

Faculté de Pharmacie

Année 2023

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 30 novembre 2022

Par Sanaa HAFA

Née le 17 février 1993

De l'hyperuricémie à la goutte : physiopathologie, traitements, conseils pharmaceutiques.

Thèse dirigée par DARDIM Karim et co-dirigée par MAMBU Lengo

Examineurs :

Mme Lengo MAMBU, Professeure des Universités

M. Karim DARDIM, Docteur en pharmacie

Mme Christelle POUGET, Maître de Conférence

M. Nicolas CONFAITS, Docteur en pharmacie

Présidente et Co-directrice

Directeur

Juge

Juge



Thèse d'exercice

Faculté de Pharmacie

Année 2023

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 30 novembre 2022

Par Sanaa HAFA

Née le 17 février 1993

De l'hyperuricémie à la goutte : physiopathologie, traitements, conseils pharmaceutiques.

Thèse dirigée par DARDIM Karim et co-dirigée par MAMBU Lengo

Examineurs :

Mme Lengo MAMBU, Professeure des Universités

M. Karim DARDIM, Docteur en Pharmacie

Mme Christelle POUGET, Maître de Conférence

M. Nicolas CONFAITS, Docteur en pharmacie

Présidente et Co-directrice

Directeur

Juge

Juge



Remerciements

Madame Lengo Mambu, Professeure des Universités, présidente du jury et co-directrice de thèse.

Je tiens à vous exprimer mes sincères remerciements pour la confiance que vous m'attribuez en présidant mon jury et co-dirigeant ma thèse. Merci pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail.

Monsieur Karim Dardim, Docteur en pharmacie, directeur de thèse.

Merci pour votre accompagnement, votre disponibilité, vos conseils qui ont rendu possible ce travail. Veuillez trouver l'expression de ma reconnaissance et de mon respect.

Madame Christelle Pouget, Maître de conférences, membre du jury.

Vous me faites l'honneur de faire partie de mon jury. Je vous adresse mes remerciements les plus sincères.

Madame Mambu, Madame Pouget, je vous remercie également pour vos enseignements dispensés tout au long de mes études et qui me permettront d'exercer tout au long de ma carrière.

Monsieur Nicolas Confaits, Docteur en pharmacie, membre du jury.

Vous me faites l'honneur de faire partie de mon jury. Je vous adresse mes remerciements les plus sincères. Merci également pour ces deux belles années de travail au sein de votre pharmacie.

A vous et à toute l'équipe de la pharmacie merci pour ces beaux moments passés ensemble.

A ma famille,

Maman, Papa, je vous remercie pour tout et de tout mon cœur. Vous m'avez porté jusque-là grâce à votre soutien, votre présence, votre amour inconditionnel et votre patience que j'ai souvent mise à rude épreuve lors des partiels. Je vous aime très fort. Cette thèse est pour vous.

Lobna, Bilal, ma sœur, mon frère, merci d'avoir toujours été là et merci pour ces moments que nous partageons ensemble. Bilal, je suis fier que tu suives le même chemin que moi, je suis sûre que tu seras un excellent pharmacien.

Louisa, ma Louissette, tu n'as qu'un mois de vie quand j'écris ces lignes mais tu remplis déjà nos cœurs d'amour. Ne pleure pas trop pendant ma soutenance s'il te plait. Ta tata adorée.

A mes amies de fac,

Anaïs, Ismahan, Sonia, Melissa, vous êtes mes plus belles rencontres de ces années de fac.

A Jamal Fatimi, merci d'avoir cru en moi depuis le début et merci pour ta générosité.

Personnel enseignant de la Faculté de Pharmacie de Limoges

Le 1^{er} septembre 2022

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

Vice-doyen de la Faculté

Monsieur LÉGER David, Maître de conférences

Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas

Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. PICARD Nicolas	Pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. CARDOT Philippe	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. DESMOULIERE Alexis	Physiologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie
M. TROUILLAS Patrick	Biophysique et mathématiques

Mme VIANA Marylène Pharmacie galénique

Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. BARRAUD Olivier (*) Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme. CHAUZEIX Jasmine Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

M. JOST Jérémie Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Maitres de Conférences des Universités – Universitaires

M. BASLY Jean-Philippe (*) Chimie analytique et bromatologie

Mme BEAUBRUN-GIRY Karine Pharmacie galénique

Mme BÉGAUD Gaëlle Chimie analytique et bromatologie

M. BILLET Fabrice Physiologie

Mme BONAUD Amélie Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

M. CALLISTE Claude Biophysique et mathématiques

M. CHEMIN Guillaume Biochimie et biologie moléculaire

Mme CLÉDAT Dominique Chimie analytique et bromatologie

M. COMBY Francis Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Mme DELEBASSÉE Sylvie Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme DEMIOT Claire-Elise (*) Pharmacologie

M. FABRE Gabin Biophysique et mathématiques

M. LABROUSSE Pascal (*) Botanique et cryptogamie

Mme LAVERDET Betty Pharmacie galénique

M. LAWSON Roland Pharmacologie

M. LÉGER David Biochimie et biologie moléculaire

Mme MARRE-FOURNIER Françoise Biochimie et biologie moléculaire

M. MERCIER Aurélien	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme MILLOT Marion (*)	Pharmacognosie
Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia	Pharmacie galénique
Mme POUGET Christelle (*)	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. TOUBLET François-Xavier	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. VIGNOLES Philippe (*)	Biophysique et mathématiques

(*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)

Assistant Hospitalo-Universitaire

Mme MARCELLAUD Elodie	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
------------------------------	---

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche

M. DELMON Cédric	Pharmacognosie, botanique et mycologie
Mme KENE MALAHA Angéladine	Épidémiologie, statistique, santé publique

Enseignants d'anglais

M. HEGARTY Andrew	Chargé de cours
Mme VERCELLIN Karen	Professeur certifié

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Liste des abréviations

ACR : American College of Radiology
ADN : acide désoxyribonucléique
ACTH : Hormone adénocorticotrope
ADP : Adénosine diphosphate
AINS : Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
AMP : Adénosine monophosphate
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ARN : Acide ribonucléique
ASDEC : Association déconseillée
ATP : Adénosine triphosphate
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
AVK : Anti-Vitamine K
CI : Contre-Indication
COX : Cyclooxygénase
CRAT : Centre de référence sur les agents tératogènes
DFG : Débit de filtration glomérulaire
EMA : European medical agency
EULAR : European League Against Rheumatism
GMP : acide guanylique
HAS : Haute autorité de santé
HE : Huile essentielle
HGPRT : hypoxanthineguanosine pyrophosphoribosyl transférase
HTA : Hypertension artérielle
IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IL-1 : Interleukine 1
IMP : inosine monophosphate
INR : International normalized ratio
IC : Insuffisance cardiaque
IH : Insuffisance hépatique
IR : Insuffisance rénale
MTX : Méthotrexate
NFS : Numération de la formule sanguine
PE : Précaution d'emploi
P-gp : Permeability-glyco-protein ou glycoprotéine P
PRPP : phosphoribosyl-pyrophosphate
RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

TSH : Thyréostimuline

XMP : acide xanthylique

XO : Xanthine oxydase

Table des matières

Introduction	18
I. De l'hyperuricémie à la goutte	19
I.1 L'hyperuricémie.....	19
I.1.1 Définition	19
I.1.2 Valeurs biologiques de référence	19
I.1.3 L'acide urique	19
I.1.3.1 Structure	19
I.1.3.2 Propriétés physico-chimiques	19
I.1.3.3 Pool miscible.....	20
I.1.3.4 Formation de l'acide urique	21
I.1.3.4.1 Purinosynthèse de novo	21
I.1.3.4.2 Purines alimentaires	22
I.1.3.5 Élimination de l'acide urique.....	23
I.1.3.5.1 Élimination rénale	23
I.1.3.5.2 Uricolyse intestinale.....	24
I.2 Différents types d'hyperuricémie	24
I.2.1 Hyperproduction d'acide urique	25
I.2.2 Défaut d'élimination de l'acide urique	25
I.3 La Goutte : complication de l'hyperuricémie.....	26
I.3.1 Définition	26
I.3.2 Manifestations cliniques	26
I.3.2.1 Hyperuricémie asymptomatique	26
I.3.2.2 Goutte aiguë	27
I.3.2.3 Goutte chronique	29
I.3.2.4 Les gouttes atypiques	30
I.3.2.4.1 Intensité.....	30
I.3.2.4.2 Localisations.....	31
I.3.2.4.3 Chronologie	32
I.3.3 Diagnostic	32
I.3.3.1 Clinique.....	32
I.3.3.2 Biologique	33
I.3.3.3 Par imagerie.....	34
I.3.4. Complications rénales	34
II. Traitements médicamenteux	35
II. 1 Traitement de la crise de goutte.....	35
II. 1.1 Colchicine	35
II.1.1 Historique.....	35
II.1.2 Pharmacocinétique	36
II.1.3 Pharmacodynamie	37
II.1.4 Spécialités disponibles sur le marché	37
II.1.5 Indications.....	37
II.1.5.1 Schéma posologique historique	37
II.1.5.2 Nouvelles modalités de prescription.....	38
II.1.6 Adaptation de la posologie	39
II.1.7 Prophylaxie des crises de goutte chez le patient chronique.....	40

II.1.8 Effets indésirables	40
II.1.9 Toxicité.....	41
II.1.9.1 Doses toxiques	41
II.1.9.2 Signes cliniques	42
II.1.9.3 Prise en charge.....	42
II.1.9.4 Commission de la transparence de l'HAS	43
II.1.10 Interactions médicamenteuses	43
II.1.10.1 Pharmacocinétique	43
II.1.10.2 Contres indications.....	46
II.1.10.3 Associations déconseillées	47
II.1.10.4 Précautions d'emplois	48
II.1.10.5 Cas du Colchimax®	48
II.1.10.6 Mises en garde	48
II.1.10.7 Grossesse et allaitement.....	49
II.2 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	49
II.2.1 Mécanisme d'action et Indication	49
II.2.2 Spécialités disponibles sur le marché	49
II.2.3 Posologies et modalités de prise	50
II.2.4 Effets indésirables	51
II.2.5 Contre-indications aux pathologies.....	52
II.2.6 Interactions médicamenteuses	52
II.3 Les corticoïdes.....	53
II.3.1 Recommandations EULAR.....	53
II.3.2 La corticothérapie intra-articulaire.....	54
II.3.3 La corticothérapie systémique	54
II.4 Les inhibiteurs de l'interleukine II-1 β	55
II.5 L'ACTH	58
II.6 Synthèse prise en charge de la crise de goutte.....	59
II.7 Traitement de fond de la goutte	61
II.7.1 Introduction d'un traitement hypo-uricémiant	61
II.7.2 Cas de l'hyperuricémie asymptomatique	61
II.7.3 Objectif du traitement chronique	61
II.7.4 Les médicaments hypo-uricémiants	62
II.7.5 Les inhibiteurs de la synthèse d'acide urique.....	62
II.7.5.1 Allopurinol Zyloric®	62
II.7.5.2 Febuxostat Adenuric®.....	67
II.7.6 Les uricosuriques	70
II.7.6.1 Le probénécide Santuril®.....	70
II.7.6.2 Le benzbromarone Desuric®	72
II.7.6.3 Lésinurad Zurampic®.....	74
II.7.7 Les uricosuriques adjuvants	74
II.7.8 Les uricases	75
II.7.8.1 Rasburicase Fasturtec®.....	75
II.7.8.2 Péglicase Krystexxa®	76
II.7.9 Synthèse prise en charge chronique de la goutte	77
III. Traitements adjuvants	81
III.1 Immobilisation et glaçage.....	81
III.2 Régime alimentaire hypouricémiant	81

III.2.1. Hydratation	81
III.2.2 Alcalinisation des urines	81
III.3 Alimentation	81
III.3.1 Aliments diminuant l'uricémie	81
III.3.2 Aliments augmentant l'uricémie	82
III.4 Phytothérapie	84
III.5 Aromathérapie	88
III.6 Homéopathie	89
III.7 Oligothérapie et Vitaminothérapie	90
IV. Rôle du pharmacien	91
IV.1 Education thérapeutique : observance du traitement	91
IV.2 Prévention thérapeutique : risque d'abus	91
Conclusion	93
Références bibliographiques	94
Annexes	98
Serment De Galien	101

Table des illustrations

Figure 1 : Structure chimique de l'acide urique	19
Figure 2 : Acide urique (acide faible, non dissocié).....	20
Figure 3 : Urate + H + (forme anionique circulante, plus soluble)	20
Figure 4 : La purinosynthèse de novo.....	22
Figure 5 : L'élimination rénale de l'acide urique	23
Figure 6 : Métabolisme de l'acide urique dans l'organisme chez l'homme	24
Figure 7 : Crise de goutte typique.....	27
Figure 8 : Accès de goutte interphalangienne.....	29
Figure 9 : Tophi goutteux du pavillon de l'oreille	30
Figure 10 : Accès goutteux pseudo-phlegmoneux	30
Figure 11 : Hygroma goutteux	31
Figure 12 : Coxopathie destructrice d'origine goutteuse	32
Figure 13 : <i>Colchicum autumnale</i> , Lillaceae	35
Figure 14 : Structure chimique de la colchicine.....	36
Figure 15 : Diagramme prise en charge de la crise de goutte selon la Société Française de rhumatologie 2020.....	60
Figure 16 : Diagramme de prise en charge de la goutte chronique selon la Société française de rhumatologie 2020.....	79

Table des tableaux

Tableau 1 : Hyperuricémie primaire et secondaire par hyperproduction d'acide urique	25
Tableau 2 : Hyperuricémie primaire et secondaire par défaut d'élimination d'acide urique	26
Tableau 3 : Critères de la goutte chez le sujet âgé	28
Tableau 4 : Schéma posologique historique de la colchicine	38
Tableau 5 : Nouveau schéma posologique de la colchicine.....	38
Tableau 6 : Posologie de la colchicine en fonction de la clairance de la créatinine	40
Tableau 7 : Différentes phases de l'intoxication à la colchicine.....	42
Tableau 8 : Médicaments substrats de la P-gp	43
Tableau 9 : Médicaments inhibiteurs de la P-gp	44
Tableau 10 : Médicaments substrats du CYP 3A4.....	45
Tableau 11 : Médicaments inhibiteurs du CYP 3A4.....	45
Tableau 12 : Médicaments inducteurs du CYP 3A4	46
Tableau 13 : Les AINS utilisés dans la crise de goutte	50
Tableau 14 : Le moniteur n°2958 AINS dans la goutte	50
Tableau 15 : Interactions médicamenteuses des anti-inflammatoires non stéroïdiens.....	52
Tableau 16 : Corticoïdes oraux utilisés dans la crise de goutte	54
Tableau 17 : Effets indésirables des anti-IL 1	56
Tableau 18 : Adaptation des posologies de l'allopurinol en fonction de la clairance de la créatinine.....	64
Tableau 19 : Recommandations alimentaires chez le patient goutteux.....	84

Liste des définitions

Types d'interactions médicamenteuses

A prendre en compte : L'interaction correspond généralement à une addition des effets indésirables des médicaments. Le médecin doit évaluer la situation et donner les recommandations nécessaires s'il prescrit ensemble 2 médicaments qui génèrent un cumul d'effets indésirables.

Association déconseillée : L'association des médicaments doit être évitée, sauf si le médecin estime que le bénéfice est plus important que le risque. Cela peut imposer une surveillance pendant le traitement.

Contre-indication : Ce niveau correspond à une interdiction. Les médicaments ne doivent pas être pris dans les conditions susceptibles de créer l'interaction.

Précautions d'emploi : L'association des médicaments est possible à condition que certaines précautions soient prises : adaptation des doses, prises décalées, surveillance particulière, etc.

Pathologies

Maladies myélo et lympho- prolifératives : elles concernent l'ensemble des maladies caractérisées par une prolifération excessive du tissu myéloïde (tissus formant la moelle osseuse) ou cellules d'origine lymphoïde.

Anémie hémolytique : groupe de maladies caractérisées par un dysfonctionnement du système immunitaire conduisant à la production d'auto-anticorps qui attaquent les globules rouges.

Maladie de Kahler : affection de la moelle osseuse provoquée par une prolifération incontrôlée d'un type précis de cellules sanguines de la famille des globules blancs.

Maladie de Paget : elle se caractérise par une réparation osseuse anormalement rapide, ce qui peut occasionner l'affaiblissement et une croissance excessive des os

Hyperparathyroïdie : elle se développe lorsqu'une ou plusieurs glandes parathyroïdes deviennent hyperactives, entraînant des taux sériques élevés d'hormone parathyroïdienne et conduisant à une hypercalcémie.

Sarcoïdose : maladie inflammatoire de cause inconnue. Elle est caractérisée par la formation d'amas de cellules, appelés « granulomes », jouant un rôle dans l'inflammation.

SIADH : syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) se caractérise par la libération prolongée d'hormone antidiurétique

Chondrocalcinose : arthropathie microcristalline caractérisée par la précipitation de cristaux de pyrophosphate de calcium dihydraté dans les tissus articulaires et périarticulaires.

Rhumatisme à hydroxyapatite : arthrite microcristalline caractérisée par l'accumulation de cristaux de phosphates de calcium au niveau des tendons

Maladie périodique : maladie génétique caractérisée par des accès de fièvre répétés, souvent accompagnés de douleurs principalement abdominales, articulaires, et/ou thoraciques.

Maladie de Behçet : vasculite multi systémique caractérisée par des aphtes buccaux récidivants, des ulcères génitaux, une atteinte inflammatoire oculaire, des lésions cutanées et une atteinte fréquente des articulations.

Porphyrie hépatique : Les porphyries hépatiques sont des maladies génétiques héréditaires c'est à dire qu'elles proviennent d'une altération de l'ADN au niveau d'un gène (= mutation de gène). Un gène différent est altéré pour chaque type de porphyrie hépatique aiguë. Cette mutation se transmet par voie héréditaire.

Introduction

La goutte est le rhumatisme inflammatoire le plus fréquent en Europe et dans le monde, notamment chez les hommes adultes. En France, sa prévalence est estimée à près de 1%. Des études épidémiologiques démontrent aujourd'hui que l'incidence et la prévalence de la goutte sont en augmentation, en particulier dans les pays occidentaux.

Il s'agit d'une pathologie articulaire inflammatoire liée à une anomalie du métabolisme de l'acide urique à l'origine d'une hyperuricémie. On parle d'arthropathie microcristalline car elle est induite par les dépôts de cristaux d'urate de sodium dans les articulations notamment.

Sur le plan clinique, la goutte se caractérise par des crises articulaires douloureuses entrecoupées de périodes asymptomatiques. Cependant, en l'absence de traitement hypouricémiant elle peut devenir chronique et aboutir à des complications.

Cette thèse a pour objectif de synthétiser l'ensemble des connaissances sur cette pathologie et sa prise en charge en s'appuyant sur les récentes recommandations promues par la société française de rhumatologie.

En premier lieu, nous nous intéresserons à l'hyperuricémie et à la physiopathologie de sa complication principale : la goutte.

Ensuite, nous énoncerons l'ensemble des thérapeutiques médicamenteuses et adjuvantes disponibles sur le marché ainsi que les nouvelles recommandations de prise en charge.

La dernière partie abordera le rôle du pharmacien d'officine qui demeure essentiel et primordial afin d'améliorer l'observance du traitement et éviter le risque d'abus à travers sa mission d'éducation et prévention.

I. De l'hyperuricémie à la goutte

I.1 L'hyperuricémie

I.1.1 Définition

L'hyperuricémie se définit par une concentration excessive d'acide urique dans le sang.

Elle résulte d'un excès d'apport, d'un défaut d'excrétion ou d'une combinaison de ces deux mécanismes. (1)

I.1.2 Valeurs biologiques de référence

D'un point de vue biologique, l'hyperuricémie se définit par des taux d'uricémie

- Chez l'homme > 70 mg/L soit 420 $\mu\text{mol/L}$
- Chez la femme > 60 mg/L soit 360 $\mu\text{mol/L}$

I.1.3 L'acide urique

Il est le produit final du métabolisme des purines et est éliminé par voie urinaire chez l'Homme. Chez les autres mammifères, l'acide urique est transformé en allantoiné par l'uricase, enzyme hépatique que l'homme a perdu au cours de son évolution. (2)

I.1.3.1 Structure

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

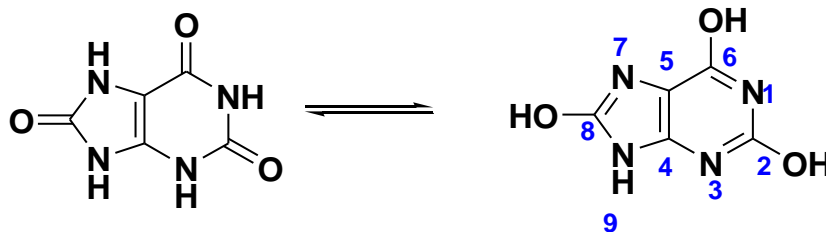


Figure 1 : Structure chimique de l'acide urique

I.1.3.2 Propriétés physico-chimiques

L'acide urique est un composé chimique de formule brute $\text{C}_5\text{H}_4\text{O}_3\text{N}_4$ et de masse molaire égale à 168,1103 g/mol.

Selon les conditions du milieu, on peut retrouver l'acide urique sous sa forme moléculaire ou sa forme ionisée, appelée l'urate.

En effet, c'est un acide faible de pKa égal à 5,75. Selon le pH du milieu dans lequel se trouve l'acide urique, l'équilibre sera déplacé vers la formation de la forme moléculaire qui est l'acide urique (17 fois moins soluble que l'anion urate) pour un $\text{pH} < \text{pKa}$ ou vers la forme ionisée (urate) pour un $\text{pH} > \text{pKa}$ et qui se présente de façon dominante au pH physiologique.

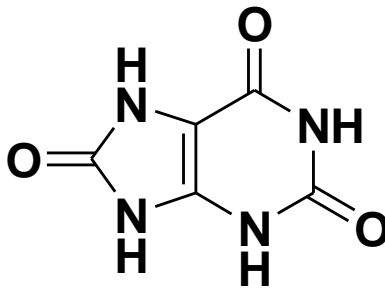


Figure 2 : Acide urique (acide faible, non dissocié)

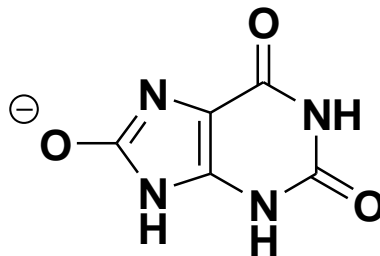


Figure 3 : Urate + H⁺ (forme anionique circulante, plus soluble)

I.1.3.3 Pool miscible

Le pool miscible de l'acide urique correspond à la quantité d'acide urique échangeable dans l'organisme. Chez le sujet sain, le pool miscible varie de 600 à 1600 mg et 65% de celui-ci se renouvelle quotidiennement. Ainsi, environ 650 mg d'acide urique s'échange chaque jour.

L'acide urique est majoritairement retrouvé dans les liquides extracellulaires, dont 20% dans le plasma, ce qui explique le lien étroit entre la valeur de l'uricémie et celle du pool. Par conséquent, l'uricémie est un reflet facilement mesurable du pool miscible d'acide urique. Elle dépend d'un équilibre dynamique entre les entrées et les sorties d'acide urique au niveau du pool.

- Chez le sujet sain, l'entrée d'acide urique dans le pool se fait pour plus de deux tiers de manière endogène via la purinosynthèse de novo puis du catabolisme des acides nucléiques cellulaires, et de manière exogène pour moins d'un tiers provenant du catabolisme des acides nucléiques alimentaires.
Son élimination s'effectue principalement par voie rénale.
L'élimination intestinale est secondaire, elle s'effectue soit par les selles, soit par uricolyse grâce aux bactéries intestinales.
- Chez le sujet goutteux, les dépôts d'urate de sodium participent en partie aux échanges ce qui majore le pool miscible, plus particulièrement dans les cas de gouttes chroniques avancées de type tophacée.

I.1.3.4 Formation de l'acide urique

L'acide urique entrant dans le pool miscible possède deux origines, endogène et exogène :

L'acide urique endogène (deux tiers) provient du métabolisme cellulaire via la purinosynthèse de novo au niveau du foie et le catabolisme des acides nucléiques.

L'acide urique exogène (tiers restant) provient des purines issues de l'alimentation ensuite partiellement transformées au niveau de l'intestin en acide urique. (2)

Par conséquent, les causes de l'hyperuricémie sont diverses :

- Une augmentation de la production de purines et/ou de l'apport alimentaire des purines
- Une diminution de l'excrétion des purines

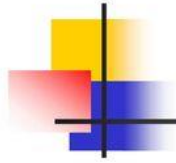
I.1.3.4.1 Purinosynthèse de novo

La purinosynthèse de novo correspond à la synthèse de composés puriniques à partir de diverses molécules non-puriniques. Celle-ci a lieu principalement dans le foie. Le premier acide nucléotide formé est inosine monophosphate (IMP) d'où proviennent les nucléotides puriniques suivants, à savoir l'acide adénylique (AMP), acide xanthyllique (XMP) et acide guanyllique (GMP).

Un nucléotide purinique est constitué d'une base purique libre (adénine, guanine, xanthine et hypoxanthine), d'une molécule ribose et d'une molécule de phosphate. (3)

- La première réaction irréversible de la purinosynthèse de novo est la formation de phosphoribosylamine à partir du PRPP et de la glutamine. Le PRPP se forme par fixation d'un groupe de pyrophosphate libéré de l'ATP sur le ribose-5-phosphate via l'enzyme PRPP synthétase.
- Une fois formée, la phosphoribosylamine est transformée en acide inosinique à la suite de plusieurs réactions enzymatiques.
- L'IMP est transformé en AMP et en GMP qui sont des nucléotides puriniques des ARN et ADN. Si ces derniers nucléotides ne sont pas utilisés pour la synthèse des acides nucléiques, ils seront catabolisés et entreront dans la voie dite de sauvetage de la purinosynthèse de novo.
- L'IMP sera ensuite dégradé et aboutit à la formation de l'hypoxanthine, la dégradation de XMP aboutit à la xanthine et celle de GMP à la guanine. La guanine est transformée en xanthine grâce à une désaminase alors que l'hypoxanthine est oxydée en xanthine par la xanthine oxydase (XO).
- La XO oxyde la xanthine en acide urique, produit final du métabolisme des purines chez l'Homme.

La XO est fortement exprimée dans les hépatocytes, les cellules intestinales et les cellules endothéliales. Elle est peu exprimée par les leucocytes et les globules rouges. L'hypoxanthine et la guanine sont en très grande partie récupérées pour la synthèse des nucléotides puriniques correspondants en se liant avec la PRPP grâce à l'action de l'enzyme HGPRT.



La purinosynthèse de novo

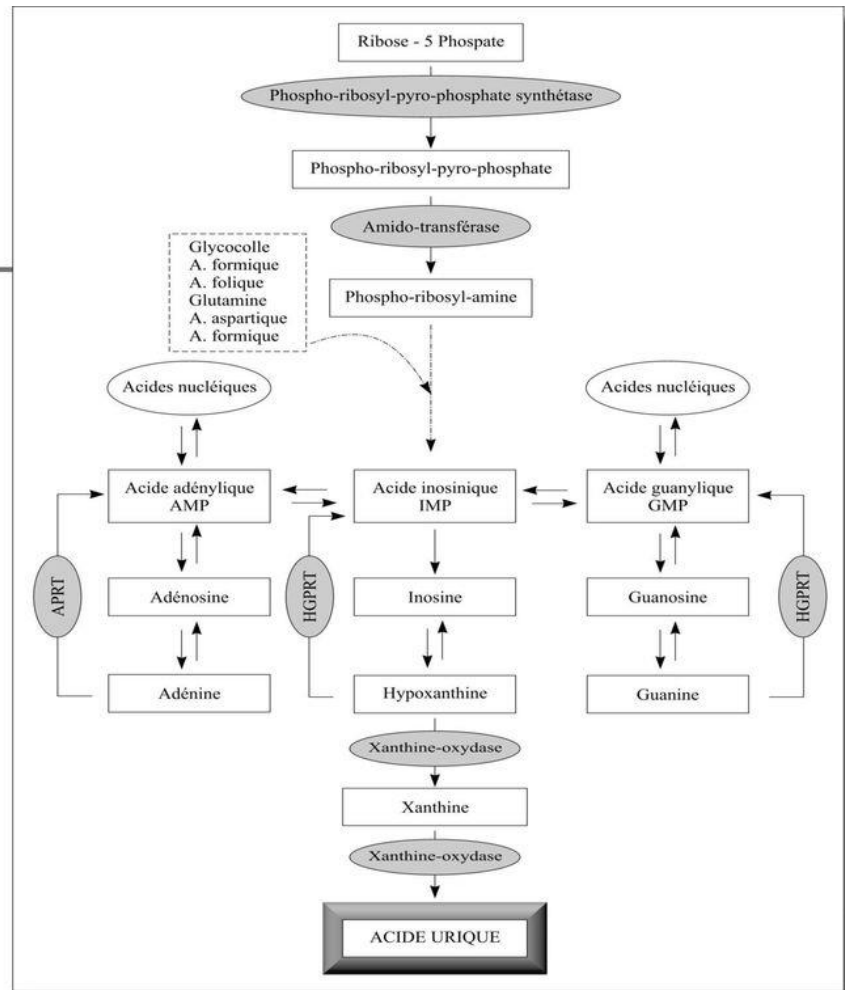


Figure 4 : La purinosynthèse de novo

I.1.3.4.2 Purines alimentaires

Les bases puriques d'origine exogène sont issues du catabolisme des acides nucléiques alimentaires. En effet, la bière, les alcools forts, les sodas sucrés enrichis en fructose, la consommation excessive de viandes, fruits de mer augmentent l'uricémie. A l'inverse, la vitamine C, les produits laitiers allégés vont avoir un effet hypouricémiant par augmentation de l'excrétion rénale de l'acide urique.

Les bières sont riches en purines, y compris les bières sans alcool contenant de la guanosine. De plus, la transformation de l'éthanol en acétyl-coenzyme A consomme de l'ATP ce qui aboutit à la formation de l'AMP précurseur de l'acide urique. L'alcool augmente par ailleurs, le taux d'acide lactique qui possède une action anti-uricosurique.

Concernant les boissons sucrées enrichies en fructose, la phosphorylation du fructose par la fructokinase consomme de l'ATP, formant de l'AMP et aboutissant à une augmentation de l'acide urique. Par ailleurs, le fructose va engendrer une insulino résistance et une augmentation plasmatique d'insuline à l'origine d'une diminution de l'excrétion rénale d'acide urique.

I.1.3.5 Élimination de l'acide urique

L'acide urique entrant dans le pool miscible est éliminé pour environ 70% par les reins, et 30% par voie digestive.

I.1.3.5.1 Élimination rénale

Dans l'urine, l'acide urique est majoritairement présent sous forme non ionisée. A pH égal à 5.75, la moitié de l'acide urique est sous forme non ionisée (pKa de l'acide urique = 5.75). Plus l'acidité urinaire augmente, plus la proportion d'acide urique non ionisé augmente ce qui représente un facteur de risque de lithiase urique. L'acide urique est néanmoins deux à trois fois plus soluble dans l'urine que dans l'eau grâce à la présence de certains composants tels que l'urée et des mucoprotéines urinaires. (4)

La clairance de l'acide urique se situe autour de 8 ml/min chez le sujet sain. La valeur de l'uricurie dépend de l'alimentation et varie de 400 à 800 mg/24h.

La régulation rénale de l'urate est complexe et résulte d'un équilibre entre la :

- Filtration glomérulaire
- Réabsorption proximale
- Sécrétion dans le tube proximal
- Réabsorption par le tube distal.

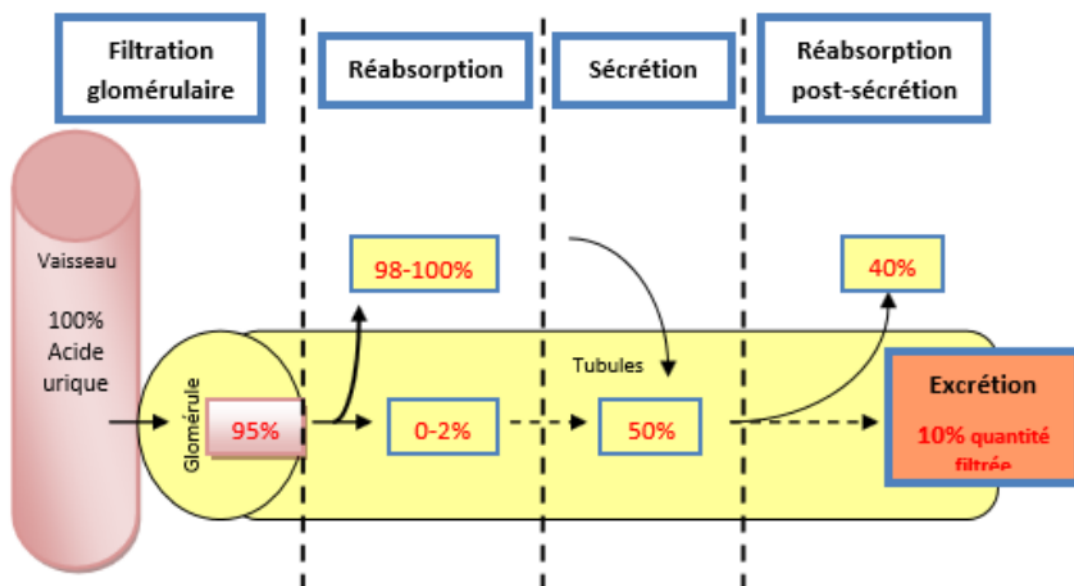


Figure 5 : L'élimination rénale de l'acide urique

Effectivement, près de 95% de l'acide urique est filtré au niveau des glomérules puis quasi totalement réabsorbé au niveau du tubule contourné proximal.

Par la suite, selon un mécanisme de sécrétion tubulaire, environ 50% de la quantité initialement filtrée est sécrétée.

Enfin, 40% des urates sécrétés seront réabsorbés.

Donc environ 10% de l'acide urique filtré est finalement retrouvé dans les urines.

Certains polymorphismes au niveau des transporteurs impliqués dans la réabsorption et la sécrétion de l'acide urique sont responsables d'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.

Mais dans la majorité 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. (5)

I.1.3.5.2 Uricolyse intestinale

L'uricolyse intestinale correspond à l'élimination par voie digestive de l'acide urique dans l'intestin via les sécrétions digestives : salivaire, biliaire, pancréatique et intestinale.

Elle est due aux bactéries du tube digestif qui, pourvues d'uricase, dégradent totalement l'acide urique en allantoiné. Et même au-delà en dioxyde de carbone et ammoniac éliminés ensuite par les selles.

L'uricolyse peut aussi se faire dans les leucocytes qui possèdent une peroxydase capable de dégrader l'acide urique.

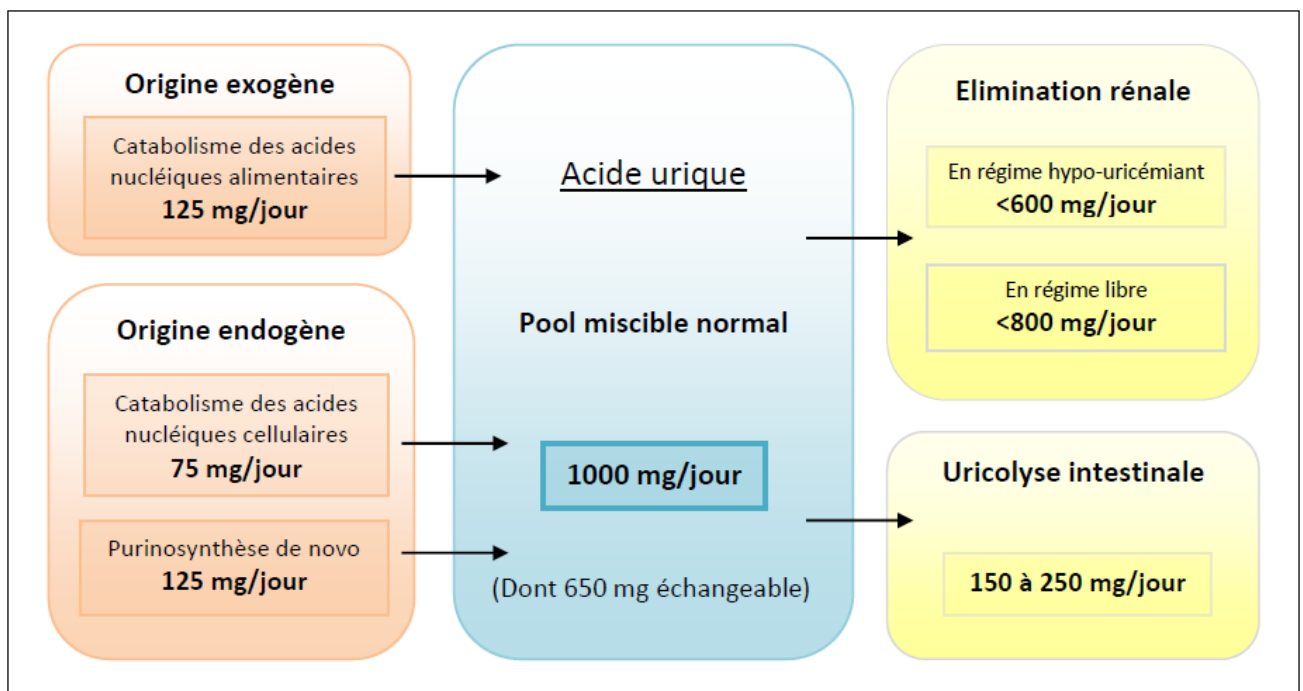


Figure 6 : Métabolisme de l'acide urique dans l'organisme chez l'homme

I.2 Différents types d'hyperuricémie

On distingue deux types d'hyperuricémies, celles dites primaires et les secondaires.

Qu'elle soit primitive ou secondaire, l'hyperuricémie résulte d'un déséquilibre entre la formation et l'élimination de l'acide urique : soit une hyper production d'acide urique, soit une hypo-excrétion de celui-ci.

Les hyperuricémies primaires représentent la majorité des cas et résultent d'une atteinte primaire du métabolisme des purines ou de l'élimination de l'acide urique.

Les hyperuricémies secondaires sont liées à une pathologie ayant un effet sur le métabolisme de l'acide urique, à l'alimentation ou à la prise de médicaments.

La détermination de la clairance rénale permet de distinguer une hyperproduction d'une hypo-excrétion, en effet dans le cas de ce dernier elle sera diminuée par défaut d'élimination rénale ; et en cas d'hyperproduction elle sera augmentée. (6)

I.2.1 Hyperproduction d'acide urique

Les hyperuricémies résultant d'un excès de production d'acide urique représentent 25% des hyperuricémies. Elles peuvent être primaires ou secondaires.

Tableau 1 : Hyperuricémie primaire et secondaire par hyperproduction d'acide urique

Hyperuricémie Primaire	Hyperuricémie Secondaire
Troubles du métabolisme enzymatique de l'acide urique : <ul style="list-style-type: none"> - Déficit total HGPRT (maladie de Lesh Nyhan) - Déficit partiel HGPRT (maladie de Kelley-Seegmiller) - Hyperactivité de la PRPPS - Hyperactivité de la PAT - Hyperactivité de la xanthine oxydase 	Pathologies : <ul style="list-style-type: none"> - Maladies myélo et lympho-prolifératives - Anémies hémolytiques - Leucémies aiguës et chroniques - Maladie de Kahler - Maladie de Paget - Psoriasis étendu - Déficit en glucose 6 phosphate - Déficit en fructose 1 phosphate aldolase
Origine idiopathique	Excès alimentaires
	Origine idiopathique

I.2.2 Déficit d'élimination de l'acide urique

Elle représente 75% des hyperuricémies et se caractérise par une uraturie généralement diminuée (< 2,4 mmol/24h). Ce défaut d'élimination rénale entrainera une augmentation du taux d'urate de sodium dans l'organisme et tend à être compensée par une augmentation de l'uricolyse intestinale.

Tableau 2 : Hyperuricémie primaire et secondaire par défaut d'élimination d'acide urique

Hyperuricémie primaire	Hyperuricémie secondaire
Origine idiopathique	Insuffisance rénale
Polymorphisme génétique des transporteurs rénaux de l'acide urique	Pathologies : <ul style="list-style-type: none"> - Hypothyroïdie - Hyperparathyroïdie - Sarcoïdose - Hyperinsulinisme ou diabète - SIADH
	Origine iatrogène : <ul style="list-style-type: none"> - Diurétiques - Cyclosporine et Tacrolimus - Salicylés faible dose - Béta-bloquants - Pyrazinamide, Ethambutol - Angiotensine II - Noradrénaline - Autres
	Autres étiologies : <ul style="list-style-type: none"> - Déshydratation - Acide lactique - Corps cétoniques

I.3 La Goutte : complication de l'hyperuricémie

I.3.1 Définition

La goutte est une pathologie chronique liée au dépôt de microcristaux d'urate dans les articulations et les tissus. Elle résulte d'une hyperuricémie chronique. Lorsque qu'une sursaturation en urates est atteinte, des cristaux d'urate se forment dans l'articulation.

La goutte est classiquement décrite comme suivant une évolution en trois étapes : l'hyperuricémie asymptomatique, goutte aiguë, goutte chronique ou tophacée.

I.3.2 Manifestations cliniques

I.3.2.1 Hyperuricémie asymptomatique

Par définition, la phase d'hyperuricémie asymptomatique ne présente pas de manifestations cliniques rhumatologiques.

La goutte est provoquée par les cristaux d'urate monosodique résultant d'une hyperuricémie, la condition fondamentale pour le développement de la maladie. Néanmoins, une partie seulement des sujets avec hyperuricémie est atteinte par la goutte.

Ainsi l'hyperuricémie asymptomatique est une phase théorique qui ne justifie d'aucun traitement médicamenteux. (7) (8)

I.3.2.2 Goutte aiguë

Elle correspond à la crise de goutte.

L'hyperuricémie est la cause essentielle au développement de la crise mais elle survient généralement après un facteur déclenchant tel qu'un excès alimentaire ou abus d'alcool, une intervention chirurgicale, un traumatisme, un épisode pathologique aigu, une prise médicamenteuse ou une transfusion sanguine.

La crise peut être précédée de prodromes ou symptômes avant-coureurs constitués d'une sensation de malaise et d'irritabilité et la survenue de paresthésies à type de picotements locaux, crampes, lourdeurs.

Elle se caractérise par une apparition rapide (6 à 12h maximum) souvent nocturne, des douleurs intenses, violentes, généralement mono-articulaires. L'articulation touchée présente l'ensemble des signes de l'inflammation : tuméfaction douloureuse intense, une hyperesthésie algique au toucher et à la pression, associée à une chaleur locale, un gonflement et un érythème marqué pouvant laisser place à une desquamation. Des signes inflammatoires généraux peuvent être associés avec parfois une fièvre jusqu'à 39 degrés. La douleur augmente de façon recrudescente la nuit.



Figure 7 : Crise de goutte typique

Le premier accès aigu, généralement mono-articulaire, touche le membre inférieur notamment le pied mais également l'articulation médiotarsienne, tibiotalarsienne et le genou.

Les récurrences de crises quant à elles peuvent devenir oligo voire polyarticulaires, et s'étendre aux membres supérieurs notamment les mains et les poignets. Ces poussées peuvent également être extra-articulaires et se présenter sous forme de bursites olécrâniennes ou pré-patellaires, de tendinites notamment achilléennes ou ténosynovites.

En effet les crises aiguës ont tendance à récidiver, à une fréquence variable d'un individu à un autre. La majorité des patients souffriront d'une nouvelle crise, de façon moins franche mais plus prolongée, avec des intervalles libres de plus en plus courts.

La résolution de la crise se fait spontanément au bout de 7 à 10 jours, la survenue de la deuxième crise peut avoir lieu quelques semaines, mois voire des années après la première.
(7) (8)

(10) La pathologie goutteuse du sujet âgé a quelques particularités, chez la femme notamment. Tout d'abord, il est plus probable que les premières crises soient d'emblée poly-articulaires. Les localisations diffèrent aussi avec notamment une atteinte préférentielle des articulations interphalangiennes distales des doigts déjà atteintes par l'arthrose.

Tableau 3 : Critères de la goutte chez le sujet âgé

Caractéristiques de la goutte chez le sujet âgé
Atteinte plus fréquente du sexe féminin Plus grande tendance à l'évolution chronique Localisations préférentielles différentes (articulations interphalangiennes distales) Début polyarticulaire plus fréquent Souvent associé à des comorbidités ou à l'utilisation d'autres médicaments Souvent associé à l'arthrose Coexistence fréquente avec d'autres cristaux



Figure 8 : Accès de goutte interphalangiennne

I.3.2.3 Goutte chronique

La goutte aiguë peut évoluer ; il est possible toutefois qu'elle reste isolée mais elle évolue habituellement vers une répétition à des intervalles variables, de quelques semaines à quelques mois avec des intervalles libres de plus en plus courts. On appelle cela la période inter-critique, période pendant laquelle la pathologie évolue.

La phase chronique s'installe alors après une dizaine d'années d'évolution généralement et se caractérise d'une part par une extension oligo articulaire puis polyarticulaire et d'autre part par l'apparition de tophus.

- L'atteinte polyarticulaire se manifeste par des synovites aiguës persistantes, symétriques ou non, excepté les épaules et les hanches. C'est à ce stade de la maladie que se développe l'arthropathie goutteuse.
- L'apparition de tophus est caractéristique de la goutte chronique. Il s'agit de dépôts d'urate de sodium organisés en nodules indolores, de couleur blanche ou chamois. Ils sont de taille variable, de quelques millimètres à plusieurs centimètres de diamètre. Au niveau localisation, on les retrouve préférentiellement au pavillon de l'oreille, en périarticulaire des mains notamment (articulations interphalangiennes), aux bourses séreuses rétro-olécrâniennes ou pré-patellaire et à des structures tendineuses comme le tendon d'Achille. Ils peuvent être isolés ou réunis, formant alors une masse irrégulière, bosselée et de consistance initialement molle puis dure pouvant ulcérer la peau laissant apparaître un contenu blanchâtre. Les tophus peuvent également se retrouver en sous-cutanée, à un stade évolué de la maladie, il s'agit des jambes, avant-bras, fesses, cuisses et paroi abdominale. (9)



Figure 9 : *Tophi goutteux du pavillon de l'oreille*

I.3.2.4 Les gouttes atypiques

Chez certains patients, la goutte se présente de façon atypique par son intensité, sa localisation ou sa chronologie.

I.3.2.4.1 Intensité

Certaines crises de goutte peuvent être frustrées, suraiguës, d'évolution pseudo-phlegmoneuse évoquant un abcès, ce qui peut compliquer le diagnostic.



Figure 10 : *Accès goutteux pseudo-phlegmoneux*

A l'inverse, il existe des crises atténuées, d'intensité et de durée moindre, avec des signes inflammatoires locaux discrets.

La goutte peut aussi se présenter sous la forme d'une crise torpide, une goutte dite asthénique et de longue convalescence dans la durée.

I.3.2.4.2 Localisations

Les localisations atypiques sont multiples mais restent rares.

- La bursite ou l'hygroma goutteux correspond à une localisation au niveau des bourses séreuses en arrière du coude (figure 11)
- La présence de tophus au niveau du rachis, en premier lieu le rachis lombaire puis cervical.
- La hanche (figure 12) et l'épaule sont rarement touchées mais cette localisation est d'évolution péjorative puisqu'à l'origine d'une destruction articulaire rapide
- Au niveau des os tels que colonne vertébrale, le pelvis, les jambes (fémur, patella, pied, cheville) pouvant alors entraîner des fractures spontanées à la suite de chocs bénins.
- Au niveau viscéral et/ou cardiaque, de façon extrêmement rare.



Figure 11 : *Hygroma goutteux*



Figure 12 : Coxopathie destructrice d'origine goutteuse

I.3.2.4.3 Chronologie

La survenue de tophus sous-cutanés précédant l'atteinte des articulations est atypique ; les gouttes d'emblée polyarticulaires également.

Ces cas concernent plus fréquemment les femmes.

I.3.3 Diagnostic

I.3.3.1 Clinique

La présentation clinique typique de la goutte est quasi-pathognomonique mais non certaine en l'absence de confirmation biologique et morphologique. La société européenne de rhumatologie EULAR a mis à jour les recommandations diagnostiques en 2015.

Recommandations EULAR pour le diagnostic de la goutte (10)

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'urate de sodium monosodique (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 inclassée.

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 ; aussi quand une arthrite septique est suspectée une coloration de Gram et une culture microbiologique du liquide synovial doivent-elles 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 aigu goutteux.
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).

I.3.3.2 Biologique

Les mesures biologiques peuvent être effectuées à partir du sang, des urines, du liquide articulaire. (11)

- Sang : la prise de sang permet le dosage de l'uricémie. L'hyperuricémie est la caractéristique préalable mais non suffisante au développement de la goutte, en effet pendant la crise aiguë l'uricémie peut être faussement normale ou à peine élevée ; il convient donc d'effectuer la mesure à distance de la crise.

Valeurs de l'hyperuricémie :

Homme > 70 mg/L (360 µmol/L)

Femme > 60 mg/L (420 µmol/L)

- Signes biologiques de l'inflammation : du fait de l'inflammation locale et systémique occasionnée par les cristaux d'acide urique, des signes biologiques de l'inflammation non spécifiques sont observés. Il s'agit d'une augmentation de la vitesse de sédimentation, de la protéine C réactive, et du taux de globules blancs.
- Urines : la mesure de la clairance à la créatinine est conseillée dans les cas de goutte chronique afin d'évaluer les répercussions de la pathologie au niveau rénal.
- Liquide articulaire : la recherche de microcristaux d'UMS dans le liquide synovial est un examen décisif. L'examen est réalisé après la ponction d'une articulation atteinte ou l'ayant été. La recherche s'effectue grâce à un microscope à lumière polarisée afin de détecter la forme et le pouvoir de déviation de la lumière des cristaux.

I.3.3.3 Par imagerie

- Radiologie : elle n'est d'aucune aide dans les accès aigus puisqu'elle ne met en évidence qu'une sémiologie aspécifique d'épaississement des parties molles périarticulaires. En revanche, elle prend toute sa place dans le diagnostic de la goutte chronique, notamment afin de détecter la présence de tophi et les lésions osseuses tardives.
- Echographie : elle permet de voir les dépôts d'acide urique sur les cartilages articulaires et de déceler les tophi goutteux non encore visibles à l'examen clinique ou à la radiographie. Elle permet de reconnaître certains signes spécifiques de la goutte comme le signe du "double contour" dû aux dépôts de cristaux à la surface du cartilage ou encore le signe de la "tempête de neige" qui donne un aspect hyperéchogène à l'espace synovial en raison de la présence de tophi intra-articulaires. (8)

1.3.4. Complications rénales

Sans traitement, la goutte chronique peut entraîner diverses complications notamment rénales.

La lithiase urique est la conséquence des dépôts d'acide urique dans les voies urinaires et peuvent entraîner des coliques néphrétiques. Les facteurs principaux favorisant la formation de ces calculs sont :

- L'acidité des urines favorisant la formation des calculs d'acide urique (pH<5,5)
- Une hyperuraturie c'est-à-dire un taux élevé d'acide urique dans les urines (>600mg/24h)
- Une faible diurèse
- Ils sont également plus fréquents chez l'homme, d'âge avancé, avec des comorbidités.

Le traitement médical reposera sur l'alcalinisation des urines et l'augmentation de la diurèse.

En prévention des récurrences, il est conseillé d'effectuer des cures de diurèse (> 2L/j), d'alcaliniser les urines (eau de Vichy, bicarbonate de sodium) et d'adopter un régime pauvre en purines. L'allopurinol a démontré son efficacité préventive. (12) (13)

II. Traitements médicamenteux

II.1 Traitement de la crise de goutte

II.1 Colchicine

II.1.1 Historique



Figure 13 : *Colchicum autumnale*, Lillaceae

(14) Sur le plan botanique, le colchique *Colchicum autumnale* appartient à la famille de Lillaceae. C'est une plante à bulbe qui fleurit pendant l'automne. On le retrouve dans toute l'Europe et dans l'Asie Mineure au niveau des prairies humides. Dans l'Antiquité, les premiers extraits de colchique sont utilisés la première fois pour soigner la goutte. Cependant les premiers effets indésirables apparaissent, nausées et de diarrhées. Le colchique est donc abandonné à la suite de sa toxicité digestive.

Ce n'est qu'au XVIIIème siècle que les extraits de colchique ont été redécouverts par des médecins eux-mêmes goutteux. L'alcaloïde actif du colchique fut isolé pour la première fois en 1820 par des chimistes français : Pelletier et Caventou à partir de graines et de bulbes du colchique d'automne. Sa structure n'est établie qu'en 1833 par Gieger qui lui donnera le nom de colchicine. Elle sera ensuite synthétisée industriellement en 1884 par Alfred Houdé.

Celle-ci sera ensuite considérée comme le traitement de référence de la crise de goutte.

Sur le plan chimique, la colchicine peut être extraite de deux plantes *Colchicum autumnale* et *Gloriosa superba* ou être obtenue par synthèse chimique. Elle se présente sous la forme d'une poudre jaune clair et inodore. Sa configuration définitive a été déterminée par Corrodi et Hardegger en 1955 : la colchicine est un alcaloïde tricyclique dont la formule moléculaire est $C_{22}H_{25}NO_6$ et la masse molaire est de 399,5 g/mol.

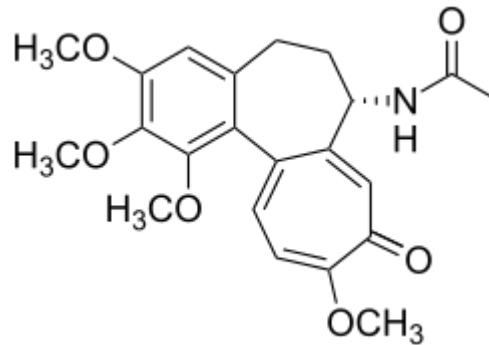


Figure 14 : Structure chimique de la colchicine

II.1.2 Pharmacocinétique

Absorption

À la suite d'une prise per os, l'absorption intestinale de la colchicine au niveau du jéjunum et de l'iléon est rapide. Après une dose unique, le pic plasmatique apparaît 30 à 90 minutes après mais la biodisponibilité varie d'un patient à l'autre en fonction du métabolisme. La colchicine suit un cycle entéro-hépatique ce qui prolonge sa durée d'action mais la présence de fortes concentrations dans l'intestin est responsable de troubles digestifs.

Distribution

La demi-vie plasmatique de la colchicine est comprise entre 1 et 2,7 heures. Son volume de distribution est important, entre 7 et 10kg/L ce qui traduit une distribution tissulaire large. Sa fixation aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 40%. Elle peut se lier à la tubuline au sein de tous les tissus et se fixe majoritairement au niveau de la muqueuse intestinale, du foie, de la rate et des reins.

Lors de traitements au long cours elle peut franchir les barrières foetoplacentaires et hématoencéphaliques. Néanmoins, la colchicine étant un substrat de la P-glycoprotéine, l'expression de celle-ci limite cette exposition mais il persiste un risque d'accumulation tissulaire dès que la posologie quotidienne dépasse 1mg pouvant mener à une toxicité.

Métabolisme

La colchicine est métabolisée par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome CYP450 entérocytaire, et elle subit une déméthylation oxydative via cette enzyme. La présence de la p-glycoprotéine sur le pôle luminal des entérocytes transporte la colchicine de l'entérocyte vers le tube digestif.

Les variabilités d'absorption et donc de biodisponibilité inter individuelles dépendent de ce métabolisme. En effet il existe différentes expressions de la P-gp et du CYP 3A4 d'un individu à l'autre pouvant conduire à un manque d'efficacité parfois.

Elimination

Il y a une élimination rénale de la colchicine assurée par la filtration glomérulaire et la sécrétion tubulaire.

Mais l'excrétion biliaire est la voie principale d'élimination avec un cycle entéro-hépatique.

La demi-vie d'élimination varie de 14 à 40 heures.

Il existe un risque accru de surdosage chez la personne âgée. La biodisponibilité reste la même que chez l'adulte mais le volume de distribution et la clairance totale étant diminués de façon significative ; il est donc recommandé d'adapter les posologies chez les personnes âgées et insuffisants rénaux.

II.1.3 Pharmacodynamie

Le mécanisme d'action de la colchicine permet de réduire la réaction inflammatoire liée aux microcristaux d'urate monosodique. Elle n'agit pas sur le métabolisme même de l'acide urique. C'est pour cela qu'on l'utilise lors de la crise.

Elle agit par deux actions : elle diminue l'afflux leucocytaire et inhibe la phagocytose des microcristaux d'acide urique.

II.1.4 Spécialités disponibles sur le marché

La colchicine existe sous deux spécialités :

- Colchicine® comprimé pelliculé à base de colchicine dosée à 1mg
- Colchimax® comprimé pelliculé à base de colchicine dosée à 1 mg en association

avec deux opiacés : un antispasmodique le méthylsulfate de tiémonium dosé à 50 mg et l'opium un analgésique opiacé dosé à 12,5 mg. Ces deux molécules ont pour action de limiter l'apparition de phénomènes diarrhéiques provoqués par la colchicine. (15)

II.1.5 Indications

La colchicine présente plusieurs indications :

- traitement de l'accès aigu de la goutte
- en prophylaxie des accès aigus de goutte chez le goutteux chronique en particulier lors de l'instauration du traitement hypo-uricémiant
- autres accès aigus microcristallins tels que la chondrocalcinose, le rhumatisme à hydroxyapatite, la maladie périodique et la maladie de Behçet. (14)

Nous nous intéresserons à son indication première ; le traitement de la crise de goutte.

II.1.5.1 Schéma posologique historique

Selon le résumé des caractéristiques des produits :

La posologie doit être adaptée en fonction de l'efficacité obtenue et de la tolérance.

Son utilisation est d'autant plus efficace qu'elle est administrée précocement, dans les 12 heures suivant l'apparition de la crise et jusqu'à 36 heures après.

Elle est utilisée à doses faibles, dégressives et réparties tout au long de la journée.

Tableau 4 : Schéma posologique historique de la colchicine

	Prise en charge précoce (jusqu'à 36h) des accès de crise de goutte aigus chez le patient sans facteur de risque de toxicité	Posologie maximale à ne jamais pas dépasser chez le patient sans facteur de risque de toxicité ou si prise en charge tardive
1er jour	1 mg 3/jour matin-midi-soir	3 mg (soit 1 mg 3 fois par jour)
2ème jour	1 mg 2/j matin-soir	2 mg (soit 1 mg 2 fois par jour)
3ème jour	1 mg 2/j matin-soir	2 mg (soit 1 mg 2 fois par jour)
4ème jour et les jours suivants jusqu'à arrêt des douleurs	1 mg 1/j le soir	1 mg

La dose maximale de colchicine par prise est de 1 mg. Les prises sont réparties le long de la journée et doivent être administrées au cours du repas afin de limiter le risque de diarrhées. En cas de survenue de diarrhée, il convient de réduire la posologie à 0,5 mg/jour. De plus la posologie maximale par jour à ne jamais dépasser est de 3 mg par jour.

L'effet antalgique de la colchicine apparaît en moyenne 10 à 24 heures après la première prise. Et la crise disparaît en 3 à 4 jours si elle est initiée précocement. La prise peut être poursuivie sur quelques jours afin d'éviter la réapparition de phénomènes aigus. (16) (17)

II.1.5.2 Nouvelles modalités de prescription

En 2020, de nouvelles recommandations de prise en charge ont été élaborées par la Société Française de Rhumatologie selon des études menées par l'EULAR et l'ACR en 2016.

Ces recommandations proposent tout d'abord une révision à la baisse de la posologie de la colchicine qui doit être initiée le plus tôt possible, idéalement dans les 12 premières heures. Aujourd'hui la colchicine doit être prescrite à la dose suivante : 1 mg puis 0,5 mg une heure plus tard puis 0,5 mg deux à trois fois par jour les jours suivant jusqu'à résolution de l'accès goutteux (généralement 3 à 5 jours). (18)

Tableau 5 : Nouveau schéma posologique de la colchicine

Nouvelles recommandations 2020 du schéma posologique de la colchicine	
Début de la crise et jusque 12 heures après	1 mg
1 heure après	0,5 mg
Jours suivants et jusqu'à résolution de la crise	0,5 mg deux à trois fois par jour

La diarrhée est le premier signe de toxicité et doit conduire à diminuer ou arrêter le traitement. La posologie doit être adaptée chez l'insuffisant rénal et en cas de co-prescription de médicaments pouvant interagir avec le métabolisme de la colchicine.

Il en ressort ainsi que le schéma posologique historique abordé précédemment va être progressivement abandonné. En effet les nouvelles recommandations suggèrent qu'un dosage réduit et fréquent permettrait de réduire les effets indésirables tout en maintenant une bonne efficacité. Et plusieurs études démontrent l'efficacité de ce schéma à faible dose. (19)

A l'instar des recommandations de l'EULAR, pour une meilleure prise en charge de la crise il est désormais conseillé d'associer à la colchicine, des molécules anti-inflammatoires stéroïdiennes ou non stéroïdiennes qui font désormais partie de la première ligne de traitement au même titre que la colchicine.

Puis en seconde ligne les anti IL-1 en cas d'échec, d'intolérance ou contre-indication à la colchicine, aux corticoïdes, aux AINS.

Parmi les évolutions promues par la Société Française des Rhumatologues, la mise en route d'un traitement hypo-uricémiant dès le premier accès goutteux, la nécessité de dépister les comorbidités chez tous les patients avant l'instauration du traitement. (20)

L'éducation et l'information thérapeutique du patient sont essentielles afin d'améliorer son mode de vie pour la prévention des récurrences, la prise en charge des comorbidités, et plus largement la réduction du risque cardiovasculaire, principes que nous aborderons en deuxième partie.

II.1.6 Adaptation de la posologie

La posologie doit être adaptée chez le patient âgé de plus de 75 ans et ceux présentant un facteur de risque de toxicité. Il s'agit des patients insuffisants rénaux, hépatiques ainsi que les patients sous traitements susceptibles de majorer la toxicité de la colchicine, notamment les médicaments néphrotoxiques (tels que les diurétiques, IEC, sartans, ciclosporine ...)

En cas d'insuffisance rénale ou hépatique, il est recommandé, au cours du premier mois de traitement :

- d'effectuer une NFS et une numération des plaquettes
- de réévaluer la clairance de la créatine

Au niveau de la posologie, chez de tels patients, il est fortement déconseillé de dépasser la dose de 2mg par jour réparties en plusieurs prises et de surveiller la survenue d'éventuels signes d'intolérances, notamment les diarrhées puis de diminuer la posologie si nécessaire.

Il convient donc d'informer systématiquement le patient lors de la prescription et la délivrance sur :

- les premiers signes de surdosage à savoir nausées, diarrhées, vomissements, et la nécessité de consulter en cas d'apparitions de ces signes
- l'importance de la bonne compréhension du schéma posologique
- la nécessité de signaler aux professionnels de santé la prise de ce traitement avant toute nouvelle prescription ou délivrance d'un autre médicament.

Tableau 6 : Posologie de la colchicine en fonction de la clairance de la créatinine

	Posologie de la colchicine	
Clairance de la créatinine (ml/min)	Prophylaxie	Traitement
60 à 90	1 mg par jour	1 mg toutes les 8h ou 24h
30 à 60	Ne pas dépasser 0,5 mg par jour	0,5 mg toutes les 24 heures ou 1mg toutes les 48 heures
15 à 30	Ne pas dépasser 0,5 mg tous les 2 à 3 jours	0,5 mg toutes les 24 heures ou 1mg toutes les 48 heures
Inférieur à 15 et hémodialyse	Débuter avec 0,3 mg deux fois par semaine	0,5 mg toutes les 24 heures ou 1 mg toutes les 48 heures

II.1.7 Prophylaxie des crises de goutte chez le patient chronique

La colchicine est également prescrite en prévention des crises de goutte lors de la mise en place d'un traitement de fond hypo-uricémiant. D'après les nouvelles monographies, la mise en route d'un traitement de fond est désormais recommandée dès le premier accès goutteux et l'utilisation concomitante de la colchicine serait plus efficace afin de limiter le risque de crises.

En effet, lors de l'instauration d'un traitement hypouricémiant, la chute brutale d'uricémie va provoquer la dissolution des cristaux d'urate de sodium et donc leur mobilisation au sein de l'articulation augmentant le risque de crise de goutte.

Le traitement prophylactique recommandé est de 1mg de colchicine par jour, le soir durant au moins trois mois lors de l'instauration d'allopurinol, et six mois avec le febuxostat. La posologie doit être réduite à 0,5 mg par jour si survenue de diarrhées, chez le patient âgé de 75 ans et plus et ceux présentant un facteur de risque de toxicité.

En cas d'accès goutteux pendant le traitement hypouricémiant associé à la colchicine il sera possible d'augmenter la posologie de celle-ci à 2 mg par jour le premier jour en respectant un délai de quatre heures entre les prises.

II.1.8 Effets indésirables

L'utilisation de la colchicine expose à des effets indésirables, rares pour la plupart, doses-dépendants et présentent une grande variabilité individuelle.

- Le principal effet indésirable dans l'utilisation de la colchicine est l'irritation intestinale. En effet, l'action cytostatique de la colchicine explique sa toxicité sur les cellules à renouvellement rapide dont celles du tube digestif. Ce qui peut alors souvent mener à des diarrhées dans les 12 à 48 heures après le début du traitement. Cela s'accompagne d'autres troubles digestifs tels que des nausées, vomissements, et des douleurs abdominales. Cet effet indésirable apparaît même à des doses usuelles d'utilisation mais reste le premier signe d'alerte d'un

surdosage. En dehors d'une intoxication généralement une diminution de la dose permet la disparition de ces symptômes.

Ces troubles digestifs peuvent être limités par l'utilisation de la spécialité Colchimax®

- D'un point de vue hématologique, la colchicine peut occasionner une leucopénie, une neutropénie, une thrombopénie, anémie, agranulocytose. Cette dépression de l'hématopoïèse se manifeste le plus souvent lors du traitement d'attaque mais peut cependant intervenir lors de traitement prophylactique au long cours à faibles doses. Ce sont des effets indésirables rares mais qui justifient une surveillance accrue de la numération formule sanguine (NFS) au cours du traitement
- Des effets indésirables neuromusculaires peuvent survenir à la suite d'une utilisation au long cours, à une intoxication ou majoré par une insuffisance rénale ou d'autres facteurs de risque (âge, insuffisance hépatique, interactions médicamenteuse). Il s'agit de neuromyopathie tel qu'une faiblesse musculaire, des troubles sensitifs distaux ou encore une rhabdomyolyse particulièrement chez les patients sous statines (cf contre-indications)
- D'un point de vue cutané, risque d'urticaire ou d'éruption.
- Des effets reprotoxiques tels qu'une azoospermie réversible peut survenir, il est donc préconisé aux hommes le port de préservatifs tout au long du traitement et jusqu'à trois mois après l'arrêt, le temps nécessaire au renouvellement des spermatozoïdes.

L'utilisation de la spécialité Colchimax® peut également exposer à des effets secondaires liés au méthylsulfate de tiémonium qu'elle contient. Ce dernier est une molécule anticholinergique atropinique qui expose donc à un risque de tachycardie, hypertension artérielle, sécheresse des muqueuses, rétention urinaire, constipation, confusion, agitation, irritabilité.

II.1.9 Toxicité

L'intoxication à la colchicine est rare mais peut être très grave, voire létale.

On en distingue deux formes ; le surdosage provoqué par une posologie non adaptée au terrain, chez un patient présentant un facteur de risque notamment en cas d'insuffisance rénale. Et l'intoxication aiguë volontaire ou accidentelle qui résulte d'une prise massive d'une dose unique de colchicine.

Dans tous les cas, elle se traduit par une atteinte poly viscérale pouvant mettre en jeu le pronostic vital, notamment du fait de l'absence d'antidote.

II.1.9.1 Doses toxiques

La toxicité de la colchicine est dose-dépendante.

La dose efficace et la dose toxique sont voisines. Les doses thérapeutiques sont comprises entre 0,015 et 0,03 mg/kg. Elle est toxique à partir de 0,1mg/kg et létale dès 0,5 mg/kg.

Au-delà de 0,8 mg/kg l'évolution demeure habituellement fatale. C'est donc une molécule présentant une marge thérapeutique étroite.

II.1.9.2 Signes cliniques

L'intoxication à la colchicine peut se résumer en 3 phases chronologiques. (21)

Tableau 7 : Différentes phases de l'intoxication à la colchicine

Phases	Symptômes
Phase de Latence : 0 à 10 heures	Retardés en cas d'association avec un inhibiteur de la motricité intestinale
Phase I : 10 à 24 heures	Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, anorexie Anomalies hydro-électriques Hypotension Leucocytose
Phase II : 2 à 7 jours	Défaillance multi viscérale avec : - atteintes neurologiques (Syndrome confusionnel) - atteintes respiratoire (SDRA) - atteintes cardiaque (Choc cardiogénique entre 24 et 72h) - atteintes rénale et hépatique (IR et IH) - troubles de la coagulation (CIVD, hémorragie) - aplasie médullaire - acidose lactique
Phase III : à partir du 7 -ème jour	Hyperleucocytose Alopécie réversible Perte de poids

II.1.9.3 Prise en charge

La prise en charge de l'intoxication aiguë doit être précoce.

Il n'existe pas d'antidote à la colchicine, la prise en charge résidera sur l'élimination du toxique et un traitement symptomatique.

L'élimination du toxique se fait par lavage d'estomac puis par aspiration duodénale. (21)

Ensuite, le traitement sera uniquement symptomatique et reposera sur la rééquilibration hydroélectrique, la correction des trouble hématologiques, des troubles de la coagulation. Une antibiothérapie est mise en place afin de prévenir le sepsis en cas de leucopénie, un traitement digestif également, et une assistance respiratoire si besoin.

II.1.9.4 Commission de la transparence de l'HAS

(22) La commission de la transparence de l'HAS a diffusé en 2016 un arrêté relatif à la toxicité de la colchicine. A l'issue d'une enquête de pharmacovigilance à la suite de la notification de plusieurs cas récents de surdosages volontaires ou accidentels en colchicine, parfois fatals, les mises en garde sur l'utilisation de la colchicine ont été renforcées. Plusieurs rectificatifs ont été apportés à l'AMM concernant les rubriques :

- Posologies et mode d'administration avec une clarification du schéma thérapeutique dans le traitement de l'accès aigu de la goutte
- Contre-indications et interactions médicamenteuses avec la nécessité d'adaptation des doses thérapeutiques en fonction du terrain
- Mises en garde spéciales, précautions d'emplois et surdosage avec un renforcement de l'information sur la marge thérapeutique étroite

Parmi les mesures de minimisation du risque les membres de la Commission Nationale de Pharmacovigilance (CNPV) ont souhaité une réduction du nombre de comprimés par conditionnement en fonction des indications, et le développement d'une forme à 0,5 mg.

En réponse à cette demande, une barre de sécabilité des comprimés de 1 mg a été ajoutée et l'inscription au remboursement d'un conditionnement en boîte de 15 comprimés a été demandée par le laboratoire ; cette demande fait l'objet d'un avis dédié.

II.1.10 Interactions médicamenteuses

II.1.10.1 Pharmacocinétique

Les interactions médicamenteuses de la colchicine observées avec la colchicine sont d'ordre pharmacocinétique. En effet, la colchicine est un substrat du cytochrome P450 3A4 et de la P-glycoprotéine. Ces interactions sont d'autant plus fréquentes en présence d'inhibiteurs ou d'inducteurs enzymatiques de ces systèmes.

La glycoprotéine P est un transporteur transmembranaire de la membrane plasmique. Elle représente une barrière à la pénétration intracellulaire des molécules, par son rôle de pompe, elle expulse ses substrats (dont de nombreux médicaments) à l'extérieur des cellules. Ainsi elle va diminuer leur absorption intestinale et augmenter leur élimination rénale et hépatique. Cette protéine de transport se retrouve principalement au niveau des cellules des tubules rénaux, de l'intestin, de la barrière hémato-encéphalique, du foie. (23)

- **Substrats de la P-Gp**

Tableau 8 : Médicaments substrats de la P-gp

Médicaments substrats de P-glycoprotéine	
Analgésiques	Morphine, Asimadoline
Antibiotiques	Erythromycine, ciprofloxacine, rifampicine
Anticancéreux	Alcaloïdes de la pervenche, Taxanes, Anthracyclines, Anthracènes, Méthotraxate,

	Tamoxifène
Antidépresseurs	Venlafaxine, Paroxétine
Antidiarrhéiques	Lopéramide
Antiémétiques	Dompéridone, Ondansétron
Antiépileptiques	Carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, lamotrigine, felbamate, gabapentine, topiramate
Antifongiques	Kétoconazole, Itraconazole
Antigoutteux	Colchicine
Bétabloquants	Talinolol
Antagonistes calciques	Vérapamil, Diltiazem, Félodipine, Nicardipine
Glycoside cardiotrope	Digoxine
Hormones stéroïdiennes	Dexaméthasone, hydrocortisone, triamcinolone, progestérone, estradiol, corticostérone
Antiprotéases	Saquinavir, ritonavir..
Antihistaminiques	Terfénadine, cimétidine
Immunosuppresseurs	Ciclosporine A, Tacrolimus
IPP	Oméprazole, Lansoprazole, Pantoprazole
Antiparasitaires	Ivermectine
Statines	Atorvastatine

– ***Inhibiteurs de la P-gp***

Certaines molécules ont la capacité de diminuer l'activité de la Pgp au niveau de certains tissus. La présence simultanée de celles-ci avec un des substrats de la Pgp pourra donc être à l'origine d'interactions médicamenteuses augmentant la concentration plasmatique du substrat par augmentation de son absorption intestinale et diminution de son élimination rénale ou hépatique d'où un risque de surdosage.

Tableau 9 : Médicaments inhibiteurs de la P-gp

Inhibiteurs de la P-gp	
Antiarythmiques	Amiodarone, quinidine
Inhibiteurs calciques	Vérapamil, diltiazem, nicardipine
Antibiotiques	Macrolides (sauf spiramycine), pristinamycine
Anticancéreux	Tamoxifène
Antiviraux	Ritonavir
Antifongiques	Ketoconazole, Itraconazole
Opioides	Méthadone
Immunosuppresseurs	Ciclosporine, Tacrolimus
Antidépresseurs	Fluoxétine, Paroxétine, Sertraline

L'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 se situe principalement au niveau hépatique et intestinal. Cette enzyme entre en jeu dans le métabolisme de la colchicine mais également d'autres médicaments. Ainsi la présence d'autres substances inhibiteurs ou inducteurs de ce complexe peut être à l'origine d'interactions médicamenteuses.

– **Substrats du cytochrome CYP3A4**

Tableau 10 : Médicaments substrats du CYP 3A4

Médicaments métabolisés par le CYP 3A4
Rivaroxaban, apixaban Inhibiteurs de la tyrosine kynase Pimozide Immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, temsirolimus) Sildénafil, tadalafil, vardénafil Ergotamine Amiodarone, disopyramide Midazolam, alprazolam, zolpidem, zopiclone Simvastatine, atorvastatine Vinca-alcaloïdes cytotoxiques, ifosfamide

– **Inhibiteurs du CYP3A4**

L'association d'un inhibiteur du cytochrome P3A4 avec un médicament substrat de cette isoenzyme va entraîner une diminution du métabolisme de ce médicament et donc une augmentation de sa demi-vie plasmatique et de son effet, exposant ainsi le patient à un surdosage.

Tableau 11 : Médicaments inhibiteurs du CYP 3A4

Inhibiteurs du CYP 3A4
Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir Antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole, fluconazole, posaconazole) Macrolides (érythromycine, clarithromycine, télithromycine, josamycine) Amiodarone Diltiazem, vérapamil Pamplemousse (jus ou fruit)

– **Inducteurs du CYP3A4**

La présence d'un inducteur avec un substrat du CYP3A4 va à l'inverse mené à une augmentation du métabolisme du médicament, diminution de sa demi-vie plasmatique et ainsi une diminution de l'effet thérapeutique.

Tableau 12 : Médicaments inducteurs du CYP 3A4

Inducteurs du CYP3A4
Tabac Millepertuis Anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, oxcarbazépine...) Anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, éfavirenz, névirapine, griséofulvine)

II.1.10.2 Contres indications

Contres indications avec des pathologies :

La colchicine est contre indiquée en cas :

- Insuffisance rénale sévère, pour une clairance de la créatinine inférieure à 30ml/min
- Insuffisance hépatique sévère

Avant l'instauration du traitement par colchicine il convient :

- D'évaluer la clairance de la créatinine, en particulier chez les personnes âgées
- De vérifier la prescription simultanée d'un traitement susceptible de détériorer la fonction hépatique/rénale, mais aussi d'induire une toxicité médullaire/musculaire

En cas d'insuffisance rénale et ou hépatique il est recommandé, au cours du premier mois de traitement :

- D'effectuer une NFS et une numération des plaquettes
- De réévaluer la clairance de la créatinine
- De surveiller l'apparition de diarrhées, nausées, vomissements, premiers signes de surdosage.

Lors de la prescription et de la délivrance de la colchicine, il faut systématiquement informer le patient sur :

- Les premiers signes de surdosage (diarrhées, nausées, vomissements) et la nécessité de consulter en cas d'apparition de ces signes
- L'observance et la bonne compréhension du schéma posologique
- La nécessité de signaler au médecin/pharmacien la prise de colchicine avant toute nouvelle prescription/délivrance d'un nouveau médicament

En cas de traitement au long cours, il faudra surveiller la NFS, les plaquettes, la créatinine, notamment lors du premier mois de traitement

La présence de méthysulfate de tiémonium dans la spécialité Colchimax® contre indique son utilisation avec certaines pathologies dû à son effet anticholinergique, à savoir :

- Hypertrophie prostatique

- Glaucome à angle fermé
- Insuffisance hépatique et rénale
- Insuffisance coronarienne, les troubles du rythme, l'hyperthyroïdie
- Bronchite chronique en raison de l'accroissement de la viscosité des sécrétions bronchiques
- Iléus paralytique, atonie intestinale du sujet âgé, mégacôlon toxique

Contres indications médicamenteuses :

- **Macrolides** (clarithromycine, azithromycine, josamycine, erythromycine, télithromycine, roxithromycine, midécamycine) et **pristinamycine**.

En effet les macrolides et la pristinamycine sont inhibiteurs du cytochrome P3A4 et de la P-gp. Par ce mécanisme, ils vont augmenter la biodisponibilité de la colchicine en augmentant sa concentration par inhibition de la P-gp à l'entrée des entérocytes. Et en tant qu'inhibiteur du cytochrome P3A4 ils vont diminuer son métabolisme hépatique et rénal et donc une diminution de son élimination.

Il en résulte une augmentation de sa toxicité, exposant le patient à un risque accru de rhabdomyolyse et d'aplasie médullaire, conséquences potentiellement mortelles.

II.1.10.3 Associations déconseillées

- Ciclosporine

La ciclosporine est un inhibiteur de la P-gp au niveau des tissus rénaux et hépatiques. Il en résulte un risque de surdosage par inhibition de son élimination notamment en cas d'insuffisance rénale pré existante.

De plus, d'un point de vue pharmacodynamique ; l'association de la ciclosporine avec la colchicine entraîne un risque d'addition des effets indésirables des deux médicaments d'ordre neuromusculaires (rhabdomyolyse et myopathies)

- Vérapamil

C'est un inhibiteur du CYP 3A4 et également de la P-gp, majorant le risque des effets indésirables de la colchicine notamment neuromusculaires.

- Inhibiteurs de la protéase boosté par le ritonavir (Lopinavir, Atazanavir, Darunavir) et Télaprevir

Ils majorent le risque d'effets secondaires de la colchicine par augmentation de ses concentrations plasmatiques car ils sont inhibiteurs du CYP 3A4.

- Inhibiteurs puissants du CYP 3A4 : Kétoconazole, Itraconazole, Voriconazole, Posaconazole, Fluconazole

En cas d'association, ils entraînent une augmentation de la concentration via une diminution de son métabolisme.

II.1.10.4 Précautions d'emplois

– Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase et Fibrates

D'une part, il existe un risque d'addition de la toxicité musculaire et notamment de rhabdomyolyse. Une surveillance clinique et biologique est nécessaire surtout en début de traitement est recommandée.

D'autre part, ce sont des inhibiteurs de la P-gp ce qui expose à un risque d'augmentation de la concentration de la colchicine pouvant mener au surdosage.

Ces molécules et plus particulièrement l'atorvastatine et la simvastatine sont également substrats du CYP 3A4, conduisant à une compétition avec la colchicine.

– Les Anti-vitamines K

L'association avec la colchicine augmente le risque hémorragique par déséquilibre de l'INR.

Un contrôle plus fréquent de l'INR sera nécessaire ainsi qu'une adaptation des doses de l'AVK pendant le traitement et jusqu'à 8 jours après son arrêt.

(16)

II.1.10.5 Cas du Colchimax®

Dans le cas de la spécialité Colchimax il est nécessaire de prendre en compte les interactions avec le méthylsulfate de tiémonium.

- Médicaments atropiniques

L'administration concomitante de deux ou plusieurs substances atropiniques va augmenter le risque d'effets indésirables anticholinergiques. Il est donc déconseillé d'associer le Colchimax® avec les :

- Antihistaminiques H1
- Antiparkinsoniens anticholinergiques
- Anti-dépresseurs imipraminiques
- Antispasmodiques atropiniques
- Neuroleptiques phénothiaziniques et clozapine

II.1.10.6 Mises en garde

La prise de molécules anti-diarrhéiques tels que le lopéramide risque de masquer les diarrhées qui sont pourtant les premiers signes d'alerte d'un surdosage. A ce titre, l'utilisation de la spécialité Colchimax® est controversée en raison de la présence d'opium et de tiémonium.

L'association concomitante de la colchicine avec des molécules aux effets indésirables hématologiques (agranulocytose) ou musculaires (rhabdomyolyse) est également à éviter pour ne pas additionner les effets secondaires.

L'association concomitante avec des médicaments néphrotoxiques est également déconseillée ; cela entraînerait une diminution de l'élimination de la colchicine et exposerait ainsi à un surdosage.

II.1.10.7 Grossesse et allaitement

D'après le CRAT :

« Les données publiées chez les femmes enceintes exposées à la colchicine, le plus souvent pendant toute la grossesse, sont très nombreuses et rassurantes.

En prévision d'une grossesse, il est possible de poursuivre la colchicine.

En cours de grossesse :

Rassurer la patiente quant au risque malformatif de la colchicine

L'utilisation de la colchicine est possible quel que soit le terme de la grossesse.

L'opportunité d'une amniocentèse chez les patientes qui ont reçu de la colchicine au moment de la conception n'est pas établie »

Quant à l'utilisation chez les femmes allaitantes :

« Quel que soit l'âge de l'enfant, l'allaitement est possible chez une femme traitée par colchicine seule sans opium ni tiémonium.

On peut proposer de prendre le traitement juste avant la tétée du soir. Ainsi l'intervalle jusqu'à la tétée suivante s'allongera au fur et à mesure que l'enfant commencera à faire ses nuits.

En cas de diarrhée chez l'enfant, réévaluer la poursuite de l'allaitement.

En raison d'interactions médicamenteuses potentielles, il est déconseillé d'administrer des macrolides aux enfants allaités dont la mère reçoit de la colchicine. »

II.2 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS ont une place dans la stratégie thérapeutique de la prise en charge de l'accès aigu de la goutte. Ils sont utilisés en seconde intention sur une courte durée, soit en association avec la colchicine, soit à la place de celle-ci en cas d'efficacité insuffisante ou contre-indication. (24)

II.2.1 Mécanisme d'action et Indication

Les AINS jouent un rôle d'antalgique, d'antipyrétique et d'anti-inflammatoire par inhibition de la COX 2 impliquée dans la synthèse des prostaglandines qui sont des médiateurs de l'inflammation.

Dans la goutte, ils seront utilisés en seconde intention comme traitement de courte durée des accès aigus inflammatoires goutteux. Ils permettent de soulager la douleur, réduire le gonflement et la raideur des articulations. En revanche ils ne contribuent pas à prévenir les lésions articulaires. (25) (26)

II.2.2 Spécialités disponibles sur le marché

L'utilisation des AINS dans la crise de goutte a fait l'objet de nombreuses études et essais randomisés, il en résulte qu'il n'y a pas de différence d'efficacité notable entre les différentes

spécialités. De nombreux essais randomisés sont venus valider l'efficacité de ces molécules, notamment concernant le naproxène, le piroxicam, l'indométacine.

Le choix se fera en fonction du profil physiopathologique du patient, des contre-indications et interactions médicamenteuses.

Les principales molécules utilisées sont : diclofénac, indométacine, kétoprofène et ibuprofène puis le naproxène et le piroxicam.

La phénylbutazone possède une AMM dans la crise de goutte mais est rarement utilisé.

Concernant les Coxibs, ils peuvent constituer une option en cas de contre-indications gastro-intestinales ou intolérance aux AINS. Des études soutiennent l'efficacité de l'étoricoxib Arcoxia® et du célécoxib Celebrex®. Celui-ci est suggéré à la dose élevée de 800mg en une prise suivie de 400mg deux fois par jour pendant une semaine. Néanmoins, il ne présente pas l'AMM pour cette indication, de même pour l'étoricoxib, la balance bénéfice/risque n'étant pas favorable en raison du risque cardiovasculaire.

L'aspirine quant à elle n'est pas utilisée car à faible dose elle possède un rôle uricorétenteur c'est à dire qu'elle interfère dans l'élimination rénale de l'acide urique, ce qui entraîne une augmentation de l'uricémie. En revanche, à dose rhumatologique, elle favorise son élimination par action uricosurique. (27) (28)

Tableau 13 : Les AINS utilisés dans la crise de goutte

Les AINS utilisés dans la crise de goutte	
Molécules	Spécialités
Diclofénac	Voltarène® Flector®
Ibuprofène	Antarène® Brufen® Ibuprofène®
Indométacine	Indocid®
Kétoprofène	Toprec® Bi-profénid® Profénid® Ketum® Ketoprofène®
Naproxène	Apranax® Naprosyne®
Piroxicam	Feldene®
Phénylbutazone	Butazolidine®

II.2.3 Posologies et modalités de prise

Tableau 14 : Le moniteur n°2958 AINS dans la goutte

AINS

DCI	Spécialités	Posologie	Précautions emploi
Diclofénac	Voltarène® 25 et 50 mg cp Voltarène® 100 mg suppo Flector® 50 mg sachet	150 mg par jour de J1 à J3 puis diminution les jours suivants	En 3 prises au moment des repas
Ibuprofène	Brufen® 400 mg cp *	2400 mg par jour de J1 à J3 puis diminution les jours suivants	En 3 prises au moment des repas
Indométacine	Indocid® 25 mg gel Indocid® 50 et 100 mg suppo	150 mg par jour J1-J3 puis 100mg par jour J4-J7	Adaptation des doses chez l'insuffisant rénal et hépatique Très néphrotoxique
Kétoprofène	Toprec® 25 mg cp Profénid® 50 mg gel Profénid® 100 mg cp Profénid® 100 mg suppo Bi-profénid® LP 100 mg cp	200 mg par jour J1-J3 puis 100 mg par jour J4-J7	Posologie max : 200 mg/j en 1 à 2 prises Adaptation des doses chez l'insuffisant rénal et hépatique
Naproxene	Apranax® 250 et 500 mg sachets Apranax® 275 550 750 mg cp Naprosyne® 250 500 750 1000 mg cp Naprosyne® 500 mg suppo	500 mg par jour	En deux prises au moment des repas
Piroxicam	Feldene® 20 mg cp	20 mg en dose unique	
Phénylbutazone	Butazolidine® 100 mg cp Butazolidine® 250 mg suppo	500 mg par jour de J1-J3 puis 250 mg par jour	

II.2.4 Effets indésirables

- Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs épigastriques, ulcères gastro-duodénaux, érosions de la muqueuse digestive pouvant conduire à des perforations et hémorragies digestives.

Ainsi les AINS doivent être pris en milieu de repas et associés à des inhibiteurs de la pompe à protons.

- Troubles rénaux : risque d'insuffisance rénale aiguë chez le sujet à risque ou aggravation d'une insuffisance préexistante par diminution de la perfusion rénale

- Réactions cutanées : éruptions, prurits
- Troubles respiratoires : bronchospasmes, crises d'asthme
- Réactions allergiques : syndrome de Lyell+, Stevens-Johnson, choc anaphylactique
- Troubles neurologiques : céphalées, vertiges,
- Troubles hématologiques : neutropénie, thrombopénie, agranulocytose
- Autres : hypertension artérielle, hépatites etc

II.2.5 Contre-indications aux pathologies

- Antécédents d'ulcères gastro-duodénaux
- Hypersensibilité aux AINS ou à l'aspirine
- Insuffisance hépatique sévère
- Insuffisance rénale sévère
- Grossesse à partir du 3ème trimestre formellement et allaitement
- Antécédents de crise d'asthme suite à la prise d'AINS
- Affections cardiovasculaires : hypertension artérielle, infarctus du myocarde (risque de décompensation cardiaque et d'insuffisance rénale aiguë)
- Antécédents récents de rectorragies ou rectites (notamment ains sous forme suppositoires)
- Patient greffé
- Lupus érythémateux disséminé
- Hémopathies, atteintes des lignées sanguines (phénybutazone)

II.2.6 Interactions médicamenteuses

Tableau 15 : Interactions médicamenteuses des anti-inflammatoires non stéroïdiens (29)

Contre-indications	
Médicaments associés	Mécanisme d'action et risque encouru
Méthotrexate	Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate par diminution de son élimination rénale et déplacement de ses sites de liaison aux protéines plasmatiques : Risque de surdosage en MTX
Anticoagulants Oraux	Augmentation du risque hémorragique des AOD par déplacement de leur site d'action, érosion de la muqueuse intestinale et inhibition de la fonction plaquettaire
Associations déconseillées	
Autres AINS (y compris l'aspirine) et Glucocorticoïdes	Augmentation des effets indésirables digestifs et hémorragiques par synergie additive
Héparines par voie	Augmentation du risque hémorragique par déplacement de

parentérale	l'héparine de son site d'action
Anti-agrégants plaquettaires	Augmentation du risque hémorragique
Metformine	Augmentation du risque d'acidose lactique par diminution de l'élimination rénale de l'anti-diabétique oral
Phénylbutazone + Sulfamides hypoglycémiant	Augmentation de l'effet hypoglycémiant des sulfamides par déplacement de l'anti-diabétique oral de sa liaison protéique plasmatique
Diurétiques et IEC	Risque d'insuffisance rénale aiguë par diminution de la filtration glomérulaire, notamment en cas de déshydratation
Lithium	Augmentation de la lithiémie par diminution de l'élimination rénale du lithium : Contrôler la lithiémie
Dispositifs intra-utérins	Risque de grossesse
Bétabloquants	Réduction de l'effet anti-hypertenseur par inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS
Ciclosporine et Tacrolimus	Augmentation des effets néphrotoxiques en particulier chez le sujet âgé : Surveillance de la fonction rénale
Phénylbutazone + Phénytoïne	Risque de surcharge en phénytoïne

II.3 Les corticoïdes

II.3.1 Recommandations EULAR

Plusieurs essais randomisés ont été réalisés au sujet de l'intérêt de l'utilisation des corticoïdes oraux et locaux dans le traitement de l'accès goutteux.

Concernant la voie orale, deux essais ont comparé la prednisolone (30mg/j pendant 5 jours) à l'indométacine (50mg 3/j pendant 2 à 3 jours). Il en ressort que l'efficacité des deux molécules est équivalente afin de soulager la crise dès les deux premières heures. Néanmoins la tolérance digestive était en faveur de la prednisolone. (30)

Un autre essai a ensuite comparé la prednisolone (35mg/j pendant 5 jours) au naproxène (500mg 2/j pendant 5 jours) ; là encore l'efficacité sur les symptômes de la crise était similaire et le profil de tolérance également. (31)

C'est sur la base de ces résultats que le groupe de travail recommande l'utilisation des corticoïdes oraux afin de soulager les symptômes de la crise de goutte chez le patient présentant des atteintes oligo-articulaires sévères ou polyarticulaires, et au niveau de site difficilement accessibles par voie intra-articulaire.

Toutefois, malgré leur efficacité, la mise en place d'une corticothérapie systémique ne doit se faire qu'en cas d'intolérance, contre-indications ou échec de la colchicine et des AINS. En effet, le recours à ses traitements est limité par certaines comorbidités (diabète, hypertension, infections.), mais ils conduisent surtout à une rechute et induisent une corticodépendance et une aggravation de la pathologie avec développement de tophi en cas de traitement prolongé.

Concernant la voie locale intra-articulaire, elle sera privilégiée pour le traitement d'une arthrite facilement accessible à un geste local. C'est une voie à privilégier compte tenu de l'excellente tolérance et de l'efficacité des infiltrations.

A ce titre, selon les dernières recommandations, il est préconisé en traitement de première intention la colchicine, les AINS ou les corticoïdes par voie locale ou systémique. Et lorsque la corticothérapie est choisie, le choix de la voie se fera en fonction de la sévérité, de l'accès et du nombre d'articulations atteintes.

II.3.2 La corticothérapie intra-articulaire

Le traitement local est particulièrement intéressant dans les formes oligo ou poly-articulaires, chez les patients âgés, ayant une contre-indication ou une intolérance à la colchicine et aux AINS. (32)

Celui-ci consiste en une ponction évacuatrice suivie d'une infiltration cortisonique. (33)

Dans un premier temps, la ponction consistera au prélèvement et à l'évacuation du liquide synoviale intra-articulaire ; elle a un but diagnostique tel que la détermination de la nature d'une arthrite par analyse de l'épanchement mais surtout un objectif thérapeutique antalgique. En effet, elle permet une réduction rapide de la douleur en diminuant la pression intra-articulaire en présence d'un épanchement. Ce geste est formellement contre-indiqué en cas de suspicion de sepsis.

Dans un second temps, le praticien réalisera l'injection intra-articulaire d'un dérivé cortisonique de longue durée d'action, la molécule privilégiée est le cortivazol en seringue préremplie, ALTIM®. (34)

Cette approche permet une disparition de la douleur en moins de 48 heures.

II.3.3 La corticothérapie systémique

La mise en place d'une corticothérapie orale est envisagée en cas d'échec ou d'intolérance à la colchicine, aux AINS, ou lorsque l'articulation est difficilement accessible pour une infiltration.

Dans ce cas, l'ACR recommande l'utilisation de la prednisone Cortancyl® ou la prednisolone Solupred® ou alors, la méthylprednisolone Médrol® ou encore une injection intra-musculaire d'acétonide de triamcinolone Kénacort Retard® 60 mg suivie du traitement corticoïde oral cité précédemment.

Tableau 16 : Corticoïdes oraux utilisés dans la crise de goutte

Corticoïdes Oraux					
DCI	Spécialités	Posologies	Précautions	Effets indésirables	IM et CI
Prednisone	Cortancyl® 1, 5 et 20 mg	0,5 mg/kg/j pendant 5 à 10 jours	Traitement de courte durée	<i>Troubles métaboliques :</i> rétention hydrosodée, hypokaliémie, diabète, hypercatabolisme protéique et osseux (ostéoporose et retard	<i>Association déconseillée :</i> médicaments donnant des torsades de pointe
Prednisolone	Solupred® 5 ou 20 mg	0,5 mg/kg/j pendant 5 à 10 jours			
Méthylprednisolone	Médrol® 4,16,32, 100	0,3 à 1 mg/kg/jour			

	mg			de croissance)	
Acétonide de triamcinolone	Kenacort®	60 mg IM	En bithérapie avec les corticoïdes	<i>Troubles endocriniens :</i> syndrome de cushing, irrégularités menstruelles <i>Troubles digestifs :</i> risque d'ulcère gastroduodéal, perforation et hémorragies digestives <i>Troubles psychique :</i> euphorie, excitation, insomnies, états confusionnels Risque infectieux <i>Autres :</i> acnés, hypertrichose, alopecie, glaucome purpura	<i>d'emploi :</i> AINS et salicylé, anti-coagulant, biguanides, digitaliques, inducteurs enzymatiques, médicaments hypokaliémiant s

Cependant, leur utilisation doit être limitée à une courte durée en raison du risque de rechute et induirait une corticodépendance et une aggravation de la pathologie goutteuse avec développement de tophi en cas de traitement prolongé.

II.4 Les inhibiteurs de l'interleukine IL-1 β

L'évolution des connaissances sur la physiopathologie de la goutte et le rôle majeur de l'interleukine IL-1 β dans l'inflammation induite par les cristaux d'urate a mené au développement d'une autre classe thérapeutique ; les anti IL-1.

La crise de goutte est déclenchée par la présence de cristaux d'acide urique dans les articulations et les tissus voisins entraînant d'IL-1 β par les macrophages via le complexe inflammasome. L'activation des macrophages et la production concomitante d'IL-1 β provoque une réponse inflammatoire aiguë douloureuse. Les anti IL-1 β vont donc agir en bloquant cette cytokine et par conséquent agir sur les marqueurs de l'inflammation et les signes associés (douleur, rougeur, gonflement).

Ces médicaments biologiques représentent un progrès mineur dans la prise en charge des crises d'arthrites goutteuses, chez les patients ayant des crises de goutte fréquentes en échec des traitements par AINS, colchicine et corticoïdes ou ne pouvant les recevoir.

Canakinumab ILARIS® (35)

Il est commercialisé sous le nom de spécialité Ilaris® est un anticorps monoclonal humain ciblant spécifiquement l'interleukine-1 β .

Il se lie avec une haute affinité à l'IL-1 β humaine et neutralise son activité biologique en inhibant son interaction avec ses récepteurs, empêchant ainsi son activité génique et la synthèse de médiateurs inflammatoires.

ILARIS a obtenu une extension d'indication dans le cadre de son AMM aux crises de goutte en 2013. C'est la première biothérapie à obtenir une AMM dans la goutte. (36)

A ce titre « ILARIS est indiqué dans le traitement symptomatique des patients adultes présentant des crises fréquentes d'arthrite goutteuse (au moins 3 crises au cours des 12 mois précédents) 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 » (RCP)

Dans un premier temps, l'hyperuricémie doit être prise en charge par un traitement hypouricémiant approprié, et ILARIS sera réservé à la demande, en derniers recours, pour traiter les crises d'arthrite goutteuse. C'est une option thérapeutique de dernière intention qui ne doit être utilisée qu'après appréciation du besoin thérapeutique réel.

La dose recommandée chez les patients adultes est de 150 mg administré par voie sous-cutanée en dose unique au cours d'une crise. Pour obtenir un effet optimal, ILARIS doit être administré le plus rapidement possible après le début de la crise. Les patients ne répondant pas au traitement initial ne doivent pas être retraités par ILARIS. Chez les patients réceptifs au traitement et ayant besoin d'être traités à nouveau, un intervalle d'au moins 12 semaines doit être respecté avant une nouvelle administration d'ILARIS.

C'est un médicament d'exception, soumis à prescription hospitalière et réservé aux spécialistes en rhumatologie, médecine interne, dermatologie, ou pédiatrie et nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Concernant les effets indésirables :

Tableau 17 : Effets indésirables des anti-IL 1

Effets indésirables	
<i>Infections et infestations</i>	
Très fréquent	Infections du tractus respiratoire (pneumonie, bronchite, grippe, infection virale, sinusite, rhinite, pharyngite, angine, rhinopharyngite, infection respiratoire haute) Infection de l'oreille Cellulite Gastro-entérite Infection urinaire
Fréquent	Candidose vulvovaginale
<i>Affections du système nerveux</i>	
Fréquent	Sensations vertigineuses, vertiges
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Très fréquent	Douleur abdominale haute
Peu fréquent	Reflux gastro-œsophagien
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	
Très fréquent	Réaction au site d'injection
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	
Très fréquent	Arthralgie

Fréquent	Douleurs musculo-squelettique Dorsalgie
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Fréquent	Fatigue, asthénie
<i>Investigations</i>	
Très fréquent	Diminution de la clairance rénale de la créatinine Protéinurie Leucopénie
Fréquent	Neutropénie
Peu fréquent	Diminution du nombre de plaquettes

Mise en garde et précautions d'emplois :

Risques d'infections :

Le canakinumab est associé à une incidence accrue d'infections graves. Par conséquent, les patients doivent être étroitement surveillés afin de déceler tout signe et symptôme suggérant une infection pendant et après le traitement par ce médicament. La prudence s'impose lors de l'administration du traitement à des patients présentant des infections, des antécédents d'infections récurrentes ou des affections sous-jacentes susceptibles de les prédisposer à l'infection. Par conséquent ILARIS ne doit pas être administré au cours d'une infection évolutive.

Dépistage de la tuberculose :

Avant l'instauration du traitement, une recherche de tuberculose active ou latente doit être faite pour tous les patients ainsi qu'une surveillance accrue de tout signe ou symptômes évocateurs de tuberculose pendant et après le traitement. Il est très important d'informer le patient concernant les signes d'alertes à savoir toux persistante, perte de poids, état subfébrile.

Neutropénie et leucopénie :

Des cas de neutropénies et leucopénies ont été rapportés avec l'utilisation du canakinumab. Les patients présentant déjà une neutropénie ou leucopénie ne doivent pas recevoir ce traitement.

Une numération préalable est recommandée à l'instauration du traitement puis 1 à 2 mois après.

En cas d'apparitions pendant le traitement, une surveillance étroite voire l'interruption devra être envisagé.

Réactions d'hypersensibilité :

Des réactions d'hypersensibilité associées au traitement par ILARIS ont été rapportées, de sévérité moyenne dans la majorité des cas.

Fonction hépatique :

Des cas transitoires et asymptomatiques d'élévations des transaminases sériques ou de la bilirubinémie ont été constatés.

Vaccination :

Les vaccins vivants ne doivent pas être injectés au cours du traitement par canakinumab. Il est recommandé de recevoir les vaccins appropriés avant l'instauration du traitement.

Contre-indications :

Hypersensibilité

Infections aiguës ou chroniques

Tuberculose

Grossesse et allaitement

Interactions médicamenteuses :

Les inhibiteurs du TNF majorent le risque d'infections graves, leur association est déconseillée.

Les médicaments substrats du CYP450 nécessitent une surveillance thérapeutique étroite et un ajustement de doses.

Les vaccins vivants peuvent être injecté minimum trois mois après la dernière injection d'anti IL1.

II.5 L'ACTH

L'ACTH ou adrénocorticotrope est une hormone produite par l'hypophyse dont le rôle est de stimuler les glandes surrénales à sécréter le cortisol. Elle appartient aux mélanocortines, un ensemble de protéines provenant du précurseur pro-opiomélanocortine et capables de stimuler les récepteurs à la mélanocortines. La stimulation de ces récepteurs est subordonnée à la régulation de plusieurs fonctions biologiques dont l'inflammation. (37)

L'ACTH a une action anti-inflammatoire intrinsèque, indépendante de celle des corticoïdes. Elle agit par stimulation des récepteurs de la mélanocortine de type 3 situés sur les macrophages.

Ces derniers jouent un rôle de modulation de la fonction inflammatoire ce qui explique l'action de l'ACTH sur la réaction inflammatoire induite par les microcristaux.

Elle est commercialisée sous le nom de spécialité de Synacthene® et administrée par voie intramusculaire à la dose initiale de 1 mg en une prise, renouvelable si besoin. Le délai d'action est de 4 à 6 heures après injection.

D'un point de vue effets secondaires, les études démontrent une bonne tolérance des patients. Il a été rapporté une réaction au point d'injection, des céphalées, vertiges et œdèmes. Néanmoins les principaux effets indésirables et problématiques « cortico-induits » comme l'hyperglycémie, l'hypokaliémie, et l'hypertension sont négligeables.

Au niveau des contre-indications, l'administration est contre indiquée en cas d'hypersensibilité, ulcères gastro-duodénale, insuffisance cardiaque, asthme, infection non contrôlée, syndrome de Cushing.

L'ACTH se présente comme une option thérapeutique intéressante chez les patients hospitalisés pour lesquels l'utilisation des AINS, des corticoïdes et de la colchicine peut être problématique. Néanmoins sa place dans la stratégie thérapeutique reste dans les derniers recours. (38)

II.6 Synthèse prise en charge de la crise de goutte

Selon les recommandations 2020 de la société française de rhumatologie (39)

Les principes généraux

→ Le patient doit être informé de l'importance de traiter la crise de goutte dès ses premiers signes ; il doit pouvoir s'auto-médiquer selon un traitement prédéfini, expliqué et prescrit par son médecin.

→ Le patient doit savoir que le traitement de la crise ne suffit pas à traiter la goutte, et l'importance du traitement hypouricémiant, qui seul peut soulager définitivement les symptômes de la goutte.

→ Le choix du traitement de la crise de goutte dépend des comorbidités (maladies cardiovasculaires, insuffisance rénale, diabète, ulcère gastro-duodénale, infections) des antécédents d'intolérance médicamenteuses, interactions médicamenteuses potentielles, du nombre et du type d'articulations touchées.

→ Les médicaments qui peuvent être utilisés pour le traitement de la crise sont : la colchicine, les AINS per os, la corticothérapie orale ou intra-articulaire, et les inhibiteurs IL-1b. D'autres moyens non médicamenteux peuvent être associés : repos et glaçage articulaires, médicaments antalgiques.

Les recommandations spécifiques

→ La colchicine doit être initiée le plus tôt possible, idéalement dans les 12 premières heures. La diarrhée est le premier signe de toxicité et doit faire diminuer ou arrêter le traitement. La posologie de la colchicine doit être diminuée chez l'insuffisant rénal et en cas de co-prescription de médicaments qui interfèrent avec son métabolisme.

→ La corticothérapie orale doit être prescrite pendant 3 à 5 jours. Elle est déconseillée en cas de diabète de type 2 ou d'hypertension artérielle déséquilibrés. La corticothérapie intra-articulaire doit être privilégiée pour le traitement d'une arthrite facilement accessible à un geste local.

→ Les AINS doivent être prescrits per os et sur une courte durée, le temps de la crise. Ils doivent être évités en cas d'insuffisance rénale stade 3-5 ou de maladie cardio-vasculaire sévère.

→ Les inhibiteurs IL-1 sont initiés en milieu hospitalier, et réservés aux cas d'échec ou de contre-indication aux AINS, aux corticostéroïdes et à la colchicine. Ils sont contre indiqués en cas d'infection et doivent faire surveiller les polynucléaires neutrophiles.

Figure 1. Stratégie de prise en charge des crises de goutte.

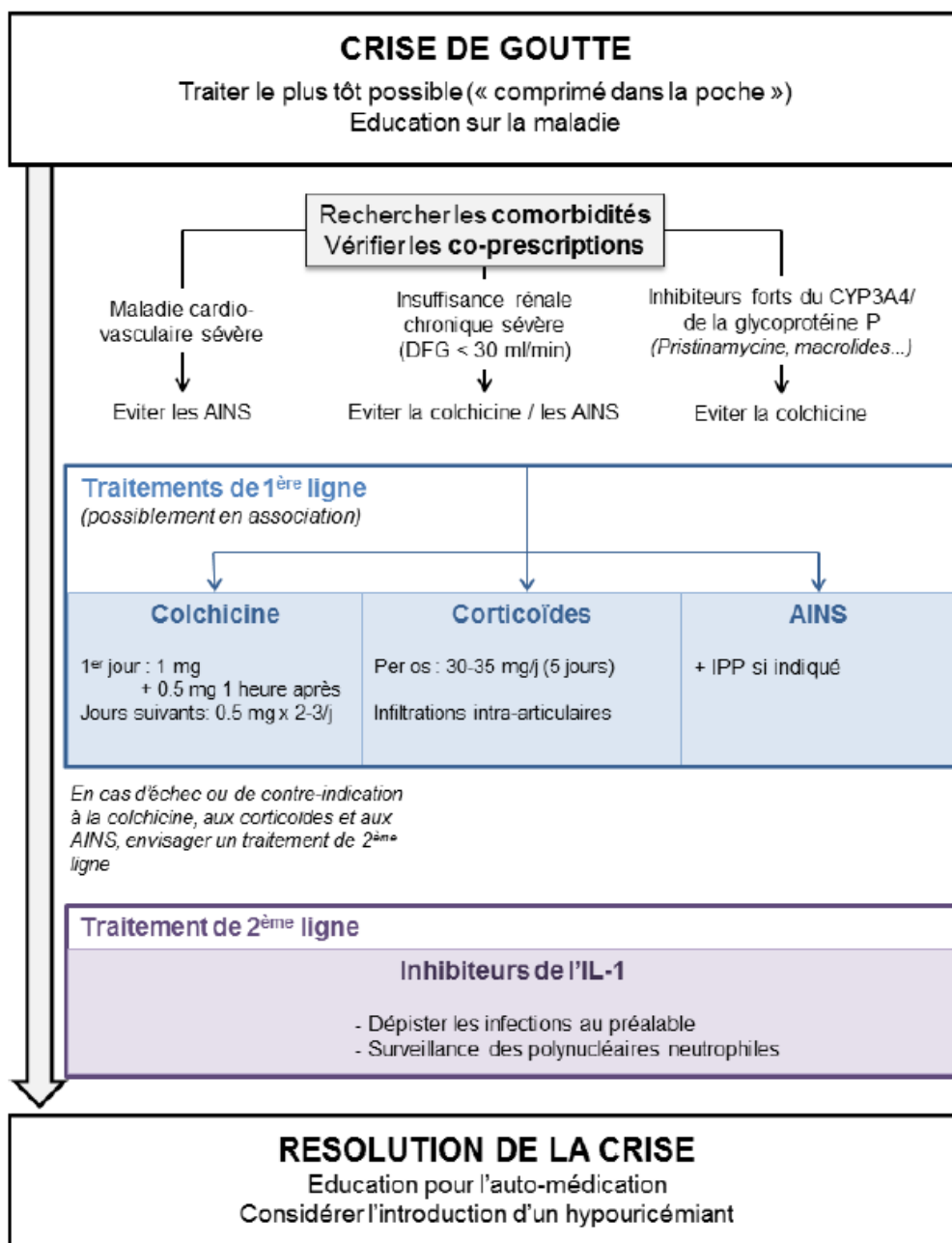


Figure 15 : Diagramme prise en charge de la crise de goutte selon les recommandations de la Société Française de rhumatologie, 2020

II.7 Traitement de fond de la goutte

II.7.1 Introduction d'un traitement hypo-uricémiant

Le traitement de fond, hypo-uricémiant est indiqué dès que le diagnostic de goutte est retenu.

C'est un traitement chronique, prescrit à vie, chez le patient présentant au moins deux crises de goutte par an et qui présentent des nodules d'acide urique au niveau des articulations (tophus). Ils peuvent également être prescrits après une première crise de goutte chez les patients de moins de 40 ans ou chez les patients avec une pathologie cardio-vasculaire associée (HTA, angine de poitrine) et ou une insuffisance rénale ou un taux d'acide urique sanguin très élevé.

L'instauration du traitement sera précédée d'une recherche de complications telles que les tophus, une atteinte rénale, arthropathie uratique à l'aide d'un examen clinique précis, de radiographies standards en particulier des pieds, et d'une échographie des reins et des voies excrétrices. En l'absence de ces complications, la récurrence des accès goutteux justifiera la mise en place d'un traitement de fond avec évaluation préalable des bénéfices et risques.

Les recommandations antérieures ne préconisaient pas l'instauration d'un traitement chronique dès la première crise, néanmoins la goutte est désormais considérée comme un facteur de risque indépendant de mortalité prématurée, et parce que les comorbidités s'accumulent au cours de l'évolution de la pathologie ce qui complique sa prise en charge.

Les nouvelles recommandations suggèrent ainsi le traitement par hypouricémiants dès que le diagnostic de goutte est établi afin de prévenir l'aggravation de la maladie, éviter les récurrences et donc améliorer le quotidien des patients.

II.7.2 Cas de l'hyperuricémie asymptomatique

Il n'est à ce jour pas recommandé de traiter pharmacologiquement une hyperuricémie asymptomatique. En effet, l'hyperuricémie isolée ne signifie pas la pathologie goutteuse et son traitement n'est pas favorable au regard des risques d'hypersensibilité ou de DRESS sous allopurinol.

L'hyperuricémie est la cause principale de la goutte associée à une augmentation du risque de pathologies cardio-vasculaires mais cela varie en fonction de l'importance de l'uricémie et il n'existe donc aucune preuve formelle de l'intérêt de traiter une telle anomalie biologique.

II.7.3 Objectif du traitement chronique

L'objectif d'un traitement de fond est de maintenir l'uricémie sous le seuil physiologique de saturation afin de limiter la récurrence des crises et prévenir les complications de l'hyperuricémie chronique (articulaires et rénales).

Le traitement sera indiqué dans les cas suivants (EULAR) :

- Crises fréquentes (plus de deux par an) ou invalidantes
- Présence de tophus, atteintes poly-articulaires
- Goutte associée à une insuffisance rénale chronique modérée ou sévère
- Antécédent de lithiase urinaire
- Arthropathie chronique goutteuse

Concernant les valeurs cibles d'uricémie :

- Sans tophi = < 60 mg/L (< 360 µmol/L)
- Avec tophi = < 50 mg/L (< 300 µmol/L)

L'uricémie devra être contrôlée au minimum une fois par an.

Il convient de débiter le traitement à distance d'une crise, 2 à 4 semaines après sa résolution. Par ailleurs, l'abaissement brutal de l'uricémie déstabilise les dépôts uratiques et augmente le risque de crise de goutte en début de traitement. A ce titre, lors des 3 à 6 premiers mois, un traitement préventif des crises de goutte sera associé au traitement de fond jusqu'à disparition des tophus. Cette prophylaxie réduit la fréquence et la sévérité des crises aiguës ; il est recommandé :

- En 1ère intention : colchicine 0,5 à 1 mg par jour (adapté selon la fonction rénale)
- En 2ème intention : AINS à faible dose (ibuprofène 400 mg 2/j ou naproxène 250 mg 2/j)
- En 3ème intention : prednisone 5 à 7,5 mg par jour

Le traitement hypouricémiant quant à lui sera débuté à faible dose, puis augmenté progressivement avec un contrôle de l'uricémie 2 à 3 semaines après l'accès et jusqu'à obtenir une uricémie inférieure à 360 µmol/L ou 60 mg/L.

II.7.4 Les médicaments hypo-uricémiants

Il existe actuellement trois catégories d'hypo-uricémiants :

- Les inhibiteurs de la synthèse d'acide urique (allopurinol et fébuxostat)
- Les uricosuriques (probenécide, benzbromarone, losartan, fénofibrate)
- Les uricolytiques

L'ACR recommande l'utilisation en première intention des inhibiteurs de la xanthine oxydase, allopurinol et fébuxostat seules molécules ayant obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de la goutte.

Concernant les uricosuriques, seul le probénécide a obtenu une AMM dans la goutte mais reste très peu utilisé et réservé à la pharmacie hospitalière.

II.7.5 Les inhibiteurs de la synthèse d'acide urique

II.7.5.1 Allopurinol Zyloric®

➤ Mécanisme d'action

L'allopurinol empêche la formation de l'acide urique par deux mécanismes :

- Il inhibe la xanthine oxydase, enzyme catalysant la biosynthèse de l'acide urique et ainsi diminue l'uricémie et l'uraturie.
- Il est également un substrat pour la xanthine oxydase qui le métabolise en oxypurinol lui-même inhibiteur de cette enzyme ; responsable en majorité de l'effet

thérapeutique de l'allopurinol.

- Chez certains patients hyperuricémiques, en plus de l'inhibition du catabolisme des purines, l'allopurinol ralentit leur métabolisme par un mécanisme de feed-back par inhibition de l'hypoxanthine guanine phosphoribosyltransférase.

D'un point de vue pharmacodynamique, l'allopurinol est un puissant hypo-uricémiant. Après administration, l'uricémie diminue en 24 à 48 heures. La prise quotidienne du traitement entraîne une chute maximale de l'uricémie en deux semaines environ.

En cas d'arrêt du traitement, l'uricémie remonte à sa valeur antérieure au bout de 7 à 10 jours, d'où l'importance de poursuivre le traitement sans interruption.

L'élimination de l'allopurinol et de son substrat se fait majoritairement par voie rénale.

➤ **Spécialités disponibles**

L'allopurinol se présente sous la spécialité Zyloric® disponible en plusieurs dosages 100, 200, 300 mg sous forme de comprimés. Il est inscrit au répertoire des groupes génériques. (40)

➤ **Indications**

- Traitement de la goutte : crise de goutte récidivante, goutte tophacée, arthropathie uratique et ses complications hyperuraturie, lithiase urique, insuffisance rénale
- Hyperuricémie primitive et secondaire symptomatiques
- Traitement des hyperuricuries
- Traitement et prévention de la lithiase urique
- Prévention des récurrences de lithiase calcique chez les patients hyperuricémiques ou hyperuricuriques en complément des mesures diététiques visant à limiter l'apport de protéines et de calcium.

L'hyperuricémie asymptomatique n'est pas une indication au traitement par allopurinol.

➤ **Posologies et mode d'administration**

L'allopurinol est pris par voie orale en une prise par jour.

La posologie usuelle varie de 2 à 10 mg/kg/j soit 100 à 200 mg par jour dans les cas légers, 300 à 600 mg par jour les cas modérés et 700 à 900 mg par dans les cas sévères.

Le traitement doit être instauré à faible dose (100 mg par jour) afin de réduire le risque d'effets indésirables et une augmentation de la dose ne doit être envisagée que si l'uricémie n'est pas diminuée de manière satisfaisante.

Les comprimés sont à avaler à la fin des repas, au cas où la posologie quotidienne est supérieure à 300 mg et en cas d'intolérance intestinale, il est conseillé de fractionner les doses. (41)

➤ **Sujets âgés et insuffisants rénaux**

Il est recommandé avant la prescription de rechercher une insuffisance rénale, notamment chez les sujets âgés. L'allopurinol et ses métabolites sont excrétés par les reins ; une insuffisance rénale peut provoquer une rétention du médicament et/ou de ses métabolites et par conséquent un allongement des demi-vies plasmatiques.

Tableau 18 :_Adaptation des posologies de l'allopurinol en fonction de la clairance de la créatinine

Clairance de la créatinine (Clcr)	Dose maximale préconisée
80 < Clcr < 100 mL/min	300 mg/jour
40 < Clcr < 80 mL/min	200 mg/jour
20 < Clcr < 40 mL/min	100 mg/jour
Clcr < 20 mL/min	100 mg/jour, 1 jour sur 2

La posologie doit être ajustée en surveillant les concentrations sériques d'urates et les taux urinaires d'urate/acide urique à des intervalles de temps appropriés.

➤ **Insuffisance hépatique**

Il est recommandé une réduction des doses chez les patients atteints d'insuffisance hépatique accompagné d'une surveillance périodique de la fonction hépatique au cours des stades précoces du traitement.

➤ **Effets indésirables**

En début de traitement, une crise de goutte peut survenir ; d'où la nécessité d'une prophylaxie par colchicine, AINS, ou corticoïdes en dernier recours.

Des effets indésirables d'ordre digestifs peuvent également survenir tels que ; diarrhées, nausées, vomissements, épigastralgies. Ces derniers peuvent être prévenus par l'administration du traitement pendant le repas.

D'autres effets peuvent être observés plus rarement ; d'ordre hématologique type leucopénie, thrombopénie, anémie ou encore des neuropathies périphériques, vertiges ou céphalées.

Les effets indésirables cutanés sont la principale complication du traitement et surviendraient dans moins de 5% des cas. Ils se définissent le plus souvent par des éruptions prurigineuses, érythémateuses, papuleuses, vésiculeuses ou bulleuses mais parfois il peut s'agir de réactions cutanées graves telles que des syndromes de Lyell ou Stevens-Johnson. Les délais d'apparition sont habituellement inférieurs à 1 mois mais peuvent être exceptionnellement longs, parfois de plusieurs années. En cas de telle réaction, le traitement doit être impérativement arrêté et sa reprise devient formellement contre-indiquée, compte tenu du risque de syndrome d'hypersensibilité généralisée (DRESS), de syndrome de Stevens-Johnson, rares mais fatal dans 20% des cas. Le syndrome de DRESS se traduit par des symptômes de type fièvre, atteinte de l'état général, éruption cutanée, polyadénopathie, atteinte hépatique et rénale, hyperéosinophilie. Il peut survenir à tout moment du traitement mais le plus souvent lors du premier mois. Les patients insuffisants rénaux, âgés, ou sous traitement par thiazidiques sont les plus à risque de développer cet effet indésirable.

➤ **Contre-indications**

L'allopurinol est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Allergie à la molécule ou à l'un des excipients
- Antécédent de réactions cutanées graves liées au traitement
- Enfant de moins de 6 ans
- Femme allaitante

➤ **Interactions médicamenteuses**

Contre-indications

- Antimétabolites : azathioprine et mercaptopurine

Prescrit en prévention du rejet de greffe, l'association avec l'allopurinol peut conduire à une insuffisance médullaire grave liée à l'accumulation de 6 mercaptopurines, métabolite hépatique de l'azathiopurine et dégradé par la xanthine-oxydase.

En cas d'administration concomitante, la dose de l'anti-métabolite devra être réduite à 25% de la dose habituelle suivie d'une surveillance hématologique étroite.

Associations déconseillées

- Vidarabine

Par inhibition partielle de son métabolisme la demi-vie de la vidarabine est augmenté en présence d'allopurinol entraînant un risque de troubles neurologiques (tremblements, confusions).

- Cytostatiques

Lors de l'administration concomitante d'allopurinol et de cytostatiques (cyclophosphamide, doxorubicine, bléomycine, procarbazine, halogénures d'alkyle) des anomalies sanguines peuvent survenir. Il convient donc de surveiller régulièrement la numération sanguine.

- Ciclosporine

Risque accru de toxicité de la ciclosporine par augmentation de sa concentration plasmatique.

- Didanosine

Risque accru de toxicité par augmentation de sa concentration plasmatique.

Précautions d'emploi

- Anti-coagulants oraux

Augmentation de l'effet de l'anti-coagulant et du risque hémorragique par diminution de son métabolisme hépatique. Un contrôle plus fréquent de l'INR et du taux de prothrombine est nécessaire ainsi qu'une adaptation posologique de l'anti-coagulant pendant le traitement par allopurinol et 8 jours après son arrêt.

- Théophylline

En cas de posologies élevées d'allopurinol, la concentration plasmatique de la théophylline est augmentée par inhibition de son métabolisme. L'association impose donc une surveillance clinique et un contrôle de la théophyllinémie jusqu'à deux ou trois semaines après la mise en route du traitement par allopurinol. L'adaptation posologique du traitement est parfois nécessaire.

- Chlorpropamide

Risque d'hypoglycémie sévère chez l'insuffisant rénal (augmentation importante de la demi-vie de la chlorpropamide par compétition au niveau de la sécrétion tubulaire rénale). Il faut renforcer l'auto-surveillance glycémique et adapter éventuellement sa posologie.

- Salicylates et agents uricosuriques

L'oxypurinol, métabolite principal de l'allopurinol et lui-même actif sur le plan thérapeutique, est éliminé par le rein de manière similaire à celle des urates. Par conséquent, les médicaments qui ont une action uricosurique tels que le probénécide ou les salicylés à hautes doses, sont susceptibles d'accélérer l'élimination de l'oxypurinol. Cela peut réduire l'effet thérapeutique de l'allopurinol.

Associations à prendre en compte

- Ampicilline et amoxicilline

Il existe un risque accru de réactions cutanées chez les patients traités par l'ampicilline et l'amoxicilline, il est donc recommandé dans la mesure du possible d'utiliser un autre antibiotique.

- Phénytoïne

L'allopurinol inhibe son oxydation hépatique.

- Diurétiques

L'interaction avec l'allopurinol est responsable d'une augmentation des concentrations sériques d'urates et des concentrations plasmatiques d'oxypurinol.

Il a été signalé également une augmentation du risque d'hypersensibilité lors de la prise simultanée d'allopurinol et de diurétiques thiazidiques, spécialement dans l'insuffisance rénale.

- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

Une augmentation du risque d'hypersensibilité en particulier dans l'insuffisance rénale est à prendre en compte avec les IEC.

II.7.5.2 Febuxostat Adenuric®

➤ Mécanisme d'action

Le fébuxostat, comme l'allopurinol exerce son effet thérapeutique de diminution de l'uricémie en inhibant sélectivement la xanthine-oxydase. C'est un inhibiteur non purinique, puissant et sélectif de la xanthine oxydase, dérivé du 2-arythiazolé.

Sa demi-vie est de 6 heures et son métabolisme essentiellement hépatique.

➤ Febuxostat/Allopurinol

L'efficacité du febuxostat a été démontré au cours de trois études pivots de phase III, deux études pivots APEX et FACT et une étude supplémentaire CONFIRMS réalisée après la mise sur le marché. Ces études ont été menées sur 4101 patients présentant une hyperuricémie et une goutte. En revanche, aucun de ces patients n'étaient porteurs d'une greffe. (42)

Lors de chacune de ces trois études, le febuxostat a prouvé sa supériorité vis à vis de l'allopurinol dans la diminution et le maintien de l'uricémie.

- Études APEX et FACT : le critère principal d'efficacité était la proportion des patients présentant une uricémie < 60 mg/L au cours des trois dernières mesures mensuelles.
- Études CONFIRMS : lors de cette étude additionnelle dont les résultats ont été obtenus après l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché ; le critère principal d'efficacité était la proportion de patients présentant une uricémie < 60 mg/L à la dernière visite.

Il en ressort ainsi que le febuxostat à la posologie de 80 ou 120 mg/j était significativement plus efficace que l'allopurinol 100 à 300 mg/j selon la fonction rénale pour diminuer l'uricémie. L'effet hypouricémiant est obtenu en quinze jours et persiste tout au long de l'administration du traitement. L'avantage principal du febuxostat est la possibilité de l'utiliser chez les patients avec une insuffisance rénale légère à modérée, c'est à dire lorsque la clairance de la créatinine est altérée mais supérieure à 30 ml/min, et cela sans adaptation de la posologie.

➤ Spécialités disponibles

Le febuxostat se présente sous la spécialité Adenuric® sous la forme de comprimés pelliculés non sécables dosés à 80 et 120 mg. Il est inscrit au répertoire des groupes génériques.

C'est un médicament récent, commercialisé depuis 2010. (43)

➤ Indications

- Traitement de l'hyperuricémie chronique et de ses manifestations goutteuses dans le cas où un dépôt d'urate s'est déjà produit (incluant des antécédents ou la présence de tophus et/ou d'arthrite goutteuse)
- Prévention et traitement de l'hyperuricémie chez les patients traités par chimiothérapie pour hémopathies malignes. (dosage à 120 mg)

Adenuric® est indiqué pour l'adulte uniquement. (44)

➤ **Posologies et mode d'administration**

La dose recommandée de febuxostat est de 80 mg une fois par jour, administré par voie orale, pendant ou en dehors des repas. Si l'uricémie reste supérieure à 60 mg/L (360 µmol/L) à la suite de deux à quatre semaines de traitement, la dose de 120 mg sera envisagée.

L'action du febuxostat est suffisamment rapide pour permettre un nouveau dosage de l'uricémie après deux semaines de traitement.

L'objectif thérapeutique à atteindre étant la diminution et le maintien de l'uricémie au-dessous des 60 mg/L soit 360 µmol/L.

Comme pour l'allopurinol, un traitement préventif des crises de goutte est recommandé pendant les premiers mois du traitement au moins.

➤ **Adaptation de posologies**

- Sujets âgés : aucune adaptation posologique nécessaire
- Insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine > 30 mL/min) : aucune adaptation posologique nécessaire
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) : l'efficacité et la tolérance n'ont pas été totalement étudiés
- Insuffisance hépatique légère : la dose recommandée est de 80 mg par jour
- Insuffisance hépatique modérée à sévère : l'efficacité et la tolérance n'ont pas été totalement étudiés

➤ **Effets indésirables**

Des élévations des transaminases, diarrhées, nausées, céphalées, éruptions cutanées sont les plus fréquemment observés.

Une crise de goutte peut survenir en début du traitement.

Plus rarement, des cas d'éruptions cutanées généralisées et des réactions sévères d'hypersensibilité ont été rapportés. Dans la plupart des cas, ces réactions sont survenues lors du premier mois de traitement, et certains de ces patients avaient développés une hypersensibilité à l'allopurinol ou présentaient une insuffisance rénale.

Des événements cardio-vasculaires ont été observés lors des études pivots du febuxostat, à l'origine de précautions d'emplois chez les patients souffrant de cardiopathie ischémique ou d'insuffisance cardiaque congestive.

➤ **Contre-indications**

- Hypersensibilité au febuxostat ou à l'un des excipients
- Femme enceinte et allaitante
- Enfant et adolescent

➤ **Mises en garde et précautions d'emplois**

Bilans à réaliser avant instauration du traitement

- Mesure de la clairance de la créatinine
- Bilan de la fonction hépatique
- Dosage de la TSH (augmentation de la TSH observée chez 5% des patients)

Affections cardio-vasculaires

Le traitement par febuxostat n'est pas recommandé chez les patients atteints de cardiopathie ischémique ou insuffisance cardiaque congestive.

Hypersensibilité

De rares cas de graves réactions allergiques, d'hypersensibilité incluant des syndromes de Stevens-Johnson pouvant être fatal, nécrolyses épidermiques toxiques et des chocs anaphylactiques aigus survenus lors du premier mois de traitement ont été rapportés. Certains de ces patients présentaient une insuffisance rénale et/ou un antécédent d'hypersensibilité à l'allopurinol.

Si survenue d'une de ces réactions, le traitement doit être immédiatement arrêté et ne doit jamais être réinstauré.

Crise de goutte

Le traitement par febuxostat ne doit être débuté avant la guérison complète d'une crise de goutte. De plus, la variation de l'uricémie en début de traitement peut provoquer l'apparition de ces crises. Ainsi, à l'instauration, un traitement préventif de la crise de goutte par la colchicine ou anti-inflammatoire non stéroïdien est recommandé pendant au moins six mois.

En cas de survenue d'une crise au cours du traitement, ne pas interrompre la prise du febuxostat. Un traitement pour la crise sera administré simultanément ; la fréquence et l'intensité des crises diminuent lors de la poursuite du traitement de fond.

Cas des patients greffés

En l'absence d'expérience clinique chez le patient ayant reçu une greffe d'organe, l'utilisation de febuxostat n'est pas recommandée chez ces patients.

➤ **Interactions médicamenteuses**

- Mercaptopurine/Azathioprine

Chez les patients traités par mercaptopurine, azathioprine, l'administration du febuxostat n'est pas recommandé car cela peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces immunosuppresseurs pouvant conduire à une toxicité sévère. Si cette association ne peut être évitée, une surveillance étroite et une adaptation posologique est préconisée.

- Théophylline

Risque d'augmentation de la théophyllinémie.

- Inducteurs de la glycuronidation

Les inducteurs puissants des enzymes glucuronosyltransférase peuvent augmenter le métabolisme du febuxostat et diminuer son efficacité. Ainsi, un contrôle de l'uricémie est recommandé une à deux semaines après l'instauration du traitement par ce inducteur. Au contraire, l'arrêt du traitement par un tel inducteur entraînera une augmentation des concentrations plasmatique du febuxostat.

II.7.6 Les uricosuriques

Les uricosuriques diminuent l'uricémie en augmentant l'excrétion urinaire de l'acide urique. Ils induisent tous un risque de lithiase urique. Ce risque doit être anticipé par des apports hydriques abondants et par le contrôle du pH urinaire qui doit être maintenu au-dessus de 6 par alcalinisation des urines via l'administration de bicarbonate de sodium ou d'eau de Vichy par exemple.

Ils sont une alternative chez les patients présentant une contre-indication ou intolérance aux inhibiteurs de la xanthine-oxydase ou en cas de goutte réfractaire.

Ils ne peuvent être utilisés que chez les goutteux sans antécédent lithiasique.

Deux uricosuriques sont actuellement disponibles sur le marché français ; le benzbromarone et le probénécide, seul ce dernier présente l'AMM pour cette indication.

II.7.6.1 Le probénécide Santuril®

➤ Mécanisme d'action

Le probénécide agit par inhibition compétitive du transport tubulaire rénal en interférant avec les transporteurs d'anions organiques (OAT) réduisant ainsi la réabsorption tubulaire de l'acide urique. Il en résulte une augmentation de l'excrétion urinaire de l'acide urique.

➤ Indications

Le probénécide est indiqué en seconde intention dans le traitement de l'hyperuricémie symptomatique (arthrite goutteuse) chez les patients présentant une intolérance ou une résistance aux inhibiteurs de la xanthine-oxydase. (45)

Il peut être utilisé en monothérapie ou en association avec l'allopurinol ou le febuxostat si ces derniers sont tolérés.

➤ Spécialités disponibles

Depuis 2020, Santuril® 500mg en comprimés sécables est une nouvelle spécialité à base de probénécide disponible en ville et à l'hôpital.

Cette spécialité fait suite à l'arrêt de commercialisation du Benemide 500 mg en 2016. (46)

➤ Posologies et mode d'administration

La posologie est progressive :

- 250 mg deux fois par jour (soit 500 mg/j en deux prises) la première semaine puis

- 500 mg deux fois par jour (soit 1000 mg/j en deux prises) jusqu'à normalisation de l'uricémie

Le traitement doit être poursuivi à cette dose quotidienne jusqu'à ce que l'uricémie se normalise et peut être augmenté au maximum à 2 g par jour. Par la suite une réduction progressive de la dose est envisageable.

Une excrétion importante de l'acide urique se produit en début de traitement, il est donc essentiel d'augmenter la posologie de façon progressive, toutes les deux semaines selon la mesure de l'uricémie.

Il faut également assurer un bon apport hydrique et de maintenir un pH urinaire au-dessus de 6.

Le probénécide est à prendre au cours des repas afin d'améliorer la tolérance digestive. (47)

➤ **Effets indésirables**

Les effets indésirables les plus fréquents sont : troubles digestifs (nausées, vomissements, anorexie), gingivites, céphalées, sensations vertigineuses, affections cutanées (érythèmes, exanthèmes, prurit, alopecie) et des mictions fréquentes.

Plus rarement, on peut observer : des réactions d'hypersensibilité avec fièvre, dermatite, prurit, urticaire, anaphylaxie.

➤ **Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- Altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 50 mL/min)
- Antécédent ou présence de lithiase urique
- Hyperuraturie (> 700mg/24h sous régime alimentaire normal car risque de lithiase)
- Hyperuricémie secondaire aux hémopathies malignes
- Enfant de moins de 15 ans
- Méthotrexate (voir Interactions médicamenteuses)

➤ **Précautions d'emploi**

Un bilan médical doit être établi avant la prescription de probénécide :

- Mesure de l'uraturie
- Évaluation de la fonction rénale (clairance égale à 60 à 90 mL/min)
- Évaluation de la fonction hépatique et mesures régulières des transaminases sériques
- Recherches d'antécédents de lithiase urique

Le risque de lithiase urique et de coliques néphrétiques devra être prévenu par des apports hydriques importants (2 litres par jour), contrôle du pH urinaire (supérieur à 6), alcalinisation des urines, cure de diurèse si besoin.

En début de traitement, une crise de goutte peut apparaître comme après l'initiation de tout traitement de fond. Il est donc recommandé d'associer de la colchicine lors des six premiers mois.

➤ **Interactions médicamenteuses**

Contre-indications

- Méthotrexate : augmentation de sa toxicité par inhibition de la sécrétion tubulaire de celui-ci par le probénécide. Ce qui conduit à une majoration de sa toxicité hématologique.

Associations déconseillées

- Acide acétylsalicylique : diminution de l'effet uricosurique par compétition de l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux.

Associations faisant l'objet de précautions d'emplois

- Dyprophylline : risque de surdosage par augmentation des concentrations plasmatiques de la dyprophylline par inhibition de sa sécrétion tubulaire rénale.

Associations à prendre en compte

- Pénicillines : le probénécide est inhibiteur de l'excrétion tubulaire des pénicillines et du PAS et donc maintient une pénicillinémie élevée. Cette association est utilisée dans le cadre des endocardites d'Osler ou états septicémiques.
- Autres antibiotiques : quinolones, céphalosporines : augmentation des concentrations plasmatiques en antibiotique en cas d'administration concomitante avec le probénécide notamment avec le céfadroxil
- Analgésiques : AINS tels que le naproxène, indométacine, kétoprofène, paracétamol
- Antiviraux (aciclovir, valaciclovir, zidovudine, ganciclovir, cidofovir)
- Olanzapine
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)
- Lorazépam
- Thiopental
- Furosémide

II.7.6.2 Le benzbromarone Desuric®

➤ **Mécanisme d'action**

Le benzbromarone est un uricosurique dont l'action consiste en l'inhibition de la réabsorption tubulaire des urates par les reins.

➤ **Indications**

Il est indiqué en cas de goutte sévère récidivante ou tophacée, en cas d'inefficacité ou de contre-indications à l'allopurinol, au fébuxostat ou au probénécide.

➤ **Spécialités disponibles**

Le benzbromarone a été commercialisé sous le nom de spécialité Desuric® en 1976 par le laboratoire Sanofi et s'est vu retiré son autorisation de mise sur le marché en 2003 à la suite de rares mais graves cas d'atteintes hépatiques cytolytiques.

Néanmoins, le benzbromarone s'avère indispensable pour certains patients présentant une goutte sévère et n'ayant pas d'autres alternatives thérapeutiques. C'est à ce titre, que le Desuric® peut être administré en milieu hospitalier dans le cadre d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative, sous réserve d'un suivi hépatique strict, d'une cure de diurèse. (48)

➤ **Posologies et mode d'administration**

La posologie est de 100 à 300 mg par jour, soit 1 à 3 comprimés de 100 mg en fonction de l'uricémie et de l'uraturie.

Les comprimés sont administrés par voie orale.

➤ **Effets indésirables**

- Atteintes hépatiques cytolytiques rares mais graves, d'évolution fatale ou ayant nécessité une transplantation hépatique ont été rapportées lors des premiers mois de traitement
- Crise de goutte en début de traitement nécessitant l'association de la colchicine ou d'un AINS
- Diarrhées, nausées
- Réactions allergiques
- Lithiase rénale et colique néphrétique

➤ **Contre-indications**

- Atteinte ou antécédent hépatique connu
- Porphyrie hépatique
- Insuffisance rénale modérée ou sévère
- Uraturie supérieure ou égale à 700 mg/jour sous régime alimentaire normal
- Lithiase rénale
- Goutte secondaire aux hémopathies
- Administration concomitante d'autres médicaments hépatotoxiques
- Hypersensibilité au benzbromarone ou à l'un des excipients
- Enfant de moins de 6 ans

➤ **Mises en gardes et précautions d'emploi**

Avant l'instauration du traitement, un bilan hépatique doit être réalisé et le suivi clinique et biologique se poursuivra tout au long du traitement, notamment lors des six premiers mois.

Le patient devra également être tenu informé de ces effets secondaires et de la nécessité de consulter immédiatement en cas de signes d'alerte : nausées, vomissements, douleurs abdominales, asthénie, ictère.

En cas de survenue de cet effet indésirable, le traitement devra être interrompue immédiatement et de façon définitive.

Le dosage de l'uraturie des 24 heures devra également être effectué au préalable du traitement. Celle-ci ne doit pas être supérieure à 700 mg/jour.

Une cure de diurèse et un alcalinisant urinaire sont prescrits afin d'éviter le risque de lithiases urique et coliques néphrétiques.

➤ Interactions médicamenteuses

Contre-indications

- Médicaments hépatotoxiques : antituberculeux notamment
- Pyrazinamide

Associations déconseillées

- Salicylés : diminution de l'effet uricosurique par compétition de l'élimination rénale de l'acide urique.

Précautions d'emploi

- Anticoagulants oraux : augmentation de l'effet anticoagulant et du risque hémorragique.

II.7.6.3 Lésinurad (Zurampic®)

Le lésinurad connu sous le nom de spécialité Zurampic® est un inhibiteur sélectif oral des transporteurs de l'acide urique au niveau des reins. Il agit par inhibition de la réabsorption rénale de l'acide urique, augmentant ainsi son excrétion et abaissant son taux sérique.

Il est indiqué en association avec un inhibiteur de la xanthine oxydase dans l'hyperuricémie chez les patients dont les niveaux cibles d'uricémie n'ont pas été atteints avec un inhibiteur de la xanthine oxydase seul.

L'action de cette molécule a été prouvée lors de trois essais de phase III ayant évalué le lésinurad en association avec l'allopurinol puis avec le febuxostat mais elle n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la stratégie thérapeutique du traitement de la goutte sévère en échec d'un inhibiteur de la xanthine oxydase pour obtenir l'AMM en France. (49)

II.7.7 Les uricosuriques adjuvants

Il s'agit du fénofibrate, de l'atorvastatine et du losartan. (50) (51)

- Parmi les fibrates, le fénofibrate Lipanthyl® diminue significativement l'uricémie en doublant la clairance de l'urate, indépendamment de son action hypolipémiante. Le métabolite principal du fénofibrate, l'acide fénofibrique augmente l'excrétion rénale de l'acide urique par inhibition de URAT1. Il peut corriger l'effet hyperuricémique des thiazidiques ou de l'indapamide. Le fénofibrate peut donc être une alternative intéressante en monothérapie ou en tant que uricosurique adjuvant chez les patients dyslipidémiques ou résistants aux traitements classiques de l'hyperuricémie. Il permettrait une réduction de l'uricémie de 20 à 30% et de façon marquée et prolongée.
- Parmi les statines, l'atorvastatine, en augmentant l'excrétion de l'urate, permet de réduire significativement l'uricémie d'environ 12%. Son mécanisme d'action n'est pas formellement connu.
- Parmi les antagonistes de l'angiotensine II, le losartan possède un rôle hypouricémiant lié à un effet uricosurique proche du probénécide, par inhibition de la réabsorption des urates par le transporteur URAT1. La réduction de l'uricémie est moins marquée que pour le fénofibrate, 3 à 30%. Son association à un thiazidique est intéressante afin de diminuer les effets du diurétique sur l'uricémie, ce qui présente un intérêt clinique, au vu de la complication de l'utilisation des diurétiques au long cours chez les hypertendus. Le losartan présente également l'intérêt d'augmenter le pH urinaire, réduisant ainsi le risque de lithiase urinaire.

(52) La thérapie combinée de fénofibrate ou losartan avec des agents anti-hyperuricémiants tels que la benzbromane (50 mg par jour) ou de l'allopurinol (200 mg deux fois par jour), permettrait de réduire significativement les concentrations sériques d'acide urique selon l'augmentation de son excrétion.

II.7.8 Les uricases

L'uricase est une enzyme hépatique permettant l'oxydation de l'acide urique en allantoiné, ce dernier étant plus soluble dans l'eau et plus aisément excrété par les reins. Cette enzyme n'est plus présente chez l'Homme du fait d'une mutation génétique.

Dans ce sens, des uricases recombinantes ont été développées. (53)

II.7.8.1 Rasburicase (Fasturtec®)

La rasburicase connue sous le nom de spécialité Fasturtec® a été approuvée par l'EMA en 2001. Elle se présente sous la forme d'une solution injectable en intraveineux dosée à 1,5mg/ml. (54)

Cet agent uricase permet de réduire considérablement la concentration sérique d'urate et de façon plus rapide que l'allopurinol.

Elle est indiquée, seulement en milieu hospitalier, dans le traitement et la prophylaxie de l'hyperuricémie aiguë, en prévention d'une insuffisance rénale aiguë, chez les adultes, enfants et adolescents (âgés de 0 à 17 ans) souffrant d'une hémopathie maligne avec masse tumorale élevée et ayant un risque de réduction ou de lyse tumorale rapide lors de l'initiation de la chimiothérapie.

Dans le cadre de la goutte, cette molécule est utilisée hors AMM chez les patients atteints de goutte tophacée, intolérants ou réfractaires aux inhibiteurs de la xanthine oxydase et souffrant d'insuffisance modérée à sévère à la posologie de 0,2mg/kg/j administré pendant 7 jours maximum ; la durée étant déterminée en fonction du taux d'acide urique et de l'évaluation clinique du patient.

C'est une option thérapeutique mais qui présente néanmoins plusieurs limites à son utilisation :

- Courte demi-vie (moins de 24h), l'effet hypouricémiant n'est donc que transitoire en injections espacées
- En cas de déficit en G6PD et autres désordres métaboliques pouvant entraîner une anémie hémolytique
- Risque de réactions allergiques fréquentes pouvant aller au choc anaphylactique lié au développement d'anticorps anti-uricase

II.7.8.2 Pégloticase (Krystexxa®)

La substance active pégloticase est un conjugué covalent d'uricase produit par une souche génétiquement modifiée d'*Escherichia coli* et de polyéthylène glycol. (55)

Krystexxa® a obtenu l'AMM en 2013 afin de traiter les patients adultes atteints de goutte tophacée chronique sévère ; pour lesquels les inhibiteurs de la xanthine oxydase ne peuvent être utilisés ou n'ont pas été efficaces même à doses maximales.

La dose recommandée est de 8 mg de pégloticase administrée par perfusion intraveineuse toutes les deux semaines. La perfusion est administrée lentement, pendant au moins deux heures et sous étroite surveillance jusqu'à une heure après afin de détecter toutes réactions allergiques, celles-ci préalablement prévenues par la prise d'antihistaminiques, de corticostéroïdes et de paracétamol.

Les taux d'acide urique sont mesurés avant chaque perfusion et le traitement n'est poursuivi que lorsque les taux sont abaissés à un seuil inférieur à 60 mg/L.

Aucuns traitements hypouricémiant ne doit être administré au cours du traitement par Krystexxa®. En effet, avant de débiter ce traitement et en particulier avant de contrôler les taux d'acide urique, le patient devra arrêter la prise de médicaments hypouricémiant et cela afin que l'effet de Krystexxa® soit clairement mis en évidence.

Les effets indésirables graves les plus fréquents sont : les risques de réactions d'hypersensibilités sévères notamment un choc anaphylactique, réactions secondaires à la perfusion, accès de goutte.

Krystexxa® ne doit pas être utilisé chez les personnes présentant une hypersensibilité ou allergie au pégloticase ou à l'un des composants, chez les personnes en déficience en G6PD

et autres troubles métaboliques cellulaires pouvant provoquer une hémolyse ou méthémoglobinémie. (56) (57)

II.7.9 Synthèse prise en charge chronique de la goutte

Selon les recommandations société française de rhumatologie 2020 (58)

Principes généraux

→ L'information et l'éducation du patient sont essentielles au succès du traitement de fond de la goutte

→ Le patient goutteux doit savoir que les crises de goutte sont l'expression de dépôts chroniques de cristaux d'urate. Le but du traitement est l'abaissement permanent de l'uricémie afin d'obtenir la dissolution de ces dépôts, la disparition des signes cliniques et la prévention des complications chroniques de la goutte

→ Il faut que le médecin prenne le temps d'informer le patient sur :

- L'importance d'obtenir une valeur cible d'uricémie qui permette la dissolution des cristaux
- L'importance de l'adhésion au long cours au traitement hypouricémiant
- Le risque de crises de goutte à l'instauration des médicaments hypouricémiants
- Le risque cardiovasculaire, rénal, et métabolique associé à la goutte
- Les adaptations nécessaires du mode de vie (éviter alcools et sodas sucrés, encourager (l'activité physique et réduction pondérale)

Recommandations spécifiques

→ Un traitement hypouricémiant permanent est indiqué dès le diagnostic de goutte est revenu

→ L'uricémie doit être abaissée à moins de 360 $\mu\text{mol/L}$ (60 mg/L) et si possible à moins de 300 $\mu\text{mol/L}$ (50 mg/L), chez les goutteux. Une fois la cible atteinte, le traitement doit être maintenu, et l'uricémie doit être contrôlée une à deux fois par an.

→ Choix du médicament hypouricémiant à l'initiation du traitement :

- Lorsque le DFG est supérieur à 60 ml/min, l'hypouricémiant de première intention est l'allopurinol. Il doit être débuté à 50-100 mg par jour et sa posologie doit être augmentée par paliers de 50 à 100 mg toutes les 2-4 semaines jusqu'à obtention de l'uricémie cible.
- Lorsque le DFG est compris entre 30-60 ml/min, la prescription d'allopurinol doit être prudente et le fébuxostat est une alternative à considérer.
- Lorsque le DFG est inférieur à 30 ml/min, l'allopurinol ne doit pas être utilisé, et le fébuxostat doit être privilégié.
- L'utilisation du fébuxostat doit être prudente en cas de maladies cardiovasculaires sévères

→ Prévention des crises de goutte induites par l'initiation du traitement hypouricémiant :

- Il faut prévenir les crises dès l'instauration du traitement hypouricémiant en associant à la prescription initiale, en l'absence de contre-indication, de 0,5 ou 1 mg par jour de colchicine pendant au moins 6 mois et en augmentant progressivement des doses d'hypouricémiant.

→ Comorbidités de la goutte :

- Les maladies et facteurs de risques cardiovasculaires, le syndrome métabolique et l'insuffisance rénale doivent être dépistés et pris en charge.

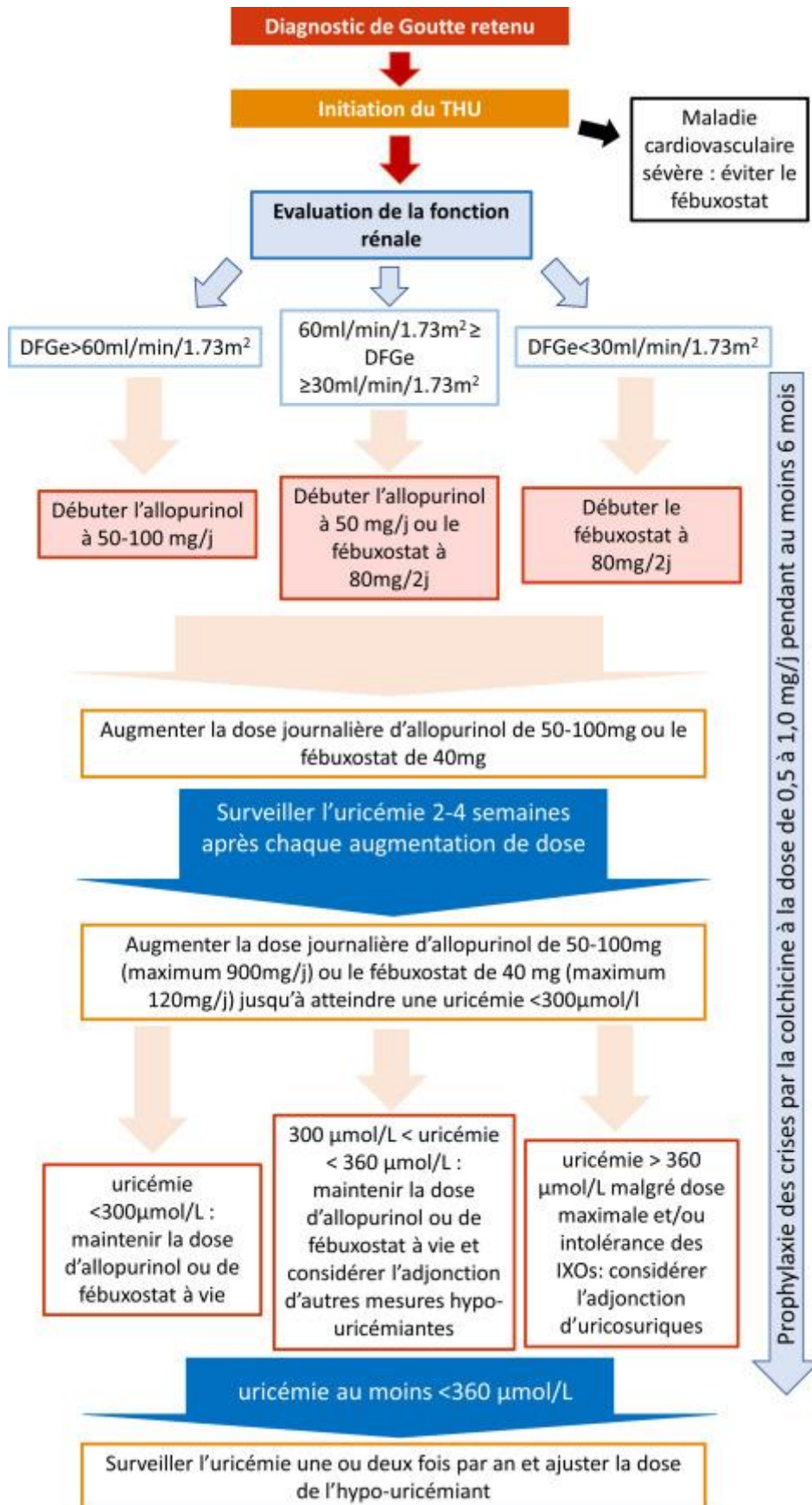


Figure 16 : Diagramme de prise en charge de la goutte chronique selon la Société Française de Rhumatologie 2020

III. Traitements adjuvants

III.1 Immobilisation et glaçage

Le traitement de la crise de goutte repose avant tout sur l'immobilisation de l'articulation touchée. Dans le cas où le poignet est atteint, une immobilisation complète à l'aide d'une attelle par exemple sera recommandée ; pour l'orteil, la position allongée et l'utilisation d'un arceau de lit afin d'éviter tout frottement.

Le glaçage permet de raccourcir la durée de l'accès, en effet la sensibilité au froid est une particularité des arthrites microcristallines. L'application d'une vessie de glace, poche thermique (avec protection cutanée) ou compresse imbibée d'eau froide dix à quinze minutes trois fois par jour permet de soulager temporairement l'inflammation.

III.2 Régime alimentaire hypouricémiant

La modification du régime alimentaire est une étape importante et préalable dans la prise en charge de la goutte. En effet, la diététique constitue le traitement non pharmacologique de référence permettant de prévenir à long terme et de contrôler l'hyperuricémie et la goutte ; soit en réduisant la production d'acide urique soit en augmentant son excrétion. (59)

III.2.1. Hydratation

Une hydratation suffisante de l'ordre de 1,5 à 2 litres par jour est nécessaire chez le patient goutteux. En effet la déshydratation est un facteur de risque pouvant déclencher une crise de goutte, et l'apport adéquat en eau permet de faciliter l'élimination de l'acide urique.

III.2.2 Alcalinisation des urines

Les urines alcalines augmentent la solubilité de l'acide urique, favorisant ainsi son absorption. Cette solubilité de l'acide urique réduit le risque de lithiase urique.

L'alcalinisation du pH urinaire est possible par des eaux gazeuses riches en bicarbonates (Vichy, Saint Yorre, Badoit, Quezac...).

Ces eaux étant riches en sodium il convient néanmoins d'alterner avec une autre eau, notamment dans le cas d'hypertension artérielle, insuffisance cardiaque ou de rétention hydrosodée.

III.3 Alimentation

III.3.1 Aliments diminuant l'uricémie

Fruits et légumes

La consommation de fruits, légumes et d'autres aliments d'origine végétale tels que les légumineuses, les graines entières et les noix est corrélée à une réduction de l'uricémie ainsi qu'une baisse de l'incidence de survenue de troubles métaboliques.

D'une part, les légumes tels que les haricots verts, poireaux, courgettes, pomme de terre, carottes sont pauvres en purines.

D'autre part, les fruits et les légumes sont riches en polyphénols dont les flavonoïdes qui jouent un rôle inhibiteur de la xanthine oxydase. La teneur en électrolytes, fibres et vitamine c

également contribuent à cet effet hypouricémiant. Il convient donc de privilégier certains fruits tels que les cerises, agrumes, les fraises, le cassis, la mangue, le kiwi et les légumes riches en vitamine C comme les choux et les épinards. (60)

Produits laitiers

Les produits laitiers allégés comprenant le lait, les yaourts, les fromages appauvris en matière grasse ont un impact positif sur l'uricémie. Ils constituent en effet une source riche en protéines dont la caséine et la lactalbumine qui augmentent l'excrétion urinaire de l'acide urique.

Le café

La consommation de café à long terme est associée à des risques plus faibles d'hyperuricémie et de goutte. Cela s'explique d'une part grâce à la caféine, une méthyl-xanthine au rôle inhibiteur compétitif sur la xanthine oxydase. D'autre part, d'autres composants du café contribuent à cet effet ; tels que sa teneur en polyphénols et en anti-oxydants qui augmentent la sensibilité à l'insuline et donc l'excrétion rénale de l'acide urique.

La vitamine C

L'apport en acide ascorbique (vitamine C) est significativement associé à une incidence plus faible de facteurs de risques cardiovasculaire, d'hyperuricémie et de goutte. L'effet uricosurique de cet anti-oxydant s'explique par l'augmentation du taux de filtration glomérulaire de l'acide urique et/ou l'augmentation de son excrétion urinaire via l'inhibition du transporteur URAT 1. (61)

III.3.2 Aliments augmentant l'uricémie

La viande

Les viandes et produits à base de viande, mais surtout les abats, le gibier et la charcuterie sont à proscrire. En effet, la consommation élevée de ces aliments est corrélée à des taux sériques d'acide urique plus élevés et à la goutte en raison de leur teneur élevée en purines et en acides nucléiques puriques. Environ un tiers de l'acide urique corporelle totale provient des purines alimentaires, cette fraction constitue la partie modifiable du pool d'acide urique du corps et responsable des différences de taux sérique d'acide urique chez les individus sains. Les viandes rouges (bœuf, cheval, mouton, agneau) ne doivent pas être éliminées complètement du régime alimentaire en raison de leur teneur en fer.

On retrouve d'autres aliments riches en purines en plus des viandes, à savoir les fruits de mer, coquillages, crustacés et certains poissons (sardines, anchois, maquereaux, harengs, haddock, cabillaud) et les champignons. (62)

L'alcool

L'alcool doit être proscrit : vin blanc, champagne, apéritifs, les digestifs, et surtout les bières (y compris les bières sans alcool). Le rôle de l'alcool dans la pathogénèse de la goutte et dans l'hyperuricémie a été prouvé à travers le temps.

La charge alcoolique induit une hyperuricémie déclenchant et prolongeant les crises de goutte ; et par conséquent les taux sériques d'acide urique peuvent être un marqueur sensible de la consommation récente d'alcool.

Plusieurs mécanismes sont impliqués ; un excès aigu d'alcool provoque une déshydratation et une acidose lactique temporaire car l'acide lactique est un agent anti-uricosurique qui augmente la réabsorption tubulaire proximale d'urate et réduit son excrétion urinaire entraînant une hyperuricémie.

Ensuite, la consommation chronique d'alcool stimule la production de purines en augmentant la dégradation de l'ATP en AMP via la conversion de l'acétate en acétyl coenzyme A dans le métabolisme de l'alcool.

Ainsi la consommation épisodique d'alcool, quel que soit le type d'alcool est associée à un risque accru de goutte récurrente.

Le patient doit donc limiter voire proscrire l'alcool, et notamment les alcools forts et la bière.

En effet, la bière contient des teneurs plus élevées en guanosine facilement absorbable par l'organisme et à l'effet hyperuricémique plus important que ses dérivés. Le vin quant à lui, n'entraîne pas d'élévation de l'uricémie très importante compte tenu de sa teneur en anti-oxydants et polyphénols qui atténuent l'effet hyperuricémique lié à l'alcool et au stress oxydatif. (63)

Le fructose

La consommation de fructose et de boissons sucrées au fructose (sodas, sirop de maïs) est fortement corrélée à des taux sériques d'acide urique plus élevés.

D'une part, l'effet du fructose sur l'augmentation de la concentration sanguine en acide urique se rapproche de celui de l'éthanol. Le fructose est rapidement phosphorylé dans le foie par l'utilisation des molécules d'ATP des cellules hépatiques qui sont transformées en adénosine diphosphate (ADP). Il s'en suit une déplétion en phosphates qui limite la re-synthèse habituelle d'ATP à partir des ADP ; ces derniers sont dégradés en AMP, puis en acide urique.

D'autre part, le fructose est impliqué dans l'insulino résistance et l'obésité, souvent associées à la goutte. (64)

Tableau 19 : *Recommandations alimentaires chez le patient goutteux*

Aliments à proscrire	Aliments à éviter	Aliments à privilégier
<p>Bière avec ou sans alcool</p> <p>Alcools forts</p> <p>Sodas sucrés</p>	<p>Abats (ris de veau, rognons, foie, cervelle, langue, cervelle, cœur)</p> <p>Charcuterie</p> <p>Gibiers</p> <p>Viandes séchées, cubes de bouillons</p> <p>Viandes jeunes (porcelet, dindonneau, veau, coquelet)</p> <p>Volailles (pigeon, canard, oie)</p> <p>Viandes non dégraissées (porc, mouton)</p> <p>Poissons : anchois, sardines, harengs, haddock, truite, cabillaud, morue, carpe, brochet, aiglefin, œufs et soupe de poisson</p> <p>Coquillages, crustacés</p> <p>Fromages très fermentés, beurre</p> <p>Chocolat, cacao, fruits oléagineux, champignons</p> <p>Jus de fruits riches en fructose</p> <p>Tous les alcools</p>	<p>Fruits et légumes (abricot, cerise, kiwi, épinard, carotte, choux...)</p> <p>Graines et noix</p> <p>Produits laitiers allégés</p> <p>Œufs</p> <p>Viande blanche</p> <p>Café</p> <p>Eau</p>

III.4 Phytothérapie

Dans la prise en charge de la crise de goutte, le pharmacien peut conseiller l'utilisation de plantes médicinales à visée analgésique et anti inflammatoire en adjuvant des traitements conventionnels. Ces plantes peuvent avoir une action à la fois sur la douleur, la raideur et l'inflammation articulaire.

De même, certaines plantes sont dites « hypouricémiantes » du fait de leurs vertus diurétiques et dépuratives. Elles peuvent être conseillées en cures discontinues en complément du traitement chronique afin de réduire la fréquence et l'intensité des crises.

Dans son choix, le pharmacien devra prendre en compte l'état physio-pathologique du patient (grossesse, allaitement, comorbidités associées) ainsi que les éventuels traitements concomitants. Une fois ce choix fait, différentes alternatives se présentent concernant l'administration du traitement (gélules, infusions...). (65) (66)

	Plante	Partie utilisée	Molécules actives	Utilisation à l'officine	Contre-indications Précautions d'emploi
D O U L E U R S E T I N F L A M M A T I O N	Harpagophyton <i>Harpagophytum procumbens</i>	Racine	Terpènes et stéroïdes - Iridoides : harpagoside Composés phénoliques - Hétérosides phénoliques - Flavonoïdes - Acides phénols Polysaccharides	Arkogélules Harpagophytum® (poudre de racine) : 2 gélules 3/j en traitement d'attaque puis 1 gélule 3/j en entretien Elusanes harpagophytum® (extrait sec hydroalcoolique de racine) : 1 gélule 2/j Dolosoft® (extrait sec aqueux de racine) : 1 à 6 comprimés par jour en plusieurs prises	CI : Ulcères gastro-duodénales Lithiase biliaire < 18 ans Grossesse allaitement IM : anti diabétique, anticoagulants et antidépresseurs ! inhibiteur enzymatique !
	Saule blanc <i>Salix alba</i>	Ecorce	Dérivés salicylés : salicine Composés phénoliques : alcool salicylique Acide salicylique Flavonoïdes Tanins condensés	Arkogélules Saule® (extrait d'écorce) : 1 gélule matin et soir Infusions d'écorce : 1 à 3g 3 à 4 fois par jour	Hypersensibilité aux dérivés salicylés, AINS CI : Asthme, ulcère gastro-duodéal Déficit g6PD IH IR <18 ans Grossesse allaitement IM : AINS Association aux anticoagulants
	Reine des près <i>Filipendula ulmaria</i>	Fleurs Sommités fleuries	Flavonoïdes : spiraéoside, hypéroside, rutoside Tanins Hétérosides phénoliques et dérivés salicylés Huile essentielle riche en salicylate de méthyle et en aldéhyde salicylique	Arkogélules Reine des près® (poudre de sommités fleuries) : 1 gélule 3/j pendant les repas Elusanes reine des près® (extrait sec aqueux de sommités fleuries) : 1 gélule 2/j Infusions de sommités fleuries : 2,5 à 6 grammes en 1 à 3 prises par jour	Hypersensibilité aux dérivés salicylés < 18 ans Grossesse allaitement IM : AINS et salicylés

I N F L A M M A T I O N E T D	<p>Cassis</p> <p><i>Ribes nigrum</i></p>	<p>Feuilles</p>	<p>Composés phénoliques</p> <ul style="list-style-type: none"> - Flavonoïdes : kaempférol et quercétine - Flavanone : sakuranétine - Proanthocyanidines ou tanins : catéchol - Acides phénols : acides chlorogéniques, caféique et p-coumarique <p>Vitamine C</p> <p>Huile essentielle</p>	<p>Arkogélules® Cassis (poudre de feuilles) : 1 gélule 3 à 5/j</p> <p>Infusions de feuilles de cassis : 2 à 4 grammes 3/j</p>	<p>Hypersensibilité</p> <p>CI : Restriction hydrique, œdèmes liés à une IR ou IC</p> <p>< 18 ans</p> <p>Grossesse allaitement</p> <p>IM : diurétiques</p>
	<p>Curcuma</p> <p><i>Curcuma longa</i></p>	<p>Rhizome</p>	<p>Curcuminoïdes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Curcumine <p>Glucides</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amidon - Ukonanes <p>Huile essentielle</p>	<p>Arkogélules Curcuma pipérine® (poudre et extrait sec de rhizome de curcuma et de poivre noir) : 1 gélule 3/j</p> <p>Infusion de rhizome : 0,5 à 1 gramme 3/j</p>	<p>Hypersensibilité</p> <p>CI : Obstruction voies biliaires</p> <p>< 18 ans</p> <p>Grossesse allaitement</p> <p>IM : AINS, anti-agrégants plaquettaires, hypolipidémiants</p> <p>! inhibiteur enzymatique !</p>
	<p>Ortie</p> <p><i>Urtica dioica et Urtica urens</i></p>	<p>Feuilles</p> <p>Parties aériennes</p>	<p>Flavonoïdes : quercétol, kaempférol, isorhamnétol</p> <p>Acides phénols : acide caféique, caféoylmalique, chlorogénique</p> <p>Sels minéraux : calcium, potassium, silicium, zinc, fer</p> <p>Neuromédiateurs : histamine, sérotonine, acétylcholine</p>	<p>Elusanes Ortie® (extrait sec aqueux des parties aériennes) : 1 gélule 2/j</p> <p>Infusions de feuilles : 2 à 4 g 3/j</p>	<p>Hypersensibilité</p> <p>CI : Restriction hydrique</p> <p>< 12 ans</p> <p>Grossesse allaitement</p>

I U R E T I Q U E	Frêne <i>Fraxinus excelsior</i>	Feuilles	Flavonoïdes : rutoside, quercitroside Acides phénols : acide caféique Dérivés coumariniques : esculoside, fraxoside Terpènes : sécoiridoïdes Mucilages	Décoction de feuilles : 20g dans 1 litre d'eau en 2 à 3 prises Infusions de feuilles : 10 à 30g dans 1 litre d'eau bouillante en 2 à 3 prises	Hypersensibilité CI : restriction hydrique IR IC < 18 ans Grossesse allaitement	
	H Y P O U R I C E M I A N T E S	Ortosiphon <i>Ortosiphon stamineus</i>	Feuilles	Glucosides : saponine Diterpènes : orthosiphols Flavonoïdes : sinensétine, eupatorine Esters caféiques : acide rosmarinique et acide chicorique Minéraux : sels de potassium Tanins Huile essentielle	Arkogélules Ortosiphon® 325mg : (poudre de feuilles) 2 gélules matin et soir Infusion de feuilles séchées : 10 à 15g pour ½ L d'eau Extrait fluide : 20 à 30 gouttes 3/j ! Veiller à un apport hydrique suffisant !	Hypersensibilité CI : IC et IR sévère Œdèmes liés à une IC ou IR PE : Grossesse allaitement < 18 ans IM : anti-hta, diurétiques, corticoïdes, hypokaliémants, lithium
		Piloselle <i>Hieracium pilosella</i>	Plante entière	Inuline Oxycoumarine Acides phénols : caféique, chlorogénique Flavonoïdes : hiéracine, lutéoline, apigénine Esters d'alcools et d'acides gras et triterpéniques Tanins	Arkogélules Piloselle 40mg : 2 gélules matin et midi Infusion : 10g plante fraîche pour 100g eau Extrait fluide : 2 à 5g/ Teinture mère : 30 à 50 gouttes 2 à 3 fois/jour ! Veiller à un apport hydrique suffisant !	Hypersensibilité PE : Grossesse Allaitement IM : anti-hta, diurétiques, corticoïdes, hypokaliémants, lithium

III.5 Aromathérapie

En compléments des traitements conventionnels, les huiles essentielles peuvent présenter un intérêt dans la prise en charge de la crise de goutte afin de limiter la douleur et l'inflammation articulaire. Dans le cadre de cette indication, elles seront utilisées majoritairement par voie locale, cutanée, mélangées à une huile végétale ou sous forme de gels et de baumes. (67) (68)

Elles peuvent être utilisées seules ou associées entre elles.

On utilisera des huiles essentielles aux propriétés antirhumatismales, anti-inflammatoires et/ou antalgiques parmi les suivantes :

- HE de Gaulthérie odorante (*Gaultheria fragrantissima*) et Gaulthérie couchée (*Gaulthéria procumbens*)
- HE de Romarin à camphre (*Rosmarinus officinalis*)
- HE d'Eucalyptus citronnée (*Eucalyptus citriodora*)
- HE de Lavande vraie (*Lavandula angustifolia*)
- HE de Thym à feuilles de sarriettes (*Thymus satureioides*)
- HE de Muscade (*Myristica fragrans*)
- HE de Genévrier (*Juniperus communis*)
- HE d'Helichryse italienne (*Helichrysum italicum*)
- HE d'Ylang-Ylang (*Cananga odorata*)
- HE de Laurier noble (*Laurus nobilis*)
- HE de Menthe poivrée (*Mentha piperita*)
- HE de Cumin (*Cuminum cyminum*)
- HE de Gingembre (*Zingiber officinale*)

(Liste non exhaustive)

Les huiles essentielles sont à proscrire chez la femme enceinte, allaitante, l'enfant de moins de 6 ans sans avis médical et doivent être utilisées avec précaution chez la personne âgée. Elles sont contre indiquées chez le patient épileptique, asthmatique ou présentant une allergie aux molécules aromatiques.

Du fait de leur pouvoir irritant, il est préférable de réaliser un test de tolérance avant de l'appliquer sur une surface étendue du corps. Elles peuvent être également photosensibles.

Dans le cadre d'une application cutanée, l'huile essentielle devra être diluée dans une huile végétale afin de faciliter son application et car elles possèdent pour la plupart des propriétés intrinsèques intéressantes.

Le pharmacien pourra donc conseiller le patient en fonction de son type de peau, et des propriétés de l'huile végétale.

Huile végétale	Type de peau	Propriétés
Amande douce	Peaux sensibles et fragiles	Protectrice Apaisante Cicatrisante
Argan	Peaux sèches	Antioxydante Assouplissante Nourrissante Cicatrisante
Arnica	Tout type	Anti inflammatoire Anti-ecchymose Antalgique Cicatrisant Anti oxydant
Bourrache	Peaux matures	Régénératrice Assouplissante Régulatrice du système nerveux et hormonal
Calophylle	Peaux réactives (couperose, rougeurs, imperfections) Peaux à tendance inflammatoires	Tonique Veino-protectrice Anti-inflammatoire
Macadamia	Peaux fragiles et abimés	Nourrissante Assouplissante Apaisante
Rose musquée	Peaux matures ou abimés	Régénératrice Raffermissante

Pour une synergie d'actions anti-rhumatismales et anti-inflammatoires dans le traitement de l'accès aigu, l'association de plusieurs huiles essentielles est intéressante.

Voici un exemple de formulation :

- HE de *Gaulthéria procumbens*
 - HE d'*Eucalyptus citriodora*
 - HE de *Cananga odorata*
- A diluer dans le l'huile végétale d'Arnica et à appliquer en massage léger sur les articulations douloureuses.

III.6 Homéopathie

Traitement de la crise de goutte :

- Belladonna 9 CH
- Colchicum autumnale 9 CH

- Nux vomica 9 CH

Il est conseillé de prendre 3 à 5 granules de chaque souche toutes les heures et d'espacer les prises selon l'amélioration des symptômes.

Traitement de fond de la goutte :

- Lycopodium clavatum 9 CH
- Nux vomica 9 CH
- Sulfur 9 CH

Il est conseillé en traitement de fond d'utiliser essentiellement un de ces trois souches à raison d'une dose globules par semaine.

URARTHONE® : traitement homéopathique des douleurs rhumatismales et de la goutte en solution buvable à diluer. (69)

La posologie usuelle chez l'adulte est de 1 cuillère à soupe 2 fois par jour, avec une prise supplémentaire en cas de poussée douloureuse.

La durée de traitement est de trois semaines, à renouveler par le médecin si besoin.

III.7 Oligothérapie et Vitaminothérapie

La vitamine C aurait un effet uricosurique à la dose de 500 mg/jour. A l'inverse, l'administration à doses élevées de niacine ou vitamine B3 (>100 mg par jour) peut provoquer une crise de goutte.

Afin de traiter et prévenir les récurrences, les ampoules de Oligosol Manganèse-Cobalt® sont préconisées à raison de 1 ampoule par jour en sublingual, puis 1 jour sur 2, et enfin 1 jour sur 3 en cas d'amélioration. (70)

IV. Rôle du pharmacien

IV.1 Education thérapeutique : observance du traitement

L'éducation thérapeutique est l'éducation du patient sur sa maladie et ses traitements.

Son objectif est d'impliquer les patients à leur propre prise en charge et le pharmacien y participe en l'accompagnant vers une meilleure observance et une plus grande autonomie.

Dans la goutte, l'observance thérapeutique est capitale pour diminuer l'uricémie et la survenue des accès aigus.

Concernant la crise de goutte ; le patient doit être informé de l'importance de traiter la crise dès ses premiers signes. Il doit donc connaître ces signes et pouvoir s'auto-médiquer selon un traitement prédéfini et expliqué par le pharmacien lors de la délivrance.

Le patient doit savoir que le traitement de la crise ne suffit pas à traiter la goutte et doit connaître l'importance du traitement hypouricémiant malgré la résolution des poussées.

Il est important d'avertir des facteurs de risque d'apparition des crises notamment les facteurs hygiéno-diététiques sur lesquels le patient peut agir facilement au quotidien.

Concernant la maladie de la goutte ; l'information du patient sur sa pathologie joue un rôle primordial dans le succès à long terme du traitement chronique. En effet, la goutte est souvent considérée par les patients comme une maladie aiguë caractérisée par des accès douloureux transitoires puis d'un retour à la normale de l'articulation concernée. Il faut donc informer le patient de la physiopathologie de la goutte et le lien entre l'hyperuricémie chronique et la formation des cristaux responsables de la maladie. Les médicaments prescrits permettent la dissolution de ces cristaux et la disparition des signes de la maladie, doivent être pris chaque jour et à vie. Il est également très important d'informer le patient sur le risque d'apparition de crises à l'instauration du traitement chronique et sur le caractère transitoire de ce risque ; afin d'éviter l'interruption du traitement lors de ces crises.

IV.2 Prévention thérapeutique : risque d'abus

La prévention fait partie intégrante de la prise en charge de la pathologie, notamment pour prévenir du risque d'abus s'agissant de la colchicine. (71)

Le rôle du pharmacien est primordial lors de la délivrance ce médicament dont le surdosage peut être très grave en cas de non-respect des règles de bon usage.

Ainsi il convient d'informer le patient sur :

- L'importance de respecter le schéma posologique
- Identifier les premiers signes cliniques de surdosage (diarrhées, nausées, vomissements)
- Consulter rapidement en cas d'apparitions de ces signes
- Ne pas s'auto-médiquer
- Signaler à tout professionnel de santé la prise de colchicine en cas de prescription ou de délivrance d'un nouveau médicament

Conclusion

Ce travail démontre l'intérêt de la prise en charge de la goutte afin de limiter la fréquence et l'intensité des épisodes de crises mais également prévenir des complications ostéoarticulaires ou encore rénales.

La clé d'une prise en charge optimale repose sur un diagnostic précoce, l'observance du traitement, le traitement des comorbidités, les règles hygiéno diététiques.

Le traitement repose sur plusieurs aspects : le traitement de la crise, de fond, les thérapeutiques innovantes qui sont une alternative pour les patients intolérants aux médicaments conventionnels, et les traitements adjuvants.

Les recommandations ont évolué ces dernières années permettant l'émergence de nouvelles options thérapeutiques ou encore l'amélioration de l'utilisation de molécules historiques comme la colchicine et son nouveau schéma à faible dose aussi efficace et mieux toléré.

Les prescriptions de traitements anti goutteux sont très fréquentes à l'officine, ainsi le rôle du pharmacien dans la prise en charge et le suivi du patient goutteux est essentiel. Il participe à l'observance des patients, au bon usage du médicament par sa mission d'éducation et de prévention thérapeutique. De plus, le régime hypouricémiant, les règles hygiéno diététiques, les thérapeutiques adjuvantes constituent une place importante dans l'accompagnement du patient goutteux par le pharmacien d'officine.

Références bibliographiques

1. Goutte Physiopathologie, diagnostic, évolution, traitement. Hôpital Bichat Service de Rhumatologie. 16 mai 2011
2. Saderne S. L'acide urique : une molécule physiologique pouvant être pathologique. 2013;235.
3. Korng Ea H. De l'hyperuricémie à la goutte : physiopathologie. Revue du Rhumatisme. 1 oct 2011;78:S103-8.
4. La physiopathologie du métabolisme protéique.
5. Sorensen LF. Gout secondary to chronic renal disease: studies on urate metabolism. Ann Rheum Dis. oct 1980;39(5):424-30.
6. Valeix N, Guillot X. Les différents types d'hyperuricémies. Actualités Pharmaceutiques. mars 2013;52(524):16-7.
7. Punzi L, Oliviero F. Diagnostic pratique des arthropathies microcristallines. Revue du Rhumatisme. févr 2007;74(2):138-46.
8. Pascart T, Flipo RM. La goutte: présentations cliniques et diagnostic. Revue du Rhumatisme. oct 2011;78:S116-21.
9. Richette P, Bardin T. Gout. The Lancet. janv 2010;375(9711):318-28.
10. Neogi T, Jansen TLThA, Dalbeth N, Fransen J, Schumacher HR, Berendsen D, et al. 2015 Gout Classification Criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative: ACR/EULAR CLASSIFICATION CRITERIA FOR GOUT. Arthritis & Rheumatology. oct 2015;67(10):2557-68.
11. Ameli. Reconnaître une crise de goutte 3 février 2021
12. Centre Urologie Prado-Louvain. LE TRAITEMENT MÉDICAL DES LITHIASES URIQUES A MARSEILLE. 2014
13. Vidal. Recommandations Lithiase urinaire 5 janvier 2022
14. Fabre AJ. Le colchique Deux millénaires d'actualité. Histoire des Sciences Médicales. 2005;XXXIX(2):143-54.
15. Vidal monographie COLCHIMAX-Vidal
16. Résumé des caractéristiques du produit - COLCHICINE OPOCALCIUM 1 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments
17. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit Colchimax
18. T.BARDIN. Nouvelles recos sur le traitement de la goutte ; 32e congrès français de rhumatologie . Les Généralistes-CSMF. 2020
19. Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K. Crise de goutte : une faible dose de colchicine suffisante ? Minerva Website. 2010;62:1060-8.

20. Latourte A, Pascart T, Flipo RM, Chalès G, Coblenz-Baumann L, Cohen-Solal A, et al. Recommandations 2020 de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la goutte: traitement des crises de goutte. *Revue du Rhumatisme*. oct 2020;87(5):324-31.
21. Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique. Antigoutteux: Les points essentiels Mai 2022
22. HAS - Commission de la transparence Colchicine ; 29 juin 2016
23. Balayssac D, Authier N, Coudoré F. Interactions médicamenteuses liées à une inhibition de la P-glycoprotéine - Drug-drug interactions linked to a P-glycoprotein inhibition. *P HARMACOLOGIE*. 2004;18:5.
24. Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, Singh MK, Bae S, Neogi T, et al. American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: Therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis 2012. *Arthritis Care Res*. oct 2012;64(10):1447-61.
25. Lioté F, Bardin T. Traitement de la goutte. *Revue du Rhumatisme*. févr 2007;74(2):160-7.
26. Pharmacologie Anti inflammatoires Mr Boulanger ; 6 décembre 2017
27. Van Durme CMPG, Wechalekar MD, Landewé RBM, Pardo Pardo J, Cyril S, van der Heijde D, Buchbinder R. *Revue Cochrane Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dans la crise de goutte*
28. Site du Collège National de Pharmacologie Médicale. Anti-inflammatoires non-stéroïdiens. Mai 2022
29. Interactions médicamenteuses des Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) classiques. Septembre 2020
30. Man CY, Cheung ITF, Cameron PA, Rainer TH. Comparison of Oral Prednisolone/Paracetamol and Oral Indomethacin/Paracetamol Combination Therapy in the Treatment of Acute Goutlike Arthritis: A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial. *Annals of Emergency Medicine*. mai 2007;49(5):670-7.
31. Rainer TH, Cheng CH, Janssens HJEM, Man CY, Tam LS, Choi YF, et al. Oral Prednisolone in the Treatment of Acute Gout: A Pragmatic, Multicenter, Double-Blind, Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 5 avr 2016;164(7):464.
32. Pascart T, Budzik JF, Ducoulombier V, Houvenagel E. Arthropathies microcristallines des sujets âgés. *Revue du Rhumatisme Monographies*. 2019;86(3):207-13.
33. Gachoud D, Guinot-Bourquin S, Monti M, Dudler J. Ponctions et infiltrations articulaires. *Revue Médicale Suisse*. 2008;6.
34. Notice patient - ALTIM 3,75 mg/1,5 ml, suspension injectable en seringue pré-remplie - Base de données publique des médicaments
35. Résumé des caractéristiques des produits - ILARIS. European Medicines Agency.
36. HAS - Ilaris Synthèse d'avis de la commission de transparence 2014
37. Guéchet J. ACTH (hormone adrénocorticotrope). *EMC Biologie médicale*. 2007;[90-10-0050].

38. Masson E. L'ACTH comme traitement de première intention dans la goutte aiguë chez 181 patients hospitalisés. *Revue du rhumatisme*. 2013;80(4):393-6.
39. Recommandations Goutte, VIDAL, 2022
40. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit - Allopurinol
41. VIDAL Monographie ALLOPURINOL
42. EMA adenuric-epar-product-information_fr.pdf
43. VIDAL Monographie FEBUXOSTAT
44. VIDAL. Résumé des Caractéristiques du Produit FEBUXOSTAT
45. Arthrite goutteuse : retour du probénécide en France avec la spécialité SANTURIL VIDAL.
46. BENEMIDE (probénécide) : arrêt de commercialisation et importation d'un médicament similaire
47. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit SANTURIL
48. ATU Nominative Information thérapeutique DESURIC 100mg, comprimés.
49. Deeks ED. Lesinurad: A Review in Hyperuricaemia of Gout. *Drugs Aging*. mai 2017;34(5):401-10.
50. Chalès G, Guggenbuhl, P. Hyperuricémies : doit-on faire baisser l'uricémie ? Pour quels patients ? - Hyperuricemia: do we need to lower elevated serum uric acid? For wich patients? *La lettre du rhumatologue*. 2006;(321):17-27.
51. Bardin T. Fenofibrate and losartan. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 juin 2003;62(6):497-8.
52. Takahashi S. Effects of combination treatment using anti-hyperuricaemic agents with fenofibrate and/or losartan on uric acid metabolism. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 juin 2003;62(6):572-5.
53. Garay R, El-Gewely R, Labaune JP, Richette P. Perspectives des uricases dans la goutte. *Revue du Rhumatisme*. 2012;79(1):17-22.
54. VIDAL. FASTURTEC 1,5 mg/ml pdre/solv p sol diluer p perf
55. Anderson A, Singh J. Pegloticase contre la goutte chronique. *Revue Cochrane* 17 mars 2010
56. Résumé des caractéristiques du produit krystexxa
57. EMA Krystexxa pégloticase.pdf.
58. Pascart T, Latourte A, Chalès G, Coblenz-Baumann L, Cohen-Solal A, Ea HK, et al. Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la goutte : le traitement hypo-uricémiant. *Revue du Rhumatisme*. oct 2020;87(5):332-41.
59. Dubost JJ, Mathieu S, Soubrier M. Traitement de la goutte. *La Revue de Médecine Interne*. déc 2011;32(12):751-7.

60. Ekpenyong CE, Daniel N. Roles of diets and dietary factors in the pathogenesis, management and prevention of abnormal serum uric acid levels. *PharmaNutrition*. avr 2015;3(2):29-45.
61. Novak S. Could Vitamin C Help Reduce Gout ? octobre 2022
62. Couic Marinier F. Une délivrance dans le cadre d'une crise de goutte. *Actualités Pharmaceutiques*. avr 2010;49(495):47-9.
63. Choi HK, Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *BMJ*. 9 févr 2008;336(7639):309-12.
64. Beneytout JL. Consommations sucrées au fructose et risque de goutte. *Option/Bio*. nov 2008;19(408):14-5.
65. Di Lorenzo C, Dell'Agli M, Badea M, Dima L, Colombo E, Sangiovanni E, et al. Plant food supplements with anti-inflammatory properties: a systematic review (II). *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2013;53(5):507-16.
66. Heymonet C. Les plantes à visée anti-inflammatoire utilisées en phytothérapie [Thèse d'exercice : Pharmacie]. Université de Lorraine; 2013.
67. Barotto A. Prise en charge médicamenteuse de l'arthrose et alternatives [Thèse d'exercice : Pharmacie]. Université Aix Marseille; 2018.
68. Cazau - Beyret N. Prise en charge des douleurs articulaires par aromathérapie et phytothérapie [Internet] [Thèse d'exercice : Pharmacie]. Université Paul Sabatier Toulouse; 2013 [cité 17 oct 2022]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/9473265-Prise-en-charge-des-douleurs-articulaires-par-aromatherapie-et-phytotherapie.html>
69. Vidal Monographie. URARTHONE
70. Valeix N, Guillot X. Hyperuricémie : les conseils à l'officine. *Actualités Pharmaceutiques*. mars 2013;52(524):26-9.
71. Colchicine (Colchicine Opocalcium® et Colchimax®) : Risque de surdosage grave en cas de non-respect des règles de bon usage. Centre Régional de Pharmacovigilance Centre Val de Loire. 2013

Annexes

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.

De l'hyperuricémie à la goutte : physiopathologie, traitements, conseils pharmaceutiques

La goutte est une arthropathie microcristalline due à une anomalie du métabolisme de l'acide urique et plus précisément à une hyperuricémie. Elle se caractérise par le dépôt de cristaux d'urate de sodium au niveau des articulations entraînant des accès aigus, les fameuses crises de goutte. Au fil du temps la maladie s'installe laissant place à la goutte chronique. Cette thèse vise à faire le point et mettre à jour les connaissances relatives à la physiopathologie de cette maladie, les traitements disponibles, les nouvelles recommandations notamment concernant le nouveau schéma posologique à faible dose de la colchicine et le rôle du pharmacien.

Mots-clés : hyperuricémie, goutte, colchicine, arthropathie microcristalline, microcristaux, acide urique, traitement de la crise, traitement hypouricémiant, allopurinol, febuxostat, anti-IL-1, éducation thérapeutique, prévention thérapeutique, traitements adjuvants, recommandations 2020, Société Française de Rhumatologie American college of rheumatology.

From hyperuricemia to gout: physiopathology, treatments, pharmaceutical advice

Gout is a microcrystalline arthropathy due to an anomaly in the metabolism of uric acid and more precisely to hyperuricemia. It is characterized by the deposit of sodium urate crystals in the joints causing acute attacks, the famous gout attacks. Over time the disease sets in giving way to chronic gout. This thesis aims to review and update the knowledge relating to the pathophysiology of this disease, the available treatments, the new recommendations, concerning the new low-dose colchicine dosage regimen and the role of the pharmacist.

Keywords :

hyperuricemia, gout, colchicine, microcrystalline arthropathy, microcrystals, uric acid, treatment of the crisis, hypouricemic treatment, allopurinol, febuxostat, anti-IL-1, therapeutic education, therapeutic prevention, adjuvant treatments, recommendations 2020, French Society of Rheumatology, American college of rheumatology.

