récepteurs beta adrénergiques. Ils augmentent à 60% l'inhibition de l'agrégation plaquettaire et à 30% l'inhibition de l'angiotensine II.

Outre son action antalgique et anti-inflammatoire, la reine des prés est reconnue pour avoir un pouvoir draineur. Elle favorise l'élimination rénale de l'eau, ce qui lui confère des propriétés natriurétiques, kaliurétiques et uricolytiques malgré l'inhibition de la sécrétion tubulaire proximale de l'acide urique par l'acide salicylique. La présence des tanins en grande quantité (20%) lui confère des propriétés astringentes, en diminuant la perméabilité capillaire. Enfin, elle présente une action antiseptique au niveau urinaire et intestinal en agissant sur *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* et *Klebsiella pneumoniae*.

La reine des prés est ainsi la plante majeure de l'inflammation congestive. En association avec le cassis, elle constitue un traitement de fond efficace de la maladie rhumatismale chronique, permettant de diminuer de façon appréciable la prise d'antalgique et d'anti-inflammatoire, agressifs à long terme sur l'organisme.

La reine des prés est contre indiquée en cas d'allergies connues à l'acide acétylsalicylique et en cas de néphrites. De rares effets indésirables ont été décrits tels que des nausées, des vomissements et des hématuries. Elle présente l'avantage, contrairement à l'aspirine, de ne pas occasionner d'hépatotoxicité, du fait de l'absence du groupement acétyle. Une précaution d'emploi est de mise chez les patients sous traitement anti-coagulants.

La prise est optimale au coucher, soit sous forme d'infusion de feuilles fraîches dosée de 10 à 15%, soit sous forme d'EPS à raison de 1 à 3 càc/jour, soit sous forme de teinture mère (TM) de 50 à 150 gouttes/jour, etc.

➤ **L'harpagophytum** (92) (93) (94) (95)

L'harpagophytum (*Harpagophytum procumbens*, Pedaliaceae), surnommé de « griffe du diable », est une plante herbacée vivace des steppes semi-désertiques africaines. Sa racine est utilisée depuis des siècles par les sorciers et guérisseurs sud-africains, tandis qu'elle est relativement récente pour les occidentaux.

La racine secondaire tubérisée est riche en iridoïdes hydrosolubles : l'harpagoside et le procumbide, dont les activités anti-inflammatoires et analgésiques sont indéniables. Elle contient de très nombreux autres composés tels que des flavonoïdes, des acides terpéniques, des acides phénols, etc.

Son action anti-inflammatoire se fait par l'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines en inhibant la cyclo-oxygénase II (COX II) et par l'inhibition de la biosynthèse des cystéinyl-leucotriènes, responsables de l'inflammation. Elle présente aussi des propriétés spasmolytiques modérées par inhibition de l'acétylcholine, de l'histamine, des bradykinines, de la 5 hydroxy-tryptamine ou des prostaglandines E2 (PGE2). A coté de ces principales propriétés, elle présente des propriétés hypoglycémiantes, hypocholestérolémiantes, diurétiques, hypotenseurs, bradycardisantes et antyarythmiques (à la dose pharmacologique de 400 mg/kg).

L'harpagophytum est tout particulièrement indiqué dans les douleurs rhumatismales (dans les poussées d'arthrose ou en traitement de fond), dans les myalgies et dans les tendinites. Il permet d'accompagner ou de remplacer avantageusement les traitements anti-inflammatoires classiques (AINS) sans en avoir les effets indésirables.

Il est contre indiqué en cas de grossesse par principe de précaution et en cas de lithiases biliaires.

Les harpagosides présentent l'inconvénient d'être rapidement dégradés par oxydation. Pour palier à cela, un enrobage entérique, une application par voie rectale ou par voie externe doivent être préconisés. La forme poudre en gélules, à la posologie de 1 à 2 grammes par jour est un bon compromis pour garantir une teneur efficace en harpagosides. La conservation doit se faire à l'abri de l'humidité.

➤ **Le saule** (92) (93) (94)

Le saule (*Salix alba* Salicaceae) est un arbre des lieux humides. La partie utilisée est l'écorce qui contient des glucosides hétérosidiques de phénols (salicosides > 5%), des composés phénoliques (saligénine, acide salicylique) aux mêmes propriétés que l'aspirine sans en avoir les effets indésirables. C'est la plante majeure de l'inflammation et de la douleur, elle est surnommée « aspirine végétale » au même titre que la reine des prés.

Comme on l'a vu précédemment, l'acide salicylique est le composé actif du métabolisme des salicosides et des saligénines. Il inhibe la cyclooxygénase : enzyme responsable de la synthèse des prostaglandines et du thromboxane. Le saule présente ainsi des propriétés antalgique, anti-inflammatoire, antipyrétique et antiagrégant plaquettaire.

Il est principalement indiqué et conseillé pour soulager les douleurs, notamment les douleurs articulaires provoquées par des rhumatismes ou par de l'arthrose, les céphalées et les migraines, les douleurs spasmodiques.

Il est contre indiqué en cas d'hypersensibilité individuelle aux dérivés acétylsalicylés et en cas d'antécédents médicaux de syndrome de Reye. Un principe de précaution s'impose en cas d'association avec les anticoagulants, consistant notamment à bien surveiller l'INR.

Les EPS d'écorce de saule sont titrés à 23 mg/mL de salicosides. Ils sont prescrits à la posologie d'1 à 3 càc/jour, seul ou en association à d'autres EPS en préparation magistrale. De plus, l'écorce de saule peut être consommée sous la forme d'infusé de 10 à 15%, de teinture mère (environ 30 gouttes trois fois par jour), de poudre (environ 900 mg/jour sans dépasser 2 g par jour), etc.

➤ **Le bouleau** (92) (94)

Le bouleau (*Betula alba* Betulaceae) est un arbre familier, utilisé de tout temps pour les besoins de l'Homme : nourriture végétale au départ, emploi technique par la suite (sabotiers, charpentiers, etc.). A l'opposé, son emploi médicinal est récent. Sainte Hildegarde au XII^e siècle, est la première à citer l'action cicatrisante de ses fleurs. De nos jours, on utilise aussi les feuilles, l'écorce, les bourgeons et la sève.

Les principaux composants sont : des saponines et des glucosides flavoniques (hyperoside et myricitroside) à l'origine de ses propriétés diurétique et dépurative, des tanins catéchiques, de l'acide bétulorétique, des résines, et une huile essentielle renfermant un fort pourcentage de bétulénol.

Les feuilles sont utilisées pour leurs propriétés diurétique chlorurique, uricosurique et azoturique, dépurative, sudorifique et stimulante. L'utilisation des bourgeons permet de combattre l'engorgement des ganglions lymphatiques, tandis que l'écorce présente des propriétés dépuratives, digestives et fébrifuges. La sève est connue pour ses propriétés anti-lithiasiques urinaires.

Il est indiqué par voie orale dans le traitement des rhumatismes goutteux associés à un excès d'acide urique. Son utilisation se justifie également en cas de pathologies rénales (lithiases urinaires, coliques néphrétiques, oliguries), d'œdèmes d'origine cardio-rénaux et de cellulite. Les bains de décoction d'écorce de bouleau sont recommandés par voie externe en cas de dermatoses ou de plaies.

L'usage interne se fait sous la forme d'infusion de feuille (40 g/L d'eau bouillante, 3 tasses par jours), dans laquelle on ajoute 1 g de bicarbonate lorsque l'infusion atteint une température de 40°C afin de dissoudre les principes résineux. On peut aussi le consommer sous la forme de décoction de bourgeon (50 à 150 g/L), de décoction d'écorce, d'extrait fluide (1 à 3 g/jour) et de teinture (10 à 20 gouttes, 2 ou 3 fois par jour). La sève de bouleau est indiquée à la posologie de un demi-verre à un verre chaque matin, à jeun, sur une durée de 15 à 20 jours.

➤ **Le Cassis** (92) (93) (94) (95)

Le cassis (*Ribes nigrum* Grossulariaceae) est un arbrisseau touffu et odorant, cultivé en France notamment pour ses fruits, des petites baies noires très appréciées des gourmets et servant à la fabrication de la célèbre liqueur. Les sirops et les confitures de fruits de cassis étaient utilisés au Moyen-âge contre les douleurs articulaires et en particulier dans les douleurs de la goutte. De même que ses feuilles sont connues depuis longtemps pour leurs propriétés antirhumatismales et diurétiques.

Les feuilles de cassis sont riches :

- en flavonoïdes, avec notamment les prodéphinidines, aux activités anti-rhumatismales, anti-inflammatoires et anti-oxydantes. Elles agissent en diminuant la production de prostaglandine par inhibition des cyclooxygénases et en augmentant la production des constituants du tissu cartilagineux ;
- en oligomères proanthocyanidiques ce qui leur confère une action vitaminique P et angioprotectrice ;
- en vitamine C, particulièrement résistante à la chaleur et à l'oxydation.

Grace à ses propriétés anti-rhumatismales et anti-inflammatoires, les feuilles de cassis agissent efficacement en cas de manifestations articulaires douloureuses aiguës ou chroniques. Elles sont également dotée d'un pouvoir diurétique majeur avec des propriétés aquarétiques, azoturiques et hypouricémiantes leurs conférant une indication dans le traitement de fond de la goutte.

Les feuilles de cassis sont en général prescrites en association, au long court et de façon discontinue: un mois sur deux, six mois sur douze ou cinq jours sur sept. Elles sont prescrites soit sous la forme d'infusé à 5-10%, soit sous la forme d'EPS (1 à 3 càc/jour), soit sous la forme de teinture mère (30 à 300 gouttes par jours), etc.

➤ **La vergerette du Canada** (92) (93) (94)

La Vergerette du Canada (*Erigeron canadensis* Asteraceae) est une herbacée originaire d'Amérique du nord, cosmopolite, elle a su coloniser l'Europe entière.

En phytothérapie, on utilise les parties aériennes fleuries qui contiennent notamment des tanins, des acides galliques, des résines et des essences (formée de citronellol, menthène, limonène, terpinéol).

Elle présente des propriétés anti-inflammatoires, analgésiques, diurétiques uricosuriques, anti-diarrhéiques et hypotenseurs.

Elle est traditionnellement utilisée comme anti-inflammatoire dans la goutte et dans les rhumatismes (arthrose et polyarthrite), de même que dans la dysenterie, les hémorragies utérines et les infections rénales (néphrites, cystites).

Elle peut être prescrite soit sous la forme d'infusion (3 tasses ou plus, entre les repas), dosée de 20 à 50%, soit sous la forme de suc frais (50 g/jour), soit sous la forme d'extrait fluide aqueux (2 càc/jour).

➤ **Le frêne élevé** (92) (93) (94) (95)

Le frêne élevé (*Fraxinus excelsior* Oleaceae) est un arbre répandu dans toute l'Europe. En phytothérapie, les parties utilisées sont les feuilles et les écorces.

Elles contiennent principalement : du mannitol (21%), des mucilages (15,3%) et des sels minéraux (9.6% de sels de potassium et de calcium), et plus largement : des tanins, des dérivés coumariniques tels que la fraxine, et des acides organiques avec notamment des acides phénols et des flavonoïdes.

Les feuilles de frêne présentent des propriétés anti-inflammatoires, principalement dues à la présence de la fraxine et des acides phénols, des propriétés diurétiques et astringentes par la présence des tanins, et des propriétés laxatives par la présence de mucilage et de mannitol, malgré la présence des tanins catéchiques et galiques. Elles diminuent aussi la perméabilité capillaire et inhibent la réabsorption de l'acide urique. Elles présentent ainsi des propriétés anti-rhumatismale, anti-goutteuse et diurétique uricosurique et sont donc indiquées dans le traitement des douleurs rhumatismales et de la goutte. L'écorce quant à elle est tout particulièrement fébrifuge. Les feuilles de frêne peuvent aussi être conseillées en usage externe, en compresses, en cas d'algies rhumatismales et goutteuses.

Aucune toxicité et aucune contre indication n'ont été relevées. Parmi les effets indésirables, seule la diarrhée peut être observée.

Les feuilles sont consommées en infusion de 10 à 30% et les écorces en décoction à 3%. Le frêne est également disponible en nébulisât à la posologie de 75 mg trois fois par jour, en teinture mère d'écorce de tige à la posologie de 50 gouttes trois par jour ou en poudre à la posologie d'1 g/jour. En usage externe, on utilise les feuilles en décoction (environ une poignée de feuilles par litre d'eau).

➤ **L'ortie partie aérienne** (92) (93) (94) (95)

L'Ortie (*Urtica dioica* Urticaceae) est une plante cosmopolite des régions tempérées, elle envahit les terrains riches en azote. En phytothérapie, la partie utilisée diffère selon l'indication, on utilise soit la partie aérienne avec les feuilles (décrite à la pharmacopée européenne), soit la racine. La partie aérienne est coupée et récoltée au moment de la floraison.

Cette plante vivace, traquée par l'Homme partout où elle s'installe, est surtout connue pour ses propriétés urticantes. En réalité, les parties aérienne de cette plante dissimulent sous cet abord détestable de véritables richesses : des vitamines du groupe B (B2, B5 et acide folique), A, C, K et E, des minéraux tels que le magnésium, le fer ou la silice et des oligo-éléments (cuivre, zinc, etc.). De même elle se caractérise par la diversité de ses polyphénols : flavonoïde (1 à 2%), acide caféique et ses esters, acide caféylmalique, acide chlorogénique, dérivés coumariniques (scopolétol), par la présence de sitostérol et par la présence d'une grande variété de caraténoïdes. Elle est surnommée « EPO végétale », par sa teneur en fer et en acide folique lui conférant des propriétés antianémique, antiasthénique et tonique. Traditionnellement, les grecs et les romains l'utilisaient déjà pour soulager les problèmes articulaires et pour stimuler la pousse des ongles et des cheveux.

L'ortie partie aérienne présente des propriétés anti-inflammatoires en inhibant le facteur de transcription NF-κB activateur de cytokines, du TNF-α et de la cyclo-oxygénase, en inhibant l'expression de métalloprotéase (responsable de la destruction du cartilage) et en modulant la réponse des lymphocytes T.

Ces effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs, reconnus au niveau de la feuille, sont attribués aux flavonoïdes, à l'acide caféoylmalique et à l'acide hydroxyoctadécatriénique. Ainsi, par son pouvoir reminéralisant et anti-inflammatoire, toutes les études menées chez l'Homme sont en faveur de l'efficacité de la feuille d'ortie dans le traitement des troubles articulaires de personnes souffrant d'arthrose ou de rhumatismes inflammatoires tels que la goutte. Le plus souvent, le traitement avec l'ortie permet de diminuer la dose utile d'AINS.

De plus, c'est une plante diurétique avec des propriétés aquarétiques, natriurétiques, chloruriques, uréiques et uricosuriques qui lui confèrent une indication dans les crises de gouttes et de rhumatismes, dans la prévention des lithiases rénales et dans les états inflammatoires des voies urinaires.

Elle s'utilise sous différentes formes, soit sous la forme de jus de plantes fraîches à la posologie de 20 mL/jour, soit sous la forme d'infusion de 10 à 60% (1 à 3 tasses par jour), soit sous la forme d'EPS seule ou en association dans une préparation magistrale à la posologie d'1 à 3 cac/jour, etc. Le traitement est recommandé pendant 2 à 4 semaines pour le drainage urinaire et au minimum pendant 4 semaines dans le traitement des douleurs articulaires mineures. Si les symptômes persistent, il faut conseiller au patient d'aller consulter son médecin.

L'ortie est contre indiquée en cas de restriction hydrique (insuffisance cardiaque ou rénale sévère). En raison du manque de données suffisantes, elle est déconseillée chez l'enfant de moins de 12 ans et en cas de grossesse ou d'allaitement. De rares cas de troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée) et de réactions cutanées allergiques ont été rapportés.

Attention à ne pas la confondre avec la racine d'ortie, indiquée pour les troubles de la prostate.

➤ **L'artichaut** (92) (94) (95) (96)

L'artichaut (*Cynara scolimus* Astéraceae) qui occupe aujourd'hui une place prépondérante tant dans l'art culinaire que dans le domaine thérapeutique est en réalité une variété non épineuse du chardon sauvage des régions méditerranéennes. Les effets bénéfiques de la feuille d'artichaut sur le foie et sur la vésicule biliaire sont connus depuis longtemps.

L'action cholérétique (qui augmente la sécrétion de la bile) et cholagogue (qui favorise l'évacuation de la bile) de l'artichaut est attribuée à une substance amère et aromatique, un acide phénol : la cynarine. La feuille d'artichaut contient d'autre part des lactones sesquiterpéniques, des flavonoïdes, des stérols, du magnésium, du potassium... composés qui agissent en synergie avec la cynarine.

En plus des propriétés cholérétique et cholagogue, l'artichaut présente des propriétés détoxifiantes et régénératrices du foie. Il augmente la synthèse du NADP-NADPH₂, des enzymes de phases II et du GPX (pour une action anti-radicalaire). L'artichaut est ainsi recommandé en cas de dysfonctionnements hépatobiliaires et digestifs : congestion et insuffisance hépatique, jaunisse, digestion difficile des corps gras. En stimulant la sécrétion biliaire, l'artichaut agit également sur les états de constipation, en activant le péristaltisme et par conséquent l'évacuation des matières fécales.

Outre son action hépato-biliaire, l'artichaut possède des vertus hypotriglycéridémiantes et hypocholestérolémiantes, il diminue l'oxydation des LDL et inhibe indirectement la HMG-CoA réductase. Il présente aussi des propriétés diurétique, azoturique, chlorurique, natriurétique et uricosurique. L'utilisation de l'artichaut est intéressante en cas d'hyperuricémie du fait de ses propriétés uricosuriques et par son action hypouricémiantes en inhibant la xanthine oxydase.

L'artichaut est contre indiqué en cas d'obstruction des voies biliaires, comme toutes les plantes stimulant la vésicule biliaire. Il est déconseillé en cas d'allaitement du fait de son action anti-prolactinémie. De rares effets indésirables ont été observés : nausées, diarrhées, polyuries nocturnes, et modifications des saveurs.

Il peut être utilisé sous la forme : d'extrait fluide, d'extrait sec, de teinture mère, d'EPS, d'infusé (50 g/L) ou de poudre (1 à 3 g par jour).

➤ **L'orthosiphon** (92) (94) (95) (96)

L'orthosiphon (*Orthosiphon stamineus Benth* Lamiaceae), aussi surnommée « thé de Java » ou « moustache de chat », est une herbacée utilisée depuis des siècles en Inde et en Indonésie pour ses propriétés de draineur général de l'organisme et plus particulièrement pour soulager les malades des reins.

On utilise les feuilles, récoltées pendant la courte période de floraison. Elles contiennent des saponines, des flavonoïdes, des huiles essentielles (contenant notamment des diterpènes dérivés du pimarane : orthosiphols), des esters caféiques (acide rosmarinique et chicorique), des sels de potassium et des tanins.

Ces éléments lui confèrent une forte action diurétique. Ils augmentent la vitesse de filtration glomérulaire, améliorant ainsi la diurèse et l'élimination rénale des ions sodium, des ions chlorure et de l'acide urique tout en épargnant le potassium. L'orthosiphon est aussi un néphro-protecteur et anti-prolifératif. On lui reconnaît par ailleurs :

- une action vasculaire : anti-hypertenseur, en inhibant la contraction des muscles de l'endothélium de l'aorte thoracique ;
- une action métabolique : hypoglycémiant et hypocholestérolémiant ;
- une action hépato-biliaire par des propriétés cholérétiques en stimulant les hépatocytes, par des propriétés cholagogues, anti-inflammatoires et anti-oxydantes.

Par son action drainante et dépurative, il lutte efficacement contre les excès d'acide urique, contre les lithiases rénales et leurs récives, et contre les cystites. Par son action métabolique et hépato-biliaire, il est indiqué dans les rhumatismes goutteux et dans l'hyperuricémie, dans l'hypercholestérolémie et les syndromes métaboliques, et en cas d'insuffisance d'excrétion biliaire. Enfin il est tout particulièrement indiqué dans le cadre des régimes amincissants, en complément de mesures diététiques, pour faciliter les fonctions d'élimination de l'organisme et la perte de poids.

Il peut être utilisé sous la forme d'infusion (10 à 15 g pour 1 L d'eau, un demi-litre par jour), sous la forme d'extrait fluide (20 à 30 gouttes, 3 fois par jour, avant les repas) ou sous la forme d'EPS.

2.1.1.2 Traitements par voie locale ⁽⁹¹⁾ ⁽⁹⁷⁾ ⁽⁹⁸⁾

L'utilisation de la voie locale pour l'application de principes actifs, présente un intérêt particulier en rhumatologie du fait de la localisation de la douleur et des lésions. Elle permet une action *in situ*, en supplément ou en complément de l'action générale.

La capacité d'absorption transcutanée d'un bon nombre de molécules actives contenues dans les plantes, telles que les huiles essentielles, permet de lutter localement et efficacement contre : l'inflammation, la douleur, l'infection, l'impotence fonctionnelle et les troubles circulatoires.

Pour cela, on pourra recourir en phytothérapie comme en aromathérapie aux huiles médicinales, aux lotions et liniments, aux pâtes, aux pommades, aux gels dermiques et aux plantes en nature.

2.1.1.2.1 Les huiles médicinales ⁽⁹⁷⁾ ⁽⁹⁸⁾

Les extraits de plantes en phytothérapie et les huiles essentielles en aromathérapie peuvent être administrés par le biais d'une solution huileuse qui peut être simple ou complexe.

Une solution huileuse simple est une solution à base d'huile qui contient les extraits d'une seule plante, utilisés en fonction de son indication. Réciproquement, une solution huileuse complexe associe plusieurs extraits de végétaux, dont le choix de prescription sera fonction des effets recherchés.

Pour établir sa formulation, la première étape consiste à choisir le support, l'huile végétale ou le macérat huileux, dans lequel va se disperser le ou les extrait(s) de plantes. Ces extraits peuvent être des huiles essentielles, des essences (cf. Remarque page 188) ou être par exemples le produit de la macération d'une drogue sèche ou d'une racine dans une huile végétale (macérat huileux). Le macérat huileux est par définition une solution huileuse simple qui peut être utilisé comme support dans les solutions huileuses complexes. On choisit l'huile végétale en fonction de sa texture, plus ou moins fluide, et selon la zone où elle doit agir. Il est important de bien la choisir car c'est elle qui va transporter la molécule active vers la zone destinée. Les huiles végétales fluides sont plus adaptées en rhumatologie que les huiles épaisses pour atteindre l'hypoderme, passer dans la circulation sanguine et atteindre les articulations et les muscles.

Les supports que l'on peut recommander sont les suivants (cf. tableau 8 : Les supports recommandés pour la voie externe en rhumatologie) :

- l'huile d'Argan ;
- l'huile de pépin de raisin ;
- l'huile de sésame ;
- l'huile de calophylle ;
- le macérat huileux d'arnica ;
- le macérat huileux de millepertuis ;
- le macérat huileux de pâquerette ;
- le macérat huileux de calendula.

Tableau 8 : Les supports recommandés pour la voie externe en rhumatologie (97) (98)

Huile végétale	Aspect	Composition	Conservation	Propriétés	Indications	Type de peau
Argan <i>Argania spinosa</i>	Très fluide Couleur brune Goût de noisette	Quantité égale d'AGPI et d'AGMI Hydrocarbures Phytostérols Tocophérol	3 à 6 mois	Restructurant Antivieillessement Régénérateur	Brûlure, gerçure crevasse Prévient : - diabète - arthrite - rhumatisme - hypertension Antiride Antivieillessement Antivergeture Soins capillaires	Peau : - mature - desséchée - sensibles - desquamante - brûlée - gercée
Pépin de raisin <i>Vitis vinifera</i>	Claire Limpide Jaune claire Reflet vert Odeur fruitée	Riche en AGPI : (acide linoléique) Vit E	2 à 3 mois A l'abri de : - la lumière - l'air T°= 20°C	Anti-oxydante Adoucit Nourrissante Régénératrice Restructurante Emolliente Filmogène		Peau : - sèche - mature - abimée - desquamante
Sésame <i>Sesamum indicum</i>	Limpide Jaune clair Odeur faible de cacahuète grillée	Equilibrée en AGPI et AGMI Insaponifiable Vit E	3 à 6 mois	Nourrissante Antiradicalaire Régénératrice Assouplit		Peau : - très sèche - irritée - fragilisée - mature - atopique
Calophylle <i>Calophyllum inophyllum</i>	Jaune foncé à verdâtre	Riche en AGPI (acide linoléique= ω6)	2 mois	Anti-inflammatoire Circulatoire Cicatrisante Régénératrice Apaisante Hydratante	Massage anti- douleur Diluée (10 - 20%) dans une autre huile ou pure	Peau : - sèche - déshydratée

Olive <i>Olea europaea</i>	Limpide Jaune vert	Riche en AGMI: 59% acide oléique AGPI : 17% ω6 Vit A, D, E et K	4 à 6 mois	cicatrisante	Gerçure, ongle cassant Brillance aux cheveux	Peau : - sèche - fragilisée
Amande douce <i>Prunus amygdalus</i> <i>Var.dulcis</i>	Peu colorée Goût agréable	Riche en AGMI : (acide oléique) Vit A, D, E	2 à 4 mois	Adoucissante Filmogène Nourrissante Assouplit Anti-oxydante	Démangeaison Inflammation Crevasses Vergetures Massage	Peau sensible
Macérat huileux	Aspect	Composition	Conservation	Propriétés	Indications	Type de peau
Arnica <i>Arnica montana</i> (Sommités fleuries) + Huile de tournesol	Limpide Jaune orangé Odeur douce et légère	<u>L'huile :</u> - AGPI : 51% d'acide linoléique (ω6) - AGMI : 37% d'acide oléique - AGS : ac stéarique, palmitique <u>Les actifs :</u> - HE (0,3%) : thymol monoterpène et sesquiterpène - Lactones sesquiterpénique: arnicolide, etc. - Caroténoïdes - Phytostérols : sitostérols, etc.	A l'abri de : - la lumière - l'air T° = 20°C	Anti-inflammatoire puissant (apaisant) Anti-ecchymoses Antalgique Antiseptique léger Cicatrisant Anti-oxydant	Contusion Coups Hématome Rhumatisme Douleur : - musculaire - articulaire Entorse Inflammation bouche et gorge Jambes lourdes/ varices	
Millepertuis <i>Hypericum perforatum</i> (fleurs) + Huile d'olive	Rouge vif	<u>L'huile :</u> cf. Huile olive <u>Les actifs :</u> - Hyperforine - Hypericine et dérivés - HE : riche en terpènes sesquiterpénique	3 à 6 mois	Anti-inflammatoire Antalgique Antibactérien Cicatrisante Calmante Adoucissante Antiprurigineuse	Goutte, arthrite, rhumatisme Douleur : - musculaire - articulaire Œdèmes Ulcération Irritation Rougeur	Attention ! Photo-sensibilisation
Pâquerette <i>Bellis perennis</i> (Sommités fleuries séchés) + Huile de tournesol	Limpide Jaune vert clair Odeur légère	<u>L'huile :</u> cf. Arnica <u>Les actifs :</u> - HE: Béta-myrcène Polyacétylène - Esters triterpéniques	A l'abri de : - la lumière - l'air T° = 20°C	Anti-inflammatoire Anti-ecchymotique Tenseur / galbant Apaisant, réparateur	Suite de grossesse Fragilité capillaire - couperose - ecchymoses - jambes lourdes	Peau : - dystendue - inflammée
Calendula <i>Callendula officinalis</i> (Fleurs séchées) + Huile de tournesol	Limpide Jaune claire Odeur douce et légère	<u>L'huile :</u> cf. Arnica <u>Les actifs :</u> - Esters triterpéniques - Caraténoïdes - Flavonoïdes		Anti-inflammatoire puissant Antioxydant Capte les radicaux libres Antivieillessement Cicatrisante Adoucissante	Irritation cutanée Gerçure, crevasse Psoriasis, ulcères eczéma Brûlure, radiothérapie Douleur, urticaire Inflammation,	Peau : - sèche - rugueuse - réactive

La deuxième étape consiste à ajouter au support des extraits de végétaux selon les besoins et leurs indications. Dans le traitement local de la goutte, on peut y ajouter des plantes, vues précédemment, ou des huiles essentielles. On utilise des huiles essentielles aux propriétés anti-rhumatismales, anti-inflammatoires et/ou antalgiques parmi les suivantes :

- l'HE d'angélique ;
- l'HE de bouleau noir ;
- l'HE de cajepout ;
- l'HE de camomille matricaire ;
- l'HE de cyprès toujours vert ;
- l'HE d'eucalyptus citronné ;
- l'HE de gaulthérie couchée ;
- l'HE de genévrier commun ;
- l'HE de gingembre ;
- l'HE d'hélichryse italienne ;
- l'HE de lavandin super ;
- l'HE de marjolaine à coquille ;
- l'HE de pin sylvestre ;
- l'HE de romarin officinal à camphre ;
- l'HE de thym blanc ;
- l'HE d'ylang-ylang complète ;
- etc.

(cf. tableaux 9: Les huiles essentielles pouvant être utilisées dans le traitement de la goutte). (91)

Au niveau de la voie cutanée, l'aromathérapie prend une place prépondérante par rapport à la phytothérapie. Les huiles essentielles dotées d'activités pharmacologiques et cliniques intenses s'incorporent très facilement dans le support et se dispersent très rapidement à travers la peau. Les huiles essentielles sont administrées le plus couramment par voie cutanée. Elle présente l'avantage par rapport à la voie orale d'être faiblement toxique. On utilise cependant avec précaution les huiles essentielles irritantes et dermocaustiques. L'aromathérapie n'est pas une médecine douce, elle met en œuvre des substances aux toxicités aiguës ou chroniques, ce qui nécessite de les utiliser avec une très grande prudence. D'une manière générale les HE sont contre indiquées chez la femme enceinte, la femme allaitante, les enfants de moins de 7 ans, en cas d'antécédents de convulsions et en cas d'allergies aux molécules aromatiques. Il est nécessaire avant de les utiliser d'en vérifier les précautions d'emploi. (97)

Tableau 9: Les huiles essentielles pouvant être utilisées dans le traitement de la goutte (97) (98)

Huiles essentielles	Aspect	Composition	Propriétés	Indications	Précautions
Angélique <i>Angélica archangelica</i> Apiaceae (racine)	Incolore Odeur riche et agréable	Monoterpènes : - alpha pinène 25,5% - limonène 7,78% - delta-3-carène 13% - alpha et bêta-phéllandrène 9,3 et 12,7% - myrcène 4,6%	Sédatrice nerveuse Eueptique, carminative Antispasmodique Anti-coagulante Anti-inflammatoire Adoucissante, tonique Purifiante/diurétique/sudorifique/	Anxiété, nervosité, insomnie Troubles digestifs Peau sèche, rugueuse Rétention d'eau Elimination de toxines	Neurotoxique/abortif au long cours Photosensibilisant Effet anticoagulant (prudence si risque de saignement)
Bouleau noir <i>Betula nigra</i> Betulaceae (bois)	Jaune claire Odeur chaude et camphrée	Ester : salicylate de méthyle 99,69% Oxyde monoterpénique 1.8-cinéole 0,24%	Antalgique Anti-spasmodique Anti-rhumatismale Stimulant du foie Antitussive Chauffante musculaire	Rhumatisme, arthrite, tendinite Fatigue musculaire, crampe Fatigue hépatique	Déconseillée : - femme enceinte - femme allaitante - enfant < 6ans Irritation cutanée
Cajeput <i>Melaleuca cajuputii</i> Powell Myrtaceae (feuilles)	Incolore à jaune pâle Odeur fraîche et agréable	Oxyde monoterpénique 1.8-cinéole 45-70% Alcool monoterpénique alpha terpinéol 5-10% Carbone monoterpénique alpha et bêta-pinène 5-8% Carbone sesquiterpénique bêta-caryophyllène 1-2%	Antiseptique général puissant (pulmonaire, intestinal et urinaire) Antalgique Anti-inflammatoire Anspasmodique Stimulante Expectorante Décongestionnante Vermifuge	Trouble respiratoire Infection urinaire Douleur : - rhumatisme - goutte - courbature - sciatique Infection cutanée - psoriasis - démangeaison - acné Virus : herpes/grippe	

<p>Camomille matricaire</p> <p><i>Chamomilla recutita</i> Asteraceae (sommités fleuries)</p>	<p>Bleu indigo</p> <p>Odeur miellée légèrement fruité</p>	<p>Carbure sesquiterpénique béta-farnésène 37-57% béta-farnésène 6-15% chamazulène</p> <p>Oxyde sesquiterpénique alpha bisabolol 5-10% oxyde bisabolol A et B 5-60%</p> <p>Lactone sesquiterpénique</p>	<p>Anti-inflammatoire ++</p> <p>Anti-allergique</p> <p>Anti-prurigineuse</p> <p>Cicatrisante</p> <p>Anti-spasmodique</p> <p>Décongestive</p>	<p>Inflammation</p> <ul style="list-style-type: none"> - cutanée - digestive - respiratoire <p>Démangeaison</p> <p>Cystite</p> <p>Infection digestive</p> <p>Ulcère gastrique</p> <p>Règle douloureuse</p> <p>Dysmenorrhée</p>	<p>Déconseillée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - femme enceinte (< 3mois)
<p>Cyprès toujours vert</p> <p><i>Cupressus sempervirens L.</i> Cupressaceae (rameaux feuillés)</p>	<p>Limpide</p> <p>Jaune pâle à jaune orangé</p> <p>Odeur térébenthine puis ambrée</p>	<p>Carbure monoterpénique alpha-pinène 40-65% delta-3-carène 12-25% limocène 1,8-5% myrcène 1-3,5%</p> <p>Alcool sesquiterpénique cédrol 0,8-7%</p> <p>Carbure sesquiterpénique germacrène</p> <p>Acétate d'alpha-terpényle 1-4%</p>	<p>Décongestionnante</p> <p>Rééquilibrante nerveuse générale</p> <p>Régulation neurovégétatif</p> <p>Spasmolytique</p> <p>Expectorante</p> <p>Vasoconstrictrice</p> <p>Anti-oxydante</p> <p>Œstrogène like</p> <p>Bactéricide/antivirale antifongique</p>	<p>Congestion veineuse</p> <p>Varices</p> <p>ODMI</p> <p>Transpiration</p> <p>Enurésie</p> <p>Spasme</p> <p>Quinte de toux</p> <p>Ménopause</p> <p>Infection respiratoire</p>	<p>Déconseillée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - femme enceinte - femme allaitante <p>CI :</p> <p>cancer hormonaux dépendant</p>
<p>Eucalyptus citronné</p> <p><i>Eucalyptus citriodora</i> Myrtaceae (feuilles)</p>	<p>Limpide</p> <p>Jaune</p> <p>Odeur fraîche citronnée</p>	<p>Aldéhyde monoterpénique citronnellal >75%</p> <p>Alcool monoterpénique citronellol 5 à 7%</p>	<p>Anti-inflammatoire ++</p> <p>Anti-rhumatismale ++</p> <p>Antalgique++</p> <p>Apaisante</p> <p>Antispasmodique</p> <p>Calmante/relaxante/sédative</p> <p>Anti-infectieuse</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bactéricide - Antifongique - Antivirale <p>Insectifuge, acaricide</p>	<p>Douleur articulaire et inflammatoire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - rhumatisme - arthrite - goutte - tendinite - sciatique <p>Stress, insomnies</p> <p>Dermatose/piqûre</p> <p>Infections diverses</p> <ul style="list-style-type: none"> - mycose cutanée - antiseptique - antivirale <p>Insectifuge</p>	<p>Déconseillée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - femme enceinte (< 3 mois)
<p>Gaulthérie couchée (wintergreen) (thé du canada)</p> <p><i>Gaultheria procumbens L.</i> Ericaceae (feuilles)</p>	<p>Jaune pâle à rosâtre</p>	<p>Ester aromatique : salicylate de méthyle >95%</p>	<p>Anti-inflammatoire</p> <p>Antalgique</p> <p>Anti-rhumatismale</p> <p>Spasmolytique</p> <p>Rubéfiante</p> <p>Régénérant du foie</p> <p>Diurétique</p> <p>Vasodilatateur</p> <p>Hypotenseur</p>	<p>Douleur musculaire</p> <p>crampes tendinites</p> <p>Douleur articulaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - arthrite - goutte - rhumatisme <p>Entraînement/sport</p> <p>Trouble hépatique</p> <p>Céphalée, Hypertension</p>	<p>Irritante à l'état pur</p> <p>Diluer à 20%</p> <p>Déconseillée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - femme enceinte (< 3 mois) - enfant < 6 ans
<p>Genévrier commun</p> <p><i>Juniperus communis</i> Cupressaceae (baies)</p>	<p>Jaune claire</p> <p>Odeur boisée, légèrement poivrée</p>	<p>Carbure monoterpénique 80-90%</p> <p>alpha-pinène 30-40 % béta-pinène myrcène</p> <p>Carbure sesquiterpénique 10-15 % béta-farnésène béta-caryophyllène</p> <p>Alcool monoterpénique 2-3 % terpinène 1-4-ol alpha terpinéol</p>	<p>Anti-lithiasique</p> <p>Diurétique</p> <p>Anti-rhumatismale : excrétion de toxine et de l'acide urique</p> <p>Anti-inflammatoire</p> <p>Antalgique</p> <p>Antioxydant</p> <p>Stimulant digestif</p> <p>Vasoconstricteur</p> <p>Bactéricide</p> <p>Antivirale</p> <p>Antifongique</p>	<p>Douleur musculaire</p> <p>crampes tendinites</p> <p>Douleur articulaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - arthrite - goutte - rhumatisme <p>Inflammation</p> <p>Lithiases</p> <p>Colites</p> <p>Rétention d'eau</p> <p>Varices</p> <p>Infections</p> <ul style="list-style-type: none"> - respiratoires - cutanées - urinaires <p>Mycoses</p>	<p>Déconseillée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - grossesse - maladie rénale

<p>Gingembre</p> <p><i>Zingiber officinale roscoe</i> Zingiberaceae (rhizome)</p>	<p>Jaune pâle</p> <p>Odeur chaude délicate, légèrement citronnée</p>	<p>Carbure monoterpénique 10 - 15% alpha-pinène 3-5% camphène 5% alpha/ bêta-phéllandréne 5-10%</p> <p>Carbure sesquiterpénique 60-70% alpha-farnésène 5 - 10 % alpha zingibérène 30-35 % bêta-sesquiphellandréne > 10% alpha curcumène 5 - 10 % bêta-bisabolène 5 - 10 %</p>	<p>Tonique digestif :</p> <ul style="list-style-type: none"> - apéritive - stomachique - carminative <p>Antalgique Anti-inflammatoire Spasmolytique Antitussif</p> <p>Stimulante</p> <p>Bactéricide, antivirale, antifongique Insecticide</p>	<p>Trouble digestif Spasme digestif Anorexie Nausée, mal des transports</p> <p>Sd prémenstruel Douleur articulaire, rhumatisme Inflammations diverses Infections Abcès dentaire Candidose Fatigue</p>	<p>Dermocausticité Diluer à 20 %</p> <p>Déconseillée : - femme enceinte (< 3 mois)</p>
<p>Hélichryse italienne (immortelle)</p> <p><i>Helichrysum italicum ssp italicum</i> Asteraceae (sommités fleuries)</p>	<p>Jaune claire à verdâtre</p> <p>Odeur intense évanouissante</p>	<p>Esters monoterpéniques Acétate de néryle > 30%</p> <p>Carbures monoterpéniques Alpha pinène 1 - 2% Limonène 5%</p> <p>Alcools monoterpéniques Nérol > 5%</p> <p>Carbure sesquiterpénique Alpha et gamma-curcumène 8 - 12%</p> <p>Cétones sesquiterpéniques Italidione 10 - 15%</p>	<p>Fibrinolytique++ Anti-coagulante Protecteur capillaire Circulatoire, drainante</p> <p>Mucolytique Expectorante</p> <p>Régule le cholestérol</p> <p>Antispasmodique et anti-inflammatoire</p> <p>Bactéricide, antivirale Cicatrisante</p> <p>Régénération du foie</p>	<p>Fragilité capillaire Coups, choc et traumatisme Insuffisance veineuse et œdème</p> <p>Rhumatisme Arthrite</p> <p>Trouble hépatique Cholestérol élevé</p> <p>Encombrement bronchique, nasal</p> <p>Affections cutanées (dermatose, acné)...</p>	<p>Pure en urgence sur hématome</p> <p>Déconseillée : - femme enceinte - enfant</p> <p>Précaution si anti-coagulant</p>
<p>Lavandin super</p> <p><i>Lavandula hybrida</i> Lamiaceae (fleurs)</p>	<p>Jaune très pâle</p> <p>Odeur fraîche lavandulée boisée</p>	<p>Alcools monoterpéniques Linalol 25 - 40%</p> <p>Esters monoterpéniques Acétate de linalyle 35- 45%</p> <p>Cétone monoterpéniques Camphre 3,5 - 6,5%</p> <p>Oxyde monoterpéniques 1-8 cinéole 3 - 7%</p>	<p>Antispasmodique ++ Anti-inflammatoire ++ Décontractante musculaire Antalgique Anesthésiante locale</p> <p>Sédative/relaxante</p> <p>Microbicide, bactéricide Cicatrisante, vulnérable</p>	<p>Nervosité, insomnie angoisse Dépression Crampes, douleurs musculaires Prise en charge du sportif Dermatose, infection, allergies Poux : préventif et curatif</p>	<p>Stupéfiante à dose élevée</p>
<p>Marjolaine à coquille</p> <p><i>Origanum majorana L.</i> Lamiaceae (sommités fleuries)</p>	<p>Jaune pâle à foncé</p> <p>Odeur douce, délicate et fine</p>	<p>Esters monoterpéniques Acétate de linalyl 2 à 3%</p> <p>Alcools monoterpéniques Terpinène-4-ol 6,5 - 25,5% Cis et trans thuyanol 8 - 20% Alpha terpinéol 4 - 5% Linalol, géraniol Citronello</p> <p>Carbures monoterpéniques Gamma-terpinène 9 - 16% Alpha terpinène 6 - 11% ...</p> <p>Carbures sesquiterpéniques bêta-caryophyllène 2 - 3%</p>	<p>Bactéricide++ Antifongique ++ Antiviral (Herpes)</p> <p>Antalgique percutané Anti-inflammatoire</p> <p>Calmante/anxiolytique</p> <p>Neutotonique</p> <p>Spasmolytique</p> <p>Immunostimulante</p> <p>Tonique digestif/rénal</p>	<p>Rhumatismes Névralgies</p> <p>Anxiété/stress/ trouble du sommeil Asthénie générale</p> <p>Trouble du rythme</p> <p>Infections - hivernales - diverses - grippe/herpes</p> <p>Troubles digestifs (dyspepsie, spasme)</p>	<p>Dermocausticité Diluer à 20% Réservée à l'adulte</p> <p>Déconseillée : - femme enceinte (< 3 mois)</p>

Pin sylvestre <i>Pinus sylvestris</i> Abietaceae (aiguilles)	Jaune pâle Odeur fraîche résineuse	Carbure monoterpénique alpha-pinène 38 - 60% bêta-pinène 18 - 23% myrcène 2 - 6% Carbure sesquiterpénique bêta-caryophyllène 0,5 - 3% Esters monoterpénique acétate de bornyle 1 - 4%	Bactéricide, antivirale, antifongique Expectorant Anti-inflammatoire Antalgique percutané Rubéfiant Cortisone like	Troubles respiratoires - congestion - infection Grippe Hypocorticisme Douleurs rhumatismales	Irritante à l'état pur Diluer à 20 % Déconseillée : - femme enceinte (< 3 mois) - enfant < 6 ans
Romarin officinal à camphre <i>Rosmarinus officinalis</i> L. Lamiaceae (sommités fleuries)	Transparent à jaune pâle Odeur fraîche camphrée	Carbure monoterpénique alpha-pinène 14,9% bêta-pinène 3,16% camphène 9,84% Oxyde monoterpénique 1.8-cinéole 17 - 25,1% Alcools monoterpéniques bornéol 2,4 - 3,4% linalol ... Cétone monoterpénique camphre 21,6% verbénone 1,34% Esters monoterpénique acétate de bornyle 2,4%	Anti-infectieux : - bactéricide - antifongique - antivirale (herpes) - antiparasitaire - insectifuge - insecticide Anti-inflammatoire Anti-nociceptive Antalgique / rubéfiante Spasmolytique Diurétique Cholérétique Emménagogue Expectorant Mucolytique A faible dose : tonique général, cardiotonique	Douleur musculaire Préparation à l'effort (action chauffante) Douleur articulaire Trouble circulatoire Dyspepsie Affection hépatique Faiblesse cardiaque Trouble pulmonaire expectorant mucolytique bactéricide antifongique Antiparasitaire Insectifuge Insecticide	Risque neurotoxique, hépatotoxique et abortif (camphre) CI : - femme enceinte - enfant - épileptique
Thym blanc <i>Thymus saturoïdes</i> Lamiaceae (sommités fleuries)	Jaune à jaune brun Odeur phénolique caractéristique	Phénols monoterpéniques Carvacrol 5-10% Thymol 8-10% Alcools monoterpéniques Carbures monoterpéniques Carbures sesquiterpéniques	Antibactérien majeur (large spectre) Antalgique percutané Régulateur immunitaire Tonique général Antiparasitaire	Infection Douleurs : - musculaires - articulaires	Dermocausticité Réservée à l'adulte Voie cutanée diluée de 5 à 15%
Ylang-ylang complète <i>Cananga odorata ssp. genuina</i> Anonaceae (fleurs)	Jaune Odeur boisée et balsamique puissante	Alcools monoterpéniques linalol 5 - 7% fanésol 3 - 5% ... Esters monoterpéniques 20 - 25% acétate et salicylate de benzyle benzoate de benzyle ... Carbures monoterpéniques 5 - 20% ocimène 4 - 16% Carbures sesquiterpéniques > 30% bêta-caryophyllène 5% germacrène D	Spasmolytique Anti-inflammatoire Anti-infectieux - bactéricide (gram+) - antifongique Anti-oxydant Séborégulatrice Calmant cardiaque et respiratoire Hypotenseur Tonique, stimulant physique et intellectuel Antidépresseur	Inflammations diverses Douleurs : - articulaire - musculaire Désinfecte les plaies Mycoses cutanées Antiparasitaire Acné Tachycardie Stress, agitation anxiété, dépression Trouble du sommeil Asthénie sexuelle	Irritante à l'état pur A diluer Déconseillée : - femme enceinte (< 3 mois)

➤ Exemple de formulation 1: (91)

Association d'huiles essentielles (HE), par voie locale, pour une synergie d'actions anti-rhumatismales et anti-inflammatoires dans le traitement de l'accès aigu :

- | | |
|--|------------------------|
| - HE de <i>Gaultheria procumbens</i> L. ----- | } ââ 2 mL
qsp 25 mL |
| - HE d' <i>Eucalyptus citriodora</i> ----- | |
| - HE de <i>Cananga odorata ssp.genuina</i> ----- | |
| - Macérat huileux d'arnica ----- | |

Voie cutanée: 4 gouttes du mélange en massage léger sur les articulations douloureuses, à répéter selon les besoins.

En cas de contre indication, il est possible de remplacer l'huile essentielle de gaulthérie couchée par celle de gingembre officinal.

Sur les conseils d'un professionnel de santé, il est possible de prescrire des huiles essentielles par voie orale. Le respect des doses est impératif car c'est la voie qui présente le plus de risques. Il est recommandé de ne pas dépasser la dose de 300 à 400 mg d'HE par jour. Cette dose ne concerne que les HE non toxiques et les essences. La dose est diminuée en cas de toxicité (neurotoxicité, hépatotoxicité) entre 100 et 150 g par jour. La voie orale pure est destinée à un usage exceptionnel, sur une courte durée. L'huile essentielle est ingérée pure sur un support neutre ou sur un sucre. La voie orale diluée impose une préparation magistrale qui ne peut être exécuté par le pharmacien que sur l'ordonnance d'un médecin (loi d'avril 2008). Elle est en générale diluée à 5-10%. Le traitement est limité à une période courte de 5 à 7 jours.

(97)

➤ Exemple de formulation 2: ⁽⁹¹⁾

Prescription du Dr X

- HE de *Juniperus communis ssp montana* ----- 2 mL
- HE de *Gaultheria procumbens* ----- 1 mL
- HE de *Citrus limonum* ----- 2 mL

Voie orale : 2 gouttes 3 fois par jour sur un sucre, dans une cuillère à café d'huile d'olive, de miel ou de sirop d'érable pendant 3 jours.

ET

- HE de *Rosmarinus officinalis* ----- 2 mL
- HE de *Juniperus communis* ----- 3 mL
- HE d'*Helichrysum italicum* ----- 2 mL
- HE de *Gaultheria procumbens* ----- 3 mL
- HV de macadomia ----- qsp 20 mL

Voie cutanée : 4 gouttes du mélange en massage léger sur les articulations douloureuses, à répéter selon les besoins.

➤ Remarque:

Ne pas confondre les essences et les huiles essentielles. Les essences sont des molécules stockées dans les zestes frais (ou péricarpe frais) d'agrumes. Ces molécules sont extraites par expression mécanique et non par distillation. Contrairement aux huiles essentielles, elles ne subissent pas de modification biochimique. Elles s'oxydent rapidement. Elles peuvent être conservées entre 1 et 2 ans à l'abri de la lumière et de la chaleur. Elles sont diluées, soit dans des huiles médicinales, soit seules ou associées entre elles dans l'une ou l'autre des formes galéniques suivantes. ⁽⁹⁷⁾

2.1.1.2.2 Lotions et liniments ⁽⁹¹⁾

Ces préparations liquides sont en général préparées avec de l'eau ou de l'alcool. Elles sont destinées à être utilisées en onction, en friction ou en compresses, à renouveler fréquemment en cas d'accès aigus.

La lotion suivante, très classique, de Valnet, de pénétration rapide, contient des huiles essentielles qui peuvent être changées en fonction de la symptomatologie présentée par le malade :

- Teinture de *Zingiber officinale* (gingembre) ----- 180 g
- HE d'*Origanum majorana* (origan) ----- 6 g
- HE de *Juniperus communis* (genévrier) ----- 6 g
- HE de *Cupressus sempervirens* (cyprès) ----- 3 g
- HE de *Pinus sylvestris* (pin sylvestre) ----- 12 g
- Alcoolat de *Rosmarinus officinalis* (romarin) ----- qsp 500 mL

Utiliser en friction ou en compresses, à renouveler toutes les heures.

Le liniment oléocalcaire constitué d'eau de chaux et d'huile d'olive peut servir de support, en fonction du but recherché, pour des huiles essentielles, pour du camphre, etc. mais pas pour des teintures alcooliques.

2.1.1.2.3 Pâtes et pommades ⁽⁹¹⁾

Les pâtes dermiques sont des pommades qui renferment une forte proportion de poudre. On les utilise en cas d'inflammation superficielle, lorsqu'on souhaite protéger la lésion, l'isoler ou la décongestionner. On peut leur associer des hydrolats, mais pas d'HE ni de TM.

Lorsqu'on recherche un effet prolongé, on peut recourir à une pommade avec des excipients anhydres : axonge, lanoline, vaseline, huiles végétales diverses. Son pouvoir occlusif ralentit l'évaporation cutanée et permet un contact prolongé du principe actif. Le passage cutané est peu important avec la vaseline et la lanoline, tandis qu'il est bon avec l'axonge et les huiles végétales.

2.1.1.2.4 Gels dermiques ⁽⁹¹⁾

Ils peuvent se substituer à l'une ou l'autre des formes vues précédemment lorsqu'elles présentent des contre-indications en raison de problèmes cutanés ou pratiques.

2.1.1.2.5 Plantes en l'état ⁽⁹¹⁾ ⁽⁹⁹⁾

Les plantes en natures peuvent être appliquées directement par voie externe :

- Soit en cataplasmes, avec des feuilles bien contusées. Pour lutter contre la douleur et l'inflammation on peut appliquer entre deux gazes l'une de ces plantes :
 - la bardane (*Arctium lappa*),
 - le bouleau (*Betula alba*),
 - le cassis (*Ribes nigrum*),A la posologie de 2 ou 3 cataplasmes par jour ;

- Soit en bain : 500 g de plantes sèches pour un bain général d'une quinzaine de minutes,
 - Bain de pin sylvestre (*Pinus sylvestris*) : faire bouillir 250 g de bourgeons dans un litre d'eau pendant 15 minutes et filtrer. Verser le tout dans un bain chaud.
 - Bain de fougère mâle (*Dryopteris filix-mas*) : faire bouillir 100 g de racine dans un litre d'eau pendant 15 minutes et filtrer. Verser le tout dans un bain chaud.

- Soit en décoctions mises au contact de la zone douloureuse,
 - Décoction de reine des prés (*Filipendula ulmaria*) : laisser bouillir 2 poignées du mélange feuilles, fleurs et racines par litre d'eau pendant 15 minutes et filtrer. Appliquer tiède ce décocté sur les rhumatismes 2 à 3 fois par jour.

2.1.2 Traitements de l'état goutteux chronique ⁽⁹¹⁾

En phytothérapie, le traitement de la goutte chronique est un traitement de terrain qui consiste essentiellement à rechercher et à traiter les causes de l'hyperuricémie.

2.1.2.1 Rétablissement d'une urico-élimination rénale efficace ⁽⁹¹⁾

Dans un premier temps, on a recours à des plantes spécifiquement urico-éliminatrices, puis à des plantes aux propriétés diurétique non spécifique, afin d'augmenter la diurèse en assurant une filtration glomérulaire plus importante et permettant ainsi de rétablir une urico-élimination rénale efficace. (cf. plantes vues précédemment).

2.1.2.2 Action sur la purino-synthèse *de novo* ⁽⁹¹⁾

La purino-synthèse *de novo* a lieu principalement au niveau du foie et constitue la principale source endogène d'acide urique. On associe dans les formules de phytothérapie des plantes aux propriétés hépatiques afin de détoxifier et d'assurer un drainage efficace de l'organe émonctoriel qu'est le foie. (Cf. plantes vues précédemment).

2.1.2.3 Traitements selon l'étiologie

2.1.2.3.1 Hyperuricémies secondaires à une insuffisance thyroïdienne ⁽⁹¹⁾

On utilise des plantes de stimulation de la thyroïde : des algues (*Fucus vésiculosus*, *Laminaria flexicaulis*), et des plantes de rééquilibration endocrinienne générale.

2.1.2.3.2 Hyperuricémies secondaires à une hypertension artérielle ⁽⁹¹⁾ ⁽¹⁰⁰⁾

L'hypertension artérielle (HTA) est une maladie multifactorielle dont les causes peuvent être primaires sans causes évidentes (hypertension dite essentielle) ou secondaires à une maladie. L'HTA dite essentielle survient toujours chez des sujets présentant une discordance neurovégétative. Elle se développe d'autant plus vite que la discordance est plus forte, que les facteurs compensateurs sont perturbés et que les artères ont perdu de leur élasticité, notamment en cas d'artériosclérose marquée et de désordre métabolique coexistant. Parmi les éléments compensateurs, il faut apprécier le rôle joué par la surrénale, la post-hypophyse, le rein et le système rénine-angiotensine. Ils peuvent influencer l'HTA ou en être la cause. Il convient dans ce cas à recourir à un traitement spécifique comme pour toute HTA non essentielle. En phytothérapie on dispose de plantes anti-hypertensives avec :

- des plantes majeurs : aubépine, olivier, ail, le gui, la rauwolfia, le tribulus et la pervenche de Madagascar ;
- des plantes complémentaires :
 - o sédatives : mélisse, passiflore, valériane, escholtzia, fumeterre etc,
 - o diurétiques : pilosselle, orthosiphon, cassis, pissenlit, frêne, etc.

On adjoint au traitement des règles hygiéno-diététiques telles que:

- pour l'hygiène de vie : suppression des excitants (café, thé, tabac), éviction du stress, sommeil suffisant et régulier ;
- pour le régime alimentaire : régime hyposodé, hypocalorique, hypolipidique.

2.1.2.3.3 Hyperuricémies secondaires à une acidose diabétique ⁽⁹¹⁾

On insiste sur les règles hygiéno-diététiques et on assure la rééquilibration du diabète à l'aide de plantes à activité hypoglycémiante, telles que : la bardane (*Arctium majus*), l'oignon (*Allium cepa*), le noyer (*Juglans regia*) ou l'ortie partie aérienne (*Urtica urens*).

2.1.2.4 Conseils hygiéno-diététique ⁽⁹¹⁾

On conseille au patient d'alcaliniser au maximum ses urines en buvant des eaux alcalines telles que l'eau de Vichy. Aux les patients les plus aguerris en phytothérapie, on peut leur conseiller de consommer du bouillon de poireau.

On recommande aussi des cures de fruits pour leurs effets spécifiques sur les émonctoires, tels que les cerises, les melons, les citrons, les pastèques et les raisins. La consommation d'une demi-livre de cerise fraîche par jour constituait anciennement un remède visant à diminuer le taux d'acide urique et à prévenir les crises de gouttes.

2.1.2.5 Exemple d'un cas clinique ⁽⁹¹⁾

Monsieur X, 50 ans, en surcharge pondérale présente une hyperuricémie supérieure à 100 mg (Normale (N) : 70 mg/L), une glycémie légèrement élevée à 1,4 g/L (N : 0,7 - 1 g/L) et une hyperlipidémie.

L'ordonnance type pour 2 mois est la suivante :

- un régime hypocalorique ;
- Zn-Ni-Co oligo-éléments : une ampoule tous les deux jours au réveil
Conserver le liquide pur pendant au moins 2 ou 3 minutes sous la langue afin de permettre l'absorption directe des ions catalytiques dans le sang. Le contact avec les sucs digestifs acides entraînerait une certaine dégradation des oligo-éléments. Cette association est administrée en tant que modificateur de terrain dans les cas d'une dysrégulation glycémique ;
- aubier de tilleul sauvage (*Tilia sylvestris*) : boire un demi-litre de décoction par jour, pour drainer le foie et le rein, et pour ses propriétés hypo-uricémiantes ;
- radis noir (*Raphanus sativus*) : une ampoule de jus matin et soir avant les repas, pour stimuler le foie et détoxifier l'organisme ;

- mélange de teintures mères pour une action drainante au niveau hépatique et rénal, pour une action de soutien pancréatique et hypolipidémiantes :
 - TM de *Juglans regia* (noyer)
 - TM de *Betula alba* (bouleau)
 - TM d'*Olea europaea* (olivier)
- } à à qsp 125 mL
40 gouttes avant les 3 repas
dans un verre d'eau
- mélange d'huiles essentielles (40 gouttes dans un verre d'eau avant les 3 repas) pour les mêmes effets :
 - HE *Juniperus communis* (genièvre)
 - HE *Rosmarinus officinalis* (romarin)
 - HV de tournesol
- } à à 1,5g
qsp 125 mL
- bouillon de poireau pour alcaliniser les urines ;
 - oignons et ail, hypoglycémiantes et hypotenseurs.

2.2 Les traitements homéopathiques

L'homéopathie consiste à donner à un malade, à des doses infinitésimales, une substance dont les symptômes toxicologiques chez le sujet sain sont semblables à ceux du malade. La notion d'infinitésimalité et la notion de similitude ou d'analogie qui correspond au parallélisme d'action entre un tableau clinique et l'effet toxique du médicament, définissent l'homéopathie. Pour déterminer cette similitude et prescrire un médicament homéopathique, il convient de réaliser une étude sémiologique et diagnostique du patient au cours de laquelle on va déterminer :

- l'étiologie : l'origine des symptômes ;
- les signes physiques : locaux ou généraux ;
- les signes fonctionnels ;
- les modalités : cette notion est propre à l'homéopathie et consiste à caractériser un symptôme, c'est-à-dire à évaluer les éléments qui vont soit l'améliorer, soit l'aggraver.

Ces trois derniers points définissent la réaction individuelle du patient, encore surnommée de terrain individuel du patient. Ils permettent de définir et de personnaliser le traitement homéopathique.

Le traitement homéopathique présente l'avantage de ne pas présenter d'effets secondaires et de contre-indications, et de pouvoir être prescrit en complémentarité avec les traitements conventionnels classiques. Cependant, il ne doit en aucun cas s'y substituer en cas de maladies graves.

De la même façon que précédemment, nous envisagerons dans un premier temps le traitement homéopathique de l'arthrite goutteuse aiguë, puis dans un deuxième temps celui du terrain goutteux.

2.2.1 Traitements homéopathiques de l'accès aigu

Le traitement homéopathique de la crise aiguë permet de soulager le patient, de diminuer les doses du traitement allopathique classique et de raccourcir la durée de l'accès. Le choix de la prescription se fait en fonction de la similitude parmi les médicaments suivant :

➤ ***Arnica montana*** (101) (102) (103)

On utilise la racine d'*Arnica* pour la préparation de la teinture mère destinée à l'usage interne et la partie aérienne fleurie pour la préparation de la teinture mère destinée à l'usage externe.

Indications : Il est indiqué en cas de fatigue, de traumatismes physiques et moraux. C'est le remède des contusions et des symptômes qui en résultent. Il calme la douleur, arrête l'hémorragie et donne du tonus.

Étiologie : Il est particulièrement indiqué dans les crises de goutte qui surviennent à la suite d'un effort physique et de microtraumatismes répétés (port de chaussures mal adaptées par exemple).

Terrain : Le malade présente un œdème violâtre ; il ressent une douleur intense, améliorée par des applications chaudes ; l'articulation est très sensible au contact.

Prescription : *Arnica montana* en 5 ou 9 CH, 5 granules toutes les heures ; espacer les prises au fur et à mesure de l'amélioration.

➤ ***Rhus toxicodendron*** (101) (102) (103)

Préparation : À partir du Sumac vénéneux ou du Lierre du Canada.

Indications : C'est un draineur, un détoxifiant, préconisé dans les affections de la peau, des muqueuses et des capsules articulaires. Il est indiqué :

- en rhumatologie dans les rhumatismes péri-articulaires aggravés par le repos, dans les poussées rhumatismales dues au froid humide et dans les douleurs dues au surmenage physique ;
- en dermatologie dans les éruptions vésiculeuses brûlante et prurigineuse ;
- en infectiologie : dans les états viraux tels que la grippe, la varicelle, les herpes, etc. ;
- en oto-rhino-laryngologie : en cas d'enrouement, de dysphonies, etc. ;
- en ophtalmologie : dans les kératoconjunctivites.

Terrain : L'articulation présente un œdème de couleur rouge sombre ; la douleur est soulagée par des mouvements continus, par des applications chaudes et lorsque le patient est couché sur un plan dur.

Prescription : *Rhus tox.* en 5 ou 9 CH, 5 granules toutes les heures ; espacer les prises au fur et à mesure de l'amélioration.

➤ ***Bryonia alba*** (101) (102) (103)

Préparation : À partir de la vigne blanche.

Indications : En homéopathie, ce médicament est indiqué dans les pathologies touchant les synoviales, les séreuses et les organes qu'elles enveloppent, d'où ses deux grandes indications :

- les maladies de la plèvre et du poumon : péricardites, pleurites, broncho-pneumonies, bronchites, congestions pulmonaires, asthme, gripes, rhumes, etc. ;
- les rhumatismes aussi bien articulaires que musculaires, aigus ou chroniques : arthralgies, arthrites rhumatismales, hydarthroses, sciatalgies, etc. ;

- autres : en gastro-entérologie (dyspepsies, constipations), en gynécologie dans les mastites, en ophtalmologie (œil sec) et dans les syndromes inflammatoires (toux, cholécystite, céphalée, douleurs abdominales, etc.

Etiologie : Le début de la crise est en général progressif.

Terrain : Il existe un œdème douloureux, aggravé par le moindre mouvement, amélioré par le repos absolu, par des applications chaudes et par la contention (pression sur la région douloureuse).

Prescription : *Bryonia alba* en 5 ou 9 CH, 5 granules toutes les heures ; espacer les prises au fur et à mesure de l'amélioration.

➤ ***Apis mellifica*** (101) (102) (103)

Préparation : Provient de l'abeille

Indications : Il est indiqué lorsque les signes de l'inflammation sont présents : douleur, rougeur, chaleur, tumeur. Il calme les douleurs inflammatoires, résorbe l'œdème et favorise l'élimination par les urines en augmentant la diurèse, il est recommandé :

- en dermatologie : piqure d'insecte, œdèmes post-traumatique, allergique ou inflammatoire, érythème solaire, brûlure du premier degré ;
- en rhumatologie : arthrite inflammatoire aiguë, hydarthrose post traumatique ;
- en oto-rhino-laryngologie : rhinites œdémateuses, angine non streptococciques, pharyngites. ;
- en urologie : cystite interstitielle ;
- en gynécologie obstétrique : montées de lait, kystes ovariens ;
- dans le traitement de la douleur : migraine.

Terrain : Les articulations atteintes présentent un œdème translucide rosé, accompagné de douleurs piquantes et brûlantes qui sont améliorées par le froid. Le malade n'est pas assoiffé.

Prescription : *Apis mellifica* en 9 ou 15 CH, au même rythme que précédemment.

➤ **Ledum palustre** (101) (102) (103)

Préparation : À partir du romarin sauvage.

Indications : Il est indiqué dans les rhumatismes et les traumatismes des parties molles (spécifique de l'œil au beurre noir). Il intéresse les rhumatismes qui touchent surtout les petites articulations (tophis et goutte). Enfin, il agit sur les éruptions cutanées prurigineuses et soulage les piqures d'insectes, froides au toucher (le contraire d'apis).

Terrain : L'articulation est gonflée, chaude et pâle. Les douleurs sont piquantes et ambulatoires, aggravées la nuit par la chaleur du lit et améliorées par des applications froides (le malade baigne son pied dans l'eau froide si l'atteinte se situe au niveau du gros orteil).

Prescription : *Ledum palustre* en 5 à 9 CH, au même rythme que précédemment.

➤ **Lachesis mutus** (101) (102) (103)

Préparation : À partir de venin de trigonocéphale.

Indications : Lachésis est préconisé :

- à la ménopause (suées, bouffées de chaleurs, troubles psychiques : anxiété, jalousie, etc.) ou à tout âge, chez les femmes présentant ces symptômes, des syndromes prémenstruels ou des dysménorrhées ;
- en oto-rhino-laryngologie en cas de rhinites allergiques, de sinusites, d'otites moyennes aiguës et d'angines ;
- en dermatologie en cas d'acné, d'ulcères variqueux, d'eczémas, etc. ;
- dans les troubles du comportement : modification de l'humeur, éthylisme, insomnies ;
- en cas de céphalée, de dysthyroïdies, et d'hémorroïdes.

Terrain : Accès pseudo-phlegmoneux caractérisés par un œdème violacé, des douleurs pulsatives et une hyperesthésie de contact. Lachésis convient particulièrement à la goutte survenant sur un terrain éthylique et chez des patients présentant des troubles du comportement avec l'alternance de phases d'excitation avec logorrhée (excès de paroles) et de phases d'abattement avec mutisme.

Prescription : *Lachésis mutus* en 15 CH, une dose-globules toutes les 6 heures.

➤ ***Colchicum*** (101) (102) (103) (104) (105)

Préparation : À partir du colchique d'automne.

Indications : C'est le médicament de la goutte et de ses complications. Le malade de *Colchicum* est un patient épuisé, fatigué, refroidi, qui souffre de ses articulations et qui présente des troubles viscéraux : des nausées, des vomissements et des diarrhées.

Colchicum est un excellent médicament au long cours de toutes les douleurs articulaires se développant sur un fond d'hyper-uricémie. Dans la crise de goutte, l'indication thérapeutique de colchicum est d'ordre phytothérapique. En homéopathie, on préfère *Ledum palustre*, sans doute plus efficace.

Terrain : Le patient présente des douleurs rhumatismales frappant les petites et les grosses articulations avec œdème, rougeur, brûlure et sensation de vive déchirure tissulaire. Les articulations touchées sont brûlantes et très sensible au moindre contact. Les symptômes sont améliorés par la chaleur (≠ Bryonia, Ledum) et l'immobilité tandis qu'ils sont aggravés la nuit (du coucher au lever du soleil) par le froid (froid humide), par le mouvement et sur un plan général, par l'odeur des aliments cuits (surtout par les poissons et les fritures) qui provoquent de violentes nausées.

Prescription : *Colchicum* en 4 ou 5 CH, 4 granules par jour.

2.2.2 Traitements homéopathiques du terrain goutteux ⁽¹⁰¹⁾ ⁽¹⁰²⁾ ⁽¹⁰³⁾ ⁽¹⁰⁴⁾

Ce traitement de terrain permet d'espacer le caractère récidivant des crises d'arthrite aiguë, d'éviter les complications rénales et de ralentir la déformation articulaire. Le traitement homéopathique de terrain indiqué dans la goutte est déterminé en fonction de la similitude parmi les médicaments détaillés ci-dessous.

- ❖ Dans tous les cas, on préconise une dose d'Uric acid en 7 ou 9 CH tous les 8 à 15 jours. ⁽¹⁰⁴⁾

➤ **Uric acid** (l'acide urique) ⁽¹⁰³⁾

C'est un médicament de la lithiase uratique (calculs rénaux d'urates, rhumatismes, gouttes).

- ❖ Chez les patients uricémiques dont l'origine est une insuffisance hépatique, on alterne *Uric acid* et *lycopodium clavatum* en 7 ou 9 CH. ⁽¹⁰⁴⁾

➤ **Lycopodium clavatum** ⁽¹⁰¹⁾ ⁽¹⁰²⁾ ⁽¹⁰³⁾

Préparation : À partir du pied de loup.

Indications : *Lycopodium clavatum* est indiqué :

- en gastro-entérologie, chez les patients présentent des dyspepsies, des douleurs vésiculaires, des colites, des constipations, des gastrites, des ulcères duodénaux, etc. ;
- en urologie en cas de lithiases urinaires ;
- en dermatologie en cas d'eczémas, d'urticaires, etc. ;
- dans les troubles du comportement : dépressions nerveuses réactionnelles, mal des transports ;
- dans les troubles ORL tels que les rhinites, les rhinopharyngites et les angines ;
- dans les troubles métaboliques : hyperuricémies, hyperlipidémies.

Terrain : Sa prescription est recommandée chez les goutteux avec une obésité abdominale, gros mangeurs, qui éliminent mal parce qu'ils ne bougent pas assez.

Sa polarité digestive et rénale explique son indication très fréquente dans la maladie métabolique qu'est la goutte. Sa prescription ramène souvent le taux d'uricémie à des valeurs normales.

- ❖ Chez les patients présentant peu ou pas de tophi, on peut lui associer en fonction de la similitude :

- ***Ammonium muriaticum*** (103)

Indications : Il est indiqué chez les patients obèses présentant une mauvaise élimination de l'urée et de l'acide urique, des constipations, des dysménorrhées, etc.

Terrain : Les patients sont soulagés par des bains chauds.

- ***Ammonium phosphoricum*** (le Phosphate d'Ammonium) (103) (104)

Indications : Il est indiqué en cas d'arthrite déformante et de rhumatisme polyarticulaire chronique évolutif : goutte chronique, lithiase phosphatique.

Terrain : Le patient est faible et indolent.

Prescription : Ammonium phosphoricum de 4 à 6 CH.

- ***Formica rufa*** (la fourmi) (103) (104)

Indications : Par ses propriétés sur la sphère urinaire, il est indiqué en cas de cystites, de pyuries et d'hydronéphroses. Il est aussi employé en rhumatologie en cas de rhumatisme et de goutte.

Terrain : Les douleurs sont difficilement localisables (erratiques) et sont aggravées par le froid et l'humidité.

Prescription : *Formica rufa* de 5 à 7 CH.

➤ ***Guaiaecum*** (le Gayac) (103) (104)

Indications : Il est indiqué en cas de rhumatisme déformant, en cas de goutte et pour tout rhumatisme articulaire ou musculaire à douleur brûlante.

Terrain : La douleur est aggravée le matin et améliorée par le mouvement.

Prescription : *Guaiaecum* de 4 à 9 CH.

➤ ***Lithium carbonicum*** (le carbonate de lithium) (103) (104)

Indications : Il est indiqué en cas de rhumatisme chronique (goutte, lithiase urique, tophi) touchant préférentiellement les petites articulations.

Terrain : Le patient présente des déformations articulaires. La douleur est aggravée le matin et améliorée par le mouvement ou par une diurèse abondante. Les urines présentent des sédiments bruns-rouges. Les douleurs rhumatismales sont parfois accompagnées de douleurs cardiaques.

Prescription : *Lithium carbonicum* de 5 à 9 CH.

➤ ***Berberis vulgaris*** (101) (102) (103)

Préparation : À partir de l'épine vinette.

Indications : *Berberis vulgaris* s'adresse à toutes les affections qui découlent d'un mauvais fonctionnement rénal ou hépatique, associé ou non à des complications cutanées et articulaires. Il est indiqué :

- en cas de dysfonctionnement rénal : lithiases urinaires, néphrites, pyélonéphrites, urémies, cystite, etc. ;
- en cas de dysfonctionnement hépatique : insuffisance hépato-biliaire, lithiase biliaire, dyspepsies, etc. ;
- en cas de complications cutanées : éruptions prurigineuses, fistules annales, etc. ;
- en cas de complications articulaires : rhumatisme, goutte, lumbago, etc.

Terrain : Ce médicament s'adresse en général à des patients sédentaires, gros mangeurs, qui éliminent peu. Les urines présentent de grandes variabilités, tant dans l'aspect que dans l'abondance. Son tropisme rénal permet de faciliter l'élimination des urates chez des patients goutteux ou hyperuricémiques. Ils présentent en général des troubles digestifs caractérisés par des nausées, une salivation épaisse, une somnolence post prandiale et des selles jaunâtres, décolorées avec une alternance de constipation et de diarrhée.

Prescription : *Berberis vulgaris* 3 ou 6 DH, 20 gouttes deux fois par jour.

➤ **Sulfur** (101) (102) (103)

Préparation : À partir du soufre sublimé et lavé.

Indications : *Sulfur* est un draineur, un détoxifiant, indiqué en début de traitement dans presque toutes les maladies car il permet d'exposer les principaux symptômes en éliminant tous ceux qui sont secondaires. Il est notamment indiqué :

- en cas de troubles digestifs : colites, gastrites, dyspepsies, diarrhée, etc. ;
- en cas de troubles urinaires : cystalgies chroniques ou récidivantes ;
- en cas de troubles métaboliques : diabète, hyperlipidémies, hyperuricémies, hépatocytolyses d'origine éthylique ;
- en rhumatologie dans les arthrites inflammatoires et métaboliques telles que la goutte ;
- en dermatologie : prurits, eczémas, dermatites atopiques, acnés, etc. *Sulfur* ramène tout à la peau et empêche le passage à la chronicité ;
- en infectiologie et dans les syndromes inflammatoires aigus : inflammations cutanées, des muqueuses et des séreuses, syndromes grippaux, fièvre, etc ;
- etc.

Terrain : *Sulfur* est particulièrement indiqué chez le sujet bon vivant, gros mangeur, avec des antécédents de troubles cutanés. Il a toujours chaud, il souffre d'une transpiration excessive et à besoin de grand air. Il est d'humeur jovial voire extraverti et présente fréquemment des « coups de pompe » vers onze heures du matin avec une tristesse apparente.

Il est de caractère orgueilleux, indifférent à sa propre apparence et au bien-être des autres.

Prescription : *Sulfur* est prescrit généralement en haute dilution, 15 CH par exemple, à raison d'une fois par semaine ou par quinzaine. Un rythme plus fréquent, en variant les dilutions, peut être préconisé en fonction de la clinique.

➤ ***Calcareo carbonica ostrearum*** (101) (102) (103)

Préparation : À partir du carbonate de calcium extrait des coquilles d'huitres.

Indications : *Calcareo carbonica* est particulièrement indiqué :

- en gastro-entérologie : en cas de dyspepsies et de lithiases biliaires ;
- en dermatologie : dermatites atopiques, eczémas, dermites séborrhéiques, etc. ;
- en pneumologie et dans les pathologies ORL : bronchites, asthme, otites, angines, rhinopharyngites, etc. ;
- en urologie : en cas de lithiases urinaires ;
- en cas de troubles métaboliques : chez les patients en surcharges pondérales ou présentant une hyperlipidémie, une hyperuricémie, un pré-diabète.

Terrain : *Calcareo carbonica ostrearum* est indiqué chez les patients aux antécédents de lithiases rénales. Il s'adresse surtout aux personnes aphasiques et lymphatiques présentant une surcharge pondérale. Le patient présente une maladie dite de surcharge, avec des perturbations du métabolisme des graisses, des sucres et de l'acide urique. Ce médicament est d'autant plus efficace si la personne est constipée.

Prescription : *Calcareo carbonica* est prescrit généralement en haute dilution, 15 CH par exemple, à raison d'une fois par semaine ou par quinzaine. Un rythme plus fréquent, en variant les dilutions peut être préconisé en fonction de la clinique.

❖ Chez les patients présentant de nombreux tophi, on peut lui associer en fonction de la similitude : (104)

➤ ***Benzoicum acidum*** (101) (102) (103) (104)

Préparation : À partir de l'acide benzoïque tiré du Benjoin, une résine aromatique extraite de l'arbre de Siam ou de Sumatra.

Indications : *Benzoicum acidum* est le médicament homéopathique spécifique de l'hyperuricémie et de la goutte associée à ses diverses complications (tophi et lithiases). Plus généralement, on l'emploie dans les rhumatismes déformants, dans les craquements articulaires des patients arthritiques, dans la goutte et dans les maladies associées aux terrains arthritiques comme l'asthme, les éruptions allergiques, etc.

Chez les patients goutteux, il traite les tophi, préférentiellement localisés au niveau des doigts, et les lithiases rénales, en favorisant la diurèse et l'élimination des urates.

Terrain : Le patient présente de nombreuses complications de la goutte. La diurèse est irrégulière et les urines sont brunes et malodorantes. Les douleurs sont aggravées en période d'oligurie.

Prescription : *Benzoicum acidum* en 5 CH, 5 granules deux fois par jour.

➤ ***Ledum paluste*** (101) (102) (103) (104)

Ce médicament, vu précédemment dans l'accès aigu, est également un bon médicament du terrain goutteux.

Terrain : Il est particulièrement indiqué chez des malades pléthoriques au faciès congestif, volontiers alcooliques. Dans un premier temps, l'articulation métatarso-phalangienne du gros orteil est très souvent touchée. Puis dans un deuxième temps, les arthropathies gagnent d'autres articulations en évoluant de bas en haut : elles atteignent les pieds, les genoux, puis les membres supérieurs associés à l'apparition de tophi. Les douleurs sont améliorées par le froid et lorsque les urines présentent un sédiment rougeâtre.

Prescription : *Ledum paluste* de 4 à 6 CH.

- ❖ Dans la goutte chronique, il est souvent efficace d'associer tous les jours aux médicaments précédemment développés, un médicament de crise aiguë, en basse ou moyenne dilution : *Apis*, *Bryonia*, *Rhus toxicodendron*. Cela présente l'avantage d'éviter une aggravation possible de la maladie, en début de traitement par un médicament comme *Sulfur* par exemple.
(101)

CONCLUSION

L'hyperuricémie et la goutte sont depuis quelques décennies en constante évolution dans la majorité des pays du monde. Les causes de cette augmentation sont multiples : les modifications alimentaires, l'usage croissant de médicaments hyperuricémiants tels que les diurétiques, l'accroissement de l'espérance de vie et des comorbidités. Les habitudes alimentaires tendant vers la « malbouffe » sont également à l'origine du fléau de l'humanité : l'obésité, et indirectement du diabète et de l'hypertension artérielle. Ces facteurs associés peuvent aggraver une hyperuricémie et provoquer une crise de goutte.

La goutte survient en général après plusieurs années d'hyperuricémie. Seuls 10% des cas évoluent vers la maladie. Actuellement, on recommande de prendre en charge les patients asymptomatiques en mettant en place de simples mesures diététiques. Compte tenu de la balance bénéfique/risque, un traitement hypo-uricémiant se justifie, seulement, au delà de deux accès par an.

Depuis plusieurs décennies, la découverte entre autre de l'allopurinol a permis de prévenir mais aussi de guérir la goutte. Cependant, en l'espace de quelques années, l'arsenal thérapeutique s'est considérablement étoffé que se soit dans le traitement de la crise avec les inhibiteurs de l'interleukine 1 β (l'aninkara, le canakinumab et le riloncept) ou dans le traitement de fond, avec les nouveaux traitements hypo-uricémiants tels que le fébuxostat et les uricases (la pégloticase et la rasburicase). Ils sont d'un apport important puisqu'ils permettent de prendre en charge certaines gouttes sévères réfractaires ou intolérantes aux traitements de bases. De toutes ces nouvelles molécules, seul le fébuxostat a une AMM en France pour le traitement de l'hyperuricémie chronique, dans le cas où un dépôt d'urate s'est déjà produit.

Le rôle du pharmacien dans la prise en charge et le suivi du patient goutteux est essentiel, d'autant plus que l'hyperuricémie est très fréquemment associée à d'autres troubles métaboliques tels que l'obésité, le diabète ou encore les dyslipidémies. À l'officine, il est important de rappeler aux patients les règles hygiéno-diététiques à respecter : adopter un régime pauvre en purines (éviction des abats, de la charcuterie, des gibiers, des crustacés, etc.), consommer des produits laitiers allégés, boire au minimum 2 L d'eau par jour, alcaliniser au maximum ses urines, éviter la consommation d'alcool (notamment de bière et d'alcools forts), lutter contre le surpoids en adoptant une activité physique régulière et un

régime normolipémiant. Le pharmacien a pour rôle de sensibiliser ses patients à la maladie et aux prodromes de l'accès aigu. Il se doit aussi de leur donner les informations nécessaires pour qu'ils puissent mettre en place le plus rapidement possible un traitement sous colchicine dès les premiers signes annonciateurs d'une crise de goutte, sans nécessairement consulter un professionnel de santé. Enfin, en complément ou non de la médecine conventionnelle, le pharmacien peut également conseiller et initier ses patients aux médecines adjuvantes, telles que la phytothérapie, l'aromathérapie ou l'homéopathie.

Bien que connu depuis l'Antiquité, l'hyperuricémie et la goutte génèrent encore des mystères et sollicitent de nombreuses interrogations : pourquoi y a-t-il eu une mutation de l'uricase ? Pourquoi seule une faible proportion des patients en hyperuricémie développe-t-elle une goutte ? L'acide urique est connu pour présenter des propriétés anti-oxydantes et prévenir l'apparition des cancers, mais plus précisément, quel est son rôle dans l'organisme ? De même, tous les processus physiopathologiques de la goutte sont loin d'être totalement élucidés.

ANNEXES

Annexes n°1: Récapitulatif des plantes médicinales pouvant être utilisée dans le traitement de la goutte

	Nom français/latin Famille	Partie utilisée	Composition	Propriétés	Indications	Formes Modalité de prise
Douleur et inflammation	Colchique <i>Colchicum autumnale</i> Liliaceae	Bulbe	Toxique – Tableau A - Alcaloïdes isoquinoléiques 0,3 à 1,2% : colchicine (0,6%), colchicoside(0,4%)...	- Diurétique/ Uricosurique? - Analgésique - Anti-inflammatoire (spécifique des arthrites microcristallines) - Antimitotique	- Crise de goutte - Rhumatisme inflammatoire - Psoriasis - Tumeurs cutanées	Crise de goutte : - teinture de semences 15 à 60 gtes/jour En 3 fois, augmenter progressivement
	Harpagophytum <i>Harpagophytum procumbens</i> Pedaliaceae	Racine tubérisée secondaire	- Iridoides hydrosolubles 3 % : harpagoside/procumbide - Flavonoïdes - Acides phénols - Etc.	- Anti-inflammatoire - Anti-arthritique - Spasmolytique - Diurétique - Hypoglycémiant - Hypocholestérolémiant	- Arthrose (en aigu ou chronique) - Tendinite/Myalgie - Spasme utérin - Accompagnement des AINS	- Poudre en gélule 1 à 2 g/jour
	Saule blanc <i>Salix alba</i> Salicaceae	Chatons/Feuilles/ Ecorce	- Glucosides hétérosidiques de phénols (der salicylés > 5%) : salicoside - Composés phénoliques : saligénine, ac salicylique - Tanins catéchiques 8 - 20 %	- Antalgique - Anti-inflammatoire - Antipyrétique - Antiagrégant plaquettaire - Anti-arthrosique - Antiseptique	- Arthrose/rhumatismes inflammatoires aigus - Poussée inflammatoire congestive - Céphalée/Migraine/ névralgies - Spasmes utérins	- EPS titré à 23mg/mL de salicoside (1 à 3 càc/jour) - Infusion : 10 à 15% - TM : 30 gtes 3*/jour - Poudre : jusqu'à 2 g/jour
	Cassis <i>Ribes nigrum</i> Grossulariaceae	Feuilles	- Flavonoides - Oligomères proanthocyanidiques - Dérivés de l'acide hydroxycinnamique - Tanins - Acides phénols	- Anti-inflammatoire - Anti-arthritique - Anti-dégénératif - Analgésique périphérique - Anti-infectieux - Protecteur capillaire - Anti-oxydant - Aquarétique/Azoturique/ hypouricémiant	- Arthrite inflammatoire - Hyperuricémie - Elimination insuffisante - Pathologie articulaire + trouble microcirculatoire	- EPS (1 à 3 càc/jour) - Infusion : 5 à 10% - TM : 30 à 300 gtes/jour - Extrait fluide (1 à 3 càc/jour) - Poudre : 1 - 2 g/jour

Douleur, inflammation et drainage urinaire	Vergerette du Canada <i>Erigeron Canadensis</i> Asteraceae	Parties aériennes fleuries	<ul style="list-style-type: none"> - Tanins - Acides galliques - Essences - Hétérosides flavoniques 	<ul style="list-style-type: none"> - Anti-inflammatoire - Analgésique - Diurétique uricosurique - Hypotenseur - Antipyrétique - Anti-diarrhéique 	<ul style="list-style-type: none"> - Anti-inflammatoire - Goutte et rhumatisme (arthrose/polyarthrite) - Hyperuricémie - Diarrhée 	<ul style="list-style-type: none"> - Suc frais : 50 g/jour - Infusion : 20 à 50% - Extrait fluide aqueux : 2 càc/jour - Poudre 1 à 1,5 g/jour
	Bouleau <i>Betula alba</i> Betulaceae	Feuilles/Bourgeon /Ecorce/Sève	<ul style="list-style-type: none"> - Glucosides flavoniques - Tanins catéchiques - Résines - Huiles essentielles 	<u>Feuille :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Diurétique, uricosurique, chlorurique, azoturique - Dépuratif - Stimulant - Sudorifique <u>Bourgeon :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Engorgement lymphatique <u>Ecorce :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Dépuratif - Digestif - Fébrifuge <u>Sève :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Anti-lithiasique urinaire 	<u>Usage interne :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Pathologies rénales : lithiases urinaires/ coliques néphrétiques/ oliguries - Œdème cardio-rénaux - Cellulite - Rhumatisme goutteux et hyperuricémie <u>Usage externe :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Plaies - Dermatoses 	<ul style="list-style-type: none"> - Infusion : 40 g/L (3 tasses/jour) + 1 g de bicarbonate de soude - Décoction de bourgeon : 50 à 150 g/L - Décoction d'écorce : 1 càc/tasse - TM : 10 à 20 gtes 2 à 3 fois/jour - Extrait fluide : 1 à 3 g/jour - Sève de bouleau : ½ à 1 verre le matin à jeun 15 - 20 jours
	Peuplier <i>Populus nigra</i> Salicaceae	Bourgeon/Bois	<ul style="list-style-type: none"> - Salicine - Glucoside - Tanins - Huiles essentielles - Etc. 	<ul style="list-style-type: none"> - Diurétique, uricosurique - Fluidifiant - Antiseptique - Sudorifique - Tonique - Vulnéraire 	<ul style="list-style-type: none"> - Rhumatismes - Goutte - Névralgies / arthralgies - Affection urinaire - Bronchite chronique - Tuberculose - Dermatose 	<ul style="list-style-type: none"> - Infusion : 2 càs dans ½ L d'eau (3 tasses par jour) - TM : 3 à 5 g/jour - Extrait fluide : 3 à 6 g/jour

Douleur et drainage urinaire	Reine des prés <i>Filipendula ulmaria</i> Rosaceae	Sommités fleuries	<ul style="list-style-type: none"> - Salicoside - Hétérosides phénoliques : monotropitoside - Mucilages - Monoanthocyanes - Flavonoïdes - Tanins - Huiles essentielles - Acide salicique et silice - Substance analogue à l'héparine 	<ul style="list-style-type: none"> - Anti-inflammatoire - Antalgique - Anti-arthrosique - Antispasmodique - Anti-œdémateux - Antiagrégant plaquettaire - Anti-oxydante - Immunomodulateur - Diurétique, natriurétique, kaliurétique, uricolytique - Protecteur gastrique 	<ul style="list-style-type: none"> - Arthrose (en aigu ou chronique) - Goutte - Myalgies/crampes/spasmes - Cellulite, congestion des tissus mous 	<ul style="list-style-type: none"> - Infusion : 10 à 15% - EPS (1 à 3 cac/jour) - TM : 50 à 150 gtes/jour Prise optimale au coucher
	Inflammation et drainage urinaire	Ortie piquante <i>Urtica dioïca L.</i> Urticaceae	Partie aérienne	<ul style="list-style-type: none"> - Flavonoïdes 1% : quercétol - Sel minéraux - Scopolétole et sitostérol - Vitamines : A, C, K, B2, B5, E - Pigments: chlorophylle, carotène - Etc. 	<ul style="list-style-type: none"> - "EPO like": antiasthénique - Anti-inflammatoire - Anti-arthrosique - Hémostatique - Diurétique, uricosurique, chlorurique, azoturique - Astringent - Anti-diarrhéique 	<ul style="list-style-type: none"> - Inflammation - Arthrose: chondroprotection - Goutte - Rhumatisme - Prévention des lithiases rénales - Anti-asthénique - Anti-anémique
Frêne élevé <i>Fraxinus excelsior</i> Oleaceae		Feuilles/Ecorce	<ul style="list-style-type: none"> - Acides phénols 3,2% - Acides terpeniques : Acide ursolique, oléanolique - Flavonoïdes 1,4% rutoside - Acides alcools : Acide glycérique, malique - Coumarines : fraxoside, esculoside, fraxine - Tanins galliques, catéchiques - Mannitol 21% - Mucilage 15,3% - Sels minéraux 9,6% : potassium, sel de calcium 	<u>Feuille :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Diurétique - Inhibe la réabsorption tubulaire de l'acide urique - Anti-inflammatoire - Antirhumatismale - Purgatif / Laxatif <u>Ecorce :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Tonique - Fébrifuge - Astringent 	<u>Usage externe</u> <ul style="list-style-type: none"> - Rhumatisme/Arthrose - Goutte - Lithiase rénale - Oliguries - Artériosclérose <u>Usage interne</u> <ul style="list-style-type: none"> - Goutte - Rhumatisme 	<ul style="list-style-type: none"> - Infusion : 10 à 30 % - Décocté à 3 % - Nébulisat 75 mg x3 - Extrait fluide 1 à 9 g/jour - TM d'écorce : 50 gtes x3 - Poudre : 1 g/jour

	Poireau <i>Allium Porrum L</i> Liliaceae	Tige/Bulbe	<ul style="list-style-type: none"> - Mucilage - Cellulose - Sel minéraux : Fe, Mg, S, Si, Mn, Ca, etc. - Vitamines B et C 	<ul style="list-style-type: none"> - Diurétique, azoturique, uricosurique - Anti-inflammatoire - Alcalinisant - Anti-bactérien - Anti-infectieux urinaire - Chronotrope négatif - Adoucissant 	<ul style="list-style-type: none"> - Draineur - Inflammation - Goutte et Arthrite - Alcalinisation (cure de poireau=cure de vichy) - Constipation - Cystite - Piqure d'insecte 	<ul style="list-style-type: none"> - Eau de cuisson (pouvoir drainant élevé) - Bulbe cru (calme les piqures d'insectes) - Cataplasme de poireau cuit (cystite, rétention urinaire)
Drainage urinaire	Alkékenge <i>Physalis alkekengi</i> Solanaceae	Baies/Feuilles/Tige	<ul style="list-style-type: none"> - Lactones stéroïdiques : physaline A et B - Autres stéroïdes : physanols - Tanins - Mucilages - Polysaccharides - Caraténoides et vitamines C 	<ul style="list-style-type: none"> - Diurétique et uricosurique - Oxalurique - Laxative - Fébrifuge 	<ul style="list-style-type: none"> - Rhumatisme goutteux - Lithiases urinaire, urique et oxalique - Oliguries - Hydropisie - Ictère 	<ul style="list-style-type: none"> - Décoction : 20 à 60 g de baies (feuilles ou tiges) par litre. Boire sur 24h - Extrait aqueux : 0,2 à 0,4 g/jour - Extrait mou : 1 g par jour - Baies fraîches : 10 à 20 g Cure annuelle de 30 à 40 baies chaque matin à jeun pendant 15 - 20 jours
	Epine vinette <i>Berberis vulgaris</i> Berberidaceae	Fruits/Feuilles/Ecorce/Racine	<ul style="list-style-type: none"> - Alcaloïdes : berbérine, oxyacanthine - Vitamine C 	<ul style="list-style-type: none"> - Diurétique, natriurétique, hypo-uricémiant - Veinotonique - Cholagogue - Apéritif - Stomachique - Laxatif 	<ul style="list-style-type: none"> - Goutte et rhumatisme - Oligurie - Insuffisance veineuse - Insuffisance hépatobiliaire / Ictère - Lithiases biliaire/rénale - Constipation - Troubles des règles 	<ul style="list-style-type: none"> - Infusion écorce/feuilles /racines/fruits : 40 g/L 2 - 3 tasses/jour - TM : 10 - 20 gouttes 2 à 3 fois par jour - Extrait fluide : 2 à 3 g par jour

	<p>Persil <i>Petroselinum sativum</i> Apiaceae</p>	Plante entière	<ul style="list-style-type: none"> - Flavonoïde : grande quantité d'apigénine - Furanocoumarine : bergaptène, impérorine... - Phthalide : Z-ligustilide, ... - Huile essentielle : bêta-pinène, myristicine, bêta-phellandrène, ... - Vitamines A, C, E - Fer, Calcium, phosphore 	<ul style="list-style-type: none"> - Diurétique, azoturique, chlorurique - Dépuratif/Anti-lithiasique - Emménagogue - Hépatoprotecteur - Anti-oxydant - Spasmolytique - Antianémique - Hypotenseur - Ocytocique/Antiprolactine - Anti-VIH (impérorine) - Psychotrope (myristicine) 	<ul style="list-style-type: none"> - Elimination de l'eau - Hypertension artérielle - Aménorrhées - Dysménorrhées et troubles menstruels 	<ul style="list-style-type: none"> - TM de plante entière - Suc frais
	<p>Bardane <i>Arctium lappa</i> Asteraceae</p>	Racine/Feuilles/ Semences	<ul style="list-style-type: none"> - Inuline 27 à 45% - Tanin - Mucilage - Acide phénolique : Acide caféique, ... - Composés polyinsaturés : polyènes, polyènes linéaire ou cyclique - Lactone sesquiterpénique - Lignane : arctigénine (fruits) - Huile essentielle - Résine - Sels de potasse, de chaux et de magnésie 	<ul style="list-style-type: none"> - Diurétique, uricosurique (inuline) - Sudorifique - Dépuratif - Cholérétique (lactone) - Antidiabétique (lignane) : hypoglycémiant - Anti-inflammatoire (arctigénine) - Antioxydant - Bactériostatique (polyène, polyènes) : antifongique/antimicrobien (gram+) - Antivénéreux 	<ul style="list-style-type: none"> - Goutte - Rhumatismes - Lithiase rénale/biliaire - Diabète - Dermatose - Furoncle/Abcès/Acné - Eczéma/psoriasis - Morsure de vipères 	<p><u>Usage interne :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Décoction de racine (lithiase et autres affections 40 g/L – 2 à 3 tasses/jour) - (goutte 60 g/L – 2 L/jour) - Poudre racine : 2 à 4 g - Infusé semences : 4 à 6 g <p><u>Usage externe :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Cataplasme de feuilles ✓ fraîches écrasées (morsure de serpent) ✓ cuites (goutte) ✓ macérées dans huile d'olive (ulcères)
	<p>Salsepareille <i>Smilax aspera</i> Smilacaceae</p>	Racine	<ul style="list-style-type: none"> - Glucides - Saponine - Choline - Essences - Tanins - Résines - Oxalate de chaux - Sels minéraux : (potassium, calcium) 	<ul style="list-style-type: none"> - Diurétique, azoturique, uricosurique - Dépurative - Sudorifique - Lutéotrope - Cholestérololytique 	<ul style="list-style-type: none"> - Rhumatisme goutteux - Excès d'urée et ses troubles (céphalées, vomissement, vertige, soif) - Néphrite chronique - Dermatoses - Herpès 	<ul style="list-style-type: none"> - Décoction : 60 à 100 g/L 3 tasses par jour, avant les repas - Extrait aqueux : 2 à 4 g/jour

	<p>Piloselle <i>Hieracium pilosella L.</i> Asteraceae</p>	Plante entière	<ul style="list-style-type: none"> - Inuline - Oxycoumarine : 0,2 - 0,6% ombelliférone-7-glucoside - Acides phénols : cafeïque, chlorogénique - Flavonoïdes : hiéracine, lutéoline, apigénine, etc. - Esters d'alcools d'acide gras et triterpéniques - Lactones sesquiterpéniques guaianolide - Tanins 	<ul style="list-style-type: none"> - Diurétique, azoturique, uricosurique, chlorurique - Vasodilatateur du parenchyme rénal - Bactériostatique : proteus, colibacille, staphylocoque, brucella (acide phénol) - Antihelminthique - Antidiarrhéique - Spasmolytique (sph. Oddi) - Cholérétique - Hypocholestérolémiant 	<ul style="list-style-type: none"> - Elimination rénale : <ul style="list-style-type: none"> ✓ insuffisance rénale ✓ oliguries ✓ ascite ✓ Œdème/rétention - Cystite à colibacille (préventif) - Diarrhée chronique - Lithiases uriques / Goutte 	<ul style="list-style-type: none"> - Infusion : 10 g de plantes fraîches pour 100 g d'eau - Extrait fluide : 2 à 5 g/jour - TM : 30 à 50 gtes 2 ou 3 fois par jour
Drainage hépatique	<p>Orthosiphon <i>Orthosiphon stamineus</i> Lamiaceae</p>	Feuilles	<ul style="list-style-type: none"> - Saponines - Diterpènes : orthosiphols - Flavonoïdes : sinensétine - Esters caféïques : acide rosmarinique et chicorique - Sel de potassium (3%) - Tanins (5-6%) - Huile essentielle 	<ul style="list-style-type: none"> - Diurétique, natriurétique, azoturique, uricolitique, chlorurique (épargneur K⁺) - Néphro-protecteur - Anti-prolifératif rénale - Anti-hypertenseur - Hypoglycémiant - Hypocholestérolémiant - Cholérétique/cholagogue - Anti-oxydant - Anti-inflammatoire 	<ul style="list-style-type: none"> - Trouble de l'élimination urinaire - Lithiases rénales - Cystites - Œdèmes - Obésité, cellulite - Rhumatisme goutteux - Hyperuricémie - Hypercholestérolémie - Insuffisance biliaire - Hypertension 	<ul style="list-style-type: none"> - Infusion : 10 à 15 g/L ½ L par jour - Extrait fluide : 20 à 30 gouttes 3 fois par jour avant les repas
	<p>Artichaut <i>Cynara scolimus</i> Asteraceae</p>	Feuilles	<ul style="list-style-type: none"> - Acides phénols : cynarine - Lactones sesquiterpéniques cynaropicrine - Acides alcools - Flavonoïdes : lutéoline 	<ul style="list-style-type: none"> - Cholérétique/cholagogue - Hépatoprotecteur, anti-radicaux libres, régénération hépatique - Hypocholestérolémiant - Hypotriglycéridémiant - Anti-prolactinémie - Diurétique, azoturique, uricosurique 	<ul style="list-style-type: none"> - Rétention hydrique - Cholestase - Dyskinésie biliaire - Constipation - Dyspepsie - Dyslipidémie 	<ul style="list-style-type: none"> - EPS - TM - Extrait fluide - Extrait sec : 1 à 3 g/jour - Infusion (affection hépato-biliaire) : 50 g/L 1 L/ jour

	<p>Curcuma <i>Curcuma longa L.</i> Zingiberaceae</p>	Rhizome	<ul style="list-style-type: none"> - Polyphénols :curcuminoïdes (curcumine++, ...) - Polysaccharides hydrosolubles : Ukonanes A, B, C et D - Huiles essentielles : turmérone... - Lipides, minéraux 	<ul style="list-style-type: none"> - Anti-inflammatoire: inhibe phospholipases, LOX, collagénase...(curcumine) ✓ chondroprotection ✓ anti-métalloprotéase ✓ inhibe l'aggrégation plaquettaire - Hépatoprotecteur/ anti-radicalaire/ anti-oxydant - Cholérétique/cholagogue - Anti-ulcéreux - Hypocholestérolémiant, hypolipidémiant, hypoglycémiant - Anti-infectieux - Neuroprotecteur 	<ul style="list-style-type: none"> - Arthrose/Rhumatisme inflammatoire - Chondroprotection - Sd métabolique - Dyslipidémie - Hépatite/ Stéatose/ hépatosidérose /ictère - Troubles digestifs - Affection urinaire Rénal/Néphroprotection - Détoxification - Prévention du vieillissement cérébral - Prévention des cancers 	<ul style="list-style-type: none"> - EPS titré à 15 mg/càc de curcuminoïdes 1 à 3 càc par jour - Décoction de racine fraîche/repos de 8 h puis filtration - Poudre en gélules 1 à 2 g/jour
	<p>Achillée <i>Achillea millefolium</i> Asteraceae</p>	Sommités fleuries	<ul style="list-style-type: none"> - Lactones sesquiterpéniques Guaianolides : achilléine, ... - Flavonoïdes : isorientine, schaftoside, ... - Coumarines et acides phénolique - Huile essentielle - Alcaloïdes - Tanins 	<ul style="list-style-type: none"> - Cholérétique/cholagogue - Spasmolytique - Anti-inflammatoire - Anti-oxydant - Emménagogue - Tonique amer/astringent - Diurétique - Cicatrisant/hémostatique - Antibactérien - Antifongique - Antiprurigineux 	<ul style="list-style-type: none"> - Troubles gastro-intestinaux : ✓ spasmes ✓ ballonnements ✓ lenteur digestive ✓ crampes - Spasmes utérins - Disménorrhée Aménorrhée - Goutte/rhumatisme - Lithiase biliaire/rénale - Insuffisance veineuse - Epistaxis - Cicatrisant externe 	<p><u>Usage interne :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Infusion : 30 g/L, 3 tasses par jour avant les repas - Extrait aqueux : 2 à 3 g/jour - TM : 20 à 30 gtes x3 <p><u>Usage externe :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Suc de plante fraîche (ulcère, crevasse, hémorroïde) - Infusion : en lavage 1 poignée par litre

	<p>Tilleul <i>Tilia sylvestris</i> Tiliaceae</p>	Aubier	<ul style="list-style-type: none"> - Acides phénols - Tanins - Coumarines : esculoside, fraxoside - Phloroglucinol 	<ul style="list-style-type: none"> - Draineur hépato-biliaire et urinaire - Diurétique - Dissolvant l'acide urique - Antispasmodique - Hypotenseur - Vasculoprotecteur, veinotonique (esculoside) - Anti-inflammatoire, analgésique (fraxoside) 	<ul style="list-style-type: none"> - Goutte/rhumatisme/arthritisme - Insuffisance hépatique - Lithiase biliaire/rénale - Spasme - Cellulite - Hypertension - Insuffisance veineuse 	<ul style="list-style-type: none"> - Décoction : 40 g/L Boire ¾ de litre en 1 - 2 jours Cures 10 - 20 jours
--	---	--------	--	--	---	--

BIBLIOGRAPHIE

1. **A.Raisonnier, Pr.** Biochimie métabolique et Régulations DCEM3, Chap 3. Métabolisme des bases puriques. Faculté de médecine PIERRE et MARIE CURIE : s.n., 2003-2004. 42-63.
2. Biochimie De Boeck.
3. **Ea, Hang Korng.** De l'hyperuricémie à la goutte : physiopathologie. *Revue du Rhumatisme*. Elsevier Masson SAS, 2011, Vol. 78, S103-S108.
4. **Chalès, G.** De l'hyperuricémie à la goutte : épidémiologie de la goutte. *Revue du Rhumatisme*. Elsevier Masson SAS, 2011, Vol. S109-S115, 79.
5. **Doherty, M.** New insights into the epidemiology of gout. *Rheumatology*. 2009, 48, pp. ii2-ii8.
6. **Drs H. Bennesser Alaoui, Z. Tazi Mezalek, H. Harmouche, M. Aouni, A. Maaouni.** La goutte: nouvelles recommandations. *Esperance médicale*. 03 2010, Vol. 17, 166.
7. **L. Bordier, A. Blanchard, D. Sarret, M. Hérody, G. Nédélec, C. Duvic.** Hypo-uricémie, un vieux sujet et de nouveaux concepts. *Presse Med*. Masson, 2004, Vol. 33: 555-63.
8. **W. J.Marshall, S. K. Bangert.** *Biochimie médicale physiopathologie et diagnostic*. s.l. : Elsevier.
9. Protocole d'analyse biochimique de l'acide urique. *CHU de Liège*. [En ligne] 12 03 2012. http://www.chu.ulg.ac.be/jcms/c_351944/acide-urique.
10. **P.Valdiguié.** Biologie Médicale, Biologie Clinique. EM inter.
11. **N. Esparza Martín, V. García Nieto.** Hypouricemia and tubular transport of uric acid. *Nefrologia*. Nephrology Society, 2011, Vol. 31(1):44-50.
12. **T. R. Merriman, N. Dalbeth.** Bases génétiques de l'hyperuricémie et de la goutte. *Revue du rhumatisme monographies*. Elsevier Masson SAS, 2010, Vol. 77, 328-334.
13. **T. Bardin, P. Richette.** Épidémiologie et génétique de la goutte. *Presse Med*. Elsevier Masson SAS, 2011, Vol. 40: 830-835.
14. **X. Hurtes, P. Meria.** Atteintes uro-néphrologiques des hyperuricémies. *Presse Med*. Elsevier Masson SAS, 2011, Vol. 40: 865-868.
15. **Berger, L.** *La goutte: son traitement en 1989*. Limoges : s.n., 1989. pp. 12-65, Thèse de doctorat de pharmacie. 319/2.
16. **P.DIEUSAERT.** Guide Pratique Analyses Médicales. 5ème Edition, pp. 30-31.
17. **P.Kamoun, J.P.Fréjaville.** Guide des examens de laboratoire. 4ème Edition, pp. 1160-1169.
18. **P.Métais, J.Agnerais, G.Férard, JC.Fruchart, JC.Jardillier, A.Revol, G.Siest, A.Stahl.** Biochimie clinique 1 Biochimie analytique. SIMEP, pp. 84-85.

19. **Biolabo.** Acide urique- Methode uricase. *Réactifs Biolabo*. [En ligne] 25 Juillet 2011.
<http://www.biolabo.fr/biolabo/pdfs/noticesFR/biochimieFR/80001%20FT%20Acide%20Urique.pdf>.
20. **Thermo Fisher Scientific.** Réactif de l'Acide Urique - Trinder. *Thermo*. [En ligne] 2008.
http://www.thermo.com/eThermo/CMA/PDFs/Various/File_28390.pdf.
21. **G.Siest, J.Henny, F.Schiele.** Référence en biologie clinique, Urate. Elsevier, pp. 625-645.
22. **Biocade.** ACIDE URIQUE - Enzymatique - spectrophotometrique - URICASE/PEROXIDASE. *Biocade*. [En ligne] http://biocade.perso.neuf.fr/espace_client/notices/chimie/11521CEf2.pdf.
23. **N Esparza Martín, V García Nieto.** Hypouricemia and tubular transport of uric acid. *Nefrologia*. 2011, Vol. 31, 1, pp. 44-50.
24. **al, DECAUX et.** High Uric Acid and Urea Clearance in Cirrhosis Secondary to Increased "Effective Vascular Volume". *The American Journal of Medicine*. 1982, Vol. 73, pp. 328-334.
25. **TS Ahuja, M Agraharkar.** Renal complication of the human immunodeficiency virus infection. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation*. 2000, Vol. 11, 1, pp. 1-12.
26. **Maesaka JK, Cusano AJ, Thies HL, Siegal FP.** Hypouricemia in acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Kidney Dis*. 1990, 15, pp. 252-7.
27. **A. Passeron, A. Blanchard, L. Capron.** Utilité diagnostique de l'hypo-uricémie dans l'hyponatrémie par sécrétion inadéquate d'hormone anti-diurétique. *La Revue de médecine interne*. Elsevier Masson, 2010, 31, pp. 665-669.
28. **M. Ishihara, T. Shinoda, T. Aizawa, T. Shi rota, Y. Nagasawa, T. Yamada.** Hypouricemia in NIDDM Patients. *Diabetes Care*. 1988, Vol. 11, 10.
29. **TREUT, Pr A LE.** *Métabolisme des purines*. Université de Renne I, Faculté de médecine de Renne, Département de biochimie et de biologie moléculaire. Renne : s.n., 2009-2010. Cours de PCEM2.
30. **A. Sauer, I. Brigida, N. Carriglio, A. Aiuti.** Autoimmune dysregulation and purine metabolism in adenosine deaminase deficiency. *Frontiers in immunology*. 2012, Vol. 3, pp. 1-19.
31. **Hirschhorn, R.** Adenosine Deaminase Deficiency: Molecular Basis and recent developments. *Clinical immunology and immunopahtology*. 1995, Vol. 76, 3, pp. 229-227.
32. **D A. CARSON, D B. WASSON, E. LAKOW, N. KAMATANI.** Possible metabolic basis for the different immunodeficient states associated with genetic deficiencies of adenosine deaminase and purine nucleoside phosphorylase. *Medical Sciences*. 1977, Vol. 74, 12, pp. 5677-5681.
33. **Tam, Leshner.** Stroke in Purine nucleoside phosphorylase deficiency. *PEDIATRIC NEUROLOGY*. 1994, Vol. 12, 2, pp. 146-148.
34. **Vaubourdolle, M.** *Biochimie-hématologie. Le moniteur internat*. 3e édition. Paris : Wolters Kluwer, 2007.
35. **A. Gaw, M-J Murphy, R-A. Cowan, D-St-J. O'Reilly, M-J. Stewart, J.shepherd.** *Biochimie clinique*. s.l. : Elsevier.

36. **VALEIX, N et GUILLOT, X.** Hyperuricémie et goutte : maladie et traitement. *Actualités pharmaceutiques*. Mars 2013, 524.
37. **Club de reflexion des cabinets et groupes d'hépatogastroentérologie.** *Fiche de recommandation alimentaire*. 2009. 8129 - 07/09 Bialec - Nancy.
38. **Jamoussi, Dr H.** *L'hyperuricémie*. Institut National de Nutrition. 2010.
39. **V. Legré, T. Pham, P. Lafforgue.** Gouttes iatrogènes. *Rev Rhum*. Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS, 2002, Vol. 69 : 397-401.
40. **Rozenberg, S.** La goutte médicamenteuse. *Revue du Rhumatisme*. Elsevier Masson SAS, 2007, Vol. 74, 150–152.
41. **Fédération des Producteurs Suisses de Lait PSL-Swissmilk.** *La Health Professionals Follow-Up Study révèle que les fruits, les jus de fruits et les sodas favorisent la goutte*. Swissmilk. Bernes : s.n., 2008.
42. **al., S. Bresson-Just et.** Élévation majeure de l'uricémie associée à des vomissements au cours du troisième trimestre de la grossesse : cinq cas avec issue favorable. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. Elsevier SAS., 2004, 32, pp. 713-715.
43. **COFER, Collège Français des Enseignants en Rhumatologie.** Item 225 : Arthropathie microcristalline. *université de Nantes*. [En ligne] 2010-2011. [Citation : 08 12 2012.] <http://umvf.univ-nantes.fr/rhumatologie/enseignement/rhumato31/site/html/cours.pdf>.
44. **L. Punzi*, F. Oliviero.** Diagnostic pratique des arthropathies microcristallines. *Revue du rhumatisme*. 2006, 74, pp. 138-146.
45. **Kahn, M.F.** Le Paradoxe de la goutte. *Revue du rhumatisme*. Elsevier, 2003, 70, pp. 203-204.
46. **Bardin, T.** Épidémiologie de la goutte. *Revue du Rhumatisme*. Elsevier Masson SAS, 2007, Vol. 74, 147–149.
47. **P.Dequiedt, Pr et J-P.Ortiz, Dr.** *l'hyperuricémie du sujet âgé*. Médipole-Cabestany. 2011.
48. **Choi, H- K., et al.** Obesity, Weight Change, Hypertension, Diuretic Use, and Risk of Gout in Men. *Arch Intern Med*. 2005, Vol. 165, pp. 742-748.
49. **F. Liotéa, H.-K. Eab.** Physiopathogénie de l'inflammation microcristalline. *Revue du Rhumatisme*. Elsevier Masson, 2007, 74, pp. 131-137.
50. **Liotéa, F.** Physiopathologie et traitement de l'inflammation goutteuse. *Revue du Rhumatisme*. Elsevier Masson, 2011, 78, pp. S122-S128.
51. **Ea, H.-K.** Physiopathologie de l'inflammation goutteuse. *La presse médicale*. Elsevier Masson, 09 2011, Vol. 40, 9.
52. **Pr Mayer, Service de rhumatologie.** La goutte cours DCEM3. CHU Bichat-Paris : s.n., 16 05 2011.
53. *Engagement of Fatty Acids With Toll-like Receptor 2 Drives Interleukin-1 Production via the ASC/Caspase-1 Pathway in Monosodium Urate Monohydrate Crystal-Induced Gouty Arthritis.* **L.A. B.**

Joosten, M.G. Netea, E. Mylona, M. I. Koenders, R. K. S. Malireddi, M. Oosting, R. Stienstra, F. L. van de Veerdonk, A. F. Stalenhoef, E. J. Giamarellou-Bourboulis, T-Di Kanneganti, J. W. M. van der Meer. 11, s.l. : American College of Rheumatology, 11 2010, *Arthritis & Rheumatism*, Vol. 62, pp. 3237–3248. DOI 10.1002/art.27667.

54. **M. Guma, L. Ronacher, R. Liu-Bryan, S. Takai, M. Karin, M. Corr.** Caspase 1–Independent Activation of Interleukin-1 in Neutrophil-Predominant Inflammation. *ARTHRITIS & RHEUMATISM*. American College of Rheumatology, 12 2009, Vol. 60, 12, pp. 3642–3650.

55. **T. Pascart, R-M. Flipo.** La goutte : présentations cliniques et diagnostic. *Revue du Rhumatisme* 78 (2011) . Elsevier Masson, 2011, Vol. 78, pp. S116-S121.

56. **MAGHRAOUI, Pr. A. EL.** La goutte. *Rhumato Info*. [En ligne] 12 2003. [Citation : 03 07 2013.] <http://www.rhumato.info/cours-revues2/100-goutte/1773-la-goutte>.

57. **Miltenburg, Dr GJ van.** La goutte. [En ligne] 01 2009. <http://www.vanmiltenburg.fr/La-goutte.pdf>.

58. **KUNTZ, Pr. J.L.** *ARTHROPATHIES MICRO-CRISTALLINES*. 2007.

59. **Heilman, James.** File:Gout2010.JPG. *wikimedia commons*. [En ligne] 25 05 2010. [Citation : 17 10 2013.] <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Gout2010.JPG>.

60. **Gille, Uwe.** File:Bursitis olecrani.jpg. *Wikimedia Commons*. [En ligne] 08 09 2005. [Citation : 17 10 2013.] http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Bursitis_olecrani.jpg.

61. **Uthman, Ed.** File:Gout - monosodium urate crystals in joint fluid (1).jpg. *WIKIMEDIA COMMONS*. [En ligne] Mai 2007. [Citation : 25 10 2013.] [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Gout_-_monosodium_urate_crystals_in_joint_fluid_\(1\).jpg](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Gout_-_monosodium_urate_crystals_in_joint_fluid_(1).jpg).

62. **Siao-pin, Dr.** *Arthropathie microcristalline*.

63. **J-L. Schlienger, S. Vinzio.** Tophus goutteux. *Médecine des maladies Métaboliques*. Elsevier Masson, 2010, Vol. 4, 3.

64. **NickGorton.** File:ChronicGout.jpg. *wikimedia Commons*. [En ligne] 12 12 2009. [Citation : 17 10 2013.] <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:ChronicGout.jpg>.

65. —. File:GoutTophiElbow.JPG. *Wikimedia Commons*. [En ligne] 30 10 2006. [Citation : 17 10 2013.] <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:GoutTophiElbow.JPG>.

66. **Fred, Herbert L. et Dijk, Hendrik A. van.** File:Case 30-top.jpg. *Wikimedia Commons*. [En ligne] 07 08 2010. [Citation : 17 10 2013.] http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Case_30-top.jpg.

67. **Heilman, J.** File:Tophigout.JPG. *Wikimedia commons*. [En ligne] 01 03 2011. [Citation : 17 10 2013.] <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Tophigout.JPG>.

68. **H. Izzedine, G. Deray.** Acide urique et fonction rénale. *Revue du Rhumatisme*. Elsevier Masson, 2011, Vol. 78, pp. S134-S141.

69. **Lioté, F.** Diagnostic d'une arthropathie microcristalline. *Arthropathies microcristallines*. Elsevier Masson, septembre 2011, Vol. 49, 9, pp. 869-876.

70. **Zhang, Doherty, Pascual, et al.** EULAR evidence based recommendations for gout, Part I: Diagnosis. Report of a task force of the EULAR Standing Committee For International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis.* 2006, 65, pp. 1301–1311.
71. **al, Khanna et.** 2012 American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout. Part 2:Therapy and Antiinflammatory Prophylaxis of Acute Gouty Arthritis. [éd.] American College of Rheumatology. *Arthritis Care & Research.* Octobre 2012, Vol. 64, 10, pp. 1447–1461.
72. **F. Lioté, T.Bardin.** Revue du rhumatisme. *Traitement de la goutte.* Elsevier Masson, 2007, 74, pp. 160-167.
73. **Zhang, Doherty, Pascual, et al.** EULAR evidence based recommendations for gout.Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee For International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis.* 2006, Vol. 65, pp. 1312-1324.
74. **al., K. M. Jordan et.** British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Rheumatology.* 2007, 46, pp. 1372-1374.
75. **al, Khanna et.** 2012 American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout. Part 1:Systematic Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapeutic Approaches to Hyperuricemia. *Arthritis Care & Research.* 2012, Vol. 64, 10, pp. 1431–1446.
76. **Faure, S.** Les antigoutteux. *Actualités pharmaceutiques.* Avril 2010, 495, pp. 51-54.
77. **VIDAL.** *Le dictionnaire VIDAL 2013.* 89e Edition. Issy-Les-Moulineaux 9 Cedex : s.n., 2013.
78. **DOROSZ.** *Guide Pratique Des Médicaments.* s.l. : Maloine, 2012.
79. **B.Laviolle, Dr.** Pharmacologie de la goutte. Avril 2012.
80. **J.-J. Dubost, S. Mathieu , M. Soubrier.** Traitement de la goutte. *La Revue de médecine interne.* Elsevier Masson, 2011, 32, pp. 751–757.
81. **al., D. Daoussis et.** L'ACTH comme traitement de première intention dans la goutte aiguë chez 181 patients hospitalisés. *Revue du rhumatisme.* Elsevier Masson, 2013, 80, pp. 393-396.
82. **A. So, N. Busso.** Actualités sur la goutte en 2012. *Revue du Rhumatisme.* 2012, 79S, pp. A22-A26.
83. **ARS - Assistance Publique Hopitaux de Paris.** *Justificatif-canakinumab-Ilaris.* 2013. Justificatif d'AMM. AP-HP 2013.
84. **P.Richette.** Goutte : mise en place et suivi du traitement hypo-uricémiant. *Revue du Rhumatisme.* 2011, Vol. 78, pp. S142-S147.
85. **Pr F.Lioté, Pr G.Chalès, Pr P.Guggenbuhl et Dr H-G Ea,.** *Information sur la goutte et son traitement.* s.l. : Terre neuve, 2009. Brochure patient.
86. **P. Richette, S. Ottaviani, T. Bardin.** Nouveaux traitements de la goutte. *La presse médicale.* Septembre 2011, Vol. 40, 9, pp. 844-849.
87. **Buxeraud, J.** Adenuric®, hypouricémiant inhibiteur de la synthèse d'acide urique. *Actualités pharmaceutiques.* Elsevier Masson, Juin 2013, 497.

88. Arrêt de commercialisation de la spécialité pharmaceutique DESURIC® (benzbromarone). ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [En ligne] 22 Avril 2013. [Citation : 28 Août 2013.] <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Arret-de-commercialisation-de-la-specialite-pharmaceutique-DESURIC-R-benzbromarone>.
89. **Tom G. Rider, Kelsey M. Jordan.** The modern management of gout. *Rheumatology*. 2010, 49, pp. 5–14.
90. **Millet, F.** *Médecines naturelles*. DIU de phytothérapie. Nantes : s.n., 2013.
91. **C Duraffourd, J-C Laprez.** *Traité de phytothérapie clinique*. s.l. : Masson, 2002.
92. **P Delaveau, M Lorrain, F Mortier, C et J Rivolier, Abbé R Schweitzer.** *Secret et vertus des plantes médicinales*. 2e édition. s.l. : Sélection du Reader's Digest, 1977.
93. **Lorrain, E.** *Phytothérapie et Pathologies Rhumatismale*. DIU de phytothérapie. Nantes : s.n., 2013.
94. **P Broze, Zorani, A Yu, N Bieberstein, N Bradfield, S Tonov, Rakoskerti, S Lunardi, D Salcher, K Tanir, Knape, P Lenoble, O Le Moal.** *Précis de phytothérapie*. s.l. : Alpen, 2010.
95. **Rougereau, A.** *Plantes Oligo-élément*. Châtillon : Laure Kane, 2009. ISBN 978-2-917495-05-6.
96. **Lorrain, E.** *Pathologie rénales et urinaires et phytothérapie*. DIU de phytothérapie. Nantes : s.n., 2013.
97. **Millet, F.** *Le guide Marabout des huiles essentielles*. Espagne : Marabout, 2010.
98. La gamme complète d'huiles Aroma-Zone. *aroma-zone*. [En ligne] [Citation : 04 octobre 2013.] http://www.aroma-zone.com/aroma/commande_fra.asp.
99. **R Fauron, R Moatti, Y Donadieu.** *Guide pratique de phytothérapie*. s.l. : Maloine, 1984. pp. 466-475.
100. **Lacroix, T.** *Pathologies cardiovasculaires et métaboliques en phytothérapie*. DIU de phytothérapie. Nantes : s.n., 2013.
101. **J.Jouanny, J-B Crapanne, H.Dancer, J-L Masson.** *Thérapeutique homéopathique- Possibilité en pathologies chroniques-Tome 2*. s.l. : CDH, 2010. pp. 519-523.
102. **Masson, Dr J-L.** *L'homéopathie de A-Z*. s.l. : Marabout, 2004.
103. **Binet, Dr. C.** *L'homéopathie pratique*. 1987 : Dangles.
104. **H.Voisin, Dr.** *Thérapeutique et répertoire - Homéopathie du praticien*. [éd.] Maloine. 1988.
105. **Tetau, M.** *Abrégé de rhumatologie en homéopathie*. [éd.] similia. 2010.
106. **So, A.** Avancées récentes dans la physiopathologie de l'hyperuricémie et de la goutte. *Revue Médicale Suisse*. 2007, 103.
107. **Dieppe, Calvert.** *Cristal and joint disease*. Londre : Chapman & Hall, 1983.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	5
ABBREVIATIONS	9
INTRODUCTION	11
PREMIÈRE PARTIE : L'ACIDE URIQUE, UNE MOLÉCULE PHYSIOLOGIQUE	13
1. Propriétés physico-chimiques de l'acide urique	13
1.1 Structure chimique	13
1.2 Propriétés chimiques.....	13
1.3 Propriétés physiques.....	14
2. Le métabolisme de l'acide urique.....	15
2.1 Synthèse.....	15
2.1.1 La purinosynthèse <i>de novo</i>	15
2.1.1.1 Biosynthèse de l'IMP.....	15
2.1.1.2 Notion de cycle long et de cycle court	19
2.1.1.3 Engagement de l'IMP dans le cycle long pour la synthèse de l'AMP et du GMP	19
2.1.2 Catabolisme des ribonucléotides puriques en bases puriques	21
2.1.2.1 Cas général	21
2.1.2.1.1 Des ribonucléotides puriques en nucléosides puriques	21
2.1.2.1.2 Des nucléosides puriques en bases puriques	21
2.1.2.2 Cas du GMP.....	22
2.1.2.3 Cas de l'AMP.....	22
2.1.3 Les bases puriques d'origine exogène	24
2.1.4 Récupération des bases puriques	25
2.1.5 Catabolisme des purines en acide urique	26
2.2 Distribution	29
2.2.1 Distribution dans l'organisme.....	29
2.2.2 Les variations physiologiques.....	29
2.3 Stockage.....	30
2.4 Métabolisme	30
2.4.1 Chez l'Homme	30
2.4.2 Chez les autres animaux	31
2.5 Élimination	33
2.5.1 Élimination urinaire	33
2.5.1.1 La filtration glomérulaire	33
2.5.1.2 La réabsorption et la sécrétion tubulaire.....	34
2.5.1.3 Bilan.....	37
2.5.2 Uricolyse	37

3.	Méthodes de dosage et de diagnostic	39
3.1	Prélèvement et précautions	39
3.2	Stockage.....	39
3.3	Les principales méthodes de mesure.....	40
3.3.1	Méthode « définitive »	40
3.3.2	Méthode « recommandée » : méthode de Kalckar	41
3.3.3	Méthodes usuelles	41
3.3.3.1	Méthodes chimiques.....	41
3.3.3.1.1	Méthode de Folin et Denis	41
3.3.3.1.2	Autres.....	42
3.3.3.2	Méthodes enzymatiques.....	42
3.3.3.2.1	Méthodes sans réactions annexes	43
3.3.3.2.2	Méthodes avec réactions annexes.....	43
3.3.4	Autres méthodes.....	46
DEUXIÈME PARTIE : PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ACIDE URIQUE		47
1.	L'hypo-uricémie	47
1.1	Définition de l'hypo-uricémie	47
1.2	Prévalence de l'hypo-uricémie.....	47
1.3	Étiologies des hypo-uricémies	47
1.3.1	Les hypo-uricémies iatrogènes.....	50
1.3.1.1	Par inhibition de l'uricosynthèse	50
1.3.1.2	Par des médicaments uricosuriques	50
1.3.1.3	Par augmentation de l'uricolyse	51
1.3.1.4	Lors d'une nutrition parentérale	51
1.3.2	Les hypo-uricémies secondaires à une pathologie.....	52
1.3.2.1	Les affections hépatiques graves.....	52
1.3.2.2	Les affections néoplasiques	52
1.3.2.3	Le syndrome d'immunodéficience acquise	53
1.3.2.4	Syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH	54
1.3.2.5	Le diabète	55
1.3.3	Les hypo-uricémies isolées associées à une clairance de la créatinine normale ou abaissée	56
1.3.3.1	La xanthinurie héréditaire	56
1.3.3.2	Autres déficits enzymatiques	58
1.3.3.2.1	Déficit en adénosine-désaminase.....	58
1.3.3.2.2	Déficit en purine nucléoside phosphorylase.....	59
1.3.4	Les hypo-uricémies isolées associées à une clairance de la créatinine augmentée	60
1.3.4.1	Syndrome de Fanconi	60
1.3.4.2	Hypo-uricémie idiopathique familiale	61
2.	L'hyperuricémie.....	63
2.1	Définition de l'hyperuricémie.....	63
2.2	Prévalence de l'hyperuricémie	63
2.3	Étiologies des hyperuricémies	63
2.3.1	Hyperuricémie par excès de production.....	63
2.3.1.1	Hyperuricémie primaire due à une augmentation de la production <i>de novo</i> des purines.....	65
2.3.1.1.1	Liée à un trouble du métabolisme de l'acide urique	65

2.3.1.1.2	Lié à un trouble du métabolisme glucidique	69
2.3.1.1.3	D'origine idiopathique	71
2.3.1.2	Hyperuricémie secondaire.....	71
2.3.1.2.1	Par excès d'apport alimentaire	71
2.3.1.2.2	Par augmentation du <i>turnover</i> des acides nucléiques	72
2.3.1.2.3	Autres.....	73
2.3.2	Hyperuricémie par défaut d'élimination rénale	74
2.3.2.1	Primitive	74
2.3.2.2	Secondaire	74
2.3.2.2.1	Insuffisance rénale	76
2.3.2.2.2	Hyperuricémie iatrogène	76
2.3.2.2.3	Autres étiologies	79
2.3.3	Hyperuricémie par diminution de l'uricolyse intestinale	80
2.4	Cas particulier : l'hyperuricémie durant la grossesse.....	81
3.	Complication des hyperuricémies : la goutte	82
3.1	La goutte et son histoire	82
3.1.1	Définition	82
3.1.2	Historique de la goutte.....	82
3.2	Épidémiologie et génétique de la goutte	83
3.2.1	Prévalence de la goutte.....	83
3.2.2	Facteurs de risques de la goutte.....	84
3.2.2.1	L'hyperuricémie	84
3.2.2.2	L'âge et le sexe.....	85
3.2.2.3	L'alimentation	86
3.2.2.4	L'alcool	87
3.2.2.5	Les facteurs génétiques	87
3.2.2.6	Masse corporelle, hypertension artérielle et syndrome métabolique	90
3.2.2.7	L'insuffisance rénale chronique	92
3.2.3	Goutte et risques cardiovasculaires	93
3.3	La physiopathologie de la goutte	94
3.3.1	Pathogénie des dépôts d'urates.....	94
3.3.2	Phase initiale : déclenchement de l'accès aigu	95
3.3.2.1	1 ^{ère} étape : interaction entre les cristaux et les cellules qui composent l'articulation.....	95
3.3.2.1.1	Phagocytose	96
3.3.2.1.2	Interaction directe entre cellules et cristaux nus, non recouverts de protéines.....	96
3.3.2.1.3	Interaction via les protéines adsorbées à la surface des cristaux	97
3.3.2.2	2 ^e étape : de l'activation au recrutement cellulaire	97
3.3.2.3	3 ^e étape : la diapédèse	98
3.3.2.4	4 ^e étape : activation des cellules nouvellement recrutées	98
3.3.3	Amplification de la réaction inflammatoire	98
3.3.4	Inflammasome et mécanismes de maturation d'IL-1 β	98
3.3.4.1	Inflammasome et immunité innée	98
3.3.4.2	Mécanismes de maturation d'IL-1 β	99
3.3.4.3	Inflammation et costimulation	100
3.3.4.4	Inflammation dépendante d'IL-1 β mais indépendante de l'inflammasome	101
3.3.5	Résolution spontanée de l'inflammation aiguë	102

3.4	La goutte : présentation clinique et diagnostic	103
3.4.1	L'hyperuricémie asymptomatique	103
3.4.2	L'accès aigu.....	103
3.4.2.1	Condition de survenue et facteurs déclenchant	103
3.4.2.2	Présentation clinique	104
3.4.2.2.1	Phase prodromique.....	104
3.4.2.2.2	Phase d'état.....	104
3.4.2.2.3	Récidives.....	107
3.4.2.3	Les signes biologiques	108
3.4.2.4	Les signes radiologiques.....	109
3.4.2.5	Le diagnostic différentiel	110
3.4.3	La goutte chronique.....	111
3.4.3.1	Les manifestations sous cutanée ou tophi.....	111
3.4.3.2	Les manifestations articulaires : les arthropathies chroniques uratiques	113
3.4.3.2.1	Les signes cliniques	113
3.4.3.2.2	Les signes radiologiques.....	113
3.4.3.2.3	Le diagnostic différentiel	114
3.4.3.3	Les manifestations rénales	114
3.4.3.3.1	La lithiase rénale	114
3.4.3.3.2	La néphropathie uratique chronique.....	116
3.4.3.3.3	La néphropathie uratique aiguë	117
3.4.4	Diagnostic par la méthode des critères.....	117

TROISIÈME PARTIE : TRAITEMENTS ET PRISE EN CHARGE À L'OFFICINE..... 122

1.	Prise en charge thérapeutique de la goutte	122
1.1	Généralités.....	122
1.2	Traitements de l'accès aigu	123
1.2.1	Le principe général du traitement.....	123
1.2.2	Le traitement pharmacologique initial	124
1.2.2.1	La colchicine.....	124
1.2.2.1.1	Présentation chimique.....	124
1.2.2.1.2	Mécanisme d'action	125
1.2.2.1.3	Paramètres pharmacocinétiques	125
1.2.2.1.4	Modalités de prescription	126
1.2.2.1.5	Effets secondaires et toxicité.....	128
1.2.2.1.6	Contre-indications et précautions d'emploi.....	129
1.2.2.1.7	Interactions médicamenteuses	129
1.2.2.2	Les AINS.....	130
1.2.2.2.1	Les recommandations	130
1.2.2.2.2	Les posologies	130
1.2.2.2.3	Les principales contre-indications	131
1.2.2.3	Les inhibiteurs de la cyclooxygénase 2	131
1.2.2.4	La corticothérapie	132
1.2.2.4.1	Les recommandations	132
1.2.2.4.2	La corticothérapie par voie locale	132
1.2.2.4.3	La corticothérapie par voie orale	133
1.2.2.4.4	L'ACTH.....	133
1.2.2.5	Les bithérapies indiquées dans le traitement initial de la goutte	137
1.2.3	Les traitements associés	137
1.2.3.1	La ponction évacuatrice	137

1.2.3.2	Le repos et l'immobilisation	137
1.2.3.3	Le régime.....	138
1.2.4	Traitements pharmacologiques de deuxième intention	138
1.2.5	Les anti-IL1	138
1.2.5.1	Les molécules étudiées	139
1.2.5.1.1	L'anakinra	139
1.2.5.1.2	Le canakinumab	139
1.2.5.1.3	Le rilonacept.....	140
1.2.5.2	Effets indésirables, interactions médicamenteuses, contre-indications et précautions d'emploi communs aux anti-IL1.....	141
1.2.5.2.1	Effets indésirables	141
1.2.5.2.2	Interactions médicamenteuses	141
1.2.5.2.3	Contre-indications	142
1.2.5.2.4	Précautions d'emploi	142
1.2.5.3	Un traitement efficace mais encore incertain	142
1.3	Traitements hypo-uricémiants au long cours.....	145
1.3.1	Généralités.....	145
1.3.2	Traitements des hyperuricémies asymptomatiques.....	145
1.3.3	Traitements non pharmacologiques de la goutte	146
1.3.3.1	L'arrêt d'un médicament hyper-uricémiant	146
1.3.3.2	La prise en charge des facteurs de risque et de co-morbidité	147
1.3.3.3	Les règles hygiéno-diététiques	147
1.3.3.3.1	Modification des habitudes alimentaires.....	147
1.3.3.3.2	Perte de poids.....	150
1.3.3.3.3	Activité physique	150
1.3.3.3.4	Bilan.....	150
1.3.4	Traitements pharmacologiques de la goutte.....	151
1.3.4.1	Mise en place du traitement.....	151
1.3.4.1.1	Le moment opportun	151
1.3.4.1.2	Les hypo-uricémiants actuellement disponibles	151
1.3.4.1.3	Les recommandations de l'ACR.....	152
1.3.4.1.4	Précautions et prophylaxie d'un accès aigu à l'instauration du traitement	153
1.3.4.2	Les médicaments hypo-uricémiants.....	153
1.3.4.2.1	Les inhibiteurs de l'uricosynthèse	153
1.3.4.2.2	Les uricosuriques.....	158
1.3.4.2.3	Les uricolytiques	161
1.3.4.3	Cas particulier des transplantés d'organes.....	163
2.	Médecines alternatives et conseils à l'officine	165
2.1	Les thérapies biologiques	165
2.1.1	Traitements de l'accès aigu	166
2.1.1.1	Traitements par voie générale.....	166
2.1.1.1.1	Lutte contre l'inflammation et la douleur	166
2.1.1.1.2	Drainage urinaire	167
2.1.1.1.3	Drainage hépatique	167
2.1.1.1.4	Exemple de formulation	168
2.1.1.1.5	Étude des principales plantes médicinales utilisées dans l'accès aigu	168
2.1.1.2	Traitements par voie locale	179
2.1.1.2.1	Les huiles médicinales.....	179
2.1.1.2.2	Lotions et liniments	189

2.1.1.2.3Pâtes et pommades	189
2.1.1.2.4Gels dermiques	190
2.1.1.2.5Plantes en l'état	190
2.1.2 Traitements de l'état goutteux chronique	191
2.1.2.1 Rétablissement d'une urico-élimination rénale efficace	191
2.1.2.2 Action sur la purino-synthèse <i>de novo</i>	191
2.1.2.3 Traitements selon l'étiologie.....	191
2.1.2.3.1Hyperuricémies secondaires à une insuffisance thyroïdienne	191
2.1.2.3.2Hyperuricémies secondaires à une hypertension artérielle	192
2.1.2.3.3Hyperuricémies secondaires à une acidose diabétique	192
2.1.2.4 Conseils hygiéno-diététique	193
2.1.2.5 Exemple d'un cas clinique	193
2.2 Les traitements homéopathiques.....	194
2.2.1 Traitements homéopathiques de l'accès aigu	195
2.2.2 Traitements homéopathiques du terrain goutteux.....	200
 CONCLUSION.....	 207
 ANNEXES	 209
 BIBLIOGRAPHIE	 217
 TABLE DES MATIÈRES.....	 223
 TABLE DES FIGURES.....	 229
 TABLE DES TABLEAUX.....	 230
 SERMENT DE GALIEN.....	 231

TABLE DES FIGURES

Figure 1: L'acide urique en équilibre avec l'urate	13
Figure 2: Synthèse de l'IMP à partir du R5P	18
Figure 3: Engagement de l'IMP dans la synthèse de l'AMP et du GMP	20
Figure 4: Catabolisme des nucléotides puriques en bases puriques	23
Figure 5: Récupération des bases puriques	25
Figure 6: Catabolisme des purines en acide urique.....	27
Figure 7: Schéma général de la synthèse de l'acide urique.....	28
Figure 8: Évolution de l'excrétion de l'azote au sein du règne animal	32
Figure 9: Élimination rénale de l'acide urique	34
Figure 10: Les mécanismes de réabsorption et de sécrétion de l'acide urique au niveau tubulaire	36
Figure 11: Les mouvements de l'acide urique dans l'organisme	38
Figure 12: Les hyperuricémies par excès de production.....	64
Figure 13: Goutte X1a : hyperactivité de la PRPP synthétase	67
Figure 14: Goutte X1b : anomalie de la PRPP synthétase résistante au feed back négatif	68
Figure 15: Mécanisme de l'hyper-uricémie au cours de l'intolérance héréditaire au fructose	70
Figure 16: Les hyperuricémies par défaut d'élimination rénale.....	75
Figure 17: Prévalence de la goutte en fonction de l'âge et du sexe.....	85
Figure 18: Risque relatif de goutte en fonction de l'apport alimentaire.....	86
Figure 19: L'évolution de la goutte au cours du temps, du premier accès aigu à la goutte chronique	94
Figure 20: Mécanisme de maturation de l'IL-1 β et rôle de l'inflammasome.....	101
Figure 21: Accès aigu : atteinte métatarso-phalangienne du gros orteil	105
Figure 22: Bursite olécranienne	107
Figure 23: Cristaux d'urate monosodique dans du liquide synovial	109
Figure 24: Tophus d'un genou	112
Figure 25: Tophus d'un coude	112
Figure 26: Tophus de l'oreille	112
Figure 27: Goutte compliquée d'une rupture de tophi	112
Figure 28: La colchicine.....	124
Figure 29: Prise en charge de la crise de goutte	144
Figure 30: Mode d'action des hypo-uricémiants	152
Figure 31: L'allopurinol.....	153
Figure 32: Le fébuxostat	155
Figure 33: Prise en charge de la goutte chronique	164
Figure 34: Métabolisme des salicosides en acide salicylique	169

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1: Ionisation de l'acide urique urinaire en fonction du pH -----	33
Tableau 2: Récapitulatif des principales étiologies des hypo-uricémies -----	49
Tableau 3: Teneur en acide urique de certains aliments -----	71
Tableau 4: Les médicaments hyperuricémiants -----	76
Tableau 5: Recommandations EULAR 2006 pour le diagnostic de la goutte -----	121
Tableau 6: Les traitements de première intention de l'accès aigu-----	135
Tableau 7: Recommandations concernant le régime alimentaire -----	149
Tableau 8: Les supports recommandés pour la voie externe en rhumatologie -----	180
Tableau 9: Les huiles essentielles pouvant être utilisées dans le traitement de la goutte -----	183

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Nom – prénom : SADERNE Sylvain

Titre de la thèse : L'acide urique : une molécule physiologique pouvant être pathologique

RÉSUMÉ DE LA THÈSE :

Chez l'Homme, l'acide urique est une molécule physiologique. Il est le produit final du métabolisme des purines. À pH physiologique, l'acide urique est presque totalement ionisé et présent dans le plasma sous la forme d'urate de sodium. L'acide urique et les urates sont des molécules relativement insolubles qui précipitent facilement dans des solutions aqueuses telles que les urines ou le liquide synovial, avec pour conséquence une affection médicale : l'arthropathie microcristalline, plus communément surnommée « la goutte ».

L'hyperuricémie et la goutte sont depuis quelques décennies en constante évolution dans la majorité des pays du monde. Les causes de cette augmentation sont multiples. Les hypo-uricémies, quant à elles, sont sous diagnostiquées et ne semblent pas exposer le patient à un danger particulier.

Depuis quelques années, l'arsenal thérapeutique s'est considérablement étoffé, que se soit dans le traitement de la crise avec les inhibiteurs de l'interleukine 1 β ou dans le traitement de fond, avec les nouveaux traitements hypo-uricémiants tels que le fébuxostat et les uricases.

Outre la médecine conventionnelle, les médecines alternatives telles que la phytothérapie, l'aromathérapie et l'homéopathie peuvent être initiées et conseillées à l'officine. Cela se fait d'autant plus facilement que les patients sont de plus en plus adeptes à un retour au naturel.

MOTS-CLÉS :

Acide urique, hypo-uricémie, hyperuricémie, goutte, traitements conventionnels et médecines alternatives