

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2014

THESES 2014/TOU3/2090

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

Marion RUBINO

**La goutte en 2014 :
La pathologie et ses traitements, rôle du pharmacien d'officine**

Date de soutenance :

6 octobre 2014

Directeur de thèse : **Monsieur Noël AMOUROUX**

JURY

Président : **Madame GANDIA Peggy**
1^{er} assesseur : **Monsieur AMOUROUX Noël**
2^{ème} assesseur : **Madame VIONNET Aurélie**

Remerciements

Je remercie tout d'abord mon directeur de thèse, M. Noël AMOUROUX, pour la confiance qu'il m'a accordée, pour son enthousiasme, sa disponibilité et son aide tout au long de ma thèse mais aussi au cours de mes études.

M^{me} Peggy GANDIA, je vous remercie encore d'avoir accepté de présider mon jury. C'est un honneur pour moi.

M^{me} Aurélie VIONNET, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Je te remercie également pour ta patience et tout ce que tu m'as appris au cours de mes deux dernières années d'études.

Je remercie également Sylvie et Jean RAYNIER pour leur accueil au sein de leur officine en tant que stagiaire et en tant qu'employée, pour leur disponibilité et leur aide dans l'acquisition de nouvelles compétences ainsi que toute l'équipe de la pharmacie de Leucate : Betty, Cécile, Nelly et Sabine pour leur sympathie, leur patience, leurs encouragements et le partage de leurs connaissances.

Je dédie cette thèse :

✓ À ma famille entière qui m'a soutenue tout au long de mes études et plus particulièrement :

À Maman et Papa : cela fait bientôt 25 ans que vous me témoignez quotidiennement votre amour. Vous m'avez toujours encouragée et supportée dans les bons comme dans les moments difficiles. Je n'aurais jamais pu réaliser ces études sans vous. Merci pour tout.

À mon frère Benjamin : je suis fière de toi. Tu es un frère génial, merci de m'avoir supportée tout au long de ces études et merci pour les bons moments partagés.

À mes grands-parents : Mamie et Papi, je sais que vous attendiez ce moment avec impatience. Merci pour vos encouragements.

✓ À Nicolas : tu m'as toujours soutenue et encouragée, il n'y a pas eu un moment où je n'ai pu compter sur toi. A nos cinq années de bonheur et aux futures.

✓ À la famille de Nicolas : merci pour votre accueil toujours chaleureux.

✓ À mes amis, ceux de longue date et ceux rencontrés au cours de mes études de pharmacie : vous comptez énormément pour moi. Merci pour votre soutien. A tous les bons moments passés ensemble et aux prochains.

Table des matières

Introduction	12
PARTIE 1 : Présentation de la goutte	14
1. Historique	14
1.1. Découverte de la goutte, « maladie des rois »	14
1.2. Découverte d'un lien entre hyperuricémie et goutte	15
2. Métabolisme de l'acide urique	16
2.1. Répartition de l'acide urique dans l'organisme	16
2.1.1. Caractéristiques chimiques et biologiques de l'acide urique	16
2.1.2. Pool miscible de l'acide urique	17
2.2. Synthèse de l'acide urique	18
2.2.1. Rappels relatifs aux purines	18
2.2.2. Purinosynthèse de novo	21
2.2.2.1. Synthèse de l'IMP	21
2.2.2.1.1. Sources des atomes du noyau purique	21
2.2.2.1.2. Description des différentes étapes de la synthèse de l'IMP	23
2.2.2.2. Synthèse de l'AMP et du GMP	26
2.2.2.2.1. Synthèse de l'AMP	27
2.2.2.2.2. Synthèse du GMP	27
2.2.2.3. Génération de l'acide urique	27
2.2.2.4. Voies de régulation de la purinosynthèse de novo	28
2.2.2.4.1. Régulation de la voie de l'IMP	29
2.2.2.4.2. Régulation après embranchement de l'IMP	29
2.2.2.5. Voies de récupération des purines	30
2.2.3. Catabolisme des acides nucléiques cellulaires	31
2.2.4. Catabolisme des acides nucléiques alimentaires	31
2.3. Elimination de l'acide urique	32
2.3.1. Elimination rénale	32
2.3.2. Elimination digestive	34

3. De l'hyperuricémie à la goutte	35
3.1. L'hyperuricémie	35
3.1.1. Définition de l'hyperuricémie	35
3.1.2. Les différents types d'hyperuricémies	36
3.1.2.1. Hyperuricémie due à une hyperproduction d'acide urique	36
3.1.2.1.1. Augmentation de la purinosynthèse de novo	36
3.1.2.1.1.1. Déficit en HGPRT	37
3.1.2.1.1.2. Hyperactivité de la PRPP synthétase	37
3.1.2.1.1.3. Déficit en glucose-6-phosphatase	37
3.1.2.1.1.4. Autres causes d'augmentation de la concentration en PRPP ...	38
3.1.2.1.2. Augmentation du catabolisme des acides nucléiques cellulaires	38
3.1.2.1.3. Augmentation du catabolisme des acides nucléiques alimentaires	39
3.1.2.2. Hyperuricémie due à une hypoexcrétion d'acide urique	39
3.1.2.2.1. Affections rénales.....	39
3.1.2.2.2. Perturbations métaboliques	41
3.1.2.2.3. Endocrinopathies	41
3.1.2.2.4. Causes iatrogènes	42
3.1.2.2.4.1. Médicaments cardiovasculaires.....	42
3.1.2.2.4.2. Ciclosporine et tacrolimus	44
3.1.2.2.4.3. Antibiotiques antituberculeux : pyrazinamide et ethambutol	45
3.1.2.2.4.4. Autres médicaments	46
3.2. La goutte	46
3.2.1. Définitions de plusieurs types de gouttes	46
3.2.1.1. Hyperuricémie asymptomatique, crise de goutte et goutte chronique ...	46
3.2.1.2. Goutte primitive et goutte secondaire	47
3.2.2. Physiopathologie de la goutte	48
3.2.2.1. Accès goutteux : mécanismes cellulaires et moléculaires de l'inflammation aigue.....	48
3.2.2.1.1. Cristallogénèse	48
3.2.2.1.2. Inflammation aigue.....	48
3.2.2.1.2.1 Déclenchement de l'inflammation aigue	49
3.2.2.1.2.2. Amplification de l'inflammation aigue.....	50
3.2.2.1.2.3. Résolution spontanée de l'inflammation aigue	53
3.2.2.1.3. Points clés à retenir.....	54

3.2.2.2. Goutte chronique.....	55
3.2.2.2.1. Inflammation intercritique.....	55
3.2.2.2.2. Inflammation chronique et activation chondrocytaire	55
4. Epidémiologie de l'hyperuricémie et de la goutte.....	56
4.1. Données épidémiologiques relatives à l'hyperuricémie	56
4.1.1. Fréquence de l'hyperuricémie	56
4.1.2. Facteurs de risque d'hyperuricémie	56
4.2. Données épidémiologiques relatives à la goutte	57
4.2.1. Fréquence de la goutte	57
4.2.2. Facteurs de risque de la goutte	58
4.2.2.1. Hyperuricémie	58
4.2.2.2. Sexe et âge	59
4.2.2.3. Alimentation.....	59
4.2.2.4. Cas particulier de l'alcool.....	60
4.2.2.5. Hyperuricémie, goutte et syndrome métabolique	61
4.2.2.6. Implication de facteurs génétiques	64
4.2.3. Goutte et risque cardiovasculaire	64
5. Manifestations cliniques de la goutte	66
5.1. Goutte typique	66
5.1.1. Hyperuricémie asymptomatique.....	66
5.1.2. Accès goutteux.....	67
5.1.2.1. Facteurs déclenchants.....	67
5.1.2.2. Prodromes	67
5.1.2.3. Caractéristiques d'un accès goutteux typique	67
5.1.2.3.1. Topographie.....	68
5.1.2.3.2. Symptômes	68
5.1.2.3.3. A l'examen clinique	69
5.1.2.3.4. A l'examen biologique	69
5.1.2.3.5. Evolution sans traitement.....	69
5.1.3. Intervalles libres ou périodes intercritiques	70
5.1.4. Goutte chronique.....	70
5.1.4.1. Tophi.....	70
5.1.4.2. Arthropathie uratique	72
5.1.4.3. Atteintes rénales.....	73

5.1.2.3.1. Lithiase urique.....	73
5.1.2.3.2. Néphropathie uratique.....	74
5.1.2.3.3. Néphropathie aiguë oligoanurique	74
5.1.5. Cas particulier de l'arthrose.....	74
5.2. Gouttes atypiques	75
5.2.1. Accès goutteux atypique	75
5.2.1.1. Accès goutteux atypique par son intensité	75
5.2.2.2. Accès goutteux atypique par sa localisation	76
5.2.2.2.1. Accès goutteux monoarticulaire et polyarticulaire	76
5.2.2.2.2. Accès goutteux à localisation extra-articulaire	76
5.2.2. Goutte chronique atypique	77
5.3. Différentes formes cliniques de goutte	77
5.3.1. Goutte féminine.....	77
5.3.2. Goutte de la personne âgée.....	77
6. Diagnostic de la goutte.....	78
6.1. Diagnostic de la goutte elle-même	78
6.1.1. Critères cliniques.....	78
6.1.2. Critères biologiques	80
6.1.2.1. Accès goutteux	80
6.1.2.2. Goutte chronique	81
6.1.3. Imagerie	82
6.1.3.1. Radiologie conventionnelle.....	82
6.1.3.2. Echographie	83
6.1.3.3. Tomodensitométrie	83
6.1.3.4. Imagerie par résonance magnétique	83
6.2. Diagnostic différentiel	84
6.2.1. Accès goutteux.....	84
6.2.1.1. Atteinte monoarticulaire	84
6.2.1.2. Atteinte polyarticulaire	85
6.2.2. Goutte chronique.....	85
7. Intérêt de la prise en charge du patient goutteux	86
7.1. Intérêt de la prise en charge de la crise de goutte.....	86
7.2. Intérêt de la prise en charge de la goutte chronique	86
7.2.1. Limiter l'évolution de la maladie et la guérir	86
7.2.2. Limiter le risque cardiovasculaire	87

PARTIE 2 : Etats des lieux des traitements médicamenteux disponibles en 201488

1. Traitements médicamenteux de la crise de goutte	88
1.1. Historique	88
1.2. Molécules actuellement disponibles.....	89
1.2.1. Colchicine	89
1.2.1.1. Spécialités pharmaceutiques disponibles	89
1.2.1.2. Indications	89
1.2.1.3. Structure	90
1.2.1.4. Pharmacologie.....	90
1.2.1.4.1. Pharmacodynamie	90
1.2.1.4.2. Pharmacocinétique	91
1.2.1.5. Posologie.....	91
1.2.1.5.1. Posologie en fonction de l'indication	92
1.2.1.5.2. Adaptation de la posologie en fonction de la fonction rénale	93
1.2.1.6. Effets indésirables	94
1.2.1.7. Contre-indications.....	95
1.2.1.7.1. Dues à la colchicine	95
1.2.1.7.2. Dues au méthylsulfate de tiémonium	95
1.2.1.8. Précautions d'emploi	95
1.2.1.9. Intoxication à la colchicine	96
1.2.1.10. Interactions médicamenteuses	97
1.2.1.10.1. Interactions d'ordre pharmacodynamique	97
1.2.1.10.2. Interactions d'ordre pharmacocinétique	98
1.2.1.10.2.1. Rappels relatifs au cytochrome P450	98
1.2.1.10.2.1.1. Inducteurs enzymatiques du CYP 3A4.....	98
1.2.1.10.2.1.2. Inhibiteurs enzymatiques du CYP 3A4.....	99
1.2.1.10.2.1.3. Médicaments métabolisés par le CYP 3A4	100
1.2.1.10.2.2. Rappels relatifs à la P-gp	100
1.2.1.10.2.2.1. Substrats de la P-gp.....	101
1.2.1.10.2.2.2. Principaux inhibiteurs de la P-gp.....	101
1.2.1.10.2.2.3. Principaux inducteurs de la P-gp	102
1.2.1.10.3. Interactions médicamenteuses à retenir	102
1.2.1.10.3.1. Associations contre-indiquées	102
1.2.1.10.3.2. Associations déconseillées	102

1.2.1.10.3.3. Associations nécessitant des précautions d'emploi	103
1.2.1.10.3.4. Interactions avec le méthylsulfate de tiémonium.....	104
1.2.2. AINS	104
1.2.2.1. Molécules utilisées dans la crise de goutte.....	104
1.2.2.2. Indications	104
1.2.2.3. Pharmacologie.....	105
1.2.2.3.1. Pharmacodynamie	105
1.2.2.3.2. Pharmacocinétique	105
1.2.2.4. Posologie.....	106
1.2.2.5. Effets indésirables	107
1.2.2.6. Contre-indications.....	108
1.2.2.7. Interactions médicamenteuses	108
1.2.2.7.1. Interactions d'ordre pharmacodynamique	108
1.2.2.7.2. Interactions d'ordre pharmacocinétique	109
1.2.3. Infiltration cortisonique après ponction évacuatrice	110
1.2.4. Corticothérapie systémique	110
1.3. Molécules à l'étude	110
1.3.1. Agents anti-IL-1-β.....	110
1.3.1.1. Anakinra	112
1.3.1.2. Rilonacept.....	112
1.3.1.3. Canakinumab	113
1.3.2. Analogues de l'ACTH.....	114
1.4. Limites des traitements de la crise de goutte et points à retenir.....	116
1.4.1. Colchicine.....	116
1.4.2. AINS.....	117
1.4.3. Corticoïdes	118
1.4.4. Molécules à l'étude	118
2. Traitements médicamenteux de la goutte chronique	119
2.1. Historique	119
2.2. Molécules actuellement disponibles.....	120
2.2.1. Inhibiteurs de la synthèse de l'acide urique	120
2.2.1.1. Allopurinol.....	120
2.2.1.1.1. Spécialités pharmaceutiques disponibles	120
2.2.1.1.2. Indications.....	120
2.2.1.1.3. Structure	120

2.2.1.1.4. Pharmacologie	121
2.2.1.1.4.1. Pharmacodynamie.....	121
2.2.1.1.4.2. Pharmacocinétique.....	122
2.2.1.1.5. Posologie	122
2.2.1.1.5.1. Posologie en fonction de l'indication.....	122
2.2.1.1.5.2. Adaptation de la posologie en fonction de la fonction rénale...	123
2.2.1.1.6. Effets indésirables.....	124
2.2.1.1.7. Contre-indications	125
2.2.1.1.8. Précautions d'emploi.....	125
2.2.1.1.9. Interactions médicamenteuses	126
2.2.1.1.9.1. Associations déconseillées.....	126
2.2.1.1.9.2. Associations nécessitant des précautions d'emploi.....	127
2.2.1.1.9.3. Associations à prendre en compte	127
2.2.1.2. Febuxostat.....	128
2.2.1.2.1. Spécialités pharmaceutiques disponibles	128
2.2.1.2.2. Indications.....	128
2.2.1.2.3. Structure	128
2.2.1.2.4. Pharmacologie	128
2.2.1.2.4.1. Pharmacodynamie.....	128
2.2.1.2.4.2. Pharmacocinétique.....	130
2.2.1.2.5. Posologie	130
2.2.1.2.6. Effets indésirables.....	131
2.2.1.2.7. Contre-indications	131
2.2.1.2.8. Précautions d'emploi.....	131
2.2.1.2.9. Interactions médicamenteuses	132
2.2.2. Uricosuriques.....	133
2.2.2.1. Probénécide	134
2.2.2.1.1. Spécialités pharmaceutiques disponibles	134
2.2.2.1.2. Indications.....	134
2.2.2.1.3. Pharmacologie	134
2.2.2.1.3.1. Pharmacodynamie.....	134
2.2.2.1.3.2. Pharmacocinétique.....	135
2.2.2.1.4. Posologie	135
2.2.2.1.5. Effets indésirables.....	135
2.2.2.1.6. Contre-indications	136

2.2.2.1.7. Précautions d'emploi.....	136
2.2.2.1.8. Interactions médicamenteuses	136
2.2.2.1.8.1. Associations contre-indiquées	136
2.2.2.1.8.2. Associations déconseillées.....	137
2.2.2.1.8.3. Associations faisant l'objet de précautions d'emploi.....	137
2.2.2.2. Benzbromarone	137
2.2.2.3. Cas du fénofibrate et du losartan.....	137
2.3. Molécules à l'étude.....	138
2.3.1. Uricosuriques	138
2.3.2. Uricolytiques.....	138
2.3.2.1. La rasburicase	138
2.3.2.2. La pégloticase	139
2.3.2.3. La pegsiticase.....	141
2.3. Limites des traitements de la goutte chronique et points à retenir	141
2.3.1. Inhibiteurs de la synthèse de l'acide urique	141
2.3.2. Autres traitements hypouricémiants	142
2.4. Tableau récapitulatif des traitements médicamenteux anti-goutteux disponibles en 2014	146

PARTIE 3 : Stratégie de prise en charge globale de la goutte 145

1. Dans quelles situations une prise en charge pharmacologique est-elle recommandée ?.....	145
2. Quelles sont les recommandations générales relatives à la prise en charge de la goutte ?	146
3. Prise en charge de la crise de goutte	148
3.1. Mesures pharmacologiques	148
3.2. Mesures non pharmacologiques	148
4. Prise en charge de la goutte chronique	150
4.1. Mesures pharmacologiques	150
4.2. Mesures non pharmacologiques	151

PARTIE 4 : Rôle du pharmacien et conseils à l'officine	152
1. Les différents rôles du pharmacien d'officine	152
1.1. Rôle de prévention	152
1.2. Rôle d'éducation du patient	152
2. Conseils au comptoir	153
2.1. Conseils généraux relatifs à la crise de goutte et à la goutte chronique.....	153
2.1.1. Régime hypouricémiant.....	153
2.1.1.1. Diminuer l'apport en purines.....	154
2.1.1.1.1. Boissons	154
2.1.1.1.2. Alimentation	155
2.1.1.2. Augmenter l'excrétion urinaire d'acide urique.....	156
2.1.2. Traitements des comorbidités associées	157
2.1.2.1. Mesures diététiques.....	157
2.1.2.1.1. Lutte contre le surpoids et l'obésité.....	157
2.1.2.1.2. Dyslipidémie.....	158
2.1.2.1.3. Diabète de type 2.....	158
2.1.2.1.4. Hypertension artérielle	159
2.1.2.2. Activité physique.....	159
2.2. Conseils propres à la crise de goutte	160
2.2.1. Conseils pratiques.....	160
2.2.2. Conseils généraux	160
2.2.3. Conseils en vue du bon usage du médicament.....	161
2.3. Conseils propres à la goutte chronique	163
2.3.1. Conseils généraux	163
2.3.2. Conseils en vue du bon usage du médicament.....	164
2.4. Thérapeutiques adjuvantes	165
2.4.1. Homéopathie.....	165
2.4.2. Phytothérapie	166
2.4.3. Aromathérapie.....	167
2.4.4. Vitamines	167
Conclusion	168
Références bibliographiques.....	169

Tables des abréviations

ACTH	Hormone adrénocorticotrope
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMP, ATP	Adénosine monophosphate ou acide adénylique, adénosine triphosphate
AMPC	Adénosine monophosphate cyclique
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARNm	Acide ribonucléique messenger
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
AVK	Anti-vitamine K
COX	Cyclo-oxygénase
CPK	Créatinine phosphokinase
CRP	Protéine reactive C
DRESS	Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms
EULAR	European ligue against rheumatism
G6PD	Glucose-6-phosphate déshydrogénase
GMP, GTP	Guanosine monophosphate ou acide guanylique, guanosine triphosphate
GMPc	Guanosine monophosphate cyclique
HGPRT	Hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transférase
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
Ig	Immunoglobuline
IL-1- β et IL-8	Interleukine 1- β et Interleukine 8
IM, IV	Intra-musculaire, intra-veineux
IMP	Inosine monophosphate ou acide inosinique
INR	International normalized ratio
NF- κ B	Nuclear factor-kappa B
P-gp	Glycoprotéine P
PNN	Polynucléaire neutrophile
PRPP	Phosphoribosyl- α -D-1-pyrophosphate
TGF- β	Transforming growth factor bêta
TLR	Toll-like receptor
TNF- α	Tumor necrosis factor alpha
UDPGT	UDP glucuronosyltransférase
XMP	Xanthosine monophosphate ou acide xanthinique

Introduction

La goutte est une arthropathie liée à une anomalie du métabolisme de l'acide urique à l'origine d'une hyperuricémie. Elle est dite « microcristalline » car due aux dépôts de microcristaux d'un sel d'acide urique au niveau tissulaire, notamment au niveau des articulations.

Sur le plan clinique, elle se caractérise le plus souvent de manière aiguë par la fameuse crise de goutte très douloureuse touchant l'orteil mais peut aussi provoquer, sans prise en charge, des dégâts au niveau articulaire et rénal de manière silencieuse.

La goutte est souvent vue comme une maladie touchant surtout l'homme de 40-50 ans, bon vivant, en surpoids et au faciès rouge. Il est vrai que la forme la plus représentée de la goutte est celle liée au mode de vie expliquant certainement son apparition dans de nouveaux pays adoptant le mode de vie occidental. Néanmoins, d'autres facteurs peuvent influencer son développement comme certaines maladies ou médicaments.

Pathologie décrite depuis l'Antiquité et ayant parfois été oubliée, la goutte reste une maladie actuelle constituant une préoccupation de santé publique. En effet, sa fréquence est en constante augmentation que ce soit dans les pays occidentaux ou dans des pays où elle était autrefois absente. Pour autant, la goutte semble souvent incorrectement traitée et peut donc se compliquer et dégrader la qualité de vie du patient.

Souvent vue comme une pathologie non grave non digne d'intérêt, elle a en réalité fait l'objet de nombreuses recherches durant ces dernières décennies. En effet, les connaissances physiopathologiques de la goutte ont évoluées permettant de mieux comprendre sa genèse et donc de mieux la traiter.

Cette thèse vise à présenter les connaissances actuelles relatives à la goutte afin de mieux comprendre sa prise en charge et l'appliquer au cas du pharmacien d'officine. Dans une première partie, après un peu d'histoire, nous traiterons du métabolisme de l'acide urique dont le dysfonctionnement peut être à l'origine d'une hyperuricémie pouvant conduire à la goutte. Les mécanismes physiopathologiques de la maladie goutteuse seront ensuite décrits ainsi que son épidémiologie, ses manifestations cliniques et son diagnostic. Nous expliquerons ensuite l'intérêt de sa prise en charge avant d'aborder les différents traitements médicamenteux actuellement disponibles et ceux à l'étude dans une deuxième partie. Les limites de ceux-ci seront soulignées entrant en jeu dans la détermination d'une prise en charge adaptée à chaque patient. Celle-ci a pour trame les

recommandations établies au niveau européen qui seront décrites dans une troisième partie. Enfin, dans une dernière partie, nous aborderons le rôle du pharmacien d'officine, acteur essentiel à la prise en charge optimale du patient goutteux, notamment à travers ses conseils au comptoir.

PARTIE 1 : Présentation de la goutte

1. Historique

1.1. Découverte de la goutte, « maladie des rois »

La goutte est une pathologie connue depuis l'Antiquité sous sa forme aiguë. Identifiée pour la première fois par les égyptiens en 2640 avant J.C., la crise de goutte, touchant prioritairement la première articulation métatarsophalangienne, fut renommée « podagra » ce qui signifie « pris au piège par le pied » par les médecins grecs en raison de la ressemblance du pied goutteux avec la patte d'un animal prise dans un piège. Plus tard, au V^{ème} siècle avant J.C., Hippocrate décrit avec justesse certains aspects épidémiologiques de la goutte comme sa prédisposition pour l'homme, sa rareté chez l'enfant et la femme non ménopausée et son lien avec une alimentation riche en excès.³²

Six siècles plus tard, Galien fut le premier à décrire des tophi, dépôts sous-cutanés de cristaux d'acide urique apparaissant après des années d'hyperuricémie. En plus de l'association déjà connue de la pathologie goutteuse avec un mode de vie de débauche et d'intempérance, il reconnaît le caractère héréditaire de la maladie.⁴⁸

Au IX^{ème} siècle, le mot « goutte » voit le jour. En effet, un médecin grec intègre le rhumatisme (« rheuma ») dans la théorie antique des humeurs consistant à considérer le corps humain en quatre éléments fondamentaux devant être en équilibre pour être en bonne santé. Le rhumatisme est alors décrit comme un poison contenu dans les humeurs « pénétrant goutte à goutte dans les jointures » d'où le terme « goutte », dérivé du mot latin *gutta*. Tout d'abord utilisé pour désigner diverses pathologies rhumatologiques, ce n'est qu'au XV^{ème} siècle que le sens de ce mot ne se restreindra qu'à la pathologie goutteuse se substituant ainsi au terme « podagra ».³²

Tout au long de l'histoire, la goutte a été associée à une alimentation trop riche et à une consommation d'alcool immodérée. Et c'est parce qu'elle a été reliée à ce mode de vie accessible, du moins par le passé, uniquement aux personnes riches que cette maladie fut renommée la « maladie des rois ».⁴⁸

1.2. Découverte d'un lien entre hyperuricémie et goutte

L'hyperuricémie correspond à une quantité d'acide urique trop importante dans le sang. L'hypothèse d'un lien entre hyperuricémie et goutte s'est construite sur des siècles. En 1679, Antoni Van Leeuwenhoek décrit l'apparence de cristaux provenant d'un tophus goutteux sans pour autant en trouver leur composition chimique. Cinquante-cinq ans plus tard, le médecin William Stukeley, lui-même goutteux, décrit lui aussi les cristaux d'un tophus. L'acide urique n'est identifié qu'à partir du XVIII^{ème} siècle : tout d'abord par Scheele, un chimiste suédois, dans des calculs rénaux puis par Woolaston, un chimiste anglais, dans un tophus de sa propre oreille.

Au XIX^{ème} siècle, Sir Alfred Baring Garrod réalise son fameux « test du fil », méthode semi-quantitative permettant la mesure de l'acide urique dans le sérum. Ce test consistait à laisser tremper une fibre végétale dans du sérum de patient goutteux pendant vingt-quatre heures, temps au bout duquel la fibre apparaissait incrustée de cristaux ce qui n'était pas le cas avec du sérum de patient non goutteux. Ceci a permis de démontrer qu'il y avait de l'acide urique en trop grande quantité dans le sérum des patients goutteux. Garrod décrit ainsi l'acide urique comme une cause potentielle de goutte et non une de ses conséquences. Néanmoins, le rôle de l'hyperuricémie dans le développement de la goutte reste incertain.⁴⁸

Cette hypothèse est confirmée à la fin du XIX^{ème} siècle par Freudweiler ayant observé que l'injection intra-articulaire de microcristaux d'un sel de l'acide urique accélérât l'apparition d'une crise de goutte puis par His ayant démontré que l'injection sous-cutané de tels cristaux menait à la formation de tophi.⁶⁴

Ces expériences ont été délaissées pendant plus d'un demi-siècle, jusqu'en 1961, où Mc Carty et Hollander découvrent la responsabilité des microcristaux d'un sel de l'acide urique dans l'inflammation goutteuse via l'identification de ceux-ci dans le liquide synovial de patients goutteux grâce à la microscopie en lumière polarisée.¹¹

Devant ce lien, historiquement exploré, entre hyperuricémie et goutte, il convient de débiter ce travail par une description du métabolisme de l'acide urique, base essentielle à la compréhension de la genèse de la pathologie goutteuse et de ses traitements pharmacologiques.

2. Métabolisme de l'acide urique

Le métabolisme se divise par définition en deux grands types de voies : la voie anabolique ou voie de synthèse et la voie catabolique ou voie de dégradation.²² Le métabolisme de l'acide urique, molécule issue du catabolisme des purines, est très bien connu de nos jours et reste complexe. Cette partie vise à en décrire les différentes étapes. En effet, avant d'aborder la physiopathologie proprement dite de l'hyperuricémie puis de la goutte, il est important de comprendre les différentes réactions impliquées dans le maintien d'un taux correct d'acide urique au sein de l'organisme.

2.1. Répartition de l'acide urique dans l'organisme

2.1.1. Caractéristiques chimiques et biologiques de l'acide urique

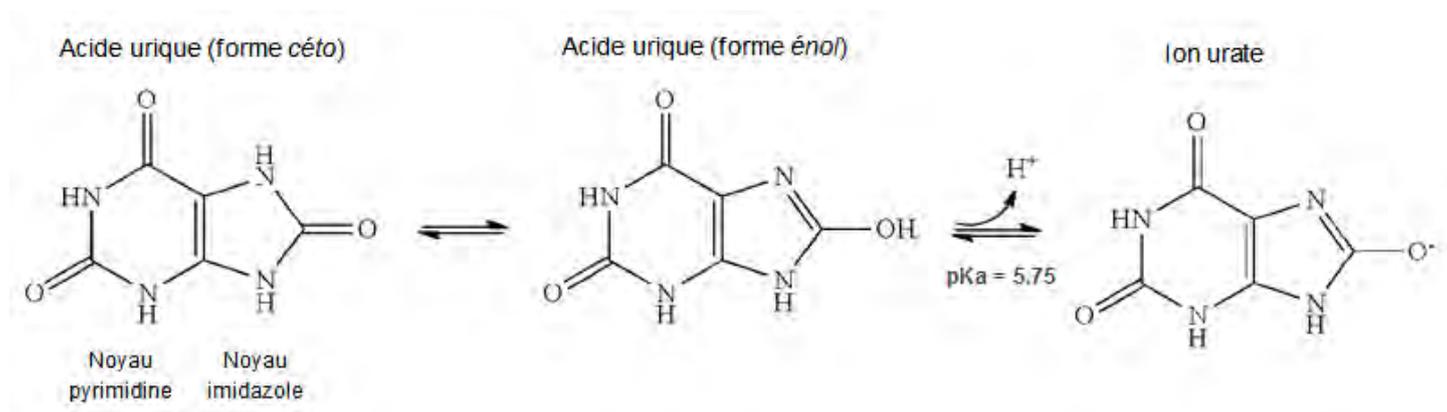


Figure 1 : structure de l'acide urique et de l'ion urate ⁸²

L'acide urique est constitué d'un noyau pyrimidine et d'un noyau imidazole. C'est un acide faible (pKa = 5.75) pouvant être présent dans l'organisme sous deux formes : la forme non ionisée ou la forme ionisée nommée « ion urate ». L'acide urique, substance très diffusible, est principalement retrouvé dans les liquides extracellulaires dont le plasma. Il est peu soluble dans l'eau. L'ion urate, quant à lui, est hydrosoluble et est formé d'autant plus que les liquides biologiques sont alcalinisés. A l'inverse, une acidose peut conduire à une insolubilisation d'acide urique via une formation accrue de forme non ionisée.²² Ces notions sont importantes à retenir.

Il existe un équilibre acide urique/ion urate au niveau tissulaire. Celui-ci varie en fonction du pH. A pH physiologique (neutre), l'acide urique est présent en quasi-totalité sous forme d'urate et plus précisément sous forme d'urate monosodique, le sodium étant le cation majoritaire au niveau extracellulaire.

L'acide urique est donc majoritairement présent à l'état libre sous forme d'urate monosodique dans le plasma, le pH sanguin étant égal à 7.4. En effet, ce dernier est largement supérieur à la valeur du pKa du couple acide urique/ion urate. Une faible quantité d'acide urique est liée aux protéines plasmatiques (albumine, β -2-globulines...).⁸²

2.1.2. Pool miscible de l'acide urique

Le pool miscible de l'acide urique correspond à la quantité d'acide urique échangeable au sein de l'organisme. Sa valeur varie de 600 mg à 1600 mg chez le sujet sain.³² L'acide urique est majoritairement rencontré dans les liquides extracellulaires. Vingt pour cent du pool d'acide urique total de l'organisme est retrouvé dans le plasma ce qui explique le lien étroit entre l'uricémie et la valeur de ce pool.⁸² L'uricémie est par conséquent 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.

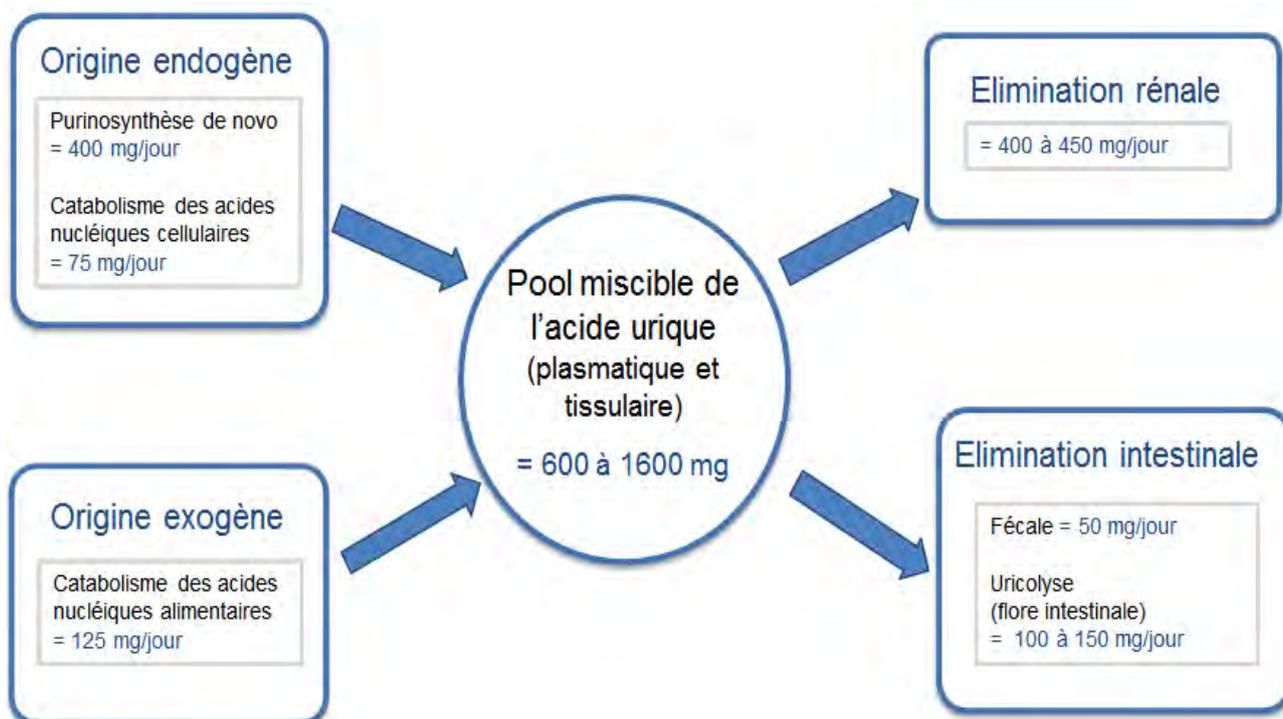


Figure 2 : échanges d'acide urique au sein de l'organisme ^{19, 32, 35, 81}

Environ 65% de celui-ci se renouvelle chaque jour.¹⁹

Par conséquent, en considérant un pool d'une valeur moyenne de 1000 mg, environ 650 mg d'acide urique est renouvelé au quotidien.

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 et le catabolisme des acides nucléiques cellulaires et pour moins d'un tiers de manière exogène via le catabolisme des acides nucléiques alimentaires. Quant à l'élimination de l'acide urique, elle s'effectue pour deux tiers par voie rénale et pour un tiers par voie digestive, 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 pouvant atteindre jusqu'à 30 g, plus particulièrement dans les cas de gouttes chroniques avancées de type tophacée.

2.2. Synthèse de l'acide urique

2.2.1. Rappels relatifs aux purines

Chez l'être humain, l'acide urique est le catabolite final du métabolisme des purines, molécules hétérocycliques azotées caractérisées par un noyau purique.⁸²

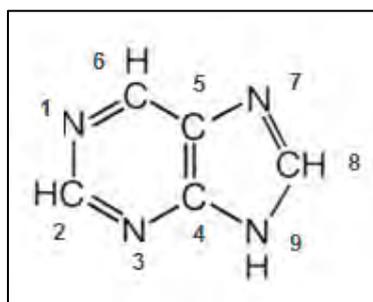


Figure 3 : formule et numérotation du noyau purique ²²

Les purines sont des molécules indispensables à l'organisme, au même titre que les pyrimidines qui ne seront pas abordées dans ce travail.

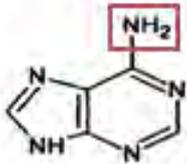
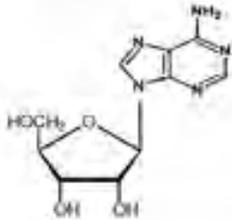
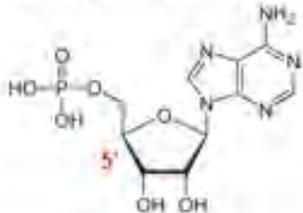
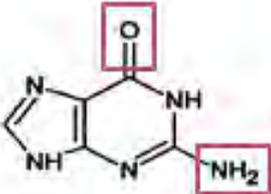
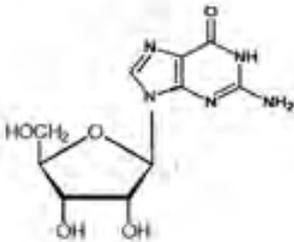
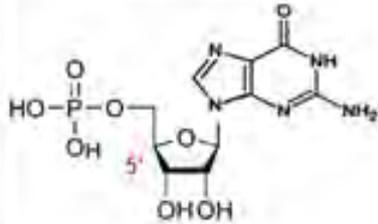
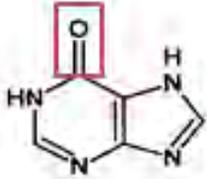
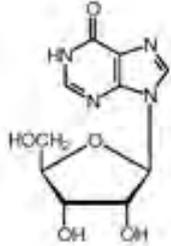
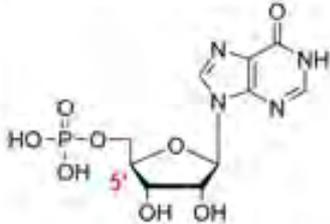
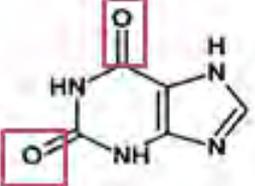
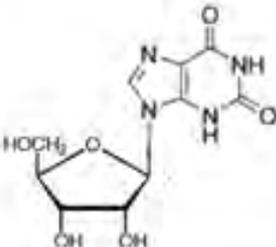
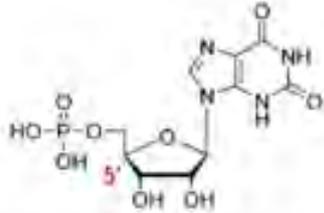
Bases libres (sang)	Bases combinées (intracellulaires)	
	Nucléosides = base + ribose	Nucléotides = base + ribose + phosphate
<p>Adénine</p> 	<p>Adénosine</p> 	<p>Acide adénylique ou adénosine monophosphate (AMP)</p> 
<p>Guanine</p> 	<p>Guanosine</p> 	<p>Acide guanylique ou guanosine monophosphate (GMP)</p> 
<p>Hypoxanthine</p> 	<p>Inosine</p> 	<p>Acide inosinique ou inosine monophosphate (IMP)</p> 
<p>Xanthine</p> 	<p>Xanthosine</p> 	<p>Acidexanthinique ou xanthosine monophosphate (XMP)</p> 

Tableau 1 : tableau des différents types de purines ^{22, 35}

Les bases libres dérivées du noyau purique sont l'adénine, la guanine, l'hypoxanthine, la xanthine mais aussi l'acide urique. Dans le tableau, il est encadré en rouge les groupements caractéristiques de chacune de ces bases. Elles sont libérées lors du renouvellement cellulaire ou bien apportées par l'alimentation.

Les nucléosides sont des glycosylamines constitués d'une des bases libres précédemment citées liée à un ribose (β -D-ribofuranose) via une liaison glycosidique.

Les nucléotides, quant à eux, sont des nucléosides liés à un, deux ou trois groupements phosphates au niveau de l'atome de carbone 5' du ribose.

Les purines sont des constituants cellulaires indispensables puisqu'elles participent à l'entretien de processus physiologiques en fournissant de l'énergie (hydrolyse d'ATP et de GTP), aux réactions de phosphorylation et aux réactions enzymatiques (coenzymes). De plus, elles peuvent avoir un rôle de messenger intracellulaire (AMPc, GMPc). Enfin, certaines d'entre elles, l'adénine et la guanine, sont nécessaires à la constitution des acides nucléiques : l'acide ribonucléique (ARN) et l'acide désoxyribonucléique (ADN). En effet, ces derniers sont des polymères de nucléotides. L'Homme est capable de synthétiser les nucléotides indispensables au métabolisme cellulaire « de novo ». Il est donc indépendant des apports alimentaires en purines. Aussi, les nucléoprotéines provenant de l'alimentation sont dégradées au cours de la digestion ce qui provoque la libération de bases puriques qui, pour la plupart, ne seront pas intégrées dans de nouveaux acides nucléiques mais directement transformées en acide urique.³⁵

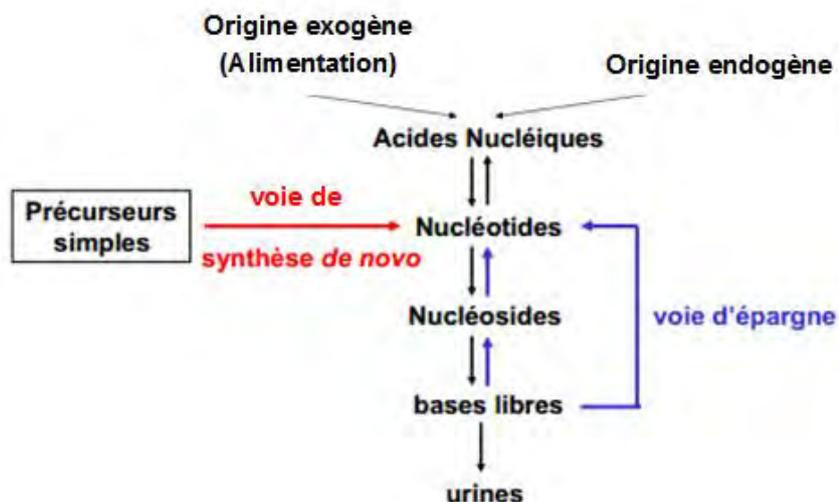


Figure 4 : vue générale du métabolisme des purines³⁵

Les purines, et plus particulièrement les nucléotides, sont principalement obtenues par deux mécanismes, par ordre d'importance : la purinosynthèse de « novo » à partir de précurseurs simples (voie de synthèse « de novo ») et le recyclage de bases libres obtenues après catabolisme des nucléotides endogènes (voie d'épargne). L'apport en purines via l'alimentation est minoritaire.

2.2.2. Purinosynthèse de novo

La purinosynthèse de novo a lieu principalement dans le cytoplasme des hépatocytes et permet la formation directe d'acides nucléiques. C'est elle qui procure la plus grande quantité d'acide urique. Elle se divise en plusieurs étapes : il a été démontré qu'elle débute par la synthèse de l'IMP. Ensuite, l'AMP et le GMP, nucléotides impliqués dans la production des acides nucléiques, sont formés à partir de l'IMP, ainsi que le XMP.¹⁹

2.2.2.1. Synthèse de l'IMP

2.2.2.1.1. Sources des atomes du noyau purique

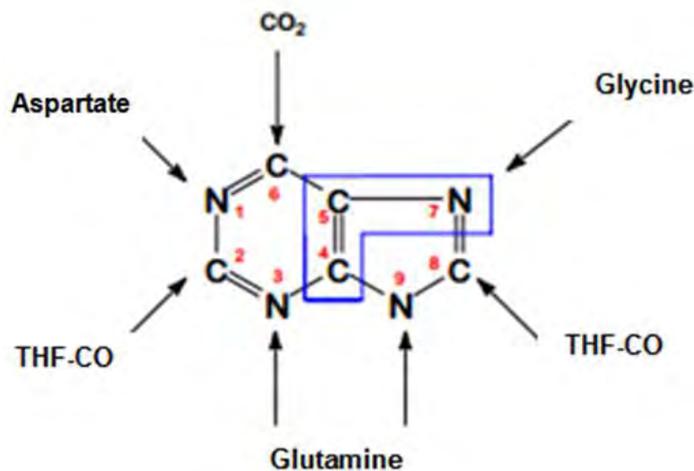


Figure 5 : sources des atomes du noyau purique³⁵

(THF = tétrahydrofolate, vitamine capable de transporter des groupements méthyles ou dérivés au cours de réactions biochimiques)

La synthèse du noyau purique est très complexe : elle fait intervenir de nombreux intermédiaires métaboliques et notamment des acides aminés présents en abondance dans l'organisme. Le N1 provient du groupement amine d'un aspartate, le C2 et le C8 sont issus d'un formiate transféré via un tétrahydrofolate, le C4, le C5 et le N7 proviennent d'une glycine et le C6 d'un CO₂ respiratoire. Enfin le N3 et le N6 sont formés à partir du groupement amide d'une glutamine.

La description des différentes étapes de la synthèse de l'IMP présente l'intégration progressive de ces différents atomes en vue de la formation du noyau purique, dans l'ordre : N9, C4, C5, N7, C8, N3, C6, N1 et C2.

2.2.2.1.2. Description des différentes étapes de la synthèse de l'IMP

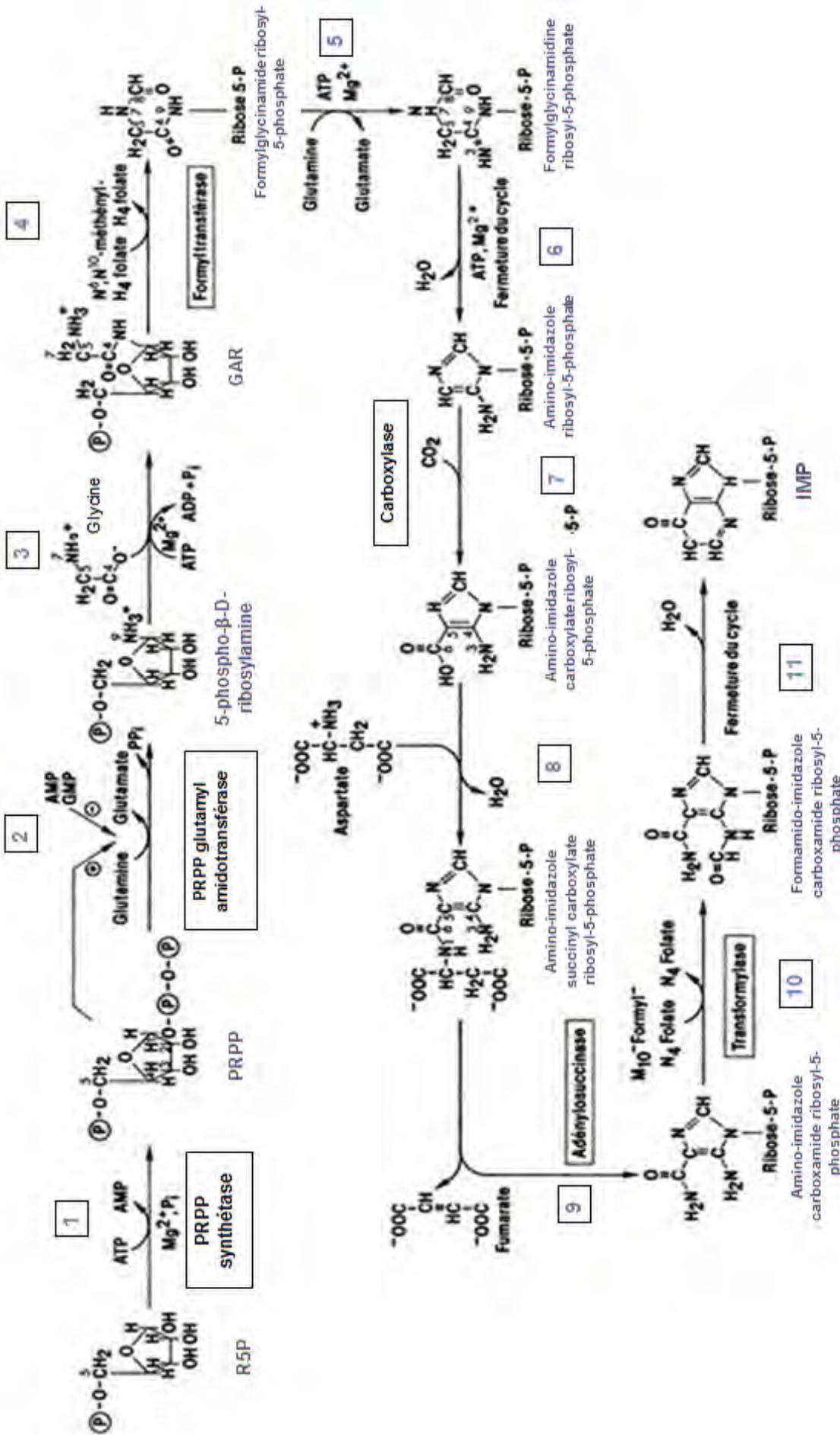


Figure 6 : purinosynthèse de novo (synthèse de l'IMP) ^{1, 22}

R5P = α-D-ribose-5-phosphate

PRPP = phosphoribosyl-α-D-1-pyrophosphate

PRPP synthétase = phosphoribosyl pyrophosphate synthétase

GAR = glycineamide ribosyl-5-phosphate

La synthèse de l'IMP est constituée d'onze réactions successives.^{1, 19}

Réaction 1 : Formation du 5-phosphoribosyl- α -D-1-pyrophosphate (PRPP)

Un α -D-ribose-5-phosphate (R5P) issu de la voie des pentoses phosphate est transformé en 5-phosphoribosyl- α -D-1-pyrophosphate (PRPP) grâce à la phosphoribosyl-pyrophosphate synthétase (PRPP synthétase) en présence d'ATP et de Mg^{2+} . Cette première réaction, via l'introduction d'un groupement pyrophosphate, permet l'activation du C1 du R5P pour la réaction suivante. Le PRPP est un intermédiaire métabolique non spécifique puisqu'il est aussi retrouvé dans la synthèse des bases pyrimidiques.

Réaction 2 : Introduction de l'atome N9

Le PRPP est transformé irréversiblement en 5-phospho- β -D-ribosylamine sous l'action de la PRPP glutamyl-amidotransférase en présence d'une glutamine. Le pyrophosphate lié en C1 du ribose est déplacé par la fonction amide de la glutamine. Il est à noter qu'il y a inversion d'isomérisation (passage d'une liaison 1- α à une liaison 1- β). La construction du futur noyau purique va se faire à partir de l'azote N9 issu de l'amide de la glutamine. C'est la première réaction spécifique de purinosynthèse « de novo ». Elle est irréversible. (H.K., 2011)

Réaction 3 : Introduction des atomes C4, C5 et N7

En présence d'ATP, il y a fixation d'une glycine sur le N9 de façon à former du glycinamide ribosyl-5-phosphate (GAR).

Réaction 4 : Introduction de l'atome C8

La formyltransférase catalyse le transfert d'un groupement formyl sur le N7 à partir du N6, N10 méthényl tétrahydrofolate, coenzyme folinique. Il y a alors formation du formyl-glycinamide ribosyl-5-phosphate.

Réaction 5 : Introduction de l'atome N3

Le groupement aminé de l'amide d'une nouvelle glutamine est transféré sur le C4 ce qui mène à la formation du formylglycinamide ribosyl-5-phosphate. De l'énergie est fournie via l'hydrolyse d'un ATP.

Réaction 6 : Cyclisation du noyau imidazole

Une réaction de condensation intramoléculaire en présence d'ATP et de Mg^{2+} mène à la fermeture du cycle imidazole du futur noyau purique. Il y a ainsi formation de l' amino-imidazole ribosyl-5-phosphate.

Réaction 7 : Introduction de l'atome C6

L' amino-imidazole ribosyl-5-phosphate est carboxylé grâce à une carboxylase en présence de carboxybiotine. Il y a formation de l' amino-imidazole carboxylateribosyl-5-phosphate.

Réaction 8 : Introduction de l'atome N1

Le groupement aminé d'un aspartate est transféré sur le carboxyl précédemment fixé ce qui aboutit à la formation de l' amino-imidazole-succinyl-carboxamide ribosyl-5-phosphate.

Réaction 9 : Elimination du fumarate

L' adénylosuccinase catalyse le clivage d'un fumarate. Il y a formation de l' amino-imidazole carboxamide ribosyl-5-phosphate.

Réaction 10 : Introduction de l'atome C2 du noyau purique

La transformylase catalyse le transfert d'un nouveau groupement formyl sur le N3 permettant ainsi la mise en place du dernier atome du futur noyau purique. Il y a formation du formamido-imidazole-carboxamide-ribosyl-5-phosphate.

Réaction 11 : Fermeture du cycle

La dernière réaction consiste en la fermeture du cycle pyrimidine par déshydratation interne et donc en la formation du noyau purique. L'IMP, premier nucléotide purique, est alors synthétisé. Ce dernier, caractérisé par un groupement cétone en C6, est le précurseur des trois autres nucléotides puriques, d'une part, l'acide xanthylrique (XMP) et, d'autre part, l'acide adénylique (AMP) et l'acide guanylique (GMP) entrant en jeu dans la synthèse de l'ARN et de l'ADN.

Tous les tissus humains ne sont pas capables de synthétiser les purines de novo. Le cerveau humain par exemple, est pauvre en PRPP-amidotransférase et dépend donc de l'apport en purines par le sang pour synthétiser ses nucléotides puriques. Ainsi, le foie, lieu de synthèse de novo important, procure au cerveau et aux autres tissus incapables de

synthèse de novo, des bases puriques et des nucléosides puriques afin qu'ils puissent produire leurs propres nucléotides. Les enzymes intervenant dans les diverses réactions de la voie métabolique de l'IMP sont solubles et localisées dans le cytoplasme de la cellule concernée, soit les hépatocytes dans la plupart des cas.

Au niveau mitochondrial, des réactions d'interconversion à partir de l'IMP mènent à divers nucléotides. Une partie importante de l'IMP formé de novo est notamment rapidement transformée en AMP et GMP alors que l'autre partie est dégradée en acide urique. Les nucléosides monophosphates alors synthétisés se répartissent dans la cellule entière puisqu'ils diffusent facilement à travers les membranes des organites cellulaires dont celle du noyau. Ils sont phosphorylés par la suite en nucléosides diphosphates puis triphosphates grâce à des kinases et participent à la synthèse des acides nucléiques.

2.2.2.2. Synthèse de l'AMP et du GMP

La synthèse de l'AMP et du GMP passe par deux réactions.

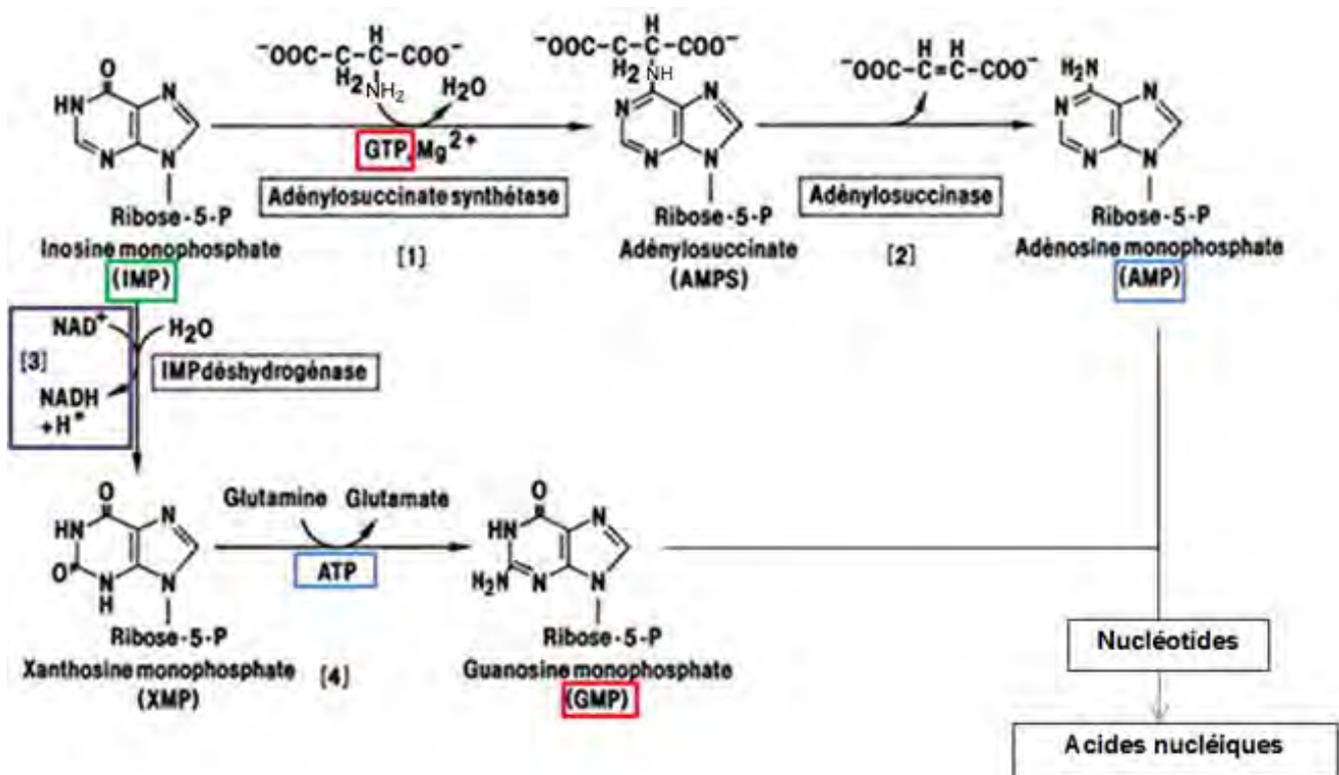


Figure 7 : synthèse de l'AMP et du GMP ¹

2.2.2.2.1. Synthèse de l'AMP

La seule différence entre l'AMP et l'IMP est le groupement en 6, respectivement amine et cétone.

La première réaction intervenant dans la synthèse de l'AMP nécessite de l'énergie apportée par l'hydrolyse d'un GTP. Cette réaction est catalysée par l'adénylosuccinate synthétase : le groupement aminé d'un aspartate se fixe sur le C6 de l'IMP. Lors de la deuxième réaction, l'adénylosuccinase permet l'élimination d'un fumarate à partir de l'adénylosuccinate formé précédemment laissant alors une fonction amine sur le C6 du noyau purique. L'AMP est ainsi formé.

2.2.2.2.2. Synthèse du GMP

L'IMP est d'abord hydroxylé en C2 puis déshydrogéné grâce à une IMP déshydrogénase menant à la xanthosine monophosphate (XMP). La deuxième réaction intervenant dans la synthèse du GMP nécessite de l'énergie apportée par l'hydrolyse d'un ATP : la fonction amine de l'amide d'une glutamine se fixe en C2. Le GMP est ainsi formé.

La plupart de l'AMP et du GMP entrent dans la synthèse des acides nucléiques. La partie restante intégrera la voie d'épargne ou bien sera dégradée en acide urique.

2.2.2.3. Génération de l'acide urique

L'acide urique provient du catabolisme des nucléotides puriques : AMP, IMP, XMP et GMP.

La figure 8 ci-après décrit ce catabolisme. La nucléotidase permet le passage d'un nucléotide à un nucléoside et la purine nucléoside phosphorylase (PNP) permet le passage d'un nucléoside à une base libre. La PNP est incapable d'agir sur l'adénosine qui doit être préalablement désaminée en inosine sous l'action de l'adénosine désaminase (ADA). C'est le processus majoritaire mais il peut aussi y avoir désamination directement à partir de l'AMP. Des déficits en ADA ont des répercussions pathologiques. La guanosine peut être directement dégradée en guanine puis en xanthine et enfin en acide urique contrairement à l'adénosine.¹⁹

La base libre dérivant de l'IMP est l'hypoxanthine. Elle est oxydée en xanthine grâce à la xanthine oxydase. Cette dernière intervient par la suite dans la transformation de la xanthine en acide urique. La xanthine oxydase permet donc la dernière réaction de la synthèse de l'acide urique.

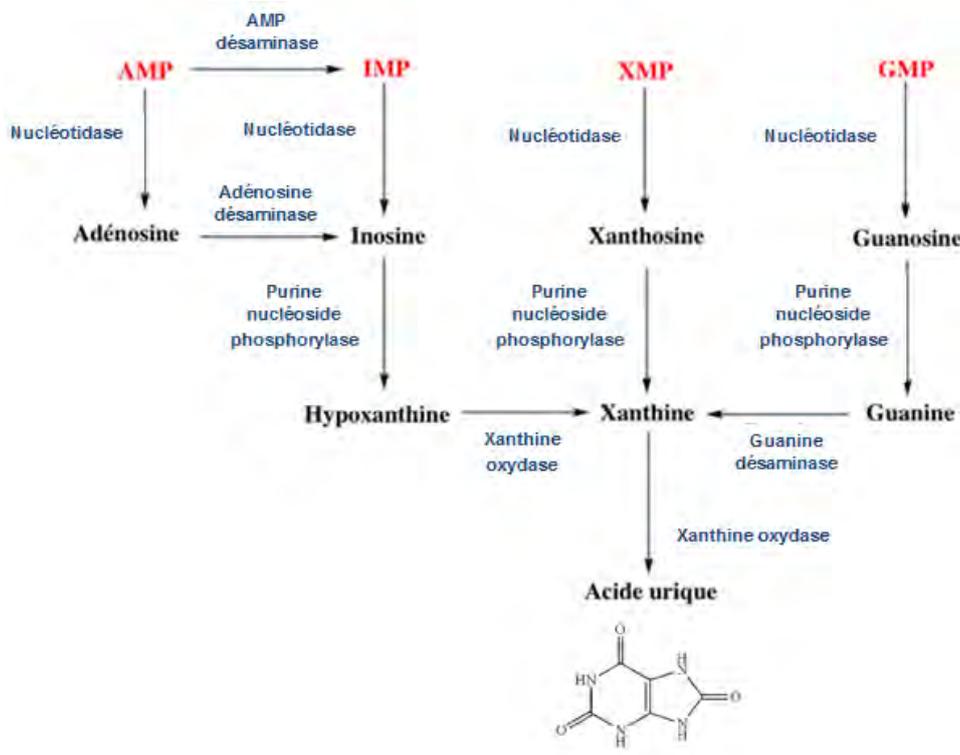


Figure 8 : catabolisme des nucléotides puriques ²⁹

2.2.2.4. Voies de régulation de la purinosynthèse de novo

Le métabolisme des acides nucléiques est finement régulé. Par exemple, il y a augmentation de la vitesse de synthèse des nucléotides en cas de prolifération cellulaire accélérée. Cette régulation a deux buts ²² :

- Adapter la quantité totale de nucléotides
- Coordonner les quantités relatives en ATP et GTP car il faut que les concentrations en chacun de ces nucléotides soient relativement proches afin qu'il y ait une répllication correcte de l'ADN, sans mutations.

Ce métabolisme est régulé à deux niveaux : au niveau de la voie de l'IMP et après l'embranchement de l'IMP.

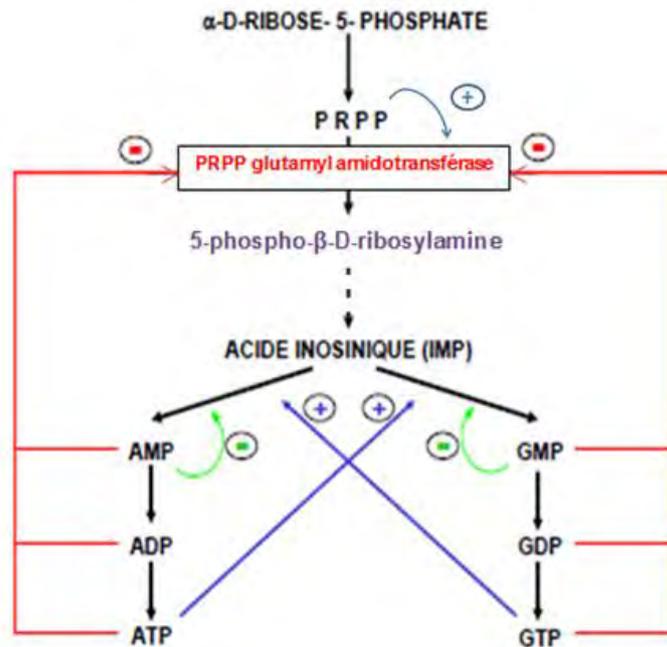


Figure 9 : régulation de la purinosynthèse de novo ³⁵

2.2.2.4.1. Régulation de la voie de l'IMP

La PRPP glutamyl-amidotransférase catalyse une réaction limitante. Elle subit un rétrocontrôle négatif par les trois formes de nucléotides adényliques et guanyliques : mono, di et triphosphates. L'enzyme fixe l'AMP, l'ADP et l'ATP sur un site allostérique inhibiteur différent de celui du GMP, du GDP et du GTP.

La synthèse de l'IMP est régulée de manière coordonnée et indépendante par les concentrations en nucléotides adényliques et guanyliques. Plus ces concentrations sont élevées, plus la PRPP glutamyl-amidotransférase est inhibée.

A l'inverse, la PRPP glutamyl-amidotransférase est activée par son substrat, le PRPP, de manière allostérique.

2.2.2.4.2. Régulation après embranchement de l'IMP

Il y a une régulation de la conversion de l'IMP en nucléotides de l'adénine et de la guanine. Il s'agit d'une régulation croisée de chaque voie : un excès d'ATP active la synthèse de GMP alors qu'un excès de GTP active celle de l'AMP. En effet, comme vu précédemment, l'énergie apportée pour la synthèse de l'ATP provient du GTP et inversement.

De plus, l'AMP et le GMP exercent un rétrocontrôle négatif sur leur propre production.

2.2.2.5. Voies de récupération des purines

Seule une minorité des bases puriques libres est dégradée en acide urique comme décrit précédemment. En effet, 90% sont recyclées afin d'éviter la perte de noyaux puriques, ces derniers demandant beaucoup d'énergie et de temps aux cellules qui les synthétisent.

Ce recyclage se fait via les voies de récupération qui permettent la réutilisation d'intermédiaires de dégradation (nucléosides ou bases) afin de synthétiser de nouveaux nucléotides. Ces derniers sont alors synthétisés selon la voie d'épargne à l'inverse de ceux synthétisés selon la voie de synthèse de novo (cf. Figure 4).

Nous pouvons distinguer deux mécanismes de récupération^{22, 35} :

- La phosphoribosylation d'une base purique

La phosphoribosylation d'une purine libre se fait à partir du PRPP (forme activée) selon la réaction générale : Base purique + PRPP → Nucléotide + PPi

Elle fait intervenir principalement deux enzymes :

→L'adénine phosphoribosyl transférase (APRT) spécifique de l'adénine catalysant la réaction suivante :



→L'hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transférase (HGPRT), enzyme moins spécifique car elle reconnaît à la fois l'hypoxanthine et la guanine. Elle catalyse les réactions suivantes¹⁹ :



- La phosphorylation directe d'un nucléoside purique

La phosphorylation directe des nucléosides se fait grâce à des kinases, comme l'adénosine kinase.

Les nucléotides formés seront ainsi réutilisés et interviendront dans la régulation de la purinosynthèse de novo.

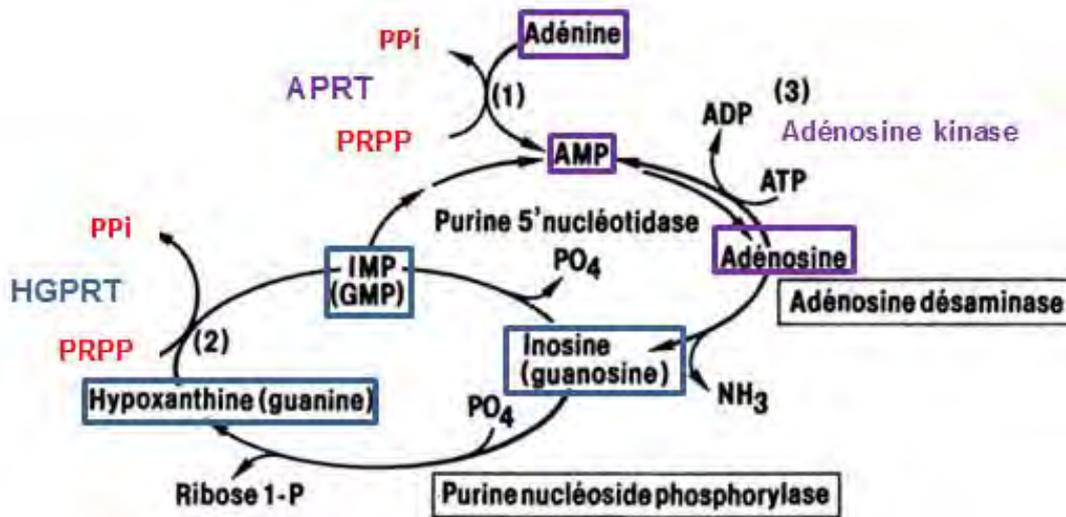


Figure 10 : voies de récupération des purines ¹

2.2.3. Catabolisme des acides nucléiques cellulaires

Les acides nucléiques se renouvellent sans arrêt au sein des cellules saines et sont ainsi dégradés en nucléotides, nucléosides et bases puriques. Leur dégradation au sein des cellules qui meurent procure normalement une quantité d'acide urique relativement modérée. Celle-ci peut augmenter en cas de destruction cellulaire importante qu'elle soit pathologique ou bien d'origine médicamenteuse.¹ Malgré une voie de récupération permettant la réincorporation de bases puriques dans de nouveaux nucléotides, une partie de celle-ci sera dégradée en acide urique (cf. Figure 4).

2.2.4. Catabolisme des acides nucléiques alimentaires

La grande majorité des aliments sont d'origine cellulaire et contiennent donc des acides nucléiques. Ceux-ci sont présents dans le bol alimentaire sous forme de nucléoprotéines c'est-à-dire d'acide nucléique (ADN ou ARN) lié à une protéine. Les acides nucléiques sont libérés dans la lumière intestinale grâce à des enzymes protéolytiques avant d'être dégradés en nucléotides sous l'action de nucléases contenues dans le suc pancréatique. Les nucléotides sont ensuite dégradés en mono-nucléotides sous l'action de phosphodiesterases avant d'être hydrolysés par des nucléotidases et phosphatases intestinales, formant alors des bases puriques (et pyrimidiques) libres. Les bases puriques obtenues sont ensuite dégradées en acide urique dans la lumière intestinale, la muqueuse

gastro-intestinale comprenant les enzymes nécessaires à cette dégradation dont la xanthine oxydase.

Sous l'action de l'adénine désaminase, l'adénine est transformée en hypoxanthine qui sera oxydée en xanthine puis en acide urique sous l'action de la xanthine oxydase.

Quant à la guanine, une guanase permet de la transformer en xanthine qui sera par la suite oxydée en acide urique sous l'action de la xanthine oxydase.³⁵

L'acide urique synthétisé peut alors³² :

- soit être dégradé par les bactéries intestinales possédant une uricase aussi appelée urate-oxydase. C'est l'uricolyse intestinale.
- soit être absorbé, rejoindre la circulation générale et ainsi participer au pool miscible de l'acide urique.

2.3. Elimination de l'acide urique

Chez la majorité des mammifères, l'acide urique est oxydé sous l'action de l'uricase ou urate-oxydase en allantoïne, molécule très soluble et rapidement excrétée dans l'urine. L'Homme a perdu le gène de l'uricase au cours de son évolution ce qui le rend incapable de dégrader l'acide urique.

Ce dernier peut être éliminé soit par voie rénale, soit par voie digestive. L'élimination rénale est majoritaire puisqu'elle représente environ 70% de l'élimination totale de l'acide urique contre 30% environ pour l'élimination digestive.¹⁹

2.3.1. Elimination rénale

L'acide urique est éliminé de manière complexe par le rein selon quatre étapes successives : filtration glomérulaire quasi-totale voire totale, réabsorption tubulaire proximale, sécrétion tubulaire (probablement proximale voire plus en aval) puis nouvelle réabsorption tubulaire au niveau distal.⁸²

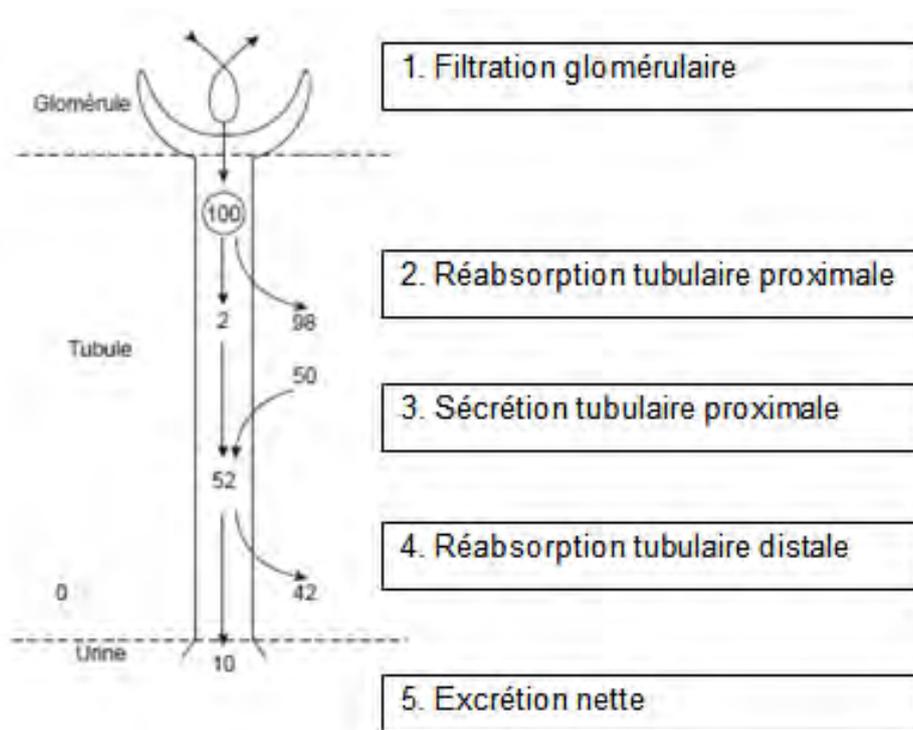


Figure 11 : élimination rénale de l'acide urique³²

Dans l'urine, l'acide urique est majoritairement présent sous forme non ionisée. Cela s'explique par le pH. A pH 5.75, la moitié de l'acide urique est sous forme non ionisée (cf. 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.³²

La clairance de l'acide urique se situe autour de 8 mL/min chez le sujet sain.³² La valeur de l'uricurie dépend de l'alimentation et varie de 400 à 800 mg/24h (soit de 2,4 à 4,8 $\mu\text{mol}/24\text{h}$). Le rapport acide urique urinaire/créatinine urinaire est utilisé en pratique clinique pour diagnostiquer des déficits en HGPRT (rapport très augmenté dans ce cas).

L'urate de sodium est filtré au niveau glomérulaire puis quasi totalement réabsorbé au niveau du tubule contourné proximal. Par la suite, il est sécrété au niveau proximal puis réabsorbé au niveau du tubule distal.

La sécrétion et la réabsorption de l'acide urique est complexe : elle est régulée par différents types de transporteurs situés au niveau de la surface apicale et basale des

cellules épithéliales tubulaires dont des transporteurs anioniques de la famille des OAT (Organic Anion Transporters) tels que URAT1. Glut9 est un autre type de transporteur jouant un rôle primordial dans la réabsorption des urates alors qu'ABCG2 et NPT 1 et 4 jouent un rôle essentiel dans leur sécrétion.^{19, 45} Certains médicaments et certains métabolites (lactates, corps cétoniques...) peuvent être responsables d'inhibitions compétitives au niveau de ces transporteurs impactant alors sur la réabsorption ou la sécrétion de l'acide urique.¹⁹

Chez le sujet sain, si la quantité d'urate de sodium filtré au niveau glomérulaire augmente, l'excrétion de cet ion augmente aussi alors que chez le sujet insuffisant rénal chronique, l'uricémie augmente à partir d'un débit de filtration glomérulaire inférieur à 20mL/min.

Les purines issues de l'alimentation représentent environ 30% de l'acide urique excrété d'où l'intérêt d'un régime pauvre en purines.

2.3.2. Elimination digestive

L'acide urique peut aussi être éliminé par voie digestive après contact avec la salive, la bile et les sécrétions pancréatiques et intestinales. Cette élimination, appelée « uricolyse », fait intervenir les bactéries du tube digestif qui disposent de l'uricase ou urate-oxydase et sont donc capables de transformer l'acide urique en allantoïne.¹⁹

Il existe une uricolyse tissulaire très minoritaire et restant peu étudiée. Elle se produit dans les leucocytes disposant d'une peroxydase capable de dégrader l'acide urique.⁸²

Le métabolisme de l'acide urique précédemment décrit peut être perturbé par divers facteurs et mener notamment à une hyperuricémie ...

3. De l'hyperuricémie à la goutte

Il ne faut pas confondre hyperuricémie et goutte. L'hyperuricémie constitue un facteur de risque d'une pathologie : la goutte.

3.1. L'hyperuricémie

3.1.1. Définition de l'hyperuricémie

Les valeurs de référence de l'uricémie sont ^{19, 82} :

- 180 à 420 $\mu\text{mol/L}$ (soit 30 à 70 mg/L) chez l'homme
- 150 à 360 $\mu\text{mol/L}$ (soit 25 à 60 mg/L) chez la femme

Pour autant, l'hyperuricémie est habituellement définie par une concentration plasmatique d'acide urique supérieure à 420 $\mu\text{mol/L}$ (soit 70 mg/L).¹¹ Cette valeur correspond au seuil de solubilisation de l'urate monosodique dans les conditions physiologiques de pH et de natrémie.¹⁹

Dans l'immense majorité des cas, les hyperuricémies sont dites primitives : elles sont rattachées à un terrain génétique familial et au mode de vie caractérisé notamment par des excès alimentaires. Cette hyperuricémie peut être à l'origine de gouttes dites primitives. Il s'agit de la goutte typique apparaissant chez l'homme de 40-50 ans bon vivant.

A l'inverse, des hyperuricémies secondaires peuvent survenir suite à une pathologie particulière ou à la prise de certains médicaments et peuvent être responsables de gouttes dites secondaires.

Qu'elle soit primitive ou secondaire, l'hyperuricémie résulte d'un déséquilibre entre formation et élimination d'acide urique. Elle peut résulter d'une hyperproduction d'acide urique, d'une hypoexcrétion urinaire d'acide urique ou bien de l'association de ces deux processus.

3.1.2. Les différents types d'hyperuricémies

3.1.2.1. Hyperuricémie due à une hyperproduction d'acide urique

L'hyperproduction d'acide urique est responsable de la plupart des hyperuricémies secondaires alors qu'elle ne concerne que 10 à 15% des sujets présentant une hyperuricémie primitive.¹

Pour la mettre en évidence, il est possible de mesurer, chez le sujet à fonction rénale normale, l'uricurie. Cette mesure doit être faite sur deux jours consécutifs, suite à un régime sans purine de cinq jours et à dix jours d'éviction de tout médicament pouvant influencer la formation ou l'élimination d'acide urique. L'uricurie normale dans ces conditions est d'environ 425 mg/24h : une valeur supérieure à 600 mg/24 h indique que de l'acide urique est produit en excès.

3.1.2.1.1. Augmentation de la purinosynthèse de novo

Certaines enzymopathies sont responsables d'une augmentation de la purinosynthèse de novo se traduisant par une production excessive d'acide urique menant à une hyperuricémie. Ce sont des maladies très rares responsables de gouttes sévères monogéniques.

Une dysrégulation de la purinosynthèse de novo peut apparaître à différents niveaux. Ainsi, nous pouvons observer :

- une baisse du rétrocontrôle négatif réalisé par les purines sur la PRPP synthétase et la PRPP glutamyl-amidotransférase
- une hyperstimulation de la PRPP glutamyl-amidotransférase par le PRPP
- une augmentation des différents substrats participant aux réactions (ribose-5-phosphate et PRPP par exemple)

La principale molécule responsable de cette hypersynthèse est le PRPP dont une disponibilité augmentée conduit à une hyperuricémie.

3.1.2.1.1.1. Déficit en HGPRT

- Déficit complet en HGPRT (maladie de Lesh-Nyhan) ³⁵

La maladie de Lesh-Nyhan est une maladie génétique, récessive liée au chromosome X qui se caractérise par un déficit total en HGPRT, enzyme permettant le recyclage de bases puriques (hypoxanthine et guanine) en nucléotides (IMP et GMP). Or, le GMP intervient dans la régulation de la purinosynthèse de novo : il exerce un rétrocontrôle négatif sur la PRPP glutamyl-amidotransférase. Cette maladie est à l'origine d'une hyperuricémie élevée dont les signes cliniques sont graves et précoces avec entre autres des symptômes neurologiques avec retard psychomoteur ou des lithiases rénales. Elle touche majoritairement les enfants de sexe masculin.

- Déficit partiel en HGPRT (syndrome de Kelley-Seegmiller) ⁸¹

Un tel déficit entraîne aussi une goutte précoce mais pas forcément associée à des troubles neurologiques.

Selon des données récentes de biologie moléculaire, ces déficits en HGPRT, complets ou partiels, peuvent être classés en trois groupes :

1. Mutation génétique responsable de la substitution d'un acide aminé du site de fixation de l'hypoxanthine. Cette substitution d'acide aminé mène à une dégradation cellulaire accrue de l'HGPRT.
2. Anomalies quantitatives de l'ARNm de l'HGPRT
3. Anomalies qualitatives de l'ARNm de l'HGPRT

3.1.2.1.1.2. Hyperactivité de la PRPP synthétase

L'hyperactivité de la PRPP synthétase est due à une pathologie récessive liée au chromosome X caractérisée par l'apparition précoce d'une goutte.

3.1.2.1.1.3. Déficit en glucose-6-phosphatase

Le déficit en glucose-6-phosphatase (ou glycogénose hépatique de type I) est une maladie génétique récessive rare conduisant à une augmentation du ribose-5-phosphate, précurseur du PRPP. En parallèle, il y a une diminution de l'élimination de l'acide urique par cétonémie et hyper-lactidémie.

3.1.2.1.1.4. *Autres causes d'augmentation de la concentration en PRPP*

La quantité de PRPP disponible peut aussi être augmentée par ¹ :

- une ingestion excessive d'alcool
- une ingestion de fructose
- des glycoséoses de types III, V et VII
- une hypoxie tissulaire

3.1.2.1.2. *Augmentation du catabolisme des acides nucléiques cellulaires*

Certaines situations conduisent à une accélération du turn over cellulaire responsable d'une augmentation du catabolisme des acides nucléiques cellulaires à l'origine d'une hyperuricémie.^{1, 32, 81}

- **Hémopathies malignes**

L'accélération du métabolisme des acides nucléiques au sein des cellules sanguines, en particulier dans les cas de syndromes myéloprolifératifs et lymphoprolifératifs, peuvent entraîner une hyperuricémie très élevée. Celle-ci peut être majorée par l'administration de traitements cytotoxiques (chimiothérapie anti-cancéreuse, radiothérapie). Ces derniers mènent alors à des hyperuricémies transitoires massives s'ajoutant à l'hyperuricémie déjà induite par l'hémopathie maligne en soi. Il en résulte une excrétion urinaire élevée d'acide urique et donc un risque de néphropathie élevé (en particulier de microlithiase tubulaire et d'anurie), supérieur au risque de goutte. Un traitement prophylactique hypouricémiant est en général instauré.

- **Psoriasis étendu**

Le psoriasis est une pathologie dermatologique inflammatoire chronique. L'apparition d'une hyperuricémie dans ce cas s'expliquerait par un renouvellement accéléré des cellules épidermiques au sein des lésions cutanées. Néanmoins, l'hypothèse d'un lien entre psoriasis et goutte reste discutée, ces deux pathologies étant relativement fréquentes.

- **Autres**

Anémie hémolytique, hémorragies importantes, cancers viscéraux, maladie de Paget (pathologie bénigne caractérisée par la production d'un tissu osseux anormal et fragile).¹

3.1.2.1.3. Augmentation du catabolisme des acides nucléiques alimentaires

Une alimentation riche en purines peut être responsable d'une élévation de l'uricémie de 5 à 10 mg/L, pouvant ainsi aggraver une hyperuricémie préexistante chez certains individus ou bien en révéler une.

Le jeûne ainsi que les régimes trop stricts mènent rapidement à une hyperuricémie élevée. En effet, l'organisme devant puiser dans les réserves, un hypercatabolisme des protéides est observé.³²

3.1.2.2. Hyperuricémie due à une hypoexcrétion d'acide urique

L'acide urique est principalement éliminé par excrétion urinaire. Dans la majorité des cas, l'hyperuricémie primitive est liée à une élimination rénale diminuée de l'acide urique. Celle-ci peut s'expliquer par trois mécanismes⁸² :

- une diminution de la filtration glomérulaire de l'acide urique
- une diminution de la sécrétion tubulaire de l'acide urique
- une augmentation de la réabsorption tubulaire de l'acide urique

Aussi, les patients atteints de goutte primitive présentent une clairance de l'acide urique inférieure à la normale dans 85 à 90% des cas mais le mécanisme en jeu reste encore mal connu.

3.1.2.2.1. Affections rénales

Diverses atteintes rénales peuvent induire une altération de l'élimination urinaire d'acide urique.¹

- Insuffisance rénale chronique

L'insuffisance rénale chronique correspond à une réduction permanente et irréversible des fonctions endocrines et exocrines rénales. Elle se caractérise notamment par une perte des capacités d'excrétion du rein (diminution du débit de filtration glomérulaire et des fonctions tubulaires). Il en résulte une diminution de l'élimination rénale de l'acide urique menant à une hyperuricémie constante.

Cette hyperuricémie est néanmoins rarement associée à des crises de goutte car un mécanisme d'adaptation se met en place : l'augmentation d'uricémie reste généralement modérée, ne dépassant pas 100 mg/L au cours d'une insuffisance rénale chronique stable. En effet, l'élévation de l'uricémie n'est pas proportionnelle au degré de destruction des néphrons : l'excrétion d'acide urique par les néphrons restants augmente ainsi que son élimination intestinale. Cette adaptation a lieu sur une longue durée. Les gouttes secondaires à une insuffisance rénale chronique sont donc relativement rares.

- **Néphropathie gravidique**

La pré-éclampsie, aussi appelée toxémie gravidique, est une complication de la grossesse définie par une hypertension artérielle associée à une protéinurie supérieure à 0.3 g/24h. Elle s'explique par un défaut de vascularisation du placenta se trouvant alors ischémié. Les conséquences chez la mère sont une hypertension artérielle ainsi qu'un défaut de perfusion de certains organes dont le rein. L'élimination tubulaire de l'acide urique est plus réduite que la filtration glomérulaire. Ceci peut s'expliquer par une hyperlactacidémie et une diminution de la vascularisation tubulaire.

- **Néphropathie uratique familiale**^{1, 19}

Elle est due à une mutation touchant le gène de l'uromoduline et est caractérisée par :

- ✓ une hyperuricémie non proportionnelle au degré d'insuffisance rénale : elle serait le premier signe de cette néphropathie et débiterait dans l'enfance avec une réduction isolée de l'élimination rénale d'acide urique
- ✓ une transmission autosomique dominante : les hommes sont autant touchés que les femmes.
- ✓ l'absence d'hyperuraturie
- ✓ un pouvoir de concentration des urines diminué

Cette hyperuricémie nécessiterait une épuration extra-rénale (sans quoi il y aurait un risque de décès avant 40 ans).

- **Défaut d'excrétion urinaire de l'acide urique impliquant de nombreux transporteurs**¹⁹

Plusieurs mutations de gènes codant pour des transporteurs de l'acide urique au niveau rénal sont mises en évidence au fur et à mesure que les connaissances génétiques

avancent et seraient responsables d'une moindre excrétion d'acide urique pouvant entraîner une hyperuricémie.

- **Néphropathie saturnine**

Cette néphropathie fait suite à une intoxication au plomb, aujourd'hui rare en France. Il s'agit d'une néphropathie tubulo-interstitielle, fréquemment associée à une hypertension artérielle et caractérisée par une hyperuricémie élevée.

- **Polykystose rénale**

C'est une maladie génétique caractérisée par le développement de kystes détruisant au fur et à mesure les reins.

- **Néphropathie amyloïde**

C'est une néphropathie due à l'accumulation de substances amyloïdes dans le rein.

3.1.2.2. Perturbations métaboliques

Les situations d'acétonémie et d'hyperlactacidémie mènent à une diminution de l'élimination rénale d'acide urique.¹ Elles s'observent dans les cas de :

- pré-éclampsie (ou toxémie gravidique)
- acidocétose diabétique (coma hyperglycémique acido-cétosique s'accompagnant d'une hyperuricémie aiguë)
- glycogénose de type I provenant à la fois d'une hyper-uricoformation et d'une diminution de l'élimination d'acide urique
- effort musculaire intense
- consommation excessive d'alcool
- déshydratation
- régime désodé

3.1.2.3. Endocrinopathies

- Hypothyroïdie.¹ Les hormones thyroïdiennes augmentent l'élimination rénale d'acide urique.
- Hyperparathyroïdie⁸²

- Diabète insipide néphrogénique : il est caractérisé par l'altération du pouvoir de concentration de l'urine dans le tubule rénal due à une résistance à l'action de l'hormone antidiurétique (vasopressine).⁷⁶

3.1.2.2.4. Causes iatrogènes

De nombreux médicaments, dont certains sont de prescription fréquente, peuvent être à l'origine d'une hyperuricémie, qui, lorsqu'elle est importante et durable, peut conduire à une goutte dite « médicamenteuse ». Le tableau clinique de cette goutte est volontiers polyarticulaire et tophacé.³⁶

Les traitements les plus fréquemment concernés sont les diurétiques et la ciclosporine.⁶²

Médicament	Hyperuricémie	Goutte
Diurétiques	+	+
β-bloquants	+	-
Acide acétylsalicylique	+	-
Ciclosporine	+	+
Tacrolimus	+	+
Pyrazinamide	+	Rare
Éthambutol	+	Rare
Ritonavir	+	+

Tableau 2 : médicaments responsables d'hyperuricémie et de goutte ⁶²

3.1.2.2.4.1. Médicaments cardiovasculaires

- Diurétiques

Les diurétiques, fréquemment prescrits, sont la principale cause de « goutte médicamenteuse » apparaissant surtout chez le sujet âgé, l'âge constituant un facteur de risque d'hyperuricémie en lien avec une fonction rénale souvent altérée. La consommation de diurétiques au long cours multiplie le risque d'hyperuricémie par deux.³⁶ L'élévation d'uricémie secondaire à la prise de tels médicaments est précoce et dose-dépendante ⁶² et la goutte survient principalement quelques jours après l'instauration du traitement.

L'augmentation d'uricémie sous diurétiques s'explique tout d'abord par l'hypovolémie induite menant à une diminution de la clairance rénale des urates mais aussi par l'action

directe des diurétiques sur la réabsorption tubulaire. En effet, les diurétiques favorisent celle-ci.

D'autre part, les diurétiques sont prescrits dans un contexte d'hypertension artérielle, de cardiopathie ou d'insuffisance rénale constituant des facteurs de risques d'hyperuricémie. La responsabilité des diurétiques seuls dans l'induction d'une hyperuricémie reste donc encore incertaine.

Les diurétiques sont la première cause de goutte féminine. Chez la femme âgée, la goutte se manifeste le plus souvent de manière atypique, rarement à travers de crises de goutte mais plutôt par des dépôts chroniques d'acide urique au niveau des mains.³⁶ Il est à noter que l'apparition d'une goutte chez une femme non ménopausée doit faire soupçonner une intoxication volontaire aux diurétiques, notamment si elle est associée à une hypokaliémie et à une alcalose. Il s'agit souvent de femmes souffrant de troubles du comportement alimentaire cherchant à mincir.⁶²

Dans l'idéal, en cas d'hyperuricémie, la prise de diurétiques doit être interrompue. Si c'est impossible, un traitement hypouricémiant doit être mis en place à partir d'une uricémie supérieure à 100 mg/L.

Tous les diurétiques peuvent induire une hyperuricémie^{62, 83} :

- ✓ Diurétiques thiazidiques : hydrochlorothiazide (ESIDREX®)
- ✓ Diurétiques apparentés thiazidiques : indapamide (FLUDEX®), ciclétanine (TENSTATEN®)
- ✓ Diurétiques de l'anse : furosémide (LASILIX®), bumétanide (BURINEX®), pirétanide (EURELIX®)
- ✓ Diurétiques épargneurs de potassium, inhibiteurs de l'aldostérone : spironolactone (ALDACTONE®), éplérénone (INSPRA®), amiloride (MODAMIDE®)
- ✓ Associations diurétique de l'anse ou thiazidique + diurétique épargneur de potassium : par exemple amiloride + hydrochlorothiazide (MODURETIC®), furosémide + amiloride (LOGIRENE®)
- ✓ Un autre type de diurétique : un inhibiteur de l'anhydrase carbonique : acétazolamide (DIAMOX®)

- β -bloquants (propranolol, aténolol, métoprolol, timolol) ⁶²

Certains β -bloquants utilisés comme agents anti-hypertenseurs semblent augmenter l'uricémie selon un mécanisme inconnu. Cet effet serait indépendant de la sélectivité de récepteurs, de l'activité intrinsèque sympathomimétique et de l'activité stabilisatrice de membrane. L'élévation d'uricémie est moindre comparée à celle induite par les diurétiques et mène peu souvent à une goutte.

- Salicylés à faible dose (60 à 300 mg/jour) ^{36, 62}

L'effet des salicylés sur l'uricémie diffère selon la dose employée.

L'aspirine à faible dose (60 à 300 mg/jour) fait augmenter l'uricémie par diminution de la sécrétion tubulaire d'acide urique sans forcément faire apparaître une goutte. Au contraire, l'aspirine à forte dose (≥ 1000 mg/jour) diminue l'uricémie via l'augmentation de l'uraturie en diminuant la réabsorption tubulaire proximale des urates.

- Médicaments hypo-uricémiants

Une attention particulière doit être portée à ce type de médicament. En effet, il y a un risque de crise de goutte majoré lors de la mise en place d'un tel traitement et lors de modifications posologiques. De ce fait, la colchicine est généralement prescrite en prophylaxie lors de la mise en place d'un traitement hypouricémiant.

3.1.2.2.4.2. Ciclosporine (NEORAL®) et tacrolimus (PROGRAF®, ADVAGRAF®)

La ciclosporine appartient à la famille des inhibiteurs de calcineurine.⁸³ Il s'agit un immunosuppresseur indiqué dans certaines maladies auto-immunes ainsi qu'en prévention de rejet chez un patient greffé.

Elle induit une hyperuricémie dans la moitié des cas par diminution de la sécrétion tubulaire d'acide urique se traduisant par une diminution de la clairance rénale des urates³⁶ mais aussi par sa toxicité rénale. Cette hyperuricémie en lien avec la prise de ciclosporine isolément ne s'accompagne que très rarement de crises de goutte, en dehors du cas particulier des sujets transplantés.³⁶ Ainsi, l'hyperuricémie est fréquemment retrouvée chez les transplantés rénaux (45 à 84 % des cas) et chez les transplantés cardiaques (75 à 100 % des cas) sous ciclosporine, d'autant plus s'ils reçoivent en plus un traitement diurétique (pour traiter entre autre l'hypertension artérielle provoquée par la ciclosporine).⁶² La goutte, quant à elle, est retrouvée chez 3.5 à 28% des transplantés rénaux et 10 à 25% des transplantés cardiaques sous ciclosporine. Elle est moins

retrouvée chez les transplantés hépatiques du fait d'une hypouricémie avant transplantation due à l'insuffisance hépatique et de la non-nécessité de diurétiques après la transplantation.

La goutte des transplantés touche régulièrement la femme à l'inverse de la goutte primitive et est volontiers polyarticulaire et tophacée.³⁶

Le tacrolimus, lui aussi inhibiteur de la calcineurine, expose aussi au risque d'hyperuricémie et de goutte.

Chez les transplantés d'organes, le mycophénolate mofétil (CELLCEPT®, MYFORTIC®) peut être utilisé à la place des inhibiteurs de la calcineurine hyperuricémiant.⁵

3.1.2.2.4.3. Antibiotiques antituberculeux : pyrazinamide et éthambutol

Les antibiotiques anti-tuberculeux augmentent l'uricémie via une diminution de la clairance de l'acide urique. L'hyperuricémie apparaît rapidement après la mise en place du traitement et est généralement réversible en 24 à 48 heures.

Le pyrazinamide (PIRILENE®) est le plus puissant agent hyperuricémiant.⁶² Il entraîne une augmentation rapide et constante de l'uricémie par diminution de plus de 50% de l'excrétion rénale d'acide urique après chaque prise suivie d'une normalisation en 24h.³⁶ L'élévation d'uricémie est due à un métabolite du pyrazinamide, l'acide pyrazinoïque, inhibiteur compétitif au niveau de la sécrétion tubulaire de l'acide urique. L'apparition d'une goutte, bien que rare, n'impose pas l'arrêt du traitement. L'évolution des gouttes induites par ce type de médicament est généralement favorable. L'administration d'un inhibiteur de la xanthine oxydase type allopurinol augmente la concentration en acide pyrazinoïque et est donc contre-indiquée. L'aspirine à fortes doses ou des uricosuriques peuvent être utilisés mais il est à noter que la durée de prescription d'un tel traitement est en général courte et que l'hyperuricémie et les gouttes éventuellement induites disparaissent lorsque le traitement antituberculeux est interrompu.

L'éthambutol (MYAMBUTOL®) peut entraîner une hyperuricémie jusqu'à douze semaines après le début du traitement sans pour autant s'accompagner de crises de goutte. Elle est aussi liée à une baisse d'excrétion urinaire d'acide urique.³⁶

3.1.2.2.4.4. Autres médicaments

Quelques cas de goutte ont été rapportés lors d'une association de ritonavir et de didanosine^{24, 36, 62} mais les patients concernés présentaient d'autres facteurs de risque.

D'autres médicaments n'ont été incriminés que sporadiquement dans l'induction d'une hyperuricémie suivie d'une goutte. C'est le cas de l'oméprazole et d'anti-H2, de la péfloxacin, des fibrates, des rétinoïdes, de la vitamine B et d'acide hyaluronique (hylane GF-20 dans la spécialité SYNVISCO®). Ce dernier entraînerait une crise de goutte localement après injection qui serait surtout due à la mobilisation de microcristaux lors de l'injection plus qu'au produit lui-même.³⁶

La diversité des causes potentielles d'hyperuricémie abordées dans cette partie témoigne de la complexité de la pathogénie de l'hyperuricémie. Elle peut être due à des mécanismes soit génétiquement déterminés, soit acquis. Certains ont été démontrés alors que d'autres restent peu connus. Au final, la genèse d'une hyperuricémie est susceptible d'entraîner une goutte via des dépôts d'acide urique dans divers tissus dont les articulations.

3.2. La goutte

3.2.1. Définitions de plusieurs types de gouttes

3.2.1.1. Hyperuricémie asymptomatique, crise de goutte et goutte chronique

La goutte est une maladie chronique s'installant progressivement. On considère que l'apparition de la première crise goutte aussi appelée accès goutteux fait suite à une hyperuricémie asymptomatique évoluant depuis plusieurs années. La crise de goutte survient brutalement et souvent dans la nuit. Elle est spontanément résolutive mais, sans prise en charge, peut se répéter à intervalles de plus en plus fréquents. En parallèle, l'état d'hyperuricémie chronique peut entraîner des dégâts notamment au niveau articulaire, c'est la goutte chronique, s'observant en général environ dix ans après la première crise de goutte.²⁴

Ainsi, nous pouvons distinguer :

- La « goutte aigue » caractérisée par la crise de goutte ou accès goutteux, inflammation articulaire aigue douloureuse
- La goutte chronique, plus silencieuse au niveau de la symptomatologie mais ne devant pas être négligée car elle peut être à l'origine de diverses complications systémiques avec atteintes polyarticulaires plus ou moins sévères pouvant mener à l'invalidité.

3.2.2.2. Goutte primitive et goutte secondaire

De même que l'hyperuricémie primitive ou secondaire, nous pouvons distinguer la goutte primitive et la goutte secondaire.

- La goutte est dite primitive lorsqu'elle est due à une altération du métabolisme des purines endogènes se traduisant par une hyperpurinosynthèse hépatique de novo ou bien par un dysfonctionnement rénal à l'origine d'une hypoexcrétion de l'acide urique. Elle peut aussi résulter de l'association de ces deux mécanismes.

Elle fait suite à une hyperuricémie primitive et découle de l'association de plusieurs facteurs de risque dont le sexe masculin, des antécédents familiaux et facteurs génétiques surtout responsables d'une hypoexcrétion d'acide urique, un régime alimentaire riche en purines, une consommation d'alcool et de sodas sucrés et enfin un syndrome métabolique regroupant plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires. Plus de 75% des patients sont concernés par ce type de goutte. De plus, 40% des patients atteints de goutte ont un parent goutteux.⁸

Enfin, plus de 90% des gouttes primitives sont dues à une altération de l'excrétion tubulaire rénale de l'acide urique.

- La goutte est dite secondaire lorsqu'elle est due à certaines pathologies ou à la prise de certains médicaments. Elle fait suite à une hyperuricémie secondaire. Les deux causes les plus fréquentes de goutte secondaire sont la prise de diurétiques au long cours afin de traiter une hypertension artérielle et l'insuffisance rénale chronique. Les autres causes sont moins fréquentes.
- Dans les deux cas, une alimentation riche en purines favorise la survenue d'une goutte.

3.2.2. Physiopathologie de la goutte

3.2.2.1. Accès goutteux : mécanismes cellulaires et moléculaires de l'inflammation aigue

L'accès goutteux correspond à la manifestation clinique la plus connue de la goutte.

Les connaissances pathogéniques et génétiques relatives à l'inflammation goutteuse ont pu évoluer ces dernières années grâce à de nombreuses expériences sur des modèles animaux dont des gènes d'intérêt ont été invalidés (par exemple, des récepteurs membranaires spécifiques de l'immunité innée comme les toll-like récepteurs (TLR) ou certaines molécules de l'inflammasome).³⁸

La physiopathologie de la crise de goutte peut être vue comme un cercle vicieux constitué d'une part d'une phase de cristallogénèse et d'autre part d'une phase inflammatoire, ce cercle vicieux cessant spontanément au bout de quelques jours.⁷³

3.2.2.1.1. Cristallogénèse

Tout commence par la cristallogénèse des microcristaux d'urate monosodique. Des microcristaux d'urate monosodique se forment dans les liquides biologiques et les tissus lorsque ceux-ci sont sursaturés en acide urique (> 60 mg/L).⁷³ Les tissus majoritairement concernés sont les articulations, le tissu péri-articulaire mais aussi la peau ou plus rarement les ligaments et l'os.²⁰ Cette cristallogénèse est favorisée par un milieu acide (insolubilisation de l'urate), une température locale basse (la solubilité de l'urate semble être plus faible dans la partie distale du membre inférieur) et une faible hydratation des tissus (ce qui pourrait justifier l'apparition majoritairement nocturne des crises de goutte).

Dans les tissus, et plus particulièrement au sein du cartilage articulaire et de la membrane synoviale, les microcristaux d'urate monosodique forment de petits dépôts appelés tophi dont la croissance dépend entre autre de la sursaturation chronique en acide urique.

3.2.2.1.2. Inflammation aigue

Ces dépôts, en entrant en interaction avec les diverses cellules articulaires, sont à l'origine d'une inflammation. Les cellules articulaires concernées sont : les synoviocytes, les macrophages, les cellules endothéliales et les leucocytes infiltrants.²⁰

L'inflammation aiguë uratique peut-être découpée en trois étapes successives :

- le déclenchement
- l'amplification
- la résolution spontanée

3.2.2.1.2.1 Déclenchement de l'inflammation aiguë³⁸

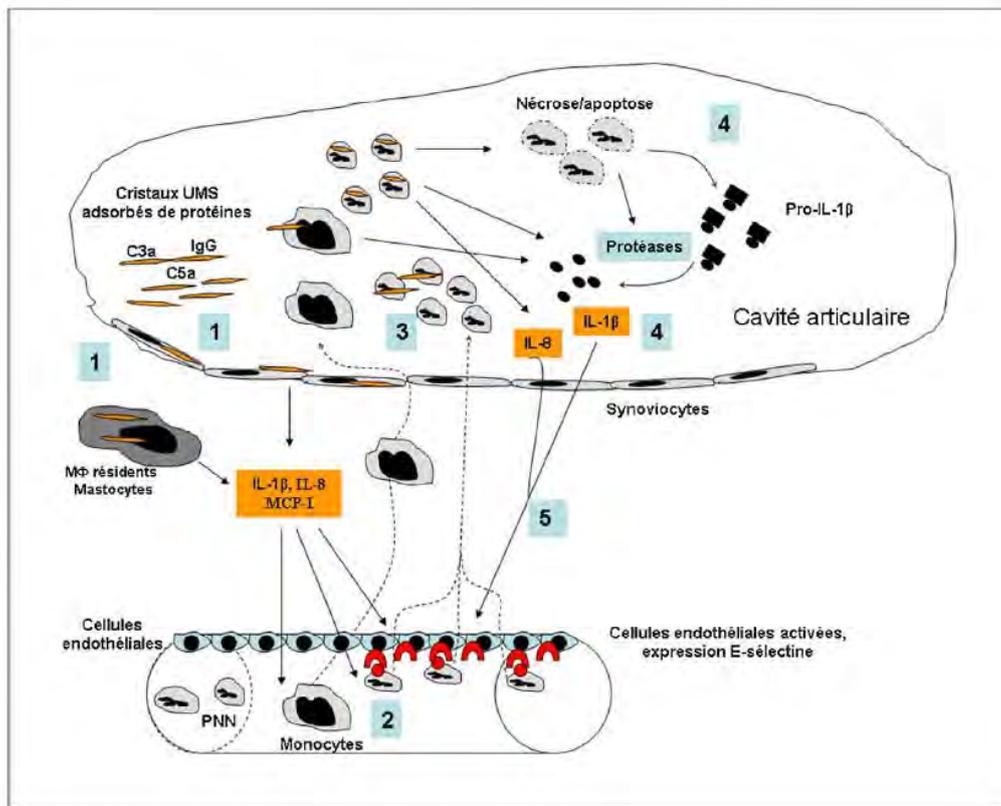


Figure 12 : déclenchement et amplification de l'accès aiguë goutteux²⁰

Les différentes étapes sont notées de 1 à 4 sur la figure 12 ci-dessus :

Etape 1. Le déclenchement de l'accès goutteux fait suite à une irruption brutale de microcristaux d'urate monosodique au sein de l'articulation. Dans la majorité des cas, ces microcristaux proviennent de tophi intra-articulaires, plus précisément de dépôts cartilagineux ou synoviaux d'acide urique. Ils sont notamment mobilisés à l'occasion d'un traumatisme local (l'orteil est souvent soumis à des chocs), d'une fièvre ou d'une chirurgie favorisant une désagrégation des cristaux. Cependant, ils peuvent aussi tout simplement avoir cristallisé dans une articulation sursaturée en urate monosodique.⁷³

Ces microcristaux, libérés dans l'articulation, sont phagocytés par les cellules de la membrane synoviale menant à l'activation de ces dernières. Il s'agit des cellules résidentes non hématopoïétiques (synoviocytes), des macrophages résidents et des mastocytes.²⁰ Il est à noter que les microcristaux sont soit nus, soit liés à une protéine via un mécanisme d'opsonisation. Dans ce dernier cas, des protéines de la matrice et/ou des fractions du complément (c3a, c5a et c5b9) peuvent participer à l'élaboration d'un revêtement protéique.⁸¹

Une fois activées, les cellules synoviales précédemment citées vont produire et sécréter des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1-β et l'IL-8 qui ont un rôle de médiateur intercellulaire et des chimiokines telles que MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1) qui ont un rôle de régulateur de la migration cellulaire.

Etape 2. L'ensemble de ces molécules va activer les cellules endothéliales capillaires et stimuler le recrutement synovial de monocytes sanguins et le recrutement articulaire de PNN.⁸¹ L'expression de molécules d'adhésion E-sélectines par les cellules endothéliales activées va permettre l'adhésion des PNN à la paroi des vaisseaux puis leur extravasation.

Il est à noter que l'IL-1 β est responsable, du fait de ses réactions systémiques, de fièvre (action sur l'hypothalamus), d'hyperleucocytose (action sur la moelle hématopoïétique) et d'une synthèse hépatique de protéines de la phase aigüe inflammatoire.¹

Etape 3. Les monocytes et PNN infiltrant la cavité articulaire vont être à leur tour stimulés par les microcristaux, soit par interaction microcristaux-cellule, soit par phagocytose de ceux-ci.

3.2.2.1.2.2. Amplification de l'inflammation aigüe ³⁸

Etape 4. Une fois stimulées, les monocytes et PNN infiltrants produisent et sécrètent des cytokines inflammatoires telles que l'IL-1-β et l'IL-8. Les PNN ayant phagocytés les microcristaux d'urate monosodique forment des phagolysosomes. Ces derniers libèrent ensuite leur contenu ce qui occasionne la mort de la cellule. De ce fait, des protéases et de la pro-IL-1-β se répartissent dans l'articulation.

Etape 5. L'IL-1-β et l'IL-8 produites lors de l'étape 4 vont amplifier l'inflammation ce qui explique la notion de cercle vicieux abordée précédemment :

- la cytokine IL-1-β stimule les cellules endothéliales
- la chimiokine IL-8 stimule l'infiltrat de PNN au sein de la cavité articulaire

De plus, les PNN produisent des radicaux libres aux effets pro-inflammatoires.¹

Au niveau moléculaire, de nombreuses voies de signalisations activées suite aux interactions microcristaux-cellules ont été identifiées ... Des études récentes ont démontrées l'implication de l'inflammasome et de l'immunité innée dans la synthèse de l'IL-1-β.³⁸

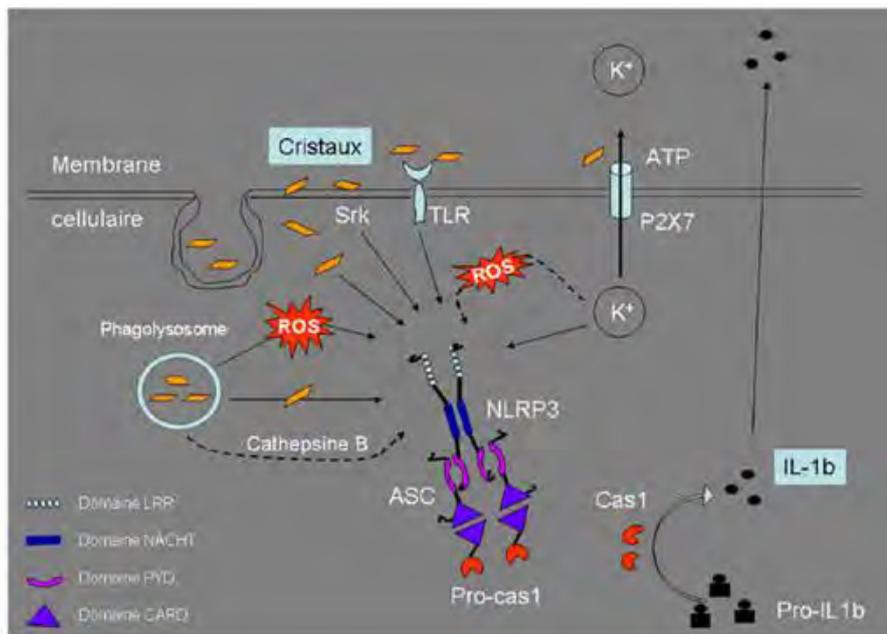


Figure 13 : activation de l'IL-1-β par l'inflammasome²⁰

Les cellules phagocytaires (monocytes, macrophages et PNN) sont des agents de l'immunité innée disposant d'un système de reconnaissance primitive non spécifique leur permettant de se lier à des composés microbiens divers, de les phagocyter et de les détruire. Les microcristaux sont capables d'activer les leucocytes via des récepteurs TLR (ou Toll Like Receptor), récepteurs du système immunitaire inné présents à la surface de ces cellules. Ce type de récepteurs a ainsi été récemment incriminé dans le déclenchement de la réaction inflammatoire.³⁸

Les microcristaux intra-articulaires sont aussi capables d'activer directement l'inflammasome, complexe intracellulaire permettant le clivage de pro-IL-1- β en IL-1- β mature.

Ces deux phénomènes mènent à la stimulation de la voie NF-kappa-B et AP-1 qui sont des facteurs de transcription permettant la production de cytokines inflammatoires et chimiokines dont IL-1- β et IL-8.

Description de la figure 13 : ²⁰

Les microcristaux activent l'inflammasome selon plusieurs mécanismes :

- interaction directe avec la membrane cellulaire et activation de Srk
- liaison avec les TLR
- phagocytose des cristaux avec libération des enzymes lysosomiales (cathepsine B, des radicaux libres et des dérivés de l'oxygène (ROS)) et efflux de potassium via le récepteur P2X70

L'activation de l'inflammasome passe par l'activation de NLRP3 (ou cryopyrine) qui appartient à la famille des NOD-like receptors (NLR), récepteurs intracellulaires appartenant à l'immunité innée et impliqués dans la détection intracellulaire de microbes. Certains NRLs forment un complexe appelé inflammasome. L'inflammasome, formé par NLRP3, en se liant à sa protéine adaptatrice ASC active la caspase 1 (cas1), enzyme entrant en jeu dans la synthèse de l'IL-1- β mature. La caspase 1 activée permet en effet le clivage de la pro-IL-1- β en IL-1- β mature qui va pouvoir être transportée à la membrane et être sécrétée dans le milieu extracellulaire.

Néanmoins, les microcristaux peuvent aussi stimuler la maturation de l'IL-1- β selon un mécanisme indépendant de la caspase 1 en activant d'autres protéases. L'inflammasome n'a donc pas un rôle exclusif dans la synthèse de la cytokine clé de l'inflammation : IL-1- β .

3.2.2.1.2.3. Résolution spontanée de l'inflammation aigue

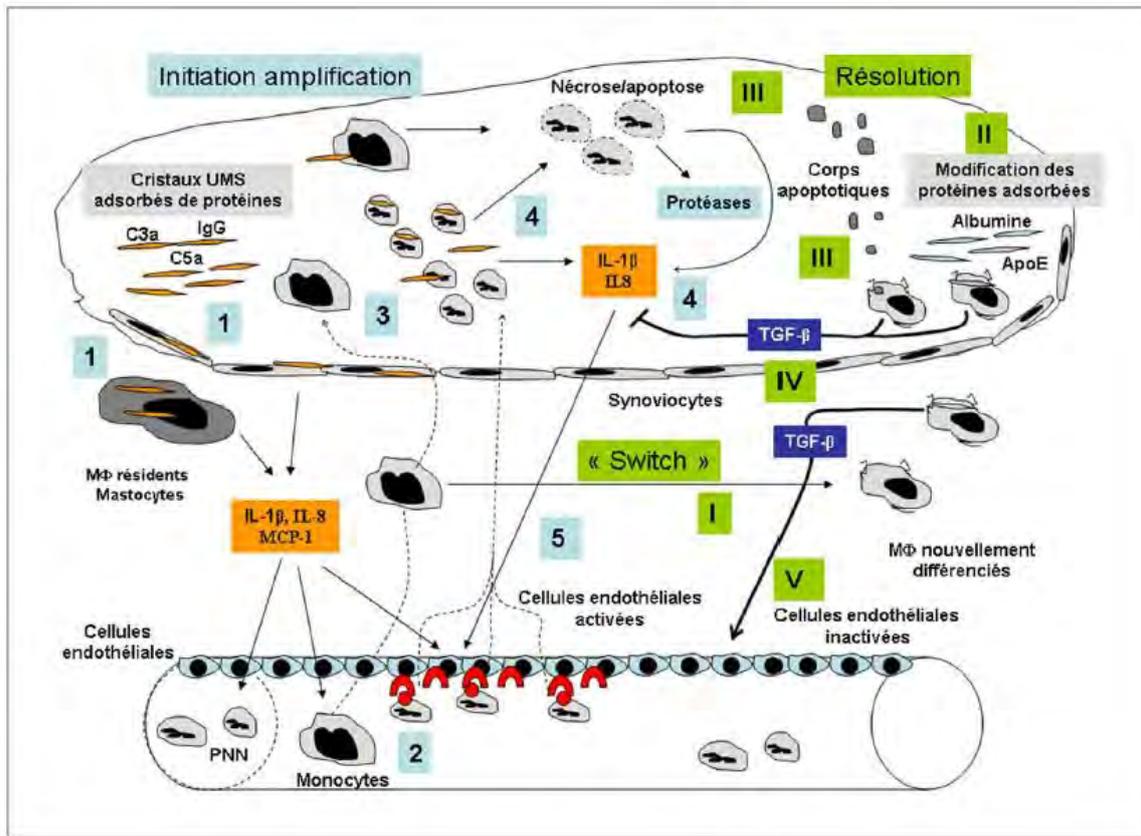


Figure 14 : résolution spontanée de l'accès aigu goutteux²⁰

Il existe une autolimitation de la réaction inflammatoire goutteuse aigue suivi d'un retour de l'articulation touchée à son état normal, du moins durant les premières années.

Ceci s'explique par³⁸ :

Etape I. Un switch monocyte-macrophage : les macrophages (cellules résidentes) et les monocytes (cellules sanguines) sont des cellules régulatrices de l'accès aigu goutteux. Cela dépend de l'état de différenciation des monocytes. La différenciation, appelée « switch », du monocyte en macrophage s'accompagne d'une perte de capacité à produire des cytokines proinflammatoires (IL-1-β, IL-6, TNF-α) et à l'inverse, d'un gain de capacité à sécréter des cytokines anti-inflammatoires (IL-10, TGF-β) après avoir phagocyté des cristaux d'urate monosodique.

Etape II. Une modification des protéines adsorbées à la surface des microcristaux les rendent incapables de déclencher une réaction inflammatoire.

Etape III. Les PNN meurent soit par nécrose, soit par apoptose.

Etape IV. Les macrophages nouvellement différenciés phagocytent les corps apoptotiques ce qui stimule la production et la sécrétion de TGF- β . Le TGF- β est la cytokine clé de la résolution spontanée de l'accès goutteux.

Etape V. Le TGF- β produit entraîne une réduction de l'activation endothéliale limitant ainsi le recrutement des PNN et monocytes dans le tissu synovial ainsi qu'une réduction de l'expression de cytokines telles qu'IL-1- β et son récepteur favorisant ainsi la résolution de la crise.

La résolution de l'inflammation est donc un phénomène actif dépendant de l'élimination des cellules apoptotiques et de l'arrêt de production des médiateurs de l'inflammation.

Au niveau moléculaire, les mécanismes de la résolution spontanée de la crise de goutte sont de plus en plus connus. L'implication de diverses molécules inhibitrices est envisagée, notamment celle du monoxyde de carbone (NO) et du PPAR- β (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor) qui régule la transcription de certains gènes et notamment de cytokines.⁷³

3.2.2.1.3. Points clés à retenir

Les éléments majeurs intervenant dans la crise de goutte sont :

- l'immunité innée et le complexe de l'inflammasome permettant la synthèse et la libération de la cytokine clé de l'inflammation : l'IL-1- β . Cette cytokine inspire le développement de nouvelles thérapeutiques de la crise de goutte (anticorps monoclonal anti-IL-1, récepteur soluble inactif et antagoniste des récepteurs IL-1-Ra).

- le monocyte-macrophage est une cellule clé de l'inflammation³⁹ :

le switch monocytes-macrophage et l'apoptose des PNN permettent la synthèse et la libération de la cytokine clé de la résolution spontanée de la crise : le TGF- β .

3.2.2.2. Goutte chronique³⁸

3.2.2.2.1. Inflammation intercritique

Les microcristaux sont dans le liquide synovial au moment de la crise mais peuvent persister pendant la phase de résolution et même par la suite. Ils ont perdu leur capacité à déclencher une réaction inflammatoire ou le tissu synovial a temporairement perdu sa capacité de réponse.

3.2.2.2.2. Inflammation chronique et activation chondrocytaire

Après des années d'hyperuricémie non prise en charge, des arthropathies goutteuses avec tophi peuvent se développer dans ou autour des articulations. A terme, les tophi s'entourent d'une réaction cellulaire riche en macrophages actifs voire en cellules ostéoclastiques expliquant respectivement l'inflammation de bas grade et les lésions ostéoarticulaires définissant l'arthropathie uratique.

De plus, il existe une interaction directe cristaux-cartilage à l'origine d'un deuxième type de dégradation articulaire. Les chondrocytes stimulés par les microcristaux peuvent synthétiser des métalloprotéases et du NO, médiateurs de la destruction cartilagineuse.

Enfin, les microcristaux inhiberaient l'activité des ostéoblastes participant ainsi aux lésions osseuses associées aux arthropathies uratiques.

4. Epidémiologie de l'hyperuricémie et de la goutte

4.1. Données épidémiologiques relatives à l'hyperuricémie

4.1.1. Fréquence de l'hyperuricémie

La fréquence de l'hyperuricémie augmente constamment.⁸¹

Dans la deuxième partie du XX^{ème} siècle, en France, 15 à 20% des hommes présentaient une hyperuricémie contre 2 à 3% des femmes.⁵³

4.1.2. Facteurs de risque d'hyperuricémie

- Le sexe

L'uricémie est physiologiquement plus basse chez la femme de 10 mg/L par rapport à l'uricémie chez l'homme.¹

- L'âge

L'âge influence très peu l'uricémie sauf chez la femme et l'enfant. Chez la femme ménopausée, l'uricémie augmente significativement à cause de la chute du taux d'œstrogènes, ces derniers favorisant l'excrétion rénale d'acide urique. Un traitement hormonal substitutif aide alors à diminuer l'uricémie.

Chez l'enfant, l'uricémie est bien plus faible que chez l'adulte. Elle augmente vers la puberté chez le garçon.

- La zone géographique, l'ethnie et les facteurs génétiques⁴⁵

L'hyperuricémie ainsi que la goutte semblent être influencées par des facteurs ethniques et génétiques.

En ce qui concerne l'hyperuricémie, des similitudes entre les valeurs moyennes de l'uricémie au sein des pays industrialisés ont été mises en évidence par de nombreuses études épidémiologiques (Europe, Etats-Unis, Canada, Japon ...).

L'hyperuricémie est très fréquente au sein des pays riches. Ceci est en lien avec le mode de vie et en particulier une alimentation trop riche mais il n'est certainement pas le seul facteur en cause. En effet, l'uricémie moyenne apparaît plus élevée (autour de 75 mg/L

chez l'homme) au sein de populations comme les maoris en Nouvelle Zélande, les polynésiens de Polynésie française et les philippins vivant aux Etats-Unis. Aussi, des études menées dans le pacifique sud montrent une fréquence de l'hyperuricémie largement supérieure à celle des pays industrialisés quel que soit le sexe. Ceci suppose l'implication de facteurs ethniques mais également génétiques dans la genèse de l'hyperuricémie.

Des avancées considérables dans les connaissances génétiques de l'hyperuricémie et de la goutte ont eu lieu ces quatre dernières années.

Plusieurs études ont rapporté une association entre le gène SLC2A9 et l'uricémie dans différentes cohortes. D'autres études semblent démontrer que de nombreux autres gènes entrent dans le contrôle génétique de l'uricémie ... Le rôle majeur du transporteur SLC2A9 pourrait faire de lui une nouvelle cible thérapeutique. Cependant, il n'explique qu'environ 5 % des variations totales de concentrations en acide urique sérique dans les populations ancestrales caucasiennes et de nombreux autres gènes avec de plus petits effets y contribuent aussi.

4.2. Données épidémiologiques relatives à la goutte

4.2.1. Fréquence de la goutte

La goutte est classiquement une pathologie de l'homme de plus de 40 ans. Il s'agit du rhumatisme inflammatoire le plus fréquent chez l'homme adulte survenant chez 1 à 2% des hommes dans les pays occidentaux.⁴⁵

Un sondage américain, le National Health Interview Survey (NHIS), donne des estimations de la prévalence de la goutte. Les données recueillies résultent de la seule déclaration des patients interrogées d'où une possible surestimation des résultats. Il en ressort que la prévalence de la goutte est passée de 4.8 pour mille en 1969 à 9.4 pour mille en 1996 pour l'ensemble de la population sondée. Cette prévalence semblait augmenter avec l'âge : en 1996, 1.8 pour mille entre 18 et 44 ans, 22.4 pour mille entre 45 et 64 ans et 30.8 pour mille chez les personnes de plus de 65 ans. Quel que soit l'âge, la prévalence de la goutte apparaissait plus importante chez l'homme que chez la femme. Dans ce sondage américain, la prévalence de la goutte était inversement corrélée aux revenus alors que la pathologie goutteuse était auparavant connue sous le nom de « maladie des rois ».⁶

De plus, de récentes études montrent un doublement de l'incidence de la goutte entre 1978 et 1995 aux Etats-Unis.⁶²

La prévalence de la goutte, comme celle de l'hyperuricémie, augmente dans les pays industrialisés et dans ceux en voie de développement.³⁹ La goutte devient de plus en plus fréquente au Japon, en Chine, en Nouvelle Zélande (environ 5%), en Afrique noire urbaine, chez les aborigènes d'Australie ou de Taiwan.^{6, 11}

Cette augmentation de prévalence de la goutte peut être expliquée globalement par le vieillissement général de la population, les prescriptions de plus en plus fréquentes de diurétiques mais surtout par le régime alimentaire et le mode de vie actuels ainsi que « l'épidémie mondiale d'obésité ».

4.2.2. Facteurs de risque de la goutte

Il n'y a pas de goutte sans hyperuricémie mais une hyperuricémie n'implique pas forcément l'apparition d'une goutte ce qui suppose l'implication d'autres facteurs dans le développement de la pathologie goutteuse.^{7, 63} Seuls 10% des sujets hyperuricémiques développeront une goutte.^{19, 50}

Dans la plupart des cas, la goutte est primitive. Son apparition peut être influencée par divers facteurs environnementaux. Une recherche américaine a d'ailleurs récemment montré que l'hyperuricémie serait déterminée génétiquement alors que l'apparition de la goutte serait plutôt liée à des facteurs environnementaux.⁷⁷ Néanmoins, même s'ils interviennent de manière moindre, des facteurs génétiques influencent aussi l'apparition de la goutte comme le démontre de récentes études.

4.2.2.1. Hyperuricémie

Plus l'uricémie augmente, plus le risque de goutte est élevé, particulièrement à partir d'une uricémie supérieure à 420 $\mu\text{mol/L}$ (soit 70 mg/L).⁶ L'hyperuricémie constitue le facteur de risque principal de goutte, le risque variant selon l'importance de l'uricémie.⁵⁷

- Pour une uricémie entre 420 et 540 $\mu\text{mol/L}$ (70 et 90 mg/L) : le risque annuel de goutte est de 0.5%.
- Pour une uricémie supérieure à 540 $\mu\text{mol/L}$ (90 mg/L) : le risque annuel de goutte est de 5%.

4.2.2.2. Sexe et âge

- La prévalence de la goutte augmente avec l'âge. Aussi, la durée de vie augmente dans les pays industrialisés ce qui pourrait expliquer l'augmentation de la prévalence de la pathologie.

- L'uricémie étant physiologiquement plus élevée chez l'homme, la goutte touche majoritairement ceux-ci. En effet, le sex-ratio est de 8 hommes pour 1 femme (la femme représente 3 à 7 % des cas de goutte).⁸¹ Le pic d'incidence maximale a lieu entre 50 et 60 ans chez l'homme. Chez la femme, la goutte apparaît surtout après la ménopause comme l'avait décrit Hippocrate. Les gouttes secondaires à la prise de diurétiques entre autre sont plus fréquentes chez la femme, plus encore lorsqu'elle commence avant la ménopause, ce qui reste rare.⁶

Sexe	Âge		
	<40 ans	45-64 ans	≥65 ans
Féminin	0,2	12,0	19,5
Masculin	3,4	33,5	46,4

Tableau 3 : prévalence de la goutte (‰) aux Etats-Unis en 1996 selon l'âge et le sexe ⁶

4.2.2.3. Alimentation

Comme il a été décrit précédemment, un tiers de l'acide urique est formé à partir du catabolisme des purines alimentaires.

- Le rôle de l'excès alimentaire en purines et protéines animales dans le développement de la goutte est mis en avant par l'écart entre l'incidence de la goutte en Europe et en Asie. En effet, les régimes traditionnels asiatiques, à base de légumes et de riz, sont pauvres en purines et la goutte est relativement rare en Asie. Par contre, les régimes européens et américains, qui sont riches en viande et certains produits de la mer, sont corrélés à de nombreux cas d'hyperuricémie et de goutte.¹⁹

Ainsi, la consommation en excès de viandes grasses, de poissons gras ou de fruits de mer peut contribuer au développement d'une hyperuricémie d'autant plus qu'une augmentation insuffisante de l'uraturie en réponse à une élévation de l'uricémie due à un apport purinique alimentaire élevé, serait souvent observée.⁶ Ce mécanisme interviendrait dans 90% des cas de gouttes primitives.⁷

A l'inverse, la consommation de produits laitiers allégés, de café et de vitamine C réduirait l'uricémie. Le café, décaféiné ou pas, diminue le risque d'hyperuricémie et de goutte mais pas le thé, ce qui indique que cet effet ne passe pas par la caféine.¹⁸ Il s'expliquerait par une diminution de l'absorption intestinale du glucose et par une sensibilité cellulaire accrue à l'insuline.

Les produits laitiers allégés et la vitamine C, quant à eux, ont un effet hypo-uricémiant lié à une augmentation de l'excrétion rénale de l'acide urique.

Certains aliments n'influencent pas l'uricémie : produits laitiers riches, purines végétales, thé et sodas sans sucre.¹⁹

De plus, une récente étude prospective de 12 ans, réalisée sur 46393 hommes professionnels de santé non atteints de goutte au départ a montré que la consommation de sodas sucrés, de fruits riches en fructose (pommes, oranges) et de jus de fruits est fortement associée à une augmentation du risque de goutte chez l'homme.¹³ Le fructose a ainsi été reconnu comme un nouveau facteur de risque de goutte.

La phosphorylation du fructose par la fructokinase contribue à augmenter l'uricémie car elle consomme une molécule d'ATP menant à la formation d'une molécule d'AMP pouvant être très rapidement dégradée en acide urique. Aucun mécanisme ne régule cette transformation donc plus l'apport en fructose augmente, plus l'uricotransformation est stimulée. Ainsi, chez le rat, une perfusion de fructose augmente la concentration plasmatique et urinaire d'acide urique très rapidement (quelques minutes après administration).¹⁹ De plus, le fructose peut entraîner une augmentation d'uricémie et donc de goutte via l'induction d'une insulino-résistance et d'un hyperinsulinisme conduisant à une diminution de l'excrétion rénale d'acide urique.^{13, 19} Le risque d'hyperuricémie est augmenté dès une cannette de soda sucré par jour.²⁴

Les sodas allégés en sucre, quant à eux, n'ont pas été associés à une augmentation du risque de développement de goutte.

4.2.2.4. Cas particulier de l'alcool

De nombreuses études ont montré que la consommation d'alcool augmentait la prévalence et l'incidence de la goutte.¹¹ L'alcool augmente d'une part le taux d'acide lactique qui augmente la réabsorption tubulaire des urates. D'autre part, la métabolisation de l'éthanol en acétyl-coenzyme A consomme de l'ATP ce qui mène à la formation d'AMP,

précurseur de l'acide urique. L'alcool entraîne donc une hyperuricémie par diminution de l'urico-élimination et par une hyper-uricoformation. La bière, en plus d'être alcoolisée, contient beaucoup de purines, y compris la bière sans alcool riche en guanosine.

Par contre, il a été démontré que la consommation de vin n'influence pas l'uricémie.

De plus, à doses élevées, l'alcool inhibe le métabolisme d'un des traitements de fond de la goutte, l'allopurinol.⁸¹

4.2.2.5. Hyperuricémie, goutte et syndrome métabolique

Selon une étude française (étude CACTUS), 71% des patients gouteux présenteraient un syndrome métabolique dont la prévalence est en augmentation.²⁴ On suppose que l'hyperuricémie fait le lien entre syndrome métabolique et goutte.⁴⁵

Il existe plusieurs définitions du syndrome métabolique. Les plus utilisées sont au nombre de deux : celle dite ATP III (Adult Treatment Panel III) proposée par le NCEP (National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults) en 2001 et celle de l'IDF (International Diabetes Federation) datant de 2005.^{21, 27}

Critères de diagnostic	NCEP-ATP 2001	IDF 2005
Tour de taille	≥ 88 cm pour les femmes ≥ 102 cm pour les hommes	≥ 80 cm pour les femmes ≥ 94 cm pour les hommes
Hypertriglycémie	≥ 1.5 g/L	≥ 1.5 g/L
HDL cholestérol	< 0.5 g/L pour les femmes < 0.4 g/L pour les hommes	< 0.5 g/L pour les femmes < 0.4 g/L pour les hommes
Pression artérielle	≥ 135/85 mmHg	≥ 130/85 mmHg
Glycémie à jeun	≥ 1.1 g/L	≥ 1.0 g/L

Tableau 4 : les deux définitions les plus utilisées du syndrome métabolique^{21, 27}

J'ai décidé de me focaliser sur la définition de l'IDF qui est la plus récente et qui est utilisée afin de définir le syndrome métabolique chez les sujets caucasiens. Selon cette définition, le diagnostic du syndrome métabolique comprend obligatoirement un tour de taille supérieur à 80 cm chez les femmes et supérieur à 94 cm chez les hommes, témoin

d'une obésité viscérale. En effet, le syndrome métabolique tient compte de l'existence d'un nouveau type d'obésité dite « viscérale » caractérisée par une accumulation de graisse autour des viscères au sein de l'abdomen. Il s'agit en fait d'un type d'obésité abdominale. Pour rappel, l'obésité abdominale est caractérisée par une prédominance de graisse au niveau du tronc et de l'abdomen, pas spécifiquement au niveau des viscères. Elle est typique de l'obésité masculine, mais peut également être présente chez la femme. La mesure du tour de taille permet actuellement de la définir. L'obésité viscérale quant à elle représente la forme d'obésité la plus menaçante sur les plans métabolique et cardiovasculaire. La mesure du tour de taille permet de l'évaluer approximativement.

Cette obésité viscérale doit être associée à au moins deux des quatre autres critères cités dans le tableau pour qu'un syndrome métabolique soit confirmé :

- une hypertriglycéridémie définie par une triglycéridémie supérieure ou égale à 1.5 g/L
- une élévation de la pression artérielle définie par une pression artérielle supérieure ou égale à 130/85 mmHg
- un HDL cholestérol bas défini par un taux de HDL sanguin inférieur à 0.50 g/L pour les femmes et 0.40 g/L pour les hommes
- une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1.0 g/L

Il est à noter que tout traitement spécifique d'une anomalie entrant dans la définition du syndrome métabolique (traitement d'une dyslipidémie, antihypertenseur, antidiabétique oral) constitue lui-même un critère de diagnostic de ce syndrome.

Même si aucune étude n'a permis de le confirmer, le lien entre la goutte et le syndrome métabolique est actuellement envisagé car l'hyperuricémie et la goutte sont souvent associées à différents constituants de ce syndrome :

- **Obésité**

Il est actuellement admis qu'un indice de masse corporelle (IMC) élevé est associé à la goutte. Ceci s'expliquerait par le fait que l'obésité est associée à un hyperinsulinisme. Or, l'insuline augmente la réabsorption tubulaire d'urates. La prévalence croissante de l'obésité à travers le monde est probablement l'une des principales causes de l'augmentation de la prévalence de la goutte.

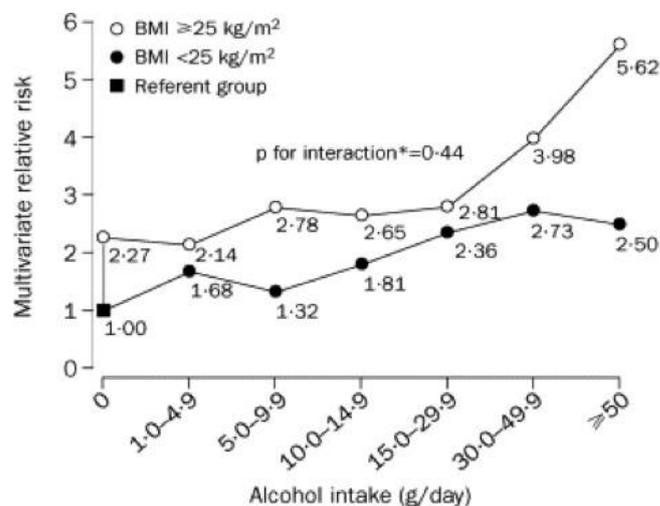


Figure 15 : augmentation du risque de goutte avec la consommation d'alcool et en fonction de l'IMC ⁷³

- Dyslipidémie

Les dyslipidémies sont souvent fréquentes chez les sujets goutteux. L'hypertriglycéridémie est par exemple présente chez 50 à 75 % des goutteux.⁶ Des règles hygiéno-diététiques visant à faire perdre du poids permettent généralement d'améliorer les valeurs du bilan lipidique et celles de l'uricémie.

- Hypertension artérielle

Un lien entre l'hypertension artérielle et l'hyperuricémie a été mis en évidence. Selon l'étude CACTUS, deux patients goutteux sur trois seraient hypertendus. Pour autant, la nature exacte de ce lien reste encore mal connue sauf pour certaines formes d'hypertension artérielle de l'enfant pouvant être améliorées par un traitement hypouricémiant à base d'allopurinol. Une étude a récemment démontré que l'hypertension artérielle était à un risque indépendant supérieur de goutte.

- Diabète

Il existe un lien entre hyperuricémie et diabète de type 2 : le diabète de type 2 est fréquent chez le patient goutteux. Auparavant, on pensait que l'hyperinsulinisme observé chez le diabétique de type 2 était responsable d'un déficit d'excrétion d'acide urique occasionnant une hyperuricémie mais des études épidémiologiques récentes longitudinales ont montré que l'hyperuricémie précédait l'apparition du diabète de type 2. De plus, des études animales ont montré que des rats rendus hyperuricémiques par une alimentation riche en fructose pouvait développer un diabète et qu'en traitant l'hyperuricémie, on pouvait

empêcher le diabète d'apparaître. Tout ceci constitue un faisceau d'arguments en faveur d'un lien de causalité entre hyperuricémie et diabète de type 2.

4.2.2.6. Implication de facteurs génétiques

Même si ceux-ci influencent beaucoup moins le passage d'une hyperuricémie à la goutte que les facteurs environnementaux, de nouvelles études ont associées les gènes SLC2A9 (= GLUT9 = transport de l'urate dans le tubule rénal proximal) ainsi que ABCG2 (= breast cancer resistant protein = transport de l'urate dans l'intestin et le tubule rénal) à la goutte dans des populations polynésiennes.^{7, 45} Ces deux gènes sont des gènes codant pour des transporteurs de l'acide urique au niveau rénal et expliqueraient une augmentation trop faible de l'uraturie en réponse à une élévation de l'uricémie lors d'un apport purinique alimentaire trop élevé.⁶

De plus, l'apparition de mutations sur un de ces gènes double le risque de goutte chez les caucasiens.^{11, 81}

Il est à noter que les récentes découvertes génétiques font surtout état de gènes relevant de l'élimination rénale d'acide urique mais que d'autres pistes restent à explorer afin d'expliquer l'apparition d'une hyperuricémie ou d'une goutte. En effet, d'autres gènes hérités peuvent jouer un rôle dans la détermination du risque : production d'acide urique par le foie, formation de cristaux d'urate monosodique, initiation et résolution de la réponse inflammatoire aux cristaux d'urate monosodique.

4.2.3. Goutte et risque cardiovasculaire

L'infarctus du myocarde est un facteur déclenchant classique d'accès goutteux.⁷

La goutte est corrélée à une augmentation du risque cardiovasculaire s'expliquant classiquement par l'association de la goutte aux différentes composantes du syndrome métabolique décrit ci-dessus dont l'hypertension artérielle et le diabète. La goutte impliquait classiquement la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires mais n'était pas tenue responsable de l'augmentation de ce risque. Néanmoins, de nombreuses études récentes suggèrent que l'hyperuricémie et la goutte constituent un facteur de

risque cardiovasculaire indépendant de facteurs de risque classiques.⁷⁷ Elles pourraient alors avoir un rôle pathogène indépendant. Cependant, l'hyperuricémie survenant souvent chez des sujets ayant d'autres facteurs de risques de maladies cardiovasculaires et d'insuffisance rénale chronique, l'indépendance de l'association reste en débat.¹¹

La fréquence d'infarctus du myocarde et la mortalité par infarctus du myocarde augmentent chez les goutteux selon plusieurs études récentes.⁷

La fréquence des autres événements cardiovasculaires serait aussi majorée chez les patients hyperuricémiques. Une étude américaine constituée d'une cohorte de 1017 diabétiques de type 2 suivis durant 7 ans a montré que la fréquence d'accidents vasculaires cérébraux augmentait avec l'uricémie chez ces patients.³⁷ Une autre étude suggère un lien entre l'hyperuricémie et le développement de plaques d'athéromes carotidiennes.⁴⁶

De plus, 18 études prospectives de cohortes incluant plus de 50000 patients ont montré que la présence d'une hyperuricémie à l'inclusion augmentait le risque de voir apparaître une hypertension artérielle au cours du suivi, même après ajustement de l'ensemble des facteurs de risque d'hypertension artérielle, en particulier la pression artérielle initiale et la fonction rénale.⁷ L'hyperuricémie peut donc être considérée comme un facteur prédictif indépendant d'hypertension artérielle. Viennent conforter cette hypothèse, des études expérimentales qui ont montré que des rats rendus hyperuricémiques par inhibition de leur uricase ou par un régime alimentaire très riche en fructose augmentaient leur tension artérielle. L'hypertension artérielle ainsi induite était au début réversible après traitement du rat par un inhibiteur de xanthine oxydase ou un agent uricosurique.

En outre, le fait que la goutte pourrait être un facteur de risque cardiovasculaire indépendant peut s'expliquer par plusieurs mécanismes :

- *L'inflammation chronique* : les techniques d'imagerie (doppler, IRM) montrent que les tophi sont souvent le siège d'une inflammation même si elle est cliniquement invisible. Quelques études montrent ainsi que la CRP est constamment élevée chez certains goutteux chroniques. Or, ce marqueur de l'inflammation majore le risque cardiovasculaire.

- *L'utilisation d'AINS lors des crises de goutte* : une consommation fréquente d'AINS peut avoir des répercussions au niveau rénal et cardiovasculaire.
- *Des facteurs génétiques* : des facteurs génétiques impliqués dans la goutte primitive pourraient influencer le risque cardiovasculaire mais ceci est encore actuellement hypothétique.

5. Manifestations cliniques de la goutte

5.1. Goutte typique

La goutte est une pathologie chronique. Nous pouvons distinguer plusieurs stades d'évolution, dans l'ordre chronologique d'apparition : hyperuricémie asymptomatique, accès goutteux, périodes intercritiques et goutte chronique. Tout commence par un état d'hyperuricémie asymptomatique, qui, au fur et à mesure des années pourra entraîner l'apparition d'un premier accès goutteux. Avec le temps, les accès goutteux pourront se répéter à intervalles de plus en plus réduits. On appelle « période intercritique » tout intervalle libre entre deux crises de goutte. Enfin, en l'absence de prise en charge adaptée de l'hyperuricémie, la goutte chronique se met en place. Dans les stades les plus évolués, une goutte tophacée et polyarticulaire peut être observée.

5.1.1. Hyperuricémie asymptomatique

Il s'agit du premier stade de la goutte. C'est au cours de cette phase que va s'accumuler, de manière silencieuse, des cristaux d'urate monosodique au sein des tissus dont le tissu articulaire. Ces dépôts asymptomatiques peuvent se faire durant des mois voire des années avant de devenir symptomatiques.

C'est une étape indispensable au développement de la goutte constituant un stade précoce de cette pathologie.

D'après les recommandations actuelles, ce stade ne nécessite pas de traitement médicamenteux.

5.1.2. Accès goutteux

5.1.2.1. Facteurs déclenchants

Même si la crise de goutte survient habituellement sans cause connue, plusieurs facteurs peuvent la déclencher ^{1, 50} :

- un traumatisme, qu'il soit physique (choc, effort important) ou psychique (stress)
- une intervention chirurgicale (après 2-3 jours)
- une pathologie aigüe comme par exemple un infarctus du myocarde, une lithiase rénale ou plus généralement un état infectieux
- une transfusion sanguine ou une hémorragie
- un repas copieux ou la consommation excessive d'alcool, ou au contraire un jeûne
- l'introduction d'un nouveau médicament comme par exemple des diurétiques ou l'instauration d'un traitement de fond hypouricémiant, ou au contraire l'arrêt brutal d'un traitement telle qu'une corticothérapie
- une hydratation insuffisante

5.1.2.2. Prodromes

Des prodromes peuvent survenir deux à trois jours avant un accès goutteux. Ils sont inconstants et de quatre types ⁵⁰ :

- Signes généraux tels que céphalées, malaise, asthénie, insomnie, irritabilité, anorexie
- Signes digestifs tels que dyspepsie, constipation
- Signes urinaires : pollakiurie, polyurie, dysurie
- Signes locaux : picotements au niveau du gros orteil débutant en fin de matinée, s'accroissant dans l'après-midi, la crise de goutte survenant le soir et atteignant son paroxysme la nuit.⁷³

5.1.2.3. Caractéristiques d'un accès goutteux typique

L'accès goutteux peut se manifester cliniquement de manières diverses. Néanmoins, dans 80% des cas, il correspond à une arthrite aigüe monoarticulaire à symptômes caractéristiques s'interrompant spontanément en quelques jours.²⁴ Les crises suivantes peuvent être monoarticulaires ou bien devenir oligoarticulaires ou polyarticulaires.

5.1.2.3.1. Topographie

L'accès goutteux touche de préférence le membre inférieur, et en particulier l'articulation métatarsophalangienne du gros orteil. Cette atteinte, connue anciennement sous le nom de « podagre », correspond à la première manifestation clinique d'une goutte chez la moitié des patients.⁵⁰



Figure 16 : os du pied ⁷⁰

(Articulation métatarsophalangienne = articulation entre un métatarse et une phalange).

La crise de goutte peut aussi se manifester au niveau du tarse, de la cheville et du genou ainsi qu'au niveau du membre supérieur, plus particulièrement au niveau de la main, du poignet, parfois du coude et plus rarement de l'épaule.⁷³

5.1.2.3.2. Symptômes

Une douleur vive et intense à type de broiement atteignant son paroxysme en 6 à 12 heures se manifeste très rapidement, de manière brutale, et en général durant la nuit.⁸¹ Celle-ci peut être associée à une hyperesthésie cutanée rendant insupportable le moindre contact du drap contre l'articulation touchée.

La douleur est alors responsable d'une impotence fonctionnelle majeure empêchant le sujet goutteux de se lever et de marcher. Elle est volontiers décrite comme insomnante, pulsatile, atroce et cède en général le matin.

Des signes particuliers peuvent accompagner les manifestations cliniques précédentes : une fièvre modérée pouvant aller jusqu'à 39°C (d'où un diagnostic différentiel avec une

arthrite septique parfois difficile), une agitation et un visage rouge boursoufflé. La crise est maximale en 24 heures.

5.1.2.3.3. A l'examen clinique

A l'examen, l'articulation atteinte présente des signes inflammatoires importants ⁸¹ :

1. *Rougeur* : elle est érythémateuse de couleur rouge pivoine voire violacée (lie-de-vin) en lien avec la dilatation veineuse. La peau est luisante avec parfois un « piqueté » purpurique.
2. *Œdème* : un gonflement articulaire est observé, débordant parfois dans le tissu sous-cutané. La peau est tendue, fine et luisante.
3. *Chaleur* : la chaleur locale augmente
4. *Douleur* : comme décrit précédemment, la zone atteinte est très sensible et douloureuse



Figure 17 : accès goutteux typique du gros orteil ⁷²

5.1.2.3.4. A l'examen biologique

Les bilans biologiques peuvent présenter une augmentation de la vitesse de sédimentation et une hyperleucocytose. L'uricémie peut rester normale lors d'un accès goutteux même si elle augmente la plupart du temps. ⁷³

5.1.2.3.5. Evolution sans traitement

La crise de goutte est spontanément résolutive en 5 à 10 jours, sans séquelles, du moins pour les premières. La douleur est le premier symptôme à disparaître puis l'articulation touchée diminue de volume. Un prurit peut apparaître puis, suite à l'intensité de

l'inflammation, la peau peut avoir été brûlée et desquame alors classiquement localement prenant alors un aspect de « pelure d'oignon ». La mobilisation articulaire redevient possible et l'éventuel état fébrile régresse.³²

5.1.3. Intervalles libres ou périodes intercritiques

Une fois l'accès goutteux résolu, le patient entre dans une période intercritique asymptomatique jusqu'à la prochaine crise de goutte. Durant ces intervalles libres, en l'absence de prise en charge, les dépôts de cristaux d'urate de sodium se poursuivent et donc la pathologie évolue.

La progression de la maladie goutteuse se traduit par des accès goutteux de plus en plus fréquents avec diminution progressive des périodes intercritiques puis passage à terme à l'atteinte chronique.⁷³

5.1.4. Goutte chronique

Sans traitement, l'hyperuricémie chronique peut entraîner des dépôts de cristaux d'urate de sodium :

- au niveau sous-cutané à l'origine de tophi sous-cutanés
- au niveau articulaire et osseux à l'origine de complications ostéoarticulaires variées
- au niveau rénal à l'origine de lithiases ou de néphropathies

5.1.2.1. Tophi

Au bout de plusieurs années d'hyperuricémie, sous l'effet de dépôts cutanés chroniques de cristaux d'urate monosodique, des tophi sous-cutanés se forment. La goutte chronique est alors dite « tophacée ».

Ces tophi correspondent à des saillies sous-cutanées de taille variable (d'une tête d'épingle à la taille d'une orange), dures, blanchâtres et indolores. Ils paraissent blanc jaunâtre à travers la peau qui s'amincit.¹ Les tophi peuvent aussi se former à la suite d'une crise de goutte. Leur contenu est alors de consistance molle et se durcit petit à petit à la fin de l'inflammation, pouvant ulcérer la peau et libérer une bouillie blanchâtre avec risque de surinfection, notamment chez les sujets transplantés à cause du terrain immunodéprimé et de traitement par corticoïdes.⁷³ L'infection d'un tophus reste cependant exceptionnelle.⁸⁰

Isolés ou regroupés, ils se situent de préférence au niveau ⁸¹ :

- du pavillon de l'oreille : sur l'hélix, l'anthélix ou le sillon qui les sépare. Ils peuvent y être nombreux mais restent généralement petits. Ce sont les premiers à se former.

- des coudes, plus précisément au niveau de l'olécrane (extrémité du coude) où ils sont plus volumineux et souvent bilatéraux



Figure 18 : tophus au niveau de l'oreille ³²



Figure 19 : tophus au niveau du coude, avec bursite olécranienne ⁵⁴

- des articulations de la main qui se déforment de façon caractéristique (« botte de radis » ou « botte de panais »)



Figure 20 : goutte tophacée chez un patient atteint de psoriasis vulgaire étendu (patient adressé initialement pour suspicion de rhumatisme psoriasique). ⁵⁰



Figure 21 : tophus au niveau de l'articulation interphalangienne distale ⁵⁴

- du gros orteil, du poignet, des genoux et du tendon d'Achille. ¹

Les facteurs favorisant leur apparition sont : un âge précoce de début de la goutte, une longue période d'hyperuricémie chronique non traité, une fréquence élevée des accès goutteux et des valeurs d'uricémie très élevées.

Les tophi sont à l'origine de déformations inesthétiques et constituent un facteur de risque d'impotence fonctionnelle importante selon leur localisation et du fait de leur volume.

Plus la goutte est ancienne, plus le nombre et le volume des tophi est important. Les tophi peuvent régresser lentement grâce à un traitement de fond hypouricémiant. D'ailleurs, ils ont quasiment disparus de nos jours grâce à ces traitements.

5.1.2.2. Arthropathie uratique

Les arthropathies uratiques sont d'autant plus fréquentes que la goutte est ancienne et non prise en charge. Elles tendent à diminuer du fait des traitements hypouricémiants actuels efficaces.

Les dépôts chroniques de cristaux d'urate de sodium au sein des articulations peuvent à terme provoquer une érosion du cartilage puis la formation de géodes et de tophi intra-osseux. La fréquence de ces dépôts et par conséquent le degré de destructions ostéo-cartilagineuses sont directement corrélés au degré d'évolution de l'hyperuricémie.⁸¹

En ce qui concerne leur localisation, elles apparaissent plus particulièrement au niveau des articulations touchées précédemment par une crise de goutte. Elles sont donc fréquemment rencontrées au niveau des pieds et de la cheville, et plus rarement au niveau du genou. Elles apparaissent tardivement au niveau des mains et sont rares au niveau du coude par rapport à la fréquence des tophi au sein des bourses rétro-olécraniennes. Les lésions sont en général asymétriques.

Les arthropathies uratiques sont caractérisées par des douleurs chroniques de type douleur mécanique : raideurs douloureuses, sans rougeur ou chaleur locale, lors d'une mobilisation prolongée des articulations touchées et disparaissant au repos. Elles mènent à une impotence fonctionnelle plus ou moins sévère (diminution de l'amplitude des mouvements par exemple). Un gonflement ferme plus ou moins important est observé au niveau des articulations touchées.⁷³ Les symptômes sont moins intenses que lors d'une crise de goutte mais durent beaucoup plus longtemps d'où l'intérêt de l'adhérence du

patient au traitement hypouricémiant. La symptomatologie est chronique mais peut bien sûr être entrecoupées d'accès aigus inflammatoires.

A la radiographie, plusieurs éléments sont visibles : en particulier des lésions géodiques (lésions destructrices) et un pincement de l'interligne articulaire.¹

Les articulations sont déformées voire détruites dans les stades développés. La destruction articulaire va parfois jusqu'à la disparition quasi-totale de l'épiphyse et est associée à une prolifération ostéophytique réactionnelle (excroissances osseuses de tissu spongieux). Des calcifications ainsi que des insertions tendineuses et une ostéoporose localisée peuvent parfois apparaître.⁷³

5.1.2.3. Atteintes rénales

La goutte peut se manifester au niveau rénal par une lithiase ou des néphropathies. Les néphropathies peuvent être de deux types : néphropathie uratique ou néphropathie aigue oligoanurique. Il s'agit des manifestations goutteuses extra-articulaires les plus menaçantes.

6.1.2.3.1. Lithiase urique

Elle est retrouvée chez 20 à 40 % des patients goutteux.⁸¹

La genèse d'une lithiase urique chez un patient goutteux fait intervenir deux facteurs : une hyperuraturie supérieure à 600 mg/24h et une hyperacidité urinaire favorisant la précipitation des cristaux d'acide urique.

La lithiase, dues à la présence de calculs uriques au niveau rénal, peut être responsable de coliques néphrétiques à cristaux d'acide urique (douleurs violentes de la fosse lombaire allant vers les organes génitaux) itératives, sans tendance à l'infection ni à la stase, faisant parfois remarquer une hyperuricémie ancienne asymptomatique.^{32, 81} Les calculs étant radio-transparents, les lithiases uriques doivent être analysées chimiquement et au microscope afin de confirmer le diagnostic.

La lithiase urique peut aussi occasionner, suite à des accidents infectieux ou obstructifs, des pyélonéphrites.

6.1.2.3.2. Néphropathie uratique

Une néphropathie goutteuse est retrouvée chez 10 à 20% des patients goutteux.

Elle correspond à une néphropathie interstitielle chronique due à la précipitation de cristaux d'urate de sodium au sein de la médullaire rénale (partie profonde du tissu rénal à la différence du cortex rénal constituant la partie superficielle), signe pathognomonique mais difficilement examinable. Cette néphropathie s'accompagne souvent d'hypertension artérielle et, sans traitement antigoutteux précocement, peut évoluer vers une insuffisance rénale chronique.⁸¹ Elle est caractérisée par une protéinurie intermittente, une leucocyturie aseptique et une tendance à la fuite sodée.

On peut remarquer que la prise fréquente d'AINS dans un but de soulagement des crises de goutte peut participer à l'altération du rein.

6.1.2.3.3. Néphropathie aigue oligoanurique

La néphropathie aigue oligoanurique est due à la précipitation d'acide urique au sein des tubules rénaux menant à leur obstruction. Elle est plus rare mais plus grave que la néphropathie uratique.¹ Elle se rencontre surtout dans des hyperuricémies secondaires à certaines hémopathies malignes et traitements cytotoxiques et doit être prise en charge le plus rapidement possible. Lors de chimiothérapies anti-cancéreuse, une prophylaxie est mise en place via une hydratation importante, une alcalinisation des urines et l'administration d'allopurinol voire d'urate oxydases.

5.1.5. Cas particulier de l'arthrose

Il existe un lien entre goutte et arthrose connu depuis longtemps. Cependant la nature exacte du lien de causalité entre ces deux pathologies reste encore inconnue.⁶⁰

Le lien entre goutte et arthrose pourrait donc être interprété de différentes manières et pourrait certainement s'expliquer par le fait que ces deux pathologies partagent des facteurs de risque communs tels que l'obésité et le vieillissement.

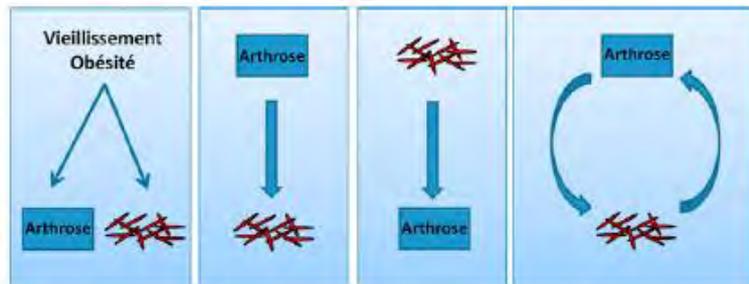


Figure 22 : liens de causalité potentiels entre goutte et arthrose ⁶⁰

La survenue d'accès goutteux et de tophi au sein des articulations qui sont aussi atteintes d'arthrose est une observation clinique bien connue. Aussi, des études contrôlées ont rapporté que les articulations qui avaient été touchées par la goutte étaient plus susceptibles de présenter de l'arthrose (caractéristiques cliniques ou radiographiques) que les articulations qui n'avaient jamais été le siège de dépôts de cristaux d'urate de sodium. Cela est par exemple le cas pour la première articulation métatarsophalangienne : ainsi une arthrose de la première métatarsophalangienne peut être considérée à tort comme une goutte et inversement, une douleur à ce niveau liée à l'arthrose chez un patient goutteux peut être diagnostiquée comme une goutte...⁶⁰ De nouvelles études prospectives devraient éclaircir la nature du lien entre goutte et arthrose et permettre ainsi un meilleur diagnostic et donc une meilleure prise en charge de celles-ci.

5.2. Gouttes atypiques

5.2.1. Accès goutteux atypique

5.2.1.1. Accès goutteux atypique par son intensité

L'accès goutteux peut se manifester cliniquement de manière plus ou moins intense. Ainsi, on distingue ⁵⁰ :

- Les crises à minima : les premières crises de goutte peuvent être atténuées, de faible intensité, peu douloureuses, avec des signes inflammatoires locaux discrets, sans signes généraux et résolutive en 3 à 4 jours. Le diagnostic de l'accès goutteux est alors souvent rétrospectif, le patient n'étant pas allé consulter. La crise de goutte peut aussi être de forme torpide. On parle alors de « goutte asthénique » qui traîne dans le temps.

- La goutte pseudo-phlegmoneuse correspond à une présentation suraiguë fébrile de la goutte mimant un abcès. Elle peut conduire à un mauvais diagnostic et à une intervention chirurgicale injustifiée.

5.2.2.2. Accès goutteux atypique par sa localisation

5.2.2.2.1. Accès goutteux monoarticulaire et polyarticulaire

- Les formes monoarticulaires sont les plus fréquentes. En dehors des localisations privilégiées (cf. 5.1.2.3.1. Topographie), l'atteinte d'autres articulations telles que le rachis, les sacro-iliaques, les sternoclaviculaires et manubriosternales, l'épaule, la hanche, le poignet, la patella ou les articulations temporomandibulaires, reste très rare. L'atteinte de telles articulations rend le diagnostic de goutte plus difficile.^{12, 50} Une goutte tophacée peut aussi se manifester dans des tissus mous articulaires dont les bourses séreuses. On observe alors une bursite avec douleur et difficulté de mobilité de l'articulation.

- Les formes polyarticulaires sont plus rares. On parle de polyarthrite ou d'oligoarthrite microcristalline. Elles apparaissent surtout après une série d'atteintes monoarticulaires suggérant un rhumatisme articulaire aigu. Une crise de goutte peut être polyarticulaire d'emblée, notamment chez la femme âgée. L'atteinte polyarticulaire est inaugurale dans 10 à 57 % des cas suivant les auteurs.¹ Le début d'une telle crise est brutal, le patient présente une fièvre et souvent une hyperleucocytose. Son état général est de plus altéré. La question de diagnostic différentiel avec d'autres rhumatismes inflammatoires se pose.

5.2.2.2.2. Accès goutteux à localisation extra-articulaire

Les atteintes extra-articulaires pour l'accès goutteux sont rares et peuvent concerner :

- Certains tendons (tendons de la patte d'oie, partie terminale du tendon d'Achille ...) ¹
- Certains ligaments ¹²

5.2.2. Goutte chronique atypique

Les cristaux d'urate de sodium peuvent se déposer dans les tendons, les ligaments et dans les tissus mous périarticulaires (graisse sous-cutanée par exemple). Les tophi n'apparaissent généralement pas à ces niveaux sans une histoire de goutte aiguë.¹²

5.3. Différentes formes cliniques de goutte

5.3.1. Goutte féminine

La topographie de ce type de goutte est moins typique que la goutte chez l'homme puisqu'elle touche majoritairement les genoux et les mains et non pas le pied.¹

Avant la ménopause, la goutte est rare chez la femme. Elle est souvent liée à la prise de diurétiques thiazidiques.

5.3.2. Goutte de la personne âgée

La goutte chez la personne âgée a quelques particularités : elle touche préférentiellement les articulations interphalangiennes distales des doigts souvent atteintes d'arthrose.⁵⁰ De plus, le sujet âgé est souvent atteint d'une arthrite polyarticulaire d'emblée ou atteignant successivement plusieurs articulations en l'absence de traitement. Cela concerne préférentiellement les femmes au niveau des articulations des doigts.

Enfin, chez la personne âgée, la goutte est fréquemment associée à un traitement diurétique ou à une insuffisance rénale.

6. Diagnostic de la goutte

Le diagnostic de la goutte repose sur un ensemble de critères cliniques, biologiques et radiologiques.⁸⁵ Plusieurs classifications de critères cliniques ont été établies afin d'aider au diagnostic de la goutte, les plus récentes étant applicables en situation de soins primaires et donnant une probabilité diagnostique en fonction du nombre de critères présents.¹¹

6.1. Diagnostic de la goutte elle-même

6.1.1. Critères cliniques

Le diagnostic de la goutte est inévitablement orienté par des critères cliniques, les différentes phases cliniques de cette pathologie étant bien identifiées. Plusieurs classifications regroupant divers critères cliniques ont alors vu le jour au fil des années comme la classification de Rome en 1963, la classification de New York en 1966 ou la classification de l'American College of Rheumatology (ACR) en 1977. Prenons l'exemple des critères de l'ACR :

Un diagnostic de goutte est posé si :
A. Des cristaux d'urate de sodium sont présents dans le liquide articulaire
B. Ou des cristaux d'urate de sodium sont présents dans un tophus
C. Ou au moins 6 des 11 critères suivants :
1. Plus d'un accès d'arthrite aiguë
2. Développement maximal d'inflammation articulaire en 24h
3. Accès de monoarthrite
4. Rougeur péri-articulaire
5. Douleur ou gonflement de la 1 ^{ère} métatarsophalangienne
6. Accès inflammatoire unilatéral de la 1 ^{ère} articulation métatarsophalangienne
7. Accès inflammatoire unilatéral du tarse
8. Hyperuricémie
9. Gonflement articulaire asymétrique d'une articulation sur une radiographie
10. Image kystique sous-corticale sans érosion sur une radiographie standard
11. Liquide articulaire stérile lors d'un abcès

Tableau 5 : classification diagnostique de l'ACR ⁴²

Cependant, une critique récente de ces critères ne retrouve qu'une spécificité de 78 % et une sensibilité de 70 %, rendant ainsi cette classification insuffisante comme les précédentes ...⁵⁰

Après confrontation de ces classifications historiques et de leurs limites avec la pratique quotidienne, une nouvelle classification, la classification Chronic Gout Diagnosis (CGD), a permis d'affiner les critères diagnostiques de la goutte, obtenant ainsi une sensibilité approchant 90 % pour le diagnostic de goutte chez un patient présentant au moins quatre des huit critères suivants :

- un épisode d'arthrite aiguë
- mono ou oligoarthrites
- installation en moins de 24 heures
- podagre
- érythème
- tarsite unilatérale
- tophus
- hyperuricémie

Afin de pouvoir confirmer une suspicion clinique de goutte de la manière la plus fiable possible, Janssens et al., aux Pays Bas, ont élaboré un score de probabilité applicable aux sept critères cliniques cités dans le tableau 6.

Score de probabilité	
Diagnostic très improbable	Si score clinique < 4
Diagnostic de probabilité ≈ 30 %	Si score clinique entre 4 et 8
Diagnostic de probabilité > 80 %	Si score clinique > 8
Critères cliniques	Score clinique
Genre masculin	2 points
Antécédent de crise de goutte	2 points
Apparition en moins de 24 heures	0,5 points
Rougeur articulaire	1 point
Atteinte de la 1 ^{ère} métatarsophalangienne	2,5 points
Hypertension artérielle ou autre maladie cardiovasculaire associée	1,5 point
Uricémie ≥ 350 mmol/L	3,5 points

Tableau 6 : modèle diagnostique pour la goutte proposé par Janssens et al.⁷⁷

Toutes les classifications citées précédemment ont pour but d'aider au diagnostic positif de la goutte mais aucune ne suffit aujourd'hui à l'établir avec certitude.^{1, 42}

Comme le rappelle la deuxième recommandation de l'EULAR (European League Against Rheumatism) en 2006 ⁸⁵, le diagnostic de la goutte peut être orienté grâce au tableau clinique mais n'est confirmé qu'après l'analyse du liquide synovial. En effet, la goutte est une des seules pathologies rhumatologiques à avoir un signe diagnostique pathognomonique : la mise en évidence de microcristaux d'urate de sodium à partir d'une articulation ou d'un tophus. ⁴²

6.1.2. Critères biologiques

Les mesures biologiques peuvent être effectuées à partir de plasma, d'urine ou de liquide articulaire.

6.1.2.1. Accès goutteux

Plasma

Le signe le plus connu de la maladie goutteuse est l'hyperuricémie (uricémie > 420 µmol/L ou 70 mg/L). Cependant, l'hyperuricémie n'est pas systématique durant une crise de goutte : l'uricémie peut être normale ou à peine augmentée. Il convient donc de mesurer l'uricémie à distance de l'accès goutteux. ⁷³

Du fait de l'inflammation locale et systémique occasionnée par les cristaux d'urate monosodique, des signes biologiques d'inflammation non spécifiques seront observés. Il s'agit d'une augmentation de la vitesse de sédimentation (VS), de la protéine réactive C (CRP) et du taux de globules blancs (hyperleucocytose), le marqueur le plus fiable étant la CRP.

Liquide articulaire

La mise en évidence de microcristaux d'urate de sodium dans le liquide synovial après ponction articulaire (sur articulation atteinte d'inflammation uratique ou l'ayant été) est le seul examen permettant de poser avec certitude le diagnostic de goutte. ⁸⁵

La recherche de ces microcristaux se fait grâce à un microscope à lumière polarisée (détermination de leur forme et de leur pouvoir de déviation de la lumière). Une seule goutte de liquide synovial (dans de l'alcool pur pour éviter que les cristaux ne se dissolvent et analysé dans les 24h après ponction) suffit et les microcristaux d'urate de sodium sont facilement détectables par cette technique. Il s'agit d'une technique facile, rapide et peu coûteuse. ⁷³



Figure 23 : cristaux d'urate monosodique observés au microscope en lumière polarisée ⁵⁴

Une recherche systématique des microcristaux d'urate monosodique est recommandée dans les cas d'inflammations d'origine indéterminée.

6.1.2.2. Goutte chronique

Plasma

L'hyperuricémie est en général marquée et constitue donc un marqueur important. A l'inverse, les marqueurs de l'inflammation (CRP et VS) sont souvent très peu élevés.⁷³

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

Comme nous l'avons évoqué précédemment, des cristaux peuvent perdurer au sein de l'articulation après une crise de goutte et n'entraîner aucun symptôme. Par conséquent, même chez le patient goutteux chronique, l'analyse du liquide articulaire après ponction reste l'examen le plus fiable permettant d'établir le diagnostic de goutte avec certitude. La ponction peut aussi se faire au niveau d'un tophus.⁸⁵

6.1.3. Imagerie

L'imagerie des dépôts cristallins permet aussi d'établir un diagnostic.

6.1.3.1. Radiologie conventionnelle

La radiographie standard ne permet pas de mettre en évidence des dépôts de microcristaux d'urate de sodium, ces derniers étant radio-transparents. Elle est donc inutile dans la crise de goutte puisqu'aucune lésion radiologique articulaire n'est observable dans ce cas. Elle n'est utilisée que dans les cas de gouttes chroniques afin d'évaluer les lésions osseuses causées par l'hyperuricémie chronique (géodes, pincements articulaires) et peut éventuellement être utilisée pour guider une ponction au niveau d'une localisation difficile d'accès.^{50, 77} Elle peut être aussi utilisée dans le cadre d'un diagnostic différentiel.



Figure 24 : Radiographie de l'interphalangienne proximale présentant des aspects érosifs typiques chez un patient atteint de goutte chronique tophacée ⁵⁴

Des progrès ont été faits dans deux autres techniques d'imagerie : l'échographie et la tomodensitométrie, technique moins répandue, surtout utilisée en hôpital.

6.1.3.2. Echographie

Ces dix dernières années, de nouvelles méthodes telles que l'échographie ont été évaluées et pourraient devenir des examens de routine dans l'approche diagnostique du patient goutteux.^{49, 77}

L'échographie est une technique disponible dans la plupart des centres de rhumatologie. Deux signes échographiques apparaissent très spécifiques de la goutte : d'une part, le signe du « double contour » caractérisé par un épais liseré hyperéchogène à la surface du cartilage dû aux dépôts de microcristaux à la surface de celui-ci et d'autre part, la « tempête de neige », aspect hyperéchogène dans l'espace synovial signant la présence de tophi intra-articulaires. Il existe d'autres signes non spécifiques tels qu'un épaississement synovial. L'échographie permet aussi des explorations extra-articulaires, notamment des tophi sous-cutanés apparaissant comme des formations hétérogènes irrégulières.⁵⁰

Après évaluation, l'échographie apparaît comme un outil fiable et spécifique pour visualiser les dépôts d'urate monosodique.

L'échographie permet aussi d'aider au diagnostic différentiel. Par exemple, chez un patient souffrant d'arthrite du genou, une goutte sera suspectée en cas de signe de double contour alors que des calcifications du ménisque associées à une arthrite sont liées à des dépôts de cristaux de pyrophosphate de calcium.⁴⁹

6.1.3.3. Tomodensitométrie

Une étude prospective de validation incluant 80 sujets dont 40 goutteux a démontré que cette technique présentait une très bonne spécificité.⁷⁷

6.1.3.4. Imagerie par résonance magnétique

Une IRM réalisée au cours d'une crise de goutte retrouve essentiellement des signes aspécifiques d'inflammation articulaire aiguë. L'aspect des tophi est généralement variable.⁵⁰

Finalement, selon les dernières recommandations européennes relatives à la goutte, la microscopie optique par lumière polarisée reste pour l'instant l'examen de référence permettant de confirmer un diagnostic de goutte en mettant en évidence des cristaux d'urate de sodium dans le liquide synovial ou dans un tophus. Cependant, il est difficilement réalisable en pratique clinique en raison de la ponction devant être effectuée. Dans les années à venir, l'échographie pourrait se présenter comme un examen de routine permettant de confirmer le diagnostic de goutte. En attendant, des critères de classification diagnostique essentiellement cliniques sont utilisés même s'ils semblent manquer de spécificité.

Enfin, l'hyperuricémie et la goutte semblant être associées à une augmentation du risque cardiovasculaire, l'EULAR recommande le diagnostic de tout facteur de risque cardiovasculaire au même titre que celui de la goutte chez tout patient nouvellement diagnostiqué goutteux.⁶

6.2. Diagnostic différentiel

La goutte peut être confondue avec diverses pathologies rhumatologiques.

6.2.1. Accès goutteux

6.2.1.1. Atteinte monoarticulaire

Dans les cas de crise de goutte monoarticulaire du gros orteil, il y a peu de diagnostics différentiels⁷³ :

- *arthrite infectieuse aiguë*. Elle est caractérisée par un tableau infectieux plus marqué que lors d'une crise de goutte. De plus, l'uricémie est normale et la colchicine inefficace. Il n'y a pas de cristaux d'urate au sein du liquide synovial. Une culture du liquide articulaire après ponction peut être réalisée afin de vérifier l'absence d'infection.¹⁷
- *rhumatisme psoriasique touchant le gros orteil*
- *bursite aiguë sur hallux valgus* (déviation du gros orteil (*hallux*) en *valgus* (en dehors du pied))

Si la monoarthrite touche plutôt la cheville ou le genou, d'autres diagnostics différentiels se rajoutent aux précédents :

- *chondrocalcinose* : arthropathie microcristalline à cristaux de pyrophosphate de calcium dihydraté touchant essentiellement les individus de plus de 60 ans. Les manifestations cliniques sont proches de celles de la goutte. On observe une fièvre ainsi qu'une augmentation de la VS et des leucocytes.
- *une autre arthropathie microcristalline* (à hydroxyapatite, apatite ...)

Dans ces deux cas, on parle de « pseudogoutte », cette dernière se distinguant entre autre par la nature des cristaux.⁷³ De plus, la radiographie permet de mettre en évidence des calcifications du cartilage pour la chondrocalcinose et des tendons pour les rhumatismes à hydroxyapatite.

- *Sarcoïdose* : maladie inflammatoire systémique chronique atteignant de préférence les poumons, mais pouvant atteindre n'importe quel autre organe dont les articulations.

6.2.1.2. Atteinte polyarticulaire

Le nombre de diagnostics différentiels est plus large dans le cas d'atteinte polyarticulaire, le principal étant la polyarthrite rhumatoïde. Cependant, la goutte touche moins d'articulations et rarement les épaules, est plus aiguë et ne s'accompagne pas de facteur rhumatoïde.⁵⁴ De plus, la polyarthrite rhumatoïde est caractérisée par une atteinte symétrique des articulations.²⁵

D'autres diagnostics différentiels existent : rhumatisme post-streptococcique, rhumatisme infectieux, poussée de polyarthrose articulaire.

6.2.2. Goutte chronique

Le diagnostic de goutte chronique peut s'avérer difficile chez un patient goutteux pas encore connu. Les diagnostics différentiels possibles sont ⁷³ :

- *La polyarthrite rhumatoïde*. Les lésions des arthropathies uratiques sont en général asymétriques contrairement à celles de la polyarthrite rhumatoïde. La polyarthrite rhumatoïde est de plus une pathologie majoritairement féminine à l'origine de destructions articulaires sans ostéophytes et sans reconstructions osseuses.

- *Des chondromes digitaux* : tumeur bénigne formée de tissu cartilagineux au niveau des phalanges des doigts.
- Pour la lithiase rénale, des *précipitations calciques, oxaliques ou phosphatiques*.
- Une *gonarthrose* ou une *coxarthrose* pour les arthropathies uratiques respectivement du genou et de la hanche.

Rappelons enfin que l'efficacité de la colchicine constitue un argument diagnostique majeur.

7. Intérêt de la prise en charge du patient goutteux

7.1. Intérêt de la prise en charge de la crise de goutte

Les médicaments utilisés lors de crises de goutte n'ont aucune action sur l'hyperuricémie mais permettent de lutter efficacement contre l'inflammation et donc de soulager les patients rapidement, la douleur étant très intense et étant responsable d'une impotence fonctionnelle plus ou moins importante. Ces traitements symptomatiques doivent bien sûr être associés à des mesures hygiéno-diététiques qui seront décrites dans la suite de ce travail.

7.2. Intérêt de la prise en charge de la goutte chronique

7.2.1. Limiter l'évolution de la maladie et la guérir

Comme nous l'avons vu précédemment, en l'absence de traitement de l'hyperuricémie chronique, les dépôts de cristaux d'urate de sodium sont de plus en plus importants, et peuvent alors provoquer des tophi sous-cutanés, détériorer voire détruire les articulations et entraîner des lithiases rénales ou des néphropathies avec risque d'insuffisance rénale.

Pour autant, bien que de plus en plus fréquente aujourd'hui, la goutte peut être guérie dans la majorité des cas grâce à des règles hygiéno-diététiques associées si besoin à un traitement médicamenteux adapté à suivre à vie permettant d'abaisser l'hyperuricémie.³⁹ Celui-ci permettra de diminuer peu à peu l'uricémie sous le seuil de saturation de l'acide urique et donc d'obtenir progressivement la dissolution des dépôts de cristaux d'urate de sodium qui au fur et à mesure disparaîtront signant ainsi la guérison de la pathologie.

Ainsi, chez un patient observant au traitement maintenant une uricémie $\leq 60\text{mg/L}$ ($360\ \mu\text{mol/L}$) à vie :

- les tophi, déformations inesthétiques pouvant être invalidantes selon leur volume, disparaissent.
- l'érosion osseuse et cartilagineuse pouvant entraîner une arthropathie uratique invalidante avec douleur chronique, est stabilisée.
- les répercussions rénales pouvant évoluer vers une insuffisance rénale chronique (15 à 20% des patients goutteux) peuvent être évitées. Si elles sont déjà présentes, le traitement médicamenteux ne pourra malheureusement pas les améliorer d'où l'intérêt de prendre en charge la goutte le plus tôt possible dès les premiers accès goutteux.
- les récurrences de crise de goutte sont évitées. Des rechutes peuvent apparaître en cas d'arrêt du traitement médicamenteux.

La prise en charge de l'hyperuricémie chronique contribue donc à améliorer la qualité de vie du patient.

7.2.2. Limiter le risque cardiovasculaire

L'hyperuricémie et la goutte sont souvent en lien avec une augmentation du risque cardiovasculaire, comme par exemple, une augmentation du risque de coronaropathie ou d'insuffisance cardiaque. Ce lien semble confirmé par de récentes études qui présentent l'hyperuricémie et la goutte comme un facteur de risque cardiovasculaire indépendant.⁶² Ainsi, le traitement de l'hyperuricémie chronique permettrait de diminuer la survenue d'accidents cardiovasculaires et la mortalité cardiovasculaire.

PARTIE 2 : Etats des lieux des traitements médicamenteux disponibles en 2014

Les découvertes récentes relatives à la pathogénie de la goutte ont mené à l'exploration de nouvelles thérapeutiques. Ainsi, de nouveaux traitements de crise ou de fond voient le jour au fur et à mesure que les connaissances génétiques, physiologiques et biochimiques de la goutte augmentent⁷⁷ et viennent élargir l'arsenal thérapeutique antigoutteux bien connu constitué essentiellement de la colchicine et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pour la crise de goutte et de l'allopurinol pour la goutte chronique.

1. Traitements médicamenteux de la crise de goutte

Aux vues de la pathogénie de l'accès goutteux, plusieurs traitements de la crise de goutte à mécanisme d'action différents ont vu le jour. Parmi ces mécanismes d'action, on distingue une inhibition des fonctions des PNN, des monocytes et des cellules endothéliales, une inhibition de la COX et une inhibition de la voie de l'IL-1- β pour les futurs traitements.

1.1. Historique

Des extraits de colchique étaient utilisés dans l'Antiquité afin de traiter spécifiquement la crise de goutte mais ceux-ci ont été abandonnés à cause de leur toxicité digestive à la renaissance. Ce n'est qu'au XVIII^{ème} siècle qu'ils ont été redécouverts par des médecins eux-mêmes goutteux.^{30, 64} 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, *Colchicum autumnale*. Sa structure n'est établie qu'en 1833 par Gieger qui lui donnera le nom de colchicine.^{64, 81} Celle-ci aura par la suite le vent en poupe et sera considérée comme le traitement de référence de la crise de goutte même après apparition des AINS.



Figure 25 : *Colchicum autumnale*⁶⁴

1.2. Molécules actuellement disponibles

La colchicine et les AINS sont les molécules les plus utilisées dans le traitement de la crise de goutte. Dans tous les cas, le traitement sera d'autant plus efficace qu'il sera administré précocement (la goutte est d'autant plus résistante que le traitement est introduit tard).²⁴ En début de traitement, la molécule sélectionnée est utilisée à forte dose puis la dose est diminuée au fur et à mesure en fonction de l'amélioration de la symptomatologie.

Les molécules utilisées dans le traitement de l'accès aigu goutteux n'agissent pas sur le métabolisme de l'acide urique et n'ont donc aucune action sur l'hyperuricémie. Elles permettent uniquement de soulager la douleur en réduisant l'inflammation.

1.2.1. Colchicine

1.2.1.1. Spécialités pharmaceutiques disponibles

La colchicine existe sous deux formes^{56, 83} :

- Comprimé sécable de colchicine base dosée à 1 mg dans COLCHICINE OPOCALCIUM®
- Comprimé pelliculé sécable de colchicine dosée à 1 mg associée deux opiacés : un antispasmodique, le méthylsulfate de tiémonium dosé à 50 mg et à un ralentisseur du transit intestinal, de la poudre d'opium dosée à 12.5 mg, afin de limiter le risque de survenue de diarrhées. Il s'agit de la spécialité COLCHIMAX®. La diarrhée constitue le principal effet indésirable de la colchicine, notamment en cas de surdosage.

1.2.1.2. Indications

La colchicine présente plusieurs indications^{56, 83} :

- traitement de la crise de goutte
- prophylaxie de la crise de goutte chez le goutteux chronique lors de la mise en place d'un traitement de fond hypouricémiant
- traitement d'autres accès aigus microcristallins (chondrocalcinose, rhumatisme à hydroxyapatite) ainsi que la maladie périodique et la maladie de Behçet ne faisant pas l'objet de cette thèse

1.2.1. 3. Structure

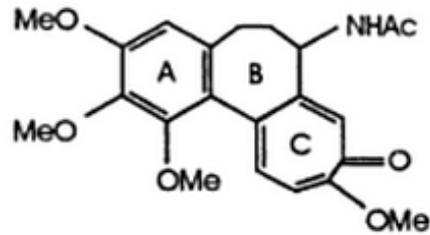


Figure 26 : structure de la colchicine ³¹

La colchicine est un alcaloïde liposoluble à structure tricyclique composé d'un cycle benzène et de deux cycles à sept carbones dont un portant une fonction amide protégée par un groupement méthyl.

1.2.1.4. Pharmacologie

1.2.1.4.1. Pharmacodynamie

La colchicine n'agit pas au niveau du métabolisme de l'acide urique. Son mécanisme d'action est complexe. Elle permet de réduire la réaction inflammatoire liée aux microcristaux d'urate monosodique par différents processus :

- **Une action anti-inflammatoire spécifique des inflammations microcristallines.** Cet effet passe par plusieurs mécanismes ^{38, 83} :

- ✓ Inhibition de l'expression des molécules d'adhésion endothéliales (E-sélectines) entrant en jeu dans le recrutement des PNN vers la cavité articulaire diminuant ainsi l'afflux de PNN vers le foyer inflammatoire
- ✓ Inhibition de la phagocytose des microcristaux d'urate de sodium
- ✓ Blocage de l'interaction entre les microcristaux d'urate monosodique et l'inflammasome diminuant ainsi la production et la sécrétion d'IL-1-β active, cytokine clé de l'inflammation
- ✓ Diminution de la production d'acide lactique via le maintien d'un pH local normal (l'acidité favorisant la précipitation des cristaux d'urate monosodique)

- **Une action anti-mitotique** : la colchicine se fixe spécifiquement de manière réversible mais prolongée (demi-vie de 20h environ) à la tubuline empêchant ainsi sa polymérisation en microtubules, constituants essentiels du fuseau mitotique nécessaire à la mitose. Il en résulte un effet cytostatique : les PNN sont bloqués en métaphase lors de la mitose ce qui participe au blocage de la réaction inflammatoire. ³⁴

1.2.1.4.2. Pharmacocinétique^{18, 56}

- Absorption

La colchicine est rapidement absorbée au niveau intestinal suite à une prise per os. La colchicine subit un cycle entéro-hépatique ce qui prolonge sa durée d'action et explique la présence de fortes concentrations dans l'intestin fréquemment à l'origine de troubles digestifs.

- Distribution

La colchicine est un substrat de la P-gp. Cette dernière joue un rôle dans la régulation de sa distribution tissulaire et de son élimination. Le volume de distribution de la colchicine est très élevé contrairement à sa liaison à l'albumine. Elle peut se lier à la tubuline au sein de tous les tissus bien que son passage à travers la barrière hématoencéphalique ou le placenta soit limité par la P-gp. Elle se fixe majoritairement au niveau de la muqueuse intestinale, du foie, des reins et de la rate. Il y a un risque d'accumulation tissulaire dès que la posologie journalière dépasse 1 mg pouvant mener à des effets toxiques.

- Métabolisation

La colchicine est métabolisée par l'isoenzyme 3A4 du CYP450. Elle subit en effet une déméthylation oxydative via cette enzyme.

- Elimination

Concernant son élimination, elle se fait par les selles et par l'urine. Il y a donc un risque de surdosage chez le patient insuffisant rénal par accumulation de colchicine.

Sa demi-vie d'élimination est variable : de 20 à 40 heures.

Aux vues de toutes ces données, beaucoup d'interactions médicamenteuses sont à prévoir. La plupart sont encore mal explorées de nos jours.

1.2.1.5. Posologie

La colchicine est un médicament à faible marge thérapeutique ce qui signifie que sa dose efficace thérapeutique est très proche de sa dose toxique.

1.2.1.5.1. Posologie en fonction de l'indication ^{24, 56, 83}

✓ **Traitement de la crise de goutte**

Dans l'accès goutteux, selon le résumé des caractéristiques du produit (RCP) actuel, la posologie maximale est de :

- 3 mg de colchicine le premier jour de traitement soit un comprimé matin, midi et soir,
- 2 mg de colchicine les deuxième et troisième jours de traitement soit un comprimé matin et soir
- 1 mg de colchicine le quatrième jour de traitement et les jours suivants soit un comprimé le soir.

La colchicine est d'autant plus efficace qu'elle est administrée précocement (dans les 12 heures suivant l'apparition de la crise de goutte). Ainsi, si le traitement est introduit précocement, la colchicine peut être utilisée à dose faible : 1 à 2 mg le premier jour de traitement. Dans tous les cas, la dose est dégressive durant les premiers jours de traitements et doit être répartie tout au long de la journée. La dose doit être adaptée en fonction de l'efficacité du traitement et de sa tolérance. Ainsi, il convient de réduire la posologie (0.5 mg/jour le soir) si une diarrhée apparaît. De plus, il ne faut jamais dépasser 1 mg par prise. La colchicine se prend au milieu du repas afin de diminuer le risque de survenue d'une diarrhée.

L'effet de la colchicine se manifeste en moyenne en 10 à 24h sur les douleurs et la crise disparaît totalement en 3 à 4 jours dans 90% des cas si elle est prescrite précocement.

La colchicine est prise durant toute la durée de l'accès goutteux et quelques jours encore après sa résolution afin d'éviter la réapparition de phénomènes aigus.

La posologie doit être adaptée chez les patients âgés (plus de 75 ans) et ceux présentant un facteur de risque de toxicité. Il s'agit des patients insuffisants rénaux ou hépatiques ainsi que les patients sous traitements susceptibles de majorer la toxicité de la colchicine, comme des médicaments néphrotoxiques (diurétiques, AINS, IEC, sartans, ciclosporine ...). Chez de tels patients, il est recommandé de ne pas dépasser la dose de 2 mg de colchicine le premier jour en plusieurs prises et de surveiller la survenue éventuelle de signes d'intolérance. Dans ce dernier cas, une diminution de la posologie est nécessaire.

✓ **Prévention des crises de goutte lors de la mise en place d'un traitement de fond hypo-uricémiant**

La chute brutale d'uricémie sous l'effet d'un traitement hypouricémiant provoque une dissolution des cristaux d'urate de sodium et donc leur mobilisation au sein de l'articulation augmentant alors le risque de crise de goutte.

La posologie usuelle est de 1 mg de colchicine par jour le soir, durant au moins 3 mois lors de l'instauration d'allopurinol et 6 mois lors de l'instauration de febuxostat. Il n'existe pas de recommandations précises sur la durée de cette prophylaxie. Cette durée de traitement peut être majorée selon le tableau clinique ou bien au contraire diminuée.

Si une diarrhée apparaît, la posologie de colchicine doit être réduite à 0.5 mg de colchicine par jour soit un demi-comprimé par jour.

Chez les patients âgés (plus de 75 ans) et ceux présentant un facteur de risque de toxicité, il est recommandé de débiter à la dose de 0,5 mg de colchicine par jour et d'adapter la posologie si besoin.

En cas de survenue d'une crise de goutte pendant un traitement hypouricémiant associé à de la colchicine, la posologie de colchicine peut être augmentée à 2 mg le premier jour de crise. Il faut respecter un intervalle de 4h minimum entre deux prises.

1.2.1.5.2. Adaptation de la posologie en fonction de la fonction rénale

Clairance à la créatinine (mL/min)	Posologie de la colchicine	
	Prophylaxie	Traitement
60 à 90	1 mg/jour	1mg toutes les 8 à 24h
30 à 60	Ne pas dépasser 0.5 mg/jour (théorique)	0.5mg toutes les 24h ou 1mg toutes les 48h
15 à 30	Ne pas dépasser 0.5 mg tous les 2 à 3 jours	0.5mg toutes les 24h ou 1mg toutes les 48h
Inférieure à 15 et hémodialyse	Débiter à 0.3 mg deux fois par semaine (théorique)	0.5mg toutes les 24h ou 1mg toutes les 48h

Tableau 7 : posologie de la colchicine en fonction de la clairance à la créatinine ^{75, 83}

1.2.1.6. Effets indésirables ^{33, 34, 83}

Lors d'une prescription correcte de colchicine, les effets indésirables sont rares. Ils apparaissent surtout en cas de surdosage : l'action cytostatique de la colchicine explique sa toxicité propre sur les cellules à renouvellement rapide : cellules du tube digestif et de la moelle osseuse.

Les effets indésirables les plus fréquents sont ainsi d'ordre digestif et hématologique mais ils peuvent aussi être d'ordre neuromusculaire ou cutané. Ils sont tous doses-dépendants.

- **Effets indésirables digestifs :**

La colchicine irrite l'intestin pouvant alors mener à une diarrhée dans les 12 à 48 heures après le début du traitement. Il s'agit du premier signe d'alerte devant faire penser à un surdosage. Des nausées et vomissements peuvent l'accompagner. L'ensemble de ces symptômes constitue les premiers signes d'un surdosage devant faire réduire voire arrêter le traitement.

- **Effets indésirables hématologiques :**

Au sein des lignées sanguines, la colchicine peut occasionner : une leucopénie, une neutropénie et une thrombopénie. Celles-ci sont rares mais justifient une surveillance accrue de la numération formule sanguine (NFS) lors de traitements au long cours.

- **Effets indésirables neuromusculaires :**

Ces effets surviennent généralement après six mois de traitement ou lors d'une intoxication aiguë. Ils peuvent être majorés par une légère insuffisance rénale. Il s'agit de troubles neuromyopathiques (faiblesse musculaire par exemple) ou de neuropathies (troubles sensitifs distaux par exemple) réversibles à l'arrêt du traitement.

Plus rarement, des cas de rhabdomyolyse peuvent être observés. De ce fait, la prescription de colchicine chez un patient sous statines nécessite une surveillance d'apparition de signes neuromusculaires ou de pancytopenie.

- **Autres effets indésirables :**

Des réactions allergiques type urticaire peuvent apparaître mais cela reste rare.

Quelques cas d'azoospermie réversible à l'arrêt du traitement ont été décrits.

- **Effets indésirables liés au méthylsulfate de tiémonium dans la spécialité COLCHIMAX® :**

Le tiémonium peut présenter des effets anticholinergiques atropiniques : tachycardie, hypertension artérielle, constipation, rétention urinaire, hyposialorrhée, sécheresse oculaire, confusion mentale chez les personnes âgées, agitation et irritabilité.

1.2.1.7. Contre-indications^{56, 83}

1.2.1.7.1. Dues à la colchicine

La colchicine est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à celle-ci ou aux excipients contenus dans la spécialité pharmaceutique prescrite.

Une insuffisance rénale sévère et insuffisance hépatique sévère contre-indiquent l'emploi de la colchicine du fait du risque de surdosage. Certaines associations médicamenteuses sont aussi contre-indiquées. (cf. 1.2.1.10.3. Interactions médicamenteuses)

1.2.1.7.2. Dues au méthylsulfate de tiémonium

Le tiémonium présentant des effets anticholinergiques, COLCHIMAX® est contre-indiqué en cas de glaucome à angle fermé ou de troubles urétroprostatiques tels que l'hypertrophie bénigne de la prostate (risque de rétention urinaire).

1.2.1.8. Précautions d'emploi^{56, 79, 83}

Avant l'instauration de colchicine, il est recommandé :

- de mesurer la clairance à la créatinine, tout particulièrement chez le patient de plus de 75 ans, afin d'évaluer la fonction rénale
- de vérifier si le patient suit un traitement concomitant pouvant entraîner une insuffisance rénale ou hépatique ou une toxicité médullaire ou musculaire

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

- de réaliser une NFS et une numération plaquettaire
- de remesurer la clairance à la créatinine,
- de surveiller l'apparition de premiers signes de surdosage : diarrhées, nausées et vomissements

1.2.1.9. Intoxication à la colchicine ^{34, 56, 79, 83}

Selon le RCP de la colchicine, une intoxication à la colchicine est rare mais très grave. Son évolution est imprévisible amenant au décès dans 30% des cas par déséquilibre hydro-électrolytique, choc septique, arrêt respiratoire ou collapsus cardio-vasculaire. Pourtant, en France, à l'inverse d'autres pays comme le Royaume-Uni, l'emploi de la colchicine est privilégié par rapport à celui des AINS dans le traitement de la crise de goutte. De nombreux cas de pharmacovigilance rapportent des intoxications aiguës à la colchicine plus particulièrement chez des personnes âgées présentant souvent un ou plusieurs facteurs de risque : insuffisance rénale, posologie d'attaque élevée, interactions médicamenteuses, traitement prolongé sans surveillance biologique.

Les signes cliniques d'une telle intoxication sont surtout d'ordre digestif.

Après un temps de latence de trois heures en moyenne, des douleurs abdominales diffuses, des vomissements et surtout une diarrhée profuse apparaissent causant une déshydratation (acidose métabolique) et des troubles circulatoires (hypotension). Une polypnée et des troubles hématologiques dus à une atteinte médullaire sont souvent observés ainsi qu'une toxicité rénale aiguë avec oligurie et hématurie. Une atteinte multiviscérale peut ainsi être observée (digestive, hématologique, respiratoire, cardiaque et rénale).

Il n'existe pas d'antidote spécifique de la colchicine. Il faudra surveiller constamment l'intoxiqué sur le plan clinique et biologique en milieu hospitalier. Si celui-ci est pris en charge assez rapidement, le toxique peut être éliminé par lavage gastrique suivi d'une aspiration duodénale.

Le traitement est uniquement symptomatique : rééquilibration hydroélectrolytique, antibiothérapie générale et digestive massive, assistance respiratoire.

Le plus souvent, la gravité de l'intoxication à la colchicine est en lien avec la dose ingérée même si des cas mortels ont été rapportés avec des doses relativement faibles (5-10 mg). En théorie, la dose toxique est de 10 mg et la dose mortelle de 40 mg.

1.2.1.10. Interactions médicamenteuses^{33, 56, 83}

Les interactions médicamenteuses qui nous intéressent sont celles qui ont des répercussions cliniques.

1.2.1.10.1. Interactions d'ordre pharmacodynamique

Elles sont liées au mécanisme d'action de la colchicine. Des interactions par addition d'effets indésirables peuvent être observées. Elles sont très nombreuses. La liste des molécules citées ci-après n'est pas exhaustive.

- Addition des risques hématologiques : addition du risque d'agranulocytose.

Le risque d'agranulocytose est majoré en cas d'association de la colchicine à :

- Des cytotoxiques
- Certains antibiotiques (chloramphénicol, cotrimoxazole, vancomycine, teicoplanine, linézolide)
- Certains antifongiques (terbinafine, griséofulvine, posaconazole, flucytosine)
- Des agents immunosuppresseurs (acide mycophénolique, azathioprine, sirolimus, évérolimus, méthotrexate, anti-TNF (étanercept, infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab, léflunomide))
- Des molécules utilisées dans la polyarthrite rhumatoïde ou certaines maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (anakinra, sulfasalazine, olsalazine, mésalazine)
- Certains psychotropes (miansérine et surtout clozapine)
- Des antithyroïdiens de synthèse

- Addition des risques d'atteintes neuromusculaires

L'association de la colchicine à certains médicaments augmente le risque d'atteintes neuromusculaires. Les médicaments concernés sont des molécules pouvant provoquer :

- *des rhabdomyolyses* : il s'agit surtout des statines (plus particulièrement atorvastatine et simvastatine) dont les effets sont dose-dépendants et de certains compléments alimentaires contenant du riz rouge. Certains anticancéreux sont aussi concernés comme l'imatinib, le sunitinib et le dasatinib
- *des myopathies* : corticoïdes, antithyroïdiens de synthèse, amiodarone, immunosuppresseurs ...

- *des crampes* : soit par perturbations hydroélectrolytiques (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse, laxatifs, corticoïdes...), soit par un autre mécanisme (β -2 mimétiques ...)
- *un blocage de la plaque neuromusculaire où l'influx nerveux stimule le muscle* (inhibiteurs calciques ...)

1.2.1.10.2. Interactions d'ordre pharmacocinétique

La colchicine étant substrat de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 et de la P-gp, de nombreuses interactions peuvent avoir lieu notamment en présence d'inhibiteurs ou d'inducteurs de ces systèmes. Avant d'aborder les traitements susceptibles d'être à l'origine de ce type d'interaction médicamenteuse, il me semble intéressant d'effectuer quelques rappels relatifs au cytochrome P450 et à la P-gp.

1.2.1.10.2.1. Rappels relatifs au cytochrome P450

Les cytochromes sont des enzymes entrant en jeu dans le métabolisme de nombreuses substances dont beaucoup de médicaments. Le cytochrome P450 correspond à un ensemble complexe d'isoenzymes dont la plupart se situent au niveau hépatique et intestinal. Il est à noter que seulement quatre de ces isoenzymes entrent en jeu dans le métabolisme d'environ 90% des médicaments fréquemment utilisés. Celles-ci sont désignées par les termes suivants : CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2D6, CYP 3A4. La colchicine étant métabolisée par le CYP 3A4, il est important de savoir reconnaître les principaux médicaments métabolisés par cette isoenzyme ainsi que les inducteurs ou inhibiteur de celle-ci afin d'éviter certaines interactions médicamenteuses.

1.2.1.10.2.1.1. Inducteurs enzymatiques du CYP 3A4

Les inducteurs enzymatiques sont en général non spécifiques d'une isoenzyme déterminée. Leur effet est en général visible en 2 à 3 semaines.

L'introduction d'un inducteur enzymatique en présence d'un médicament fortement métabolisé par le CYP 3A4 mène à une accélération du métabolisme du médicament concerné ainsi qu'à une diminution de sa demi-vie plasmatique d'où une baisse d'effet. Ceci est vrai dans le cas où la forme active du médicament ne correspond pas au métabolite.

Principaux inducteurs enzymatiques du CYP 3A4	
Antiépileptiques	Carbamazépine, oxcarbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone, topiramate
Antibactériens	Rifampicine, rifabutine,
Antirétroviraux	Efavirenz, névirapine
Antidépresseur	Millepertuis
Autres	Aprépitant, dexaméthasone, griséofulvine, modafinil, bosentan
Alcool en prise chronique	

Tableau 8 : rappel des principaux inducteurs enzymatiques du CYP 3A4 ³³

1.2.1.10.2.1.2. Inhibiteurs enzymatiques du CYP 3A4

Les inhibiteurs enzymatiques sont en général spécifiques d'une isoenzyme.

L'introduction d'un inhibiteur enzymatique en présence d'un médicament fortement métabolisé par le CYP 3A4 mène à une diminution du métabolisme du médicament concerné ainsi qu'à une augmentation de sa demi-vie plasmatique d'où une augmentation d'effet. Ceci est vrai dans le cas où la forme active du médicament ne correspond pas au métabolite.

Principaux inhibiteurs enzymatiques du CYP 3A4	
Antiépileptiques	Acide valproïque
Médicaments cardiovasculaires	Amiodarone, diltiazem, vérapamil
Antibiotiques	Macrolides (télithromycine, azithromycine, clarithromycine, dirithromycine, érythromycine, josamycine, midécamycine, roxithromycine sauf spiramycine), pristinamycine, doxycycline
Antifongiques azolés	Tous : fluconazole, itraconazole, kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole
Antirétroviraux	Atazanavir, darunavir, fosamprénavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, tipranavir, délavirdine, télaprévir
Immunosupresseurs	Ciclosporine
Anti-histaminiques H2	Cimétidine
Anticancéreux	Imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib
Androgènes	Danazol
Antidépresseurs	Fluoxétine, fluvoxamine
Autres	Aprépitant, silymarine
Jus de pamplemousse, cannabis, réglisse	

Tableau 9 : rappel des principaux inhibiteurs enzymatiques du CYP 3A4 ³³

1.2.1.10.2.1.3. Médicaments métabolisés par le CYP 3A4

Les molécules métabolisées par la même isoenzyme que la colchicine peuvent entrer en compétition avec elle et diminuer son élimination. Cependant, en pratique courante, ce type d'interaction a rarement des conséquences cliniques ...

Principaux médicaments métabolisés par le CYP 3A4	
Analgésiques	Tramadol, fentanyl, buprénorphine, méthadone
Médicaments cardiovasculaires	Amiodarone, lidocaïne, quinidine, inhibiteurs calciques
Antibiotiques	Macrolides
Antiasthmatiques	Montélukast
Anticancéreux	Cyclophosphamide, ifosfamide, étoposide, imatinib, vinca-alcaloïdes
Antidépresseurs	Citalopram, imipraminiques, mirtazapine
Antifongiques azolés	Fluconazole et autres
Antihistaminiques	Loratadine
Antimigraineux	Dérivés de l'ergot de seigle
Antiviraux	Antiprotéases, delavirdine, efavirenz, névirapine
Anxiolytiques et hypnotiques	Benzodiazépines, buspirone, zolpidem, zopiclone
Immunodépresseurs	Ciclosporine, tacrolimus, évérolimus, sirolimus
Hormones	Corticoïdes, éthinylestradiol, mifépristone, progestatifs
Neuroleptiques	Aripiprazole, clozapine
Antidiabétiques oraux	Glibenclamide, gliclazide, répaglinide
Hypolipémiants	Statines
Autres	Bromocryptine, carbamazépine, clopidogrel, colchicine, sétrons, losaratan, tamoxifène, terbinafine, rivaroxaban, apixaban

Tableau 10 : rappel des principaux médicaments métabolisés par le CYP 3A4 ³³

1.2.1.10.2.2. Rappels relatifs à la P-gp

La glycoprotéine P est une protéine de transport située dans les membranes de nombreuses cellules, notamment au niveau de l'intestin, de la barrière hématoencéphalique, des voies biliaires et des tubules rénaux. C'est une pompe qui expulse hors de la cellule divers substrats dont certains médicaments. Elle diminue l'absorption intestinale des médicaments substrats et augmente leur élimination hépatique et rénale.

1.2.1.10.2.2.1. Substrats de la P-gp

Substrats de la P-gp	
Anticancéreux	Amsacrine, daunorubicine, doxorubicine, étoposide, imatinib, paclitaxel, topotécan, vinblastine, vincristine, vindésine
Antibiotique	Ciprofloxacine, érythromycine, rifampicine
Immunosuppresseurs	Ciclosporine, tacrolimus, évérolimus
Hypolipémiants	Pravastatine, simvastatine
Médicaments cardiovasculaires	Digoxine, diltiazem, vérapamil
Antiprotéases	Amprénavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir
Antifongique	Posaconazole
Opioïde	Lopéramide
Autres	Dexaméthasone, dompéridone, féxofénadine, ondasétron, colchicine, dabigatran, rivaroxaban, apixaban

Tableau 11 : rappel des principaux substrats de la P-gp ³³

De nombreux médicaments substrats de l'isoenzyme CYP 3A4 du CYP450 sont également substrats de la P-gp.

1.2.1.10.2.2.2. Principaux inhibiteurs de la P-gp

La présence concomitante d'un inhibiteur de la P-gp et d'un de ses substrats provoque une augmentation de 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.

Principaux inhibiteurs de la P-gp	
Antibiotiques	Macrolides (tous sauf spiramycine), pristinamycine
Inhibiteur calcique	Vérapamil, diltiazem, nifédipine
Antiarythmiques	Amiodarone, quinidine
Antifongiques azolés	Fluconazole, itraconazole, kétoconazole
Antiprotéases	Le ritonavir agit parfois, moins souvent, comme inducteur
Immunodépresseur	Ciclosporine
Anticancéreux	Tamoxifène, sorafénib
Autres	Ticagrélor, atorvastatine, bromocriptine, antidépresseurs sérotoninergiques, lopéramide

Tableau 12 : rappel des principaux inhibiteurs de la P-gp ³³

1.2.1.10.2.2.3. Principaux inducteurs de la P-gp

La présence concomitante d'un inducteur de la P-gp et d'un de ses substrats provoque une diminution de la concentration plasmatique du substrat par diminution de son absorption intestinale et augmentation de son élimination rénale ou hépatique d'où une diminution des effets de ce substrat.

Principaux inducteurs de la P-gp	
Antiprotéases	Ritonavir, amprénavir
Antituberculeux	Rifampycine, rifabutine
Millepertuis	

Tableau 13 : rappel des principaux inducteurs de la P-gp ³³

1.2.1.10.3. Interactions médicamenteuses à retenir

1.2.1.10.3.1. Associations contre-indiquées

- **Macrolides** (télithromycine, azithromycine, clarithromycine, josamycine, érythromycine, midécamycine, roxithromycine) ⁶⁶ **et pristinamycine** :

Le mécanisme de l'interaction est d'ordre pharmacocinétique : les macrolides et la pristinamycine sont à la fois des inhibiteurs du CYP 3A4 et de la P-gp ce qui amène à une augmentation de la concentration plasmatique en colchicine et à une diminution de son élimination. Il en résulte une augmentation de sa toxicité de manière dose-dépendante se traduisant notamment par un risque d'aplasie médullaire et de rhabdomyolyse. Les conséquences sont potentiellement fatales. En France, tous les ans, des décès liés à ces co-prescriptions, notamment dus à des pancytopenies, sont rapportés. ^{15, 47}

1.2.1.10.3.2. Associations déconseillées

- **Ciclosporine** : le mécanisme de l'interaction est ^{33, 56} :

- ✓ d'ordre pharmacocinétique : la ciclosporine est notamment un inhibiteur de la P-gp au niveau rénal et hépatique. Il en résulte une diminution de la clairance hépatique et rénale de la colchicine ainsi qu'une diminution de son expulsion en dehors des cellules musculaires et nerveuses. Il y a donc une augmentation de la toxicité de la colchicine avec risque de surdosage notamment en cas d'insuffisance rénale préexistante.
- ✓ d'ordre pharmacodynamique : addition des effets indésirables d'ordre neuromusculaires.

Une surveillance clinique et biologique (dosage des CPK) est nécessaire. Le traitement par colchicine doit être de courte durée.

- **Vérapamil** : comme pour la ciclosporine, le mécanisme de l'interaction est double. En effet, le vérapamil est d'une part, un inhibiteur de la P-gp et du CYP 3A4 d'où un risque de surdosage en colchicine potentiellement fatal. Et, d'autre part, il peut présenter des effets indésirables neuromusculaires (faiblesse ou douleurs musculaires) pouvant s'additionner à ceux potentiellement provoqués par la colchicine.^{33, 83}

- **Inhibiteurs de protéases (boostés par le ritonavir), télaprévir** : le mécanisme de l'interaction est d'ordre pharmacocinétique : ce sont des inhibiteurs du CYP3A4 menant à un risque de surdosage en colchicine potentiellement fatal en particulier chez l'insuffisant rénal et hépatique.⁶⁷

- **Inhibiteurs puissants du CYP 3A4** : tout autre inhibiteur puissant du CYP 3A4 est susceptible d'augmenter la toxicité de la colchicine via une diminution de son métabolisme. C'est le cas des antifongiques azolés par exemple. (cf. Tableau 9)

1.2.1.10.3.3. Associations nécessitant des précautions d'emploi

- **Anticoagulants oraux de type AVK** : le mécanisme de cette interaction est encore inconnu mais le risque hémorragique est augmenté lorsque la colchicine est associée à un traitement AVK. Il convient donc de contrôler plus fréquemment l'INR. En fonction de ce dernier, la posologie d'AVK peut être réadaptée (pendant le traitement par colchicine et 8 jours après l'arrêt de celui-ci).^{33, 56}

- **Inhibiteur de l'HMG-CoA réductase et fibrates** : trois mécanismes d'actions sont possibles :

- ✓ une compétition au niveau de la P-gp
- ✓ une compétition au niveau du CYP3A4 (plus particulièrement pour l'atorvastatine et la simvastatine)
- ✓ une addition des effets indésirables neuromusculaires

Une surveillance clinique et biologique est nécessaire surtout en début de traitement en raison du risque d'élévation des effets indésirables de ces substances, notamment augmentation du risque de rhabdomyolyse et de pancytopenie.³⁸ Le patient doit aller consulter son médecin en cas de douleurs musculaires.

1.2.1.10.3.4. Interactions avec le méthylsulfate de tiémonium :

L'association avec des molécules à effets atropiniques majore le risque d'effets indésirables anticholinergiques. Il convient donc de ne pas associer COLCHIMAX® avec des antihistaminiques H1, des antiparkinsoniens anticholinergiques, des antidépresseurs imipraminiques, des neuroleptiques phénothiaziniques et des anti-spasmodiques utilisés dans l'incontinence urinaire.^{33, 56}

1.2.2. AINS

1.2.2.1. Molécules utilisées dans la crise de goutte

De nombreux essais randomisés versus placebo ont prouvé l'efficacité de cette classe thérapeutique dans la crise de goutte, notamment celle de l'indométacine. Plusieurs études comparatives entre AINS, mises en œuvre avec les doses les plus élevées, ont montré qu'il n'y avait aucune différence d'efficacité entre eux.³⁸

Les principaux AINS utilisés sont : le diclofénac, le kétoprofène, l'ibuprofène et l'indométacine.^{24, 73}

Il est à noter que les coxibs n'ont pas d'AMM dans la goutte en France et que l'aspirine à dose antiagrégante altère l'élimination rénale de l'acide urique menant à une augmentation de sa concentration plasmatique. A l'inverse, il est possible d'utiliser de l'aspirine à dose anti-inflammatoire (>3g/jour) dans l'accès goutteux.

1.2.2.2. Indications^{56, 83}

Les AINS constituent un traitement symptomatique dans de nombreuses indications, que ce soit au long cours (rhumatismes inflammatoires chroniques tels que la polyarthrite rhumatoïde ou la spondylarthrite ankylosante, certaines arthroses douloureuses et invalidantes) ou de manière aigue.

Dans le cas de la goutte, ils sont utilisés comme traitement de courte durée des accès aigus inflammatoires goutteux.

1.2.2.3. Pharmacologie ^{56, 83}

Les AINS soulagent le patient souffrant d'une crise de goutte grâce au traitement de la composante inflammatoire. Ils n'agissent donc pas sur le métabolisme de l'acide urique.

1.2.2.3.1. Pharmacodynamie

Les AINS ont une activité anti-inflammatoire, antipyrétique et analgésique par inhibition de la synthèse de prostaglandines. En effet, ces dernières sont des médiateurs de l'inflammation : elles provoquent une vasodilatation locale et une perméabilisation des vaisseaux mais aussi une fièvre et de la douleur.

Via un phénomène de compétition, les AINS inhibent la cyclo-oxygénase (COX) impliquée dans la formation de prostaglandines à partir d'acide arachidonique.

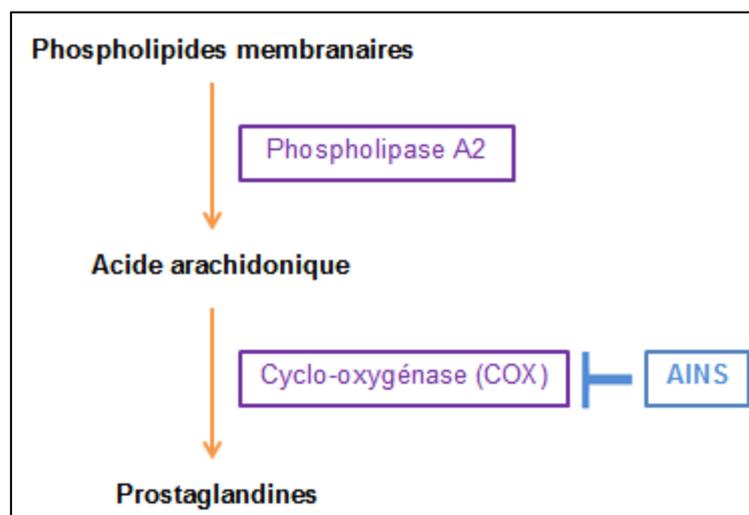


Figure 27 : mécanisme d'action des AINS ⁸³

Il est à noter que les AINS ont une action antalgique contrairement à la colchicine mais n'agissent pas au niveau de réactions spécifiques d'inflammations microcristallines.

1.2.2.3.2. Pharmacocinétique ^{33, 56, 83}

- **Absorption** : pour la plupart des AINS, la résorption orale est complète, rapide et se fait par diffusion passive. La biodisponibilité des AINS est variable selon la forme galénique.

- **Distribution** : dans la circulation générale, les AINS se fixent à 90% à l'albumine car ce sont des acides faibles. Ils diffusent passivement dans l'organisme et passent la barrière placentaire.

- **Métabolisation** : la plupart des AINS sont biotransformés au niveau hépatique en dérivés carboxylés ou hydroxylés inactifs. Il y a un cycle entérohépatique pouvant expliquer de potentielles atteintes digestives basses (risque d'ulcère duodénal). Des réactions de conjugaison ont également lieu. Les métabolites sont principalement éliminés par voie rénale.

- **Elimination** : la demi-vie d'élimination des AINS est très variable : de 15 minutes (aspirine) à 50-60 heures pour les oxicams.

1.2.2.4. Posologie

Les AINS présentent tous des propriétés anti-inflammatoires à doses élevées. Ils se différencient par le rapport entre leurs doses anti-inflammatoires et leur dose antalgique.

Spécialités pharmaceutiques	DCI	Posologie	Modalités de prise et adaptations posologiques
VOLTARENE® FLECTOR®	Diclofénac	150 à 200 mg/jour de J1 à J3 puis diminution de posologie	A prendre de préférence au milieu de repas En 1 à 3 prises
TOPREC® PROFENID® BI-PROFENID®	Kétoprofène	200 mg/jour de J1 à J3 puis 100 mg de J4 à J7	Maximum 200 mg/jour en 1 à 2 prises Adaptations posologiques en cas d'insuffisance rénale ou hépatique
BRUFEN®	Ibuprofène	2400 mg/jour de J1 à J3 puis diminution de posologie	A prendre de préférence au milieu de repas En 3 prises
INDOCID®	Indométacine	150 mg/jour de J1 à J3 puis 100 mg de J4 à J7	Adaptations posologiques en cas d'insuffisance rénale ou hépatique

Tableau 14 : principaux AINS utilisés dans la crise de goutte ^{24, 56}

Les AINS se présentent sous différentes formes galéniques selon la molécule : comprimé, suppositoire, sachet, gélule voire voie parentérale.

1.2.2.5. Effets indésirables^{33, 83}

Les prostaglandines n'ont pas qu'un rôle dans l'inflammation. Elles présentent aussi divers effets bénéfiques au sein de l'organisme. Les principaux se situent au niveau gastrique et rénal. Au niveau de l'estomac, l'activation de récepteurs aux prostaglandines situés à la surface des cellules pariétales entraîne une diminution de l'activité de la pompe à protons d'où un effet gastroprotecteur. Au niveau du rein, les prostaglandines participent à la bonne perfusion rénale via leur effet vasodilatateur.

Par conséquent, en inhibant la formation de prostaglandines, les AINS sont responsables d'effets indésirables généralement digestifs et rénaux.

Les effets indésirables digestifs sont les plus fréquents et peuvent être de plusieurs grades : intolérance digestive (nausées, vomissements, douleurs épigastriques, diarrhée) voire érosion de la muqueuse digestive menant à un risque hémorragique. L'érosion gastrique s'explique par la diminution de synthèse de prostaglandines gastroprotectrices mais aussi par l'acidité de la molécule utilisée. Afin de limiter ces effets, l'AINS doit être pris au milieu du repas et peut être associé à la prise d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP).

Au niveau rénal, sous l'effet des AINS, la perfusion rénale est diminuée et il y a donc un risque d'insuffisance rénale aigue mais seulement chez le patient à risque. Une aggravation d'insuffisance rénale pré-existante peut se produire.

D'autres effets indésirables peuvent apparaître :

- des réactions d'hypersensibilité (surtout à l'aspirine). Des réactions croisées d'hypersensibilité entre AINS existent donc s'il y a allergie existante à un AINS alors tous les AINS sont contre-indiqués chez le patient.
- respiratoires : la diminution de la voie des prostaglandines entraîne en parallèle une augmentation de la voie des leucotriènes à effet bronchoconstricteur. Ainsi, des bronchospasmes sont observés chez 10% des patients asthmatiques.
- effets anticoagulants (sauf pour les inhibiteurs sélectifs de la COX2) : il est dû à l'inhibition de la COX1 présente dans les plaquettes (aspirine, naproxène, ibuprofène : plus de risques hémorragiques)
- neurologiques : céphalées, acouphènes, vertiges avec l'indométacine à dose thérapeutique et l'aspirine à forte dose
- hématologiques : risque de neutropénie, agranulocytose, anémie aplasiques.

Par rapport à la colchicine, les AINS présentent l'avantage d'avoir des effets indésirables bien connus. Ils sont nombreux et justifient une prescription de courte durée des AINS.

1.2.2.6. Contre-indications

La prise d'AINS est contre-indiquée en cas de ^{73, 56} :

- sixième mois de grossesse du fait du risque de fermeture prématurée du canal artériel chez le fœtus et de toxicité rénale
- hypersensibilité connue aux AINS
- antécédent de crise d'asthme liée à la prise d'AINS
- antécédent d'ulcère gastro-duodéal ou ulcère gastro-duodéal en évolution
- insuffisance hépatique sévère
- insuffisance rénale sévère (clairance à la créatininémie < 30 mL/min)

Le terrain cardiovasculaire se présente comme une contre-indication importante, relative au risque de décompensation cardiaque et/ou de déclenchement d'insuffisance rénale. Ainsi, les AINS doivent être évités chez les patients à risque cardiovasculaires : hypertension artérielle, antécédents d'infarctus du myocarde. De récentes études indiquent une augmentation du risque de mort cardiovasculaire chez de tels patients, sauf pour le naproxène.³⁸

De plus, les AINS sont formellement contre-indiqués chez un patient greffé d'organe (surtout greffé du rein et du cœur du fait du risque d'insuffisance rénale aiguë et d'œdème aigu pulmonaire). En cas de crise de goutte chez un tel patient, la colchicine sera préférée mais nécessitera des précautions : faibles doses et courte durée de prescription afin d'éviter tout surdosage d'autant plus si l'immunosuppresseur utilisé est la ciclosporine.

1.2.2.7. Interactions médicamenteuses^{33, 56, 83}

1.2.2.7.1. Interactions d'ordre pharmacodynamique

- **AINS, glucocorticoïdes** : il y a majoration du risque d'ulcère gastro-duodéal en cas d'association de plusieurs AINS (y compris aspirine) ou d'association d'AINS et de glucocorticoïdes.
- **AINS, glucocorticoïdes, anti-agrégants plaquettaires, anti-coagulants** : le risque hémorragique digestif est augmenté en cas d'association d'AINS avec d'autres AINS (y

compris aspirine), avec des glucocorticoïdes, avec des anti-agrégants plaquettaires ou avec des anticoagulants par voie orale ou injectable. Si l'association ne peut être évitée, une surveillance clinique et biologique étroite devra être mise en place.

- **Ciclosporine, tacrolimus** : l'association d'AINS à des inhibiteurs de calcineurine (ciclosporine, tacrolimus) mène à un risque d'addition des effets néphrotoxiques, en particulier chez le patient âgé. Il convient donc de surveiller la fonction rénale en début de traitement par AINS.

- **Certains anti-hypertenseurs** : les AINS perturbent l'élimination urinaire d'anti-hypertenseurs : diurétiques, IEC, sartans. En effet, en inhibant la synthèse de prostaglandines vasodilatatrices au niveau rénal, une insuffisance rénale aigue peut apparaître chez le patient à risque à cause d'une diminution de la filtration glomérulaire (patient âgé et/ou déshydraté).

Par ailleurs, les AINS réduisent l'effet antihypertenseur des anti-hypertenseurs cités précédemment ainsi que celui des β -bloquants via l'inhibition des prostaglandines vasodilatatrices.

1.2.2.7.2. Interactions d'ordre pharmacocinétique

Les AINS entraînent une augmentation du taux plasmatique de lithium et de méthotrexate via une diminution de leur clairance rénale d'où une augmentation de leur toxicité. Ce type d'associations est donc déconseillé.

- **Lithium** : si l'association avec le lithium ne peut être évitée, il faudra surveiller étroitement la lithiémie et adapter la posologie du lithium durant l'association et après l'arrêt de l'AINS.

- **Méthotrexate** : si l'association avec le méthotrexate ne peut être évitée, dans les cas où les doses de méthotrexate sont supérieures à 20 mg/semaine, il faudra respecter un intervalle de minimum 12 heures entre l'arrêt ou le début d'un traitement par AINS et la prise de méthotrexate. Si les doses de méthotrexate sont inférieures ou égales à 20 mg/semaine, il faudra contrôler l'hémogramme toutes les semaines durant les premières semaines de l'association.

1.2.3. Infiltration cortisonique après ponction évacuatrice

Cette technique est notamment intéressante dans les formes oligo- voire poly-articulaires et chez le patient âgé ayant une contre-indication ou une intolérance à la colchicine ou aux AINS.³⁸ Une injection intra-articulaire de dérivé cortisonique à longue durée d'action après ponction-aspiration intra-articulaire est efficace : elle soulage la douleur en moins de 48 heures. Cet acte est réservé aux spécialistes expérimentés et ne pourra se faire qu'après exclusion d'une infection associée (arthrite septique). La forme la plus simple à manier serait le cortivazol en seringue pré-remplie (ALTIM®). Cette technique n'a jamais fait l'objet d'essais contrôlés.²⁴

1.2.4. Corticothérapie systémique

La mise en place d'une corticothérapie systémique par prednisone ne doit se faire qu'après échec de la colchicine et des AINS ou lorsque ces derniers sont contre-indiqués ou mal tolérés et s'adresse surtout aux cas de crises sévères polyarticulaires.¹⁸ En effet, les corticoïdes ont un effet favorable immédiat mais conduisent en général à une rechute et induisent une corticodépendance et une aggravation de la pathologie goutteuse avec développement de tophi en cas de traitement prolongé. La décision d'un tel traitement ne peut se faire que sur avis d'un spécialiste.³⁸ Les effets indésirables observables sont surtout d'ordre métabolique (cf. Tableau 17).

Afin de maîtriser la prescription, elle peut être proposée en injection IM (acétonide de triamcinolone dosé à 60 mg). Il est à noter que l'acétonide de triamcinolone dosé à 40 mg est le comparatif des essais avec le canakinumab.³⁸

1.3. Molécules à l'étude

1.3.1. Agents anti-IL-1-β

La mise en évidence du rôle de l'inflammasome et de l'IL-1-β dans l'inflammation uratique a mené au développement d'inhibiteurs de cette cytokine. Ces nouvelles thérapies de l'inflammation semblent prometteuses et ont l'avantage d'agir de manière plus ciblée.⁵⁹ Elles sont destinées aux patients chez qui les traitements usuels sont inefficaces, contre-indiqués ou non tolérés ce qui correspond aux patients les plus âgés et les plus fragiles présentant des antécédents cardiovasculaires, une insuffisance rénale ou des facteurs de risque cardiovasculaires tels que le diabète.³⁸

Bien que de mécanisme d'action différent, ces molécules permettent toutes de bloquer les effets de l'IL-1- β . Elles sont au nombre de trois :

- L'anakinra : antagoniste du récepteur de l'IL-1- β
- Le canakinumab : anticorps monoclonal humanisé anti-IL-1- β
- Le rilonacept : protéine de fusion du récepteur soluble de l'IL-1- β formé par l'association d'une partie du récepteur à l'IL-1- β et du fragment Fc d'une Ig G1 humaine.⁵⁹ Il se comporte comme un récepteur soluble bloquant l'IL-1- β .

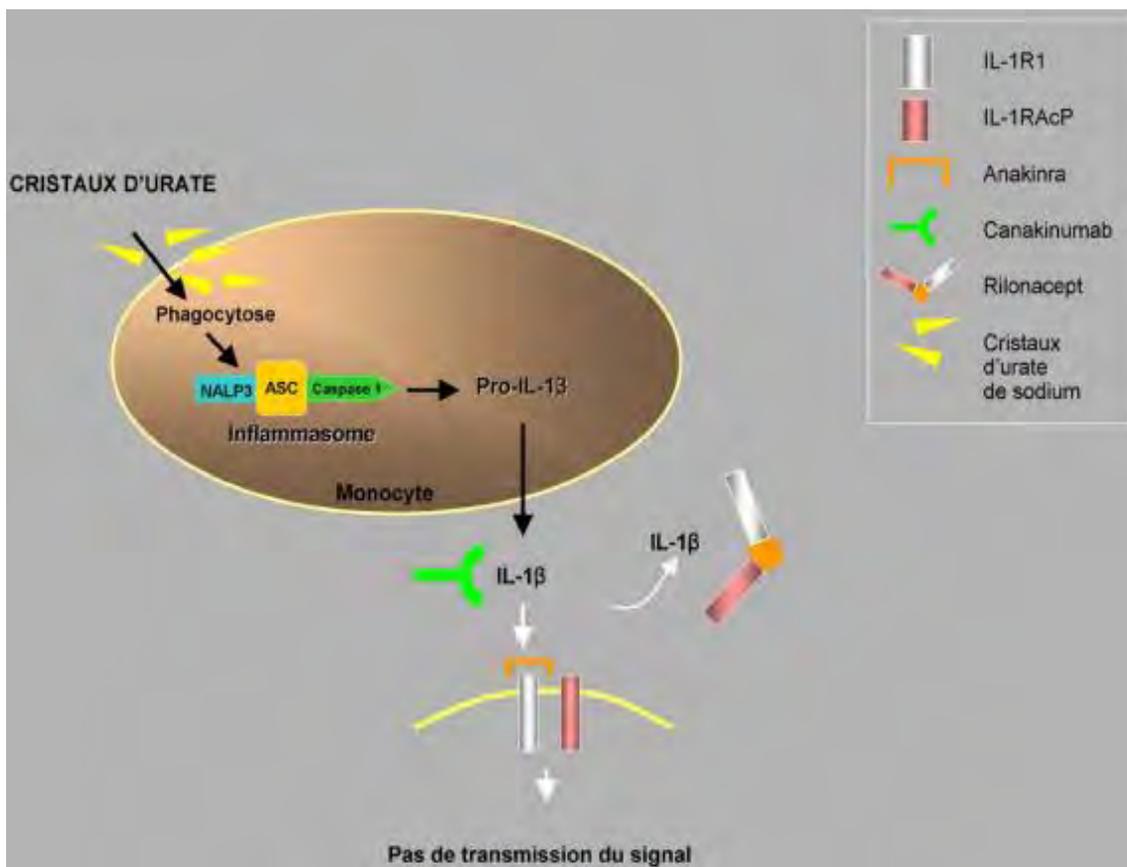


Figure 28 : mécanisme d'action des trois agents anti-IL-1- β ⁵⁹

Diverses études récentes ont prouvé l'efficacité de ces trois inhibiteurs de l'IL-1- β que ce soit en prévention de l'accès goutteux lors de l'instauration d'un traitement hypouricémiant ou dans le traitement de la crise de goutte.⁷⁷

1.3.1.1. Anakinra

L'anakinra (KINERET®), antagoniste du récepteur membranaire de l'IL-1- β se lie avec une grande affinité à celui-ci mais ne transmet aucun signal d'activation cellulaire.⁵⁹

Une première étude pilote relative à l'utilisation de l'anakinra dans la crise de goutte a été menée sur 10 patients souffrant de goutte résistante à la colchicine ou aux AINS et a mis en évidence une antalgie rapide sous anakinra à la posologie de 100 mg/jour en sous-cutané pendant 3 jours.^{59, 77}

Remarquons aussi un cas clinique publié en 2008 : il s'agit d'un homme de 56 ans, en surpoids, alcoolique chronique, avec dyslipidémie, souffrant de goutte chronique sévère devenue corticodépendante. Lors d'un nouvel accès goutteux polyarticulaire, l'administration de colchicine et AINS, même à fortes doses, n'amène pas d'amélioration clinique. L'anakinra a alors été utilisé à la posologie de 100 mg en sous-cutané et a permis de faire disparaître les symptômes inflammatoires en quelques jours et le sevrage de la corticothérapie en six semaines. L'anakinra s'est donc avéré efficace dans ce cas de polyarthrite goutteuse corticodépendante, confortant les résultats de la première étude pilote.⁷⁸

Enfin, l'anakinra dosé à 100 mg par jour en sous-cutané pendant trois jours a été quelque fois utilisé hors AMM avec une réponse rapide chez 80% des patients non contrôlés par des traitements conventionnels.³⁸

Tous ces résultats laissent penser que KINERET® obtiendra peut-être un jour une AMM dans la goutte. Actuellement, seule la polyarthrite rhumatoïde fait partie de ses indications thérapeutiques.⁸³

1.3.1.2. Riloncept

Le riloncept (ARCALYST®) est une protéine artificielle formée d'une partie du récepteur de l'IL-1- β : elle se fixe à l'IL-1- β l'empêchant ainsi d'activer son récepteur.

Un essai clinique mené sur 241 patients a montré que le riloncept permettait une diminution des crises de goutte d'environ 50% chez des patients initiant un traitement par allopurinol sur la période de suivi de 16 semaines.⁷⁷

De plus, une étude en simple insu avec le riloncept a été conduite : dix patients atteints d'une mono ou polyarthrite goutteuse ont reçus deux injections hebdomadaires d'un placebo. Après celles-ci, ils ont reçu une injection sous-cutanée de riloncept dosé à 320 mg, suivie après une semaine d'une injection hebdomadaire pendant six semaines de riloncept dosé à 160 mg. L'efficacité, déterminée par la diminution de la douleur quantifiée grâce à une échelle visuelle analogique (EVA), est apparue significative dès la première semaine de traitement et, à six semaines de traitement, 60 % des sujets se considéraient améliorés de 50 %.⁵⁹

Le riloncept est encore à l'état d'étude et ne possède pour l'instant aucune indication thérapeutique dans la goutte.

1.3.1.3. Canakinumab

Le canakinumab (ILARIS®), anticorps monoclonal humanisé anti-IL-1- β , est un médicament coûteux déjà utilisé dans le traitement de certains syndromes auto-inflammatoires. Il est en cours d'évaluation en Europe.³⁸ Cette molécule se lie avec une haute affinité à IL-1- β et neutralise son activité biologique via l'inhibition de son interaction avec les récepteurs d'IL-1- β .

L'essai relatif au canakinumab est le plus abouti du point de vue méthodologique : 200 patients atteints de goutte aiguë ont été randomisés de façon à recevoir une seule injection sous-cutanée de différentes doses de canakinumab (10, 25, 50, 90 ou 150 mg) ou une injection intramusculaire de 40 mg d'acétonide de triamcinolone. À 72 heures, le canakinumab, avait un effet antalgique supérieur à celui du dérivé corticoïde et ce quel que soit la dose injectée.⁵⁹

De plus, la dose la plus haute de canakinumab (150mg) était aussi plus efficace que l'injection de corticoïde à tous les temps évalués. Par ailleurs, il paraîtrait que le risque de crises récurrentes serait franchement diminué huit semaines après administration de canakinumab. On peut penser que cela est lié à une demi-vie beaucoup plus courte du corticoïde.⁷⁷ Sous canakinumab, la fréquence des crises a été réduite de presque de moitié sur une période de 6 mois au cours de l'étude primaire.

Aux vues de ces données, le canakinumab est efficace en traitement de la crise de goutte et il serait autant efficace en prévention des crises de goutte en début de traitement hypouricémiant d'après un essai clinique confrontant le canakinumab à la colchicine dans la prévention des accès goutteux à l'initiation d'un traitement par allopurinol.⁷⁷

Aujourd'hui, ILARIS® est indiqué dans le traitement symptomatique des patients adultes atteints de crises fréquentes d'arthrite goutteuse (au moins 3 crises au cours de l'année précédente) chez qui la colchicine et les AINS sont contre-indiqués, mal tolérés ou n'entraînent pas de réponse suffisante et chez qui des cures de corticoïdes répétées ne sont pas possibles.⁸³ Il n'a pour l'instant pas d'indication en prophylaxie de la crise de goutte lors de l'instauration d'un hypouricémiant.

Finalement, les inhibiteurs d'IL-1-β à l'étude n'ont pas encore d'AMM en France dans la crise de goutte, à l'exclusion du canakinumab (ILARIS®) présentant une indication précise et dont l'utilisation est très limitée à cause de son prix : 11945.98 euros, le kit d'injection.⁸³ En effet, ILARIS® a fait l'objet d'une inscription sur la liste des médicaments remboursables avec le statut de médicament d'exception. Or, cette inscription ne devient effective qu'après parution d'un arrêté auquel est jointe la fiche d'information thérapeutique (FIT) contenant les indications thérapeutiques pour lesquelles le médicament est remboursable. Or, la FIT actuelle d'ILARIS® ne présente pas l'indication d'arthrite goutteuse ...²³

Aucun effet indésirable n'a été reporté pour les trois agents anti-IL-1-β au cours des diverses études mais le nombre de patients ayant été exposés est bien sûr encore trop faible pour définitivement conclure sur leur profil de tolérance. Le profil de patient chez qui ce type de traitement doit être prescrit doit encore être clairement défini. Ces molécules devrait toutefois constituer une alternative thérapeutique intéressante dans les cas de gouttes tophacées graves corticodépendantes.¹⁸

1.3.2. Analogues de l'ACTH

L'ACTH (SYNACTHENE IMMEDIAT®), hormone adrénocorticotrope, a été empiriquement utilisée dans le traitement des accès goutteux pendant plus de 60 ans.⁵² En effet, on supposait qu'elle était efficace puisque les épisodes inflammatoires sont dus à un déséquilibre cortico-surrénal.

L'ACTH a été redécouverte au milieu des années 1990 à travers plusieurs études. Celles-ci ont par ailleurs montré qu'elle était efficace dans la crise de goutte et qu'elle agissait dans certains cas plus rapidement que les AINS et les corticoïdes avec un excellent profil de tolérance.¹⁷

Un analogue de synthèse de l'ACTH a été expérimenté comme traitement de première ligne des accès goutteux au cours d'une étude rétrospective. Celle-ci s'est déroulée à l'hôpital universitaire de Patras en Grèce. 181 patients souffrant de crises de goutte ont été traités par de 1 mg d'ACTH synthétique en intramusculaire en première intention. Dès le premier jour après injection, 77.9% des patients avaient une réponse favorable définie par une atténuation des signes inflammatoires durant l'hospitalisation ou le suivi en consultation et l'absence d'utilisation de colchicine, AINS, corticoïdes ou autre antalgique pendant deux jours après l'accès goutteux. 87.5% des non-répondeurs recevaient une nouvelle dose d'ACTH le lendemain de la première injection et 82.8% d'entre eux ont répondu. 11.3% de ces répondeurs avaient souffert d'une deuxième crise quatre jours en moyenne après la première. Quant aux effets secondaires observés, 2.2% des patients ont eu une réaction cutanée au site d'injection. La pression artérielle et la kaliémie restaient stables à 24 et 48h en post-injection. On observait par contre une augmentation de glycémie à 24h post-injection chez les patients diabétiques. Cependant, à 48h, celle-ci ne semblait plus augmentée.^{17, 52}

On peut remarquer que les effets indésirables habituellement corrélés à une stimulation corticoïde (hyperglycémie, hypokaliémie, hypertension artérielle) sont négligeables, supposant que l'ACTH agirait majoritairement de façon cortico-indépendante. Son action anti-inflammatoire passe en effet par une réponse corticotrope mais aussi par des récepteurs spécifiques. L'ACTH est apparentée aux mélanocortines (groupe de protéines) et est donc capable de stimuler leurs récepteurs dont le récepteur à la mélanocortine type 3 situé sur les macrophages. Des études récentes démontrent un lien entre l'inflammation uratique et les récepteurs type 3 de la mélanocortine. Ces derniers auraient un rôle de modulation de plusieurs fonctions biologiques dont les réponses inflammatoires ce qui expliquerait l'effet de l'ACTH sur l'inflammation goutteuse.

Finalement, aux vues de ces données, l'ACTH semble efficace rapidement (douleurs améliorées dans les 4 à 6 heures après injection) et bien tolérée dans le traitement de la crise de goutte. Elle se présente comme une alternative thérapeutique intéressante pour les patients hospitalisés chez qui l'utilisation de colchicine, AINS ou corticoïdes peut souvent poser problème.

Néanmoins, cette étude présente de nombreuses limites (dont l'inclusion de patients présentant de nombreuses co-morbidités) et l'efficacité et la sécurité de l'ACTH et de ses analogues reste encore à démontrer... L'ACTH a une demi-vie courte, s'administre par voie parentérale et aucunes données relatives à son efficacité et sa sécurité d'emploi lors

d'une utilisation prolongée n'existent ce qui rend sa prescription dans la prophylaxie des accès goutteux injustifiée pour l'instant.

Un essai contrôlé randomisé en double insu est en cours au sein de l'UE, les traitements comparatifs étant les corticoïdes et les agents anti-IL-1- β .¹⁷ Cette molécule présente l'avantage de n'être pas chère dans la plupart des pays européens.

1.4. Limites des traitements de la crise de goutte et points à retenir

Les patients goutteux présentent fréquemment des co-morbidités pouvant limiter ou contre-indiquer l'utilisation des traitements de première intention recommandés. En effet, l'étude GOSPEL menée d'octobre 2008 à septembre 2009 en France,⁴¹ rapporte une prévalence de 54,5 % et 43% respectivement pour l'hypertension artérielle et l'insuffisance rénale chronique au sein d'une cohorte de 1003 patients goutteux. Or, ces pathologies contre-indiquent l'utilisation de la colchicine et des AINS.

1.4.1. Colchicine

Dans le traitement de la crise de goutte, la colchicine est privilégiée par rapport aux AINS en France.³⁴ Pourtant, la colchicine est un médicament à marge thérapeutique étroite dont l'apparition d'effets indésirables est doses-dépendante. Ce qui pose le plus problème avec cette molécule est le risque d'intoxication.

En effet, toute situation pouvant mener à une élévation de la concentration plasmatique en colchicine est potentiellement grave. Aussi, il est important de connaître les facteurs de risque d'une intoxication à la colchicine. Ce sont ³⁴ :

- **L'âge** : de nombreux paramètres pharmacologiques peuvent être modifiés (cf. altération de la fonction rénale liée à l'âge). De plus, la personne âgée est souvent polymédiquée dans un contexte polyopathologique. Or, du fait de son métabolisme, la colchicine est soumise à de nombreuses interactions médicamenteuses. Enfin, la perte de la sensation de soif liée au vieillissement amène à un risque de déshydratation et d'insuffisance rénale, facteur de risque d'accumulation de la colchicine.

- **L'insuffisance rénale** : elle peut être majorée par les troubles digestifs dus à une intoxication par colchicine (diarrhée et vomissements menant à une déshydratation). La fonction rénale doit être évaluée avant tout traitement par colchicine et contrôlée régulièrement, en particulier chez les patients âgés.

- **Une prise prolongée de colchicine** : celle-ci peut mener à une accumulation de colchicine avec risque de répercussions rénales et hématologiques (agranulocytose, thrombopénie, leucopénie), plus particulièrement chez la personne âgée.
- **Une dose initiale de colchicine trop élevée** : elle peut conduire à une intoxication immédiate.
- **L'association colchicine/opiacés dans COLCHIMAX®** : les opiacés peuvent retarder le diagnostic d'une intoxication à la colchicine par dissimulation de la diarrhée, premier signe d'alerte. Cette association devrait donc être évitée en gériatrie, le patient âgé étant particulièrement à risque.
- **Les interactions médicamenteuses** : elles sont nombreuses et liées essentiellement au métabolisme de la colchicine, substrat de la P-gp et du CYP3A4. Certaines peuvent être fatales (macrolides, pristinamycine).

L'ANSM a publié une mise en garde pour les spécialités à base de colchicine en septembre 2011 à cause de nouveaux cas d'effets indésirables graves dont des surdosages suite à des associations médicamenteuses contre-indiquées (par exemple, décès d'une patiente quelques jours après une association COLCHIMAX®-clarithromycine). L'ANSM appelle à respecter strictement le RCP de la colchicine.²⁴

Enfin, chez le transplanté d'organe, la colchicine utilisée en prophylaxie de la crise de goutte, peut entraîner une myopathie (se traduisant par une faiblesse musculaire et une élévation des CPK) pouvant être favorisée par la prescription de ciclosporine et une insuffisance rénale.³⁶

1.4.2. AINS

Les AINS sont couramment utilisés en alternative à la colchicine en traitement de la crise de goutte lorsque cette dernière est inefficace ou mal tolérée. Ceux-ci sont autant efficaces que la colchicine tout en présentant moins de risques. Pour autant, leurs effets indésirables bien connus notamment au niveau digestif et rénal doivent être pris en compte. De plus, ils présentent aussi leurs limites : notamment leur contre-indication en cas d'insuffisance rénale sévère et en cas de terrain cardiovasculaire défavorable.

1.4.3. Corticoïdes

En cas d'intolérance ou contre-indication à la colchicine ou aux AINS, les corticoïdes peuvent être utilisés en local lors de la crise de goutte mais nécessite un savoir-faire que n'ont pas tous les spécialistes et la réalisation d'une ponction au préalable. Les corticoïdes par voie orale peuvent aussi être utilisés dans ce cas mais uniquement sur une courte durée donc uniquement lors d'un accès aigu goutteux. En effet, la prophylaxie de la crise de goutte lors de la mise en place d'un hypouricémiant ne peut se faire avec des corticoïdes car leur utilisation au long cours n'est pas acceptable : augmentation du risque infectieux, troubles métaboliques et ostéoporose entre autres si prise prolongée, d'où l'intérêt des nouvelles thérapeutiques.⁵²

1.4.4. Molécules à l'étude

- Agents anti-IL-1- β :

En cas d'intolérance ou contre-indication à la colchicine ou aux AINS, les inhibiteurs de l'IL-1- β dont l'efficacité a été récemment démontrée dans la crise de goutte pourraient devenir des alternatives thérapeutiques intéressantes.⁵⁹ Elles permettraient d'éviter entre autres les problèmes de comorbidités se posant avec la colchicine et les AINS (insuffisance rénale, antécédents cardiovasculaires ...)

- Analogues de l'ACTH :

Un essai comparatif avec des corticoïdes et des agents anti-IL-1- β est en cours. Il permettra de juger de la place des analogues de l'ACTH dans la prise en charge de l'accès goutteux.

2. Traitements médicamenteux de la goutte chronique

2.1. Historique

Le traitement de fond de la goutte repose sur l'utilisation de traitements hypouricémiants. Gutman et Yü ont démontré dans les années 50 que l'utilisation du probénécide permettait de freiner le développement de la goutte et de faire régresser les tophi. Ainsi, le probénécide, uricosurique, fut le premier hypouricémiant commercialisé en 1954. L'allopurinol, inhibiteur de la xanthine oxydase, ne révolutionnera la prise en charge thérapeutique du patient goutteux que dix années plus tard, se présentant comme un traitement de référence. Il s'agit d'un hypouricémiant n'entraînant pas de lithiase urique contrairement au probénécide jusqu'alors utilisé. L'efficacité de l'allopurinol est aujourd'hui reconnue ainsi que son risque de développement d'hypersensibilité. Presque 50 ans après la mise sur le marché de l'allopurinol, le febuxostat, nouvel inhibiteur sélectif de la xanthine oxydase, est apparu et s'est aussi imposé en traitement de première ligne.⁶⁴

Actuellement, il existe trois types d'hypouricémiants⁸³ :

- ✓ **Les inhibiteurs de la synthèse de l'acide urique (ou inhibiteurs de l'uricosynthèse)** : allopurinol, febuxostat.
- ✓ **Les uricosuriques** : probénécide, benzbromarone (+ fénofibrate et losartan)
- ✓ **Les uricolytiques** : il s'agit d'uricases, nouvelles pistes thérapeutiques dont l'objectif est d'activer l'urate oxydase afin de dégrader l'acide urique en allantoiné.

Seuls l'allopurinol, le febuxostat et le probénécide ont aujourd'hui une AMM dans le traitement de la goutte et sont disponibles à l'officine. Le probénécide est très peu utilisé.⁵⁸

2.2. Molécules actuellement disponibles

2.2.1. Inhibiteurs de la synthèse de l'acide urique

2.2.1.1. Allopurinol

2.2.1.1.1. Spécialités pharmaceutiques disponibles⁸³

L'allopurinol se présente sous forme de comprimés dosés à 100, 200 ou 300 mg dans la spécialité ZYLORIC®. Il est inscrit au répertoire des groupes génériques consultable sur le site de l'ANSM.

2.2.1.1.2 Indications

L'allopurinol présente cinq indications^{56, 73, 83} :

- traitement des hyperuricémies symptomatiques primitives ou secondaires
- traitement de la goutte : crise de goutte récidivante, goutte tophacée, arthropathie uratique même si celle-ci s'accompagne d'hyperuraturie, de lithiase urique ou d'insuffisance rénale
- traitement des hyperuricuries et hyperuraturies
- 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 ne constitue pas une indication au traitement par allopurinol.⁶⁹

2.2.1.1.3. Structure

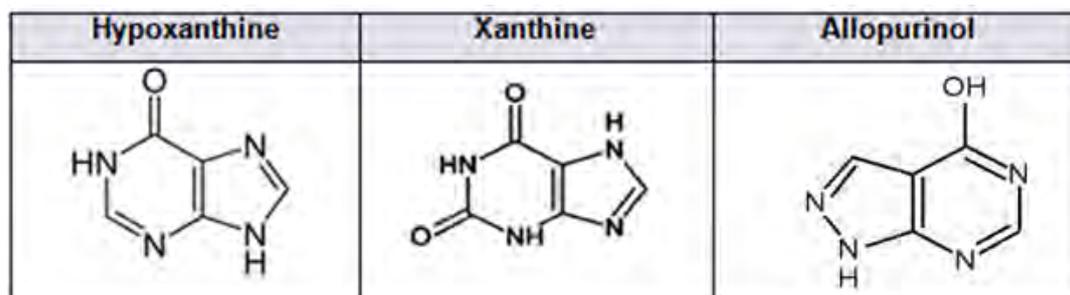


Tableau 15 : structure de l'allopurinol (comparaison avec hypoxanthine et xanthine)⁴³

L'allopurinol présente un noyau purique. C'est un analogue structural de l'hypoxanthine.

2.2.1.1.4. Pharmacologie

2.2.1.1.4.1. Pharmacodynamie

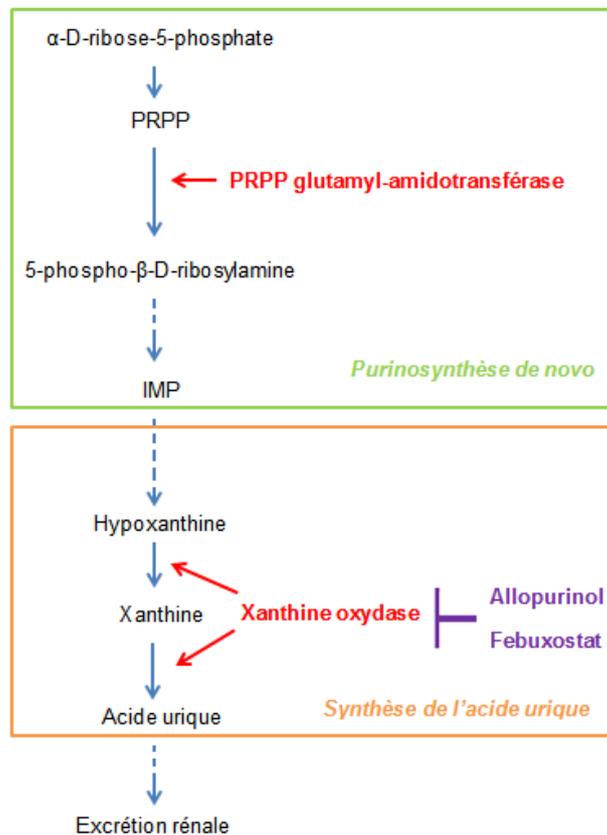


Figure 29 : mécanisme d'action des inhibiteurs de la synthèse de l'acide urique^{24, 35, 59}

L'allopurinol est un inhibiteur non spécifique de la xanthine oxydase qui permet de dégrader l'hypoxanthine et la xanthine en acide urique. Cette molécule permet donc de diminuer l'uricémie et l'uraturie. De plus, il permet de réduire indirectement l'activité de la PRPP glutamyl-amidotransférase. En effet, en inhibant la xanthine oxydase, l'allopurinol favorise la voie de recyclage de l'hypoxanthine : cette dernière peut alors être transformée en IMP grâce à l'action de l'HGPRT ($\text{Hypoxanthine} + \text{PRPP} \rightarrow \text{IMP} + \text{PPi}$). Or, l'IMP est lui-même à l'origine des trois formes de nucléotides adényliques (AMP, ADP et ATP) et guanyliques (GMP, GDP et GTP) exerçant tous un retrocontrôle négatif sur la PRPP glutamyl amido-transférase. (cf. Figure 9)

Par son action, l'allopurinol favorise ainsi la dissolution des microcristaux d'urate monosodique et prévient leur formation grâce au maintien de l'uricémie sous le seuil de saturation de l'urate. Seule la colchicine a montré son efficacité en prévention de la crise de goutte lors de l'instauration d'un traitement par allopurinol dans un essai contrôlé.

2.2.1.1.4.2. Pharmacocinétique

- **Absorption** : l'absorption gastro-intestinale de l'allopurinol est rapide mais incomplète.

- **Métabolisation** : l'allopurinol inhibe la xanthine oxydase mais c'est aussi un substrat de celle-ci : elle permet de convertir la majeure partie d'allopurinol en oxypurinol, métabolite actif, lors d'un premier passage hépatique. Cet oxypurinol inhibe lui aussi la xanthine oxydase et contribue en grande partie à l'effet thérapeutique de l'allopurinol.^{24, 56}

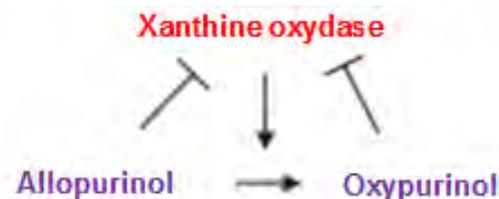


Figure 30 : action de l'allopurinol et de son métabolite : l'oxypurinol⁵⁹

- **Elimination** : la demi-vie plasmatique de l'allopurinol est courte (environ une heure) comparée à celle de l'oxypurinol (environ vingt heures). Leur élimination se fait majoritairement par voie rénale.^{56, 83}

2.2.1.1.5. Posologie

2.2.1.1.5.1. Posologie en fonction de l'indication

L'efficacité de l'allopurinol est dose-dépendante.⁵⁸

Avec l'allopurinol, il existe un risque de toxidermie grave et d'hypersensibilité généralisée bien connu. Celui-ci figurait déjà dans le RCP des spécialités à base d'allopurinol dans les années 1990 mais, des accidents dus à l'allopurinol ayant toujours lieu, ce RCP a été modifié et complété en février 2013.^{68, 69} Ces modifications concernent notamment la rubrique relative aux posologies.

La posologie optimale d'allopurinol dépend de deux facteurs :

1. *La fonction rénale* évaluée par la mesure de la clairance à la créatinine (selon MDRD (préférable) ou selon Cockcroft).
2. *L'atteinte de l'objectif thérapeutique* : obtenir une uricémie en dessous de 360 $\mu\text{mol/L}$ (soit 60 mg/L). Cette valeur correspond au seuil cible à atteindre chez un patient goutteux

chronique sous traitement hypouricémiant selon les recommandations européennes. Néanmoins, aux vues des risques présentés par l'allopurinol, cette valeur a été revue à hausse en 2013 : elle est actuellement de 420 $\mu\text{mol/L}$ (soit 70 mg/L).

Afin de limiter le risque de réactions cutanées graves, la posologie initiale d'allopurinol est de 100 mg/jour. Elle sera progressivement augmentée par paliers de 100 mg tous les un à deux mois jusqu'à atteindre la posologie permettant de maintenir l'uricémie sous 420 $\mu\text{mol/L}$ (soit 70 mg/L). Une fois l'uricémie cible atteinte, celle-ci ne sera vérifiée que deux fois par an. (Avant février 2013, la posologie était augmentée toutes les deux à trois semaines jusqu'à obtention de l'uricémie cible).

Il faut respecter un délai de 15 jours entre la résolution d'une crise de goutte et l'instauration d'un traitement par allopurinol. La prévention des crises doit déjà être mise en place par colchicine.⁸⁴

La posologie moyenne d'allopurinol varie de 100 à 300 mg/jour.³⁹ Il est à noter que dans la majorité des cas, les patients d'Europe et d'Amérique du Nord reçoivent une posologie d'allopurinol inférieure à 300 mg/jour dont on sait qu'elle permet d'atteindre l'uricémie cible chez moins de la moitié des patients.⁵⁸ Or, l'AMM en France ne limite pas l'allopurinol à 300 mg/jour. En effet, en cas de fonction rénale normale, cette posologie peut être augmentée, chez l'adulte, jusqu'à 10 mg/kg/jour à répartir dans la journée et jusqu'à 20 mg/kg/jour chez l'enfant. Chez l'adulte, cela correspond à une posologie pouvant être augmentée jusqu'à 600 voire 900 mg/jour ce qui contrôle dans ce cas l'uricémie de la plupart des patients gouteux avec cependant un risque accru de réaction allergique.⁵⁸

Concernant ses modalités d'administration, l'allopurinol se prend après le repas afin de limiter les risques digestifs.⁸³

2.2.1.1.5.2. Adaptation de la posologie en fonction de la fonction rénale

Clairance à la créatinine (mL/min)	Posologie maximale
Supérieure à 80	300 mg/jour
40 à 80	200 mg/jour
20 à 40	100 mg/jour
Inférieure à 20 et hémodilayse	100 mg/ 1 jour sur 2

Tableau 16 : posologie de l'allopurinol en fonction de la clairance à la créatinine ^{75, 83}

La posologie d'allopurinol doit être réduite en cas d'insuffisance rénale, ce qui est relativement fréquent chez le patient goutteux. Il est donc recommandé avant toute prescription d'allopurinol de mesurer la fonction rénale, plus particulièrement chez le patient âgé.⁵⁷

2.2.1.1.6. Effets indésirables

Le principal effet indésirable à redouter sous allopurinol est une intolérance cutanée le plus fréquemment de type éruption prurigineuse, érythémateuse, papuleuse, vésiculeuse ou bulleuse.^{56, 83} Des réactions allergiques cutanées surviendraient en effet chez un peu moins de 5% des patients goutteux sous allopurinol.⁵⁷

Plus rarement, des éruptions cutanées graves de type toxidermie bulleuse (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell) ou réaction d'hypersensibilité généralisée (syndrome DRESS) peuvent apparaître. Le syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques dont fièvre, atteinte de l'état général, atteinte hépatique et rénale) est rare mais potentiellement mortel.⁵⁸

Ces éruptions cutanées graves peuvent apparaître à n'importe quel moment du traitement mais le plus fréquemment dans les deux mois⁶⁹ suivant l'instauration de celui-ci. Il survient notamment chez les patients pour lesquels une adaptation posologique à la clairance de la créatinine n'a pas été réalisée. L'insuffisance rénale est en effet un facteur de risque de survenue de réactions cutanées.



Figure 31 : exemple du syndrome de Lyell : décollement de la peau avec aspect de « linge mouillé »⁴⁴

D'autres effets indésirables peuvent être observés sous allopurinol^{56, 83} :

- Des crises de goutte en début de traitement d'où la nécessité d'une prophylaxie par colchicine ou AINS à faible dose
- Des effets indésirables hématologiques : leucopénie, thrombopénie, anémie
- Des effets indésirables digestifs : nausée, diarrhée, épigastalgies
- Rarement, des neuropathies périphériques, vertiges, céphalées

Si une intolérance à l'allopurinol s'est manifestée par une éruption cutanée bénigne, une désensibilisation à l'allopurinol est possible mais délicate et peu employée. Celle-ci était surtout réalisée avant la mise sur le marché du febuxostat, moment où les seules alternatives thérapeutiques à l'allopurinol étaient les uricosuriques, contre-indiqués en cas d'antécédents de lithiases uriques et d'uricurie élevée. Le protocole de cette désensibilisation consiste en la réintroduction de l'allopurinol à une posologie de 50 µg/jour, très progressivement augmentée tous les trois jours par paliers à 100, 200, 500 µg/jour puis 1, 5, 10, 25, 50 et 100 mg/jour. Cela doit se faire sous surveillance rapprochée et sa réalisation pratique n'est pas simple. Elle est risquée : les expériences varient selon les auteurs. Certains rapportent des complications sévères.⁵

2.2.1.1.7. Contre-indications^{56, 73, 83}

L'allopurinol est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à l'allopurinol ou à l'un des excipients ainsi qu'en cas d'antécédents de réactions cutanées graves liées à ce traitement. Il ne doit être administré ni chez l'enfant de moins de 6 ans (à cause de la forme pharmaceutique), ni chez la femme allaitante.

2.2.1.1.8. Précautions d'emploi

- Selon le RCP de l'allopurinol, l'apparition d'une éruption cutanée ou d'autres signes d'hypersensibilité (atteinte des muqueuses oculaire, buccale ou génitale, fièvre, adénopathies, érosion cutanée) implique un arrêt immédiat du traitement et contre-indique définitivement sa réintroduction du fait du risque de survenue d'une toxidermie bulleuse grave type syndrome de Steven Jonhson ou de Lyell pouvant aller jusqu'à un syndrome d'hypersensibilité généralisée (syndrome DRESS), rare mais mortel chez 20% des patients.⁵⁷ En cas de survenue de syndromes cutanés graves, l'arrêt du traitement constitue une condition nécessaire à une évolution favorable en quelques semaines.

- Selon le RCP de l'allopurinol, une prophylaxie à base d'AINS à faibles doses ou de colchicine (0,5 mg à 1 mg par jour, selon la fonction rénale) doit systématiquement être associée à l'allopurinol lors de son instauration durant les six premiers mois afin d'éviter l'apparition d'une crise de goutte. Dans certains cas, cette prophylaxie peut être poursuivie plus longtemps, jusqu'à disparition des tophi.⁶⁹

2.2.1.1.9. Interactions médicamenteuses

2.2.1.1.9.1. Associations déconseillées

- Antimétabolites :

- **Azathioprine** : souvent prescrit en prévention du rejet de greffe, la co-prescription allopurinol-azathioprine amène à un risque d'insuffisance médullaire réversible mais potentiellement grave pouvant aller jusqu'à l'aplasie médullaire. Elle est due à une accumulation du métabolite hépatique myélotoxique de l'azathioprine : la 6-mercaptopurine, normalement dégradée par la xanthine oxydase.^{36, 57}

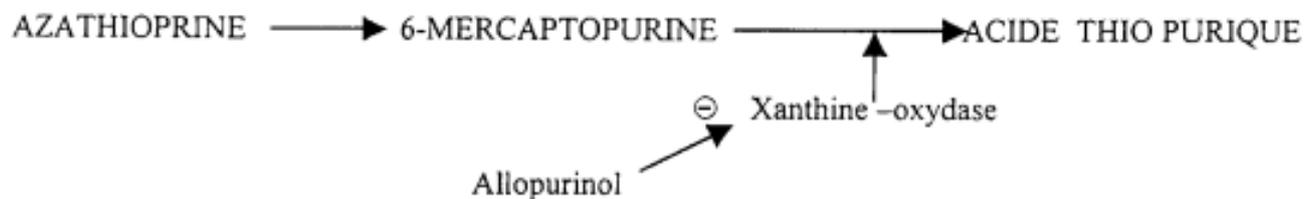


Figure 32 : interaction allopurinol-azathioprine³⁶

Il est à noter que, chez le transplanté d'organes, le mycophénolate mofétil peut remplacer l'azathioprine afin de permettre l'introduction d'allopurinol sans danger.^{5, 58}

- **Mercaptopurine** : il y a un risque d'insuffisance médullaire, comme décrit pour l'azathioprine, par diminution du métabolisme hépatique de la mercaptopurine.

Si l'allopurinol doit être associé à l'un de ces anti-métabolites, une surveillance hématologique renforcée devra être mise en place ainsi qu'une adaptation posologique des anti-métabolites.⁵⁶

- **Vidarabine** : la co-prescription allopurinol-vidarabine augmente le risque de troubles neurologiques de type tremblements ou confusion via l'inhibition partielle du métabolisme de l'antiviral.⁸³

- **Didanosine** : la co-prescription allopurinol-didanosine mène à une augmentation des concentrations plasmatiques de la didanosine et donc à une augmentation de ses effets indésirables.⁸³

2.2.1.1.9.2. Associations nécessitant des précautions d'emploi

- **Anticoagulants oraux et théophylline** : l'association de ces molécules à l'allopurinol mène à un risque d'augmentation de leur effet par diminution de leur métabolisme hépatique.^{56, 83}

L'association avec les anticoagulants oraux conduit donc à un risque hémorragique majoré. L'INR doit donc être surveillé plus fréquemment. Une éventuelle adaptation de la posologie du traitement anti-coagulant peut être nécessaire pendant le traitement par l'allopurinol et huit jours après son arrêt.

L'association avec la théophylline impose une surveillance clinique et un contrôle de la théophyllinémie jusqu'à deux ou trois semaines après la mise en place de l'allopurinol. Une adaptation posologique pendant le traitement par allopurinol est parfois nécessaire.

2.2.1.1.9.3. Associations à prendre en compte

- **Pénicillines du groupe A (aminopénicillines)** : l'association de l'allopurinol aux pénicillines A augmente le risque de réactions cutanées.²⁴ Il convient donc de changer d'antibiotique si possible.

2.2.1.2. Febuxostat

Il s'agit d'un nouvel hypouricémiant commercialisé depuis mars 2010 en France.⁵⁶

2.2.1.2.1. Spécialités pharmaceutiques disponibles

Le fébuxostat se présente sous forme de comprimés non sécables dosés à 80 ou 120 mg dans la spécialité ADENURIC®.⁸³

2.2.1.2.2. Indications

Le fébuxostat est indiqué dans le traitement de l'hyperuricémie chronique symptomatique chez l'adulte, c'est-à-dire dans les cas où un dépôt d'urate s'est déjà produit. Cela inclut des antécédents ou la présence de tophus et/ou d'arthrite goutteuse.⁸³

2.2.1.2.3. Structure

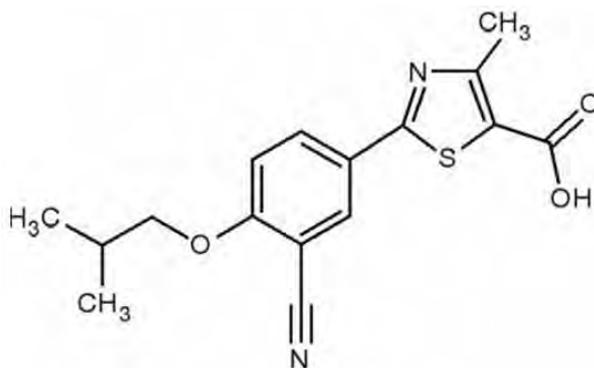


Figure 33 : structure du febuxostat ⁴³

Contrairement à l'allopurinol, le febuxostat n'est pas composé d'un noyau purique : c'est un dérivé 2-arylthiazole.

2.2.1.2.4. Pharmacologie

2.2.1.2.4.1. Pharmacodynamie

Le fébuxostat, comme l'allopurinol, empêche la synthèse d'acide urique via l'inhibition de la xanthine oxydase. C'est un inhibiteur non purinique puissant et sélectif de la xanthine oxydase permettant de diminuer l'uricémie et l'uraturie (cf. Figure 30).

L'efficacité du febuxostat a été démontrée à travers trois études pivots de phase III : deux études pivots APEX et FACT et une étude additionnelle CONFIRMS.^{77, 83}

Au cours des études APEX et FACT menées chez 1832 patients, le febuxostat a démontré sa supériorité vis-à-vis de l'allopurinol dans la diminution et le maintien de l'uricémie au-dessous de 357 $\mu\text{mol/L}$ au cours des trois dernières mesures mensuelles.⁵⁷

- **Étude APEX** : c'est une étude de phase III multicentrique randomisée, menée en double insu, durant 28 semaines, contrôlée contre placebo et allopurinol. Elle a inclus 1072 patients. Ceux-ci ont été randomisés dans plusieurs groupes : placebo, febuxostat 80 mg une fois par jour, febuxostat 120 mg une fois par jour, febuxostat 240 mg une fois par jour, ou allopurinol (300 mg une fois par jour si la créatinémie initiale était inférieure à 1,5 mg/dL ou 100 mg une fois par jour si la créatinémie initiale était supérieure à 1,5 mg/dL et inférieure ou égale à 2,0 mg/dL). La dose de 240 mg de febuxostat (deux fois la plus forte dose recommandée) a été étudiée afin d'évaluer la tolérance.⁸³

Dans les groupes « febuxostat », respectivement 48% et 65% des patients recevant 80mg/jour et 120 mg/jour étaient répondeurs contre seulement 22% des patients sous allopurinol (300 mg/jour) et 0% sous placebo.⁵⁸

- **Étude FACT** : c'est une étude de phase III multicentrique randomisée, menée en double insu, durant 52 semaines, contrôlée contre allopurinol et menée sur 760 patients. Ceux-ci ont été randomisés dans plusieurs groupes : febuxostat 80 mg une fois par jour, febuxostat 120 mg une fois par jour et allopurinol 300 mg une fois par jour.

Finalement, ces deux études ont démontré la supériorité statistiquement significative du febuxostat 80 mg une fois par jour et du febuxostat 120 mg une fois par jour par rapport à l'allopurinol administré aux doses de 300 mg ou 100 mg sur la réduction et le maintien de l'uricémie sous le seuil de 357 $\mu\text{mol/L}$.⁸³

- **Étude CONFIRMS** : l'étude additionnelle CONFIRMS a été l'étude de phase III la plus importante, randomisée, contrôlée, en double insu ayant comparé l'efficacité du febuxostat 40mg (n=757) et 80mg (n=756) avec celle de l'allopurinol (200 à 300 mg/jour) selon la fonction rénale.⁵⁸ Ses résultats ont été obtenus après l'octroi de l'AMM. Cette étude incluait plus de 2000 patients : le febuxostat dosé à 80 mg une fois par jour était plus efficace que l'allopurinol dans l'objectif à atteindre : uricémie < 357 $\mu\text{mol/L}$ (67% Vs 42%). Il était aussi efficace en cas d'insuffisance rénale modérée sans ajustement posologique nécessaire. Le profil de tolérance était similaire à celui de l'allopurinol.

On remarquera qu'aucun patient greffé d'organe n'a été inclus dans ces études.

2.2.1.2.4.2. Pharmacocinétique^{56, 58, 83}

- **Absorption** : suite à une prise per os, le febuxostat est absorbé rapidement et en grande quantité (au moins 84%). La prise alimentaire n'a pas d'influence sur l'effet clinique du febuxostat même si elle diminue légèrement son absorption.

- **Distribution** : le febuxostat et ses métabolites se lient aux protéines plasmatiques respectivement à environ 99,2 % et entre environ 82 % à 91 %.

- **Métabolisation** : le febuxostat est métabolisé au niveau hépatique par conjugaison via le système enzymatique UDPGT et par oxydation via le CYP450. Quatre métabolites actifs ont été identifiés. Trois de ces métabolites sont principalement formés par CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 ou CYP2C9 alors que le glucuronide du febuxostat est principalement formé par UGT 1A1, 1A8 et 1A9.

- **Elimination** : le febuxostat est essentiellement éliminé par voie hépatique. Il est peu excrété par voie rénale d'où une utilisation possible en cas d'insuffisance rénale modérée. Sa demi-vie est de six heures.

2.2.1.2.5. Posologie^{18, 56, 83}

- La posologie initiale habituelle de febuxostat est de 80 mg/jour. Du fait de son action rapide, un nouveau dosage de l'uricémie pourra être effectué à partir de deux semaines après le début du traitement. Si l'uricémie est au-dessus de 360 µmol/L (soit 60 mg/L) après deux à quatre semaines de traitement, la posologie pourra être augmentée à 120 mg/jour.

Concernant les modalités d'administration, le febuxostat se prend pendant ou en dehors des repas.

L'objectif thérapeutique est la diminution et le maintien de l'uricémie au-dessous de 360 µmol/L (soit 60 mg/L) selon les recommandations européennes.

- Aucune adaptation de posologie n'est nécessaire chez le patient insuffisant rénal dont la clairance à la créatinine est supérieure à 30 mL/min. L'efficacité et la tolérance du febuxostat n'ont pas été complètement évaluées chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min).

- L'efficacité et la tolérance du fébuxostat n'ont pas été étudiées dans les cas d'insuffisance hépatique sévère. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, la dose quotidienne recommandée est de 80 mg. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée, l'expérience clinique est limitée.

2.2.1.2.6. Effets indésirables

Les effets indésirables fréquents sous febusostat sont ^{57, 58, 79} :

- **Digestifs** : nausées, diarrhées

- **Cutanés** : éruptions cutanées et risque de réactions cutanées graves. Deux ans après la mise sur le marché du febusostat, des cas de réactions d'hypersensibilité graves ont été rapportés ⁵⁷ : 34 % concernaient des patients ayant un antécédent d'hypersensibilité à l'allopurinol et 20 % des patients ayant une insuffisance rénale.²

- **Autres** : céphalées, perturbation du bilan hépatique (élévation des transaminases dans 3.5% des cas), troubles cardiaques et thyroïdiens

2.2.1.2.7. Contre-indications ^{73, 83}

Le febusostat est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à cette molécule ou à l'un des excipients. Il ne doit être utilisé ni chez l'enfant et l'adolescent, ni chez la femme enceinte ou allaitante.

2.2.1.2.8. Précautions d'emploi

- Avant toute instauration de febusostat ^{56, 83} :

- ✓ la clairance à la créatinine doit être mesurée. Les néphrologues recommandent de réaliser cette mesure selon la formule MDRD. Le febusostat peut être utilisé en toute sécurité en cas d'insuffisance rénale mais seulement si la clairance à la créatinine est supérieure à 30 mL/min (selon MDRD)
- ✓ la fonction hépatique doit être évaluée
- ✓ un dosage de la TSH doit être réalisé. Ce dosage doit aussi être effectué pendant le traitement car une augmentation du taux de TSH a été observée chez 5% des patients

traité au long cours par fébuxostat.⁵⁸ Il faut donc être vigilant en cas d'instauration de fébuxostat chez un patient atteint de dysthyroïdie.

- Selon le RCP du fébuxostat, celui-ci n'est pas recommandé chez des patients atteints de cardiopathie ischémique ou d'insuffisance cardiaque congestive (risque de décompensation). En effet, au cours de plusieurs études, les investigateurs ont rapporté une incidence plus élevée d'événements cardiovasculaires (décès pour cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatals, AVC non fatals) dans les « groupes fébuxostat » en comparaison aux « groupes allopurinol ». Cependant, cette augmentation n'a pas été observée dans l'étude CONFIRMS.

- Si une éruption cutanée survient sous fébuxostat, il faudra adopter la même conduite qu'avec l'allopurinol : arrêter immédiatement et définitivement le traitement.

- L'utilisation de colchicine (1mg/jour) ou d'AINS est recommandée en début de traitement pendant au moins 6 mois afin d'éviter l'apparition de crises de goutte.

Si une crise de goutte survient en cours de traitement, il ne faut pas interrompre la prise de fébuxostat.

- Aucun essai clinique n'ayant inclus des patients greffés d'organes, le fébuxostat n'est pas recommandé chez ces patients.

2.2.1.2.9. Interactions médicamenteuses

- Azathioprine, mercaptopurine

Pour les mêmes raisons que l'allopurinol, il y a un risque d'insuffisance médullaire potentiellement grave. L'inhibition de la xanthine oxydase mène en effet à une augmentation la concentration plasmatique en azathioprine et mercaptopurine.¹⁰ Si cette association ne peut être évitée, il faudra surveiller étroitement les patients et éventuellement réduire la posologie de mercaptopurine ou d'azathioprine.⁵⁶

- Théophylline

Pour les mêmes raisons que l'allopurinol, l'inhibition de la xanthine oxydase peut mener à une augmentation de la théophyllinémie qui doit être surveillée en début de traitement.¹⁰

- Inhibiteurs de la glycuronidation

Le métabolisme du fébuxostat dépend d'UGT (uridine glucuronyl transférase). Les médicaments qui inhibent la glycuronidation, tels les AINS ou le probénécide, pourraient en théorie affecter l'élimination du fébuxostat. Cependant, au cours des études cliniques relatives au fébuxostat, l'administration de naproxène ou d'autres AINS n'a pas été corrélée à une augmentation cliniquement significative des événements indésirables.^{56, 83}

- Inducteurs de la glycuronidation

Les inducteurs puissants d'UGT peuvent augmenter le métabolisme et réduire l'efficacité du fébuxostat.¹⁰ Un contrôle de l'uricémie est ainsi recommandé une à deux semaines après initiation d'un traitement par inducteur de glycuronidation. A l'inverse, l'arrêt d'un traitement par inducteur de glycuronidation pourrait entraîner une élévation de la concentration plasmatique en fébuxostat.⁵⁶

2.2.2. Uricosuriques

Les uricosuriques permettent d'abaisser l'uricémie en augmentant l'excrétion rénale d'acide urique sans modifier la filtration glomérulaire mais en bloquant la réabsorption tubulaire des urates.¹⁹

Depuis la mise sur le marché du fébuxostat en 2010, alternative intéressante en cas d'intolérance ou d'inefficacité à l'allopurinol chez le patient goutteux chronique, les uricosuriques sont délaissés. En effet, tous les uricosuriques induisent un risque de lithiase urique (absent avec le fébuxostat) et ne doivent donc pas être utilisés chez les patients présentant un antécédent lithiasique ou dont l'uricurie est anormale.⁵⁸ De plus, chez le sujet goutteux sans antécédent de ce type et sans hyperuricurie, ce risque de lithiase urique implique une prophylaxie par apports hydriques importants et contrôle du pH urinaire. Le pH urinaire doit être maintenu au-dessus de 6.⁵ Pour cela, les urines peuvent être alcalinisées via l'administration de bicarbonate de sodium ou d'eau de Vichy.⁵⁸ En France, deux uricosuriques sont actuellement sur le marché : le probénécide et la benzbromarone.

2.2.2.1. Probénécide

2.2.2.1.1. Spécialités pharmaceutiques disponibles

Le probénécide existe sous forme de comprimés sécables dosé à 500 mg dans la spécialité BENEMIDE®. Il est disponible à l'officine.⁸³

2.2.2.1.2. Indications

Le probénécide est indiqué dans^{56, 83} :

- la goutte chronique, tophacée ou non, en l'absence d'hyperuraturie (< 700 mg/24 h) et en l'absence de lithiase urique ou d'antécédent de lithiase urique
- l'hyperuricémie symptomatique primitive ou secondaire sans insuffisance rénale

2.2.2.1.3. Pharmacologie

2.2.2.1.3.1. Pharmacodynamie

Le probénécide, agent uricosurique, provoque l'élimination rénale d'acide urique en inhibant sa réabsorption tubulaire par action enzymatique rapidement réversible.⁷³

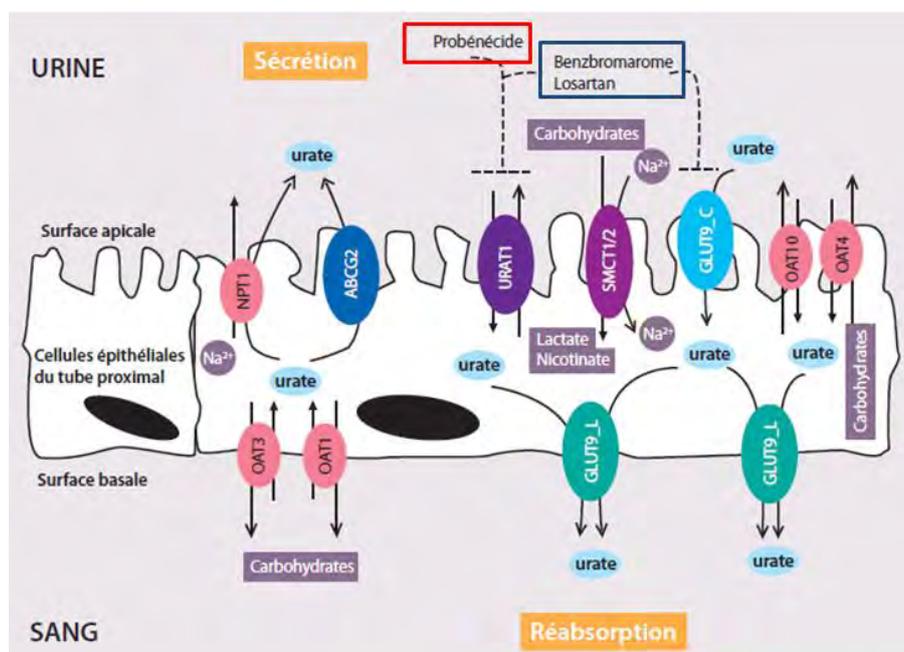


Figure 34 : mécanisme d'action du probénécide (encadré en rouge), de la benzbromarone et du losartan (encadrés en bleu)¹⁹

Plus précisément, le probénécide est un inhibiteur d'URAT1, transporteur appartenant à la famille des OATs (Organic Anion Transporters) localisé à la surface apicale des cellules épithéliales du tube proximal et responsable de la réabsorption d'acide urique.

2.2.2.1.3.2. Pharmacocinétique ^{56, 83}

- **Absorption** : elle est complète et rapide.

- **Distribution** : le probénécide est fortement lié aux protéines dans le plasma (75 à 95%). Il diffuse à travers la barrière placentaire.

- **Métabolisme** : le probénécide est métabolisé au niveau hépatique, son métabolite principal est le probénécide acyl-glucuronide.

- **Elimination** : elle se fait essentiellement par le rein, 80 à 90 % de la dose administrée se retrouve dans les urines, majoritairement sous forme de métabolites. La vitesse d'excrétion peut être augmentée via une alcalinisation des urines.

2.2.2.1.4. Posologie ^{58, 73, 83}

Le probénécide doit être initié à une posologie de 500mg/jour en deux prises pendant une semaine en association à la colchicine. Cela correspond à 250 mg deux fois par jour au cours des repas, soit 1/2 comprimé matin et soir. Les comprimés peuvent être écrasés ou dissous dans un yaourt ou de l'eau sucrée. La posologie de départ (500mg par jour) peut être progressivement augmentée toutes les deux semaines selon la mesure de l'uricémie jusqu'à une posologie maximale de 2g par jour, fractionnée en deux prises du fait de la durée de vie du médicament. En général, le traitement d'entretien correspond à 2 à 3 comprimés par jour de manière ininterrompue. L'objectif d'uricémie à atteindre est de 360 µmol/L (60 mg/L) comme pour le febuxostat.

Le probénécide est à prendre en milieu de repas afin d'améliorer la tolérance digestive

2.2.2.1.5. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont ⁸³ : crises de goutte en début de traitement, céphalées, vertiges, troubles digestifs (anorexie, nausées, vomissements), gingivorragies et mictions fréquentes.

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

2.2.2.1.6. Contre-indications ⁸³

Le probénécide est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à cette molécule ou à l'un des excipients. Il ne doit pas être administré en cas de lithiase urique ou d'uraturie ≥ 700 mg/24 h sous régime alimentaire normal à cause du risque de lithiase. Il est aussi contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère et d'hyperuricémie secondaire aux hémopathies malignes. Certaines associations médicamenteuses sont également contre-indiquées. (cf. 2.2.3.1.8. Interactions médicamenteuses)

De plus, le probénécide est déconseillé pendant la grossesse. Il est à noter qu'une élévation de l'uricémie est fréquemment observée au cours des toxémies gravidiques sans pour autant justifier de traitement spécifique. L'allaitement est aussi déconseillé.

2.2.2.1.7. Précautions d'emploi

- Avant toute prescription de probénécide, il faut vérifier ^{56, 83} :

- ✓ que l'uraturie est normale
- ✓ que la fonction rénale est normale (au plus une insuffisance rénale légère (60 à 90 mL/min), sinon le probénécide est inefficace)
- ✓ que la fonction hépatique est normale (rare risque de nécrose hépatique). Le traitement par probénécide nécessite une mesure régulière des transaminases sériques
- ✓ que le patient ne présente aucun antécédent de lithiase urique

- Le risque de lithiase urique et de coliques néphrétiques doit être prévenu par la prescription d'une cure de diurèse avec alcalinisation urinaire si besoin. Le traitement par probénécide nécessite une mesure régulière du pH urinaire (qui doit être supérieur à 6).

- En début de traitement, il est recommandé d'associer de la colchicine au probénécide à raison d'1 mg/jour afin de prévenir une crise de goutte.

2.2.2.1.8. Interactions médicamenteuses ⁵⁶

2.2.2.1.8.1. Associations contre-indiquées

- **Méthotrexate** : le probénécide inhibe la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate d'où une augmentation de sa concentration plasmatique avec risque de majoration de sa toxicité notamment hématologique.

2.2.2.1.8.2. Associations déconseillées

- **Salicylés** : le probénécide entre en compétition avec les salicylés pour l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux : l'effet uricosurique est alors diminué. Il est alors recommandé de choisir un autre antalgique.

2.2.2.1.8.3. Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

- **Diprophylline (OZOTHINE®)** : le probénécide participe à une inhibition de l'excrétion tubulaire rénale de la diprophylline. Il en résulte une augmentation des concentrations plasmatiques de diprophylline et donc un risque de surdosage. Il convient donc de réduire la posologie de diprophylline durant le traitement par probénécide.

- **Zidovudine** : une augmentation du taux plasmatique circulant de la zidovudine entraîne un risque de majoration de ses effets indésirables. Une surveillance clinique régulière est nécessaire

2.2.2.2. Benzbromarone

La benzbromarone, retrouvée dans la spécialité DESURIC®, est un uricosurique très efficace, plus puissant que le probénécide pouvant être administré en une prise de 100 à 300 mg/jour.⁵⁸ Son mécanisme d'action passe par l'inhibition d'URAT1 comme pour le probénécide mais aussi par l'inhibition de Glut9, ces deux transporteurs étant impliqués dans la réabsorption tubulaire des urates. (cf. Figure 35)

La benzbromarone reste efficace en cas d'insuffisance rénale modérée à l'inverse du probénécide. Cet uricosurique n'a actuellement plus d'AMM dans le traitement de la goutte en raison de sa toxicité hépatique (rares cas de cytolyses hépatiques).^{24, 83} Sa prescription est cependant toujours possible après échec des autres traitements hypouricémiant en ATU nominative sous le contrôle de l'ANSM. Il est prescrit et délivré à l'hôpital sous contrôle hépatique et accompagné d'une diurèse normale et du contrôle du pH urinaire.

2.2.2.3. Cas du fénofibrate et du losartan

Le fénofibrate, hypolipémiant, et le losartan, antihypertenseur, sont uricosuriques. Leur effet hypouricémiant est faible comparé à celui de l'allopurinol ou du fébuxostat mais ils peuvent être utilisés préférentiellement chez le goutteux dans leur indication respective.

Le fénofibrate permet d'abaisser de 30% la clairance de l'acide urique.²⁴ Son effet hypouricémiant semble plus marqué à long terme comparé à celui du losartan. De plus, sa prescription sans association à l'allopurinol aurait suffi à contrôler la goutte chez quelques patients.⁵

Ces deux traitements étant uricosuriques, ils ne doivent pas être prescrits chez des goutteux aux antécédents lithiasiques et à l'uricurie anormale. Néanmoins, le losartan alcalinise les urines ce qui pourrait en théorie minimiser le risque de lithiases.

2.3. Molécules à l'étude

2.3.1. Uricosuriques

Le léstinurad (RDEA594) est un uricosurique inhibiteur du transporteur URAT1 actuellement en cours d'évaluation.⁸¹

Il a été étudié au cours de plusieurs essais de phase II ayant montré un effet hypouricémiant rapide que ce soit en monothérapie ou en association avec l'allopurinol ou le febuxostat.⁵⁹

Les études de phase III aux Etats-Unis devrait confirmer cet effet hypouricémiant et préciser le profil de tolérance de cette molécule. Elle n'a pas d'AMM en France pour l'instant.

2.3.2. Uricolytiques

Comme nous l'avons vu précédemment, le gène de l'urate oxydase (ou uricase) a été inactivé chez l'Homme qui se trouve alors incapable de dégrader l'acide urique en allantoiné soluble dans l'eau et donc plus facilement excrétée par le rein. Ceci explique notamment un taux physiologique d'acide urique proche du seuil de saturation de l'urate chez l'Homme.^{26, 58}

2.3.2.1. La rasburicase

La rasburicase est retrouvée dans la spécialité FASTURTEC® (1,5 mg/mL, poudre + solvant) non disponible en ville.⁸³ Il s'agit d'une uricase recombinante aspergillaire commercialisée depuis 2001 en France permettant de catalyser l'oxydation de l'acide urique en allantoiné excrétée dans les urines.⁵⁸ Administrée en IV, la rasburicase diminue l'uricémie en quelques heures et pendant quelques jours. Elle agit plus rapidement que

l'allopurinol.²⁶ Selon son AMM, ce traitement biologique est indiqué à l'hôpital uniquement en traitement et prévention de l'hyperuricémie aiguë, en vue de prévenir une insuffisance rénale aiguë, chez des patients (enfants, adolescents et adulte) atteints d'hémopathie maligne avec masse tumorale élevée et ayant un risque de lyse tumorale rapide lors de la mise en place d'une chimiothérapie.

Elle a cependant déjà été utilisée hors AMM chez des patients atteints de goutte tophacée, intolérants ou réfractaires à l'allopurinol et souffrant d'insuffisance rénale modérée à sévère.³⁹ Elle s'utilise en perfusion quotidienne pendant sept jours au maximum.²⁶ Cependant, au final, seuls les cas d'injections mensuelles (au bout de six perfusions mensuelles) ont permis une diminution de l'uricémie et de la taille des tophi. De plus, des cas de crises de goutte malgré une prophylaxie à la colchicine ont été observés ainsi que des réactions d'hypersensibilité.

Même si l'effet hypouricémiant de la rasburicase est puissant, son utilisation dans le traitement de la goutte chronique est freinée du fait :

- de sa demi-vie courte (moins de 24h). L'effet hypouricémiant n'est donc que transitoire en injections espacées.
- de la fréquence des réactions allergiques
- du risque de méthémoglobinémie chez les patients ayant un déficit en G6PD
- du risque de développement d'anticorps dirigés contre la molécule.²⁶ Des études chez l'animal et l'homme ont démontrés que des injections répétées d'uricase pouvaient occasionner des réactions anaphylactiques avec production d'anticorps anti-uricase rendant le traitement moins efficace.

2.3.2.2. La pégloticase

- La pégloticase est une uricase porcine recombinante pégylée récemment commercialisée (octobre 2010) aux Etats Unis sous le nom de KRYSTEXXA®.⁵⁸ Elle est disponible en ATU nominative en France.⁸³

La pégloticase est utilisée dans le traitement de la goutte chronique chez les patients réfractaires ou intolérants aux traitements hypouricémiants conventionnels.²⁶

Sur le plan structural, l'addition d'un groupement polyéthylène glycol (PEG) à l'uricase a pour but de prolonger sa durée de vie et de réduire son anti-génicité afin d'éviter la production d'anticorps anti-uricase.²⁶

- Des études pharmacocinétiques ont démontrés qu'une administration IV unique de 4 à 12 mg de pégloticase permettait d'avoir une activité uricase importante dans le sérum des patients durant 21 jours. Ceci diminuait l'uricémie de façon élevée dans les 24 à 72 heures après la perfusion.⁵⁸

Deux études de phase III de six mois ont été réalisées. Il s'agit d'études randomisant en trois bras parallèles : pégloticase 8 mg en IV toutes les 2 ou 4 semaines ou placebo chez 212 patients souffrant de goutte réfractaire. Afin de limiter les réactions allergiques et le risque de crise de goutte, tous les patients recevaient un corticoïde et/ou de la colchicine avant perfusion. Le principal critère évalué dans cette étude était le pourcentage de patients ayant une uricémie inférieure à 360 $\mu\text{mol/L}$ durant 80% des trois derniers mois de l'étude. Ces patients étaient considérés comme des répondeurs.⁵⁸

Dans les deux essais, le taux de répondeurs était respectivement de 47 et 38% pour le groupe pégloticase à 8mg toutes les 2 ou 4 semaines contre 0% pour le groupe placebo.

Comparé au placebo, les deux schémas posologiques de la pegloticase ont permis de baisser de façon efficace l'uricémie ainsi que de réduire la taille des tophi.

L'efficacité à long terme et la tolérance de la pegloticase reste à évaluer de manière fiable même si à court terme, l'efficacité semble prouvée.

- Des effets indésirables graves ont été rapportés chez 23.5% et 22.6% des patients ayant reçu la pegloticase et chez 11.6% de ceux ayant reçu le placebo au cours de ces études de phase III.

Les effets indésirables observés sous pegloticase ont été :

- des accès aigus goutteux
- des évènements cardiovasculaires de type arythmie, insuffisance cardiaque ou infarctus. Cependant, les études actuelles ne permettent pas d'établir clairement un lien de causalité entre l'administration de la pégloticase et la survenue de problèmes cardiovasculaires.⁵⁸
- des réactions allergiques, parfois sévères. Au cours des études, celles-ci semblaient associées à un taux élevé d'anticorps anti-uricase responsables d'une perte

d'efficacité de la pégloticase. En effet, malgré l'ajout du groupement PEG à l'uricase recombinante, la demi-vie et l'efficacité de la molécule ont été diminuées par l'induction d'anticorps qui, de façon surprenante, étaient spécifiques contre le résidu PEG plutôt que contre l'uricase elle-même.

Il en découle que l'administration de pégloticase doit être rigoureusement suivie en raison du risque allergique et que son administration chez un patient aux antécédents cardiovasculaires doit se faire de manière prudente.

Des recherches ayant pour but de développer de nouvelles uricases moins immunogènes sont en cours.²⁶

2.3.2.3. La pegsiticase

La pegsiticase (Uricase-PEG 20) est un dérivé pégylé d'une uricase recombinante de *Candida utilis*. Des études de phase I sont réalisées en ce moment pour le traitement de la goutte réfractaire aux traitements conventionnels et pour le syndrome de lyse tumorale.²⁶ Le but est de développer une uricase moins immunogène que les précédentes.

2.3. Limites des traitements de la goutte chronique et points à retenir

2.3.1. Inhibiteurs de la synthèse de l'acide urique

- Allopurinol

Les facteurs majeurs limitant la prescription d'allopurinol dans la goutte sont :

- Le risque d'hypersensibilité cutanée : sous allopurinol, il y a un risque de réactions cutanées graves potentiellement fatales favorisé par une insuffisance rénale ou une utilisation de l'allopurinol à doses élevées. Une simple éruption cutanée implique un arrêt immédiat du traitement et contre-indique définitivement sa réintroduction.

Nous pouvons remarquer que, lorsque l'allopurinol est prescrit en traitement d'hyperuricémies symptomatiques secondaires iatrogènes, le plus souvent, le médicament impliqué est un diurétique. Dans ce cas-là, au vu des risques relatifs à la prescription de l'allopurinol, le diurétique responsable d'hyperuricémie peut être remplacé par le losartan à action uricosurique, qui, s'il permet d'atteindre l'uricémie cible, pourra éviter la prescription de l'allopurinol.

- L'adaptation posologique en fonction de la fonction rénale : la posologie d'allopurinol doit être réduite en cas d'insuffisance rénale, ce qui relativement fréquent chez le patient goutteux. Or, les posologies autorisées chez l'insuffisant rénal ne suffisent généralement pas à contrôler correctement l'uricémie d'où une inefficacité de l'allopurinol. Il est à noter qu'aucune étude n'a démontré que le risque allergique diminuait avec les adaptations posologiques de l'allopurinol.⁵⁸

- Febuxostat

- Selon un avis de l'HAS, le febuxostat peut être une alternative intéressante à l'allopurinol en cas d'intolérance à l'allopurinol mais pas seulement. En effet, le febuxostat présente l'avantage de pouvoir être utilisé chez le patient insuffisant rénal modéré (clairance à la créatinine supérieure à 30 mL/min) sans adaptation posologique par rapport à l'allopurinol.

Cependant, le febuxostat présente aussi des inconvénients. Il doit notamment être évité chez les patients atteints de cardiopathie ischémique ou d'insuffisance cardiaque congestive.⁵⁷ De plus, l'expérience clinique est peu importante pour cette molécule (commercialisée en 2010) en comparaison avec l'allopurinol.

- Cas particulier de la goutte chronique chez un patient greffé

Le mycophénolate mofétil peut être utilisé à la place de l'azathioprine chez le patient greffé goutteux chronique afin de permettre l'introduction d'allopurinol ou de febuxostat en traitement de fond.⁵

2.3.2. Autres traitements hypouricémiants

- Uricosuriques

Le probénécide, disponible en ville, présente plusieurs limites à son utilisation chez le patient goutteux :

- il ne peut être utilisé en cas de lithiase urique (ancienne ou en cours) ou d'hyperuraturie
- son efficacité est optimale si la fonction rénale est normale. Il ne peut être utilisé en cas d'insuffisance rénale sévère.

La benzbromarone, quant à elle, peut être administrée chez un patient avec insuffisance rénale légère à modérée mais présente un risque d'hépatotoxicité potentiellement fatal

non négligeable ce qui lui a valu sa suppression d'AMM en 2003. Il n'est aujourd'hui disponible qu'en ATU nominative.

- Uricolytiques

Ils s'administrent par voie injectable et ne sont utilisés que dans des cas de gouttes réfractaires aux traitements conventionnels. Ce sont des hypouricémiants très puissants ne possédant pour l'instant pas d'AMM en France dans le traitement de la goutte et n'intéressant pas le pharmacien d'officine. La rasburicase est en effet déjà sur le marché mais ne possède pas d'AMM relative à la goutte alors que la pegloticase est en ATU nominative et la pegsiticase encore à l'étude.

2.4. Tableau récapitulatif des traitements médicamenteux antigoutteux disponibles en 2014

Ce tableau regroupe les spécialités pharmaceutiques qui ont une AMM dans le traitement de crise ou de fond de la goutte en ville en 2014.

Spécialités pharmaceutiques	DCI	Posologie	Effets indésirables principaux	Interactions médicamenteuses	A retenir
Traitements de la crise de goutte					
<i>Colchicine</i>					
COLCHICINE OPOCALCIUM® 1 mg cp COLCHIMAX® 1 mg cp sécable	Colchicine	<u>Traitement de crise :</u> - J1 : 3mg, J2 et J3 : 2 mg puis 1 mg - Si dans les 12 premières heures : J1 : 1 à 2 mg, J2 et J3 : 2 mg puis 1 mg <u>Prophylaxie lors de l'instauration d'un hypouricémiant :</u> 1 mg/jour	Colchicine : surtout diarrhée, nausées, vomissements Méthylsulfate de tiémonium : bouche sèche, troubles de l'accommodation, tachycardie, palpitations, constipation, irritabilité, confusions mentales (personnes âgées)	⊖ Macrolides et pristinamycine ----- Anticoagulants oraux, ciclosporine	Maximum 7 mg sur 24h Surveiller l'apparition d'une diarrhée
<i>AINS</i>					
VOLTARENE® 25, 50 mg cp, 100 mg suppo FLECTOR® 50 mg sachets	Diclofénac	150 à 200 mg/jour de J1 à J3 puis diminution de posologie	Hypersensibilité, intolérance digestive (nausées, vomissements, douleurs épigastriques, diarrhée), érosion de la muqueuse digestive avec risque hémorragique, décompensation insuffisance rénale, bronchospasmes chez le patient asthmatique	Autres AINS, antiagrégants plaquettaires, anticoagulants, lithium, méthotrexate	De préférence au milieu de repas En 1 à 3 prises
TOPREC® 25 mg cp PROFENID® 50 mg gélules, 100 mg cp ou suppo, BI-PROFENID® 100 mg LP cp	Kétoprofène	200 mg/jour de J1 à J3 puis 100 mg de J4 à J7			Maximum 200 mg/jour en 1 à 2 prises Adaptations posologiques en cas d'insuffisance rénale ou hépatique
BRUFEN® 400 MG CP	Ibuprofène	2400 mg/jour de J1 à J3 puis diminution de posologie			De préférence au milieu de repas En 3 prises
INDOCID® 25 mg gélule, 100 mg suppo	Indométacine	150 mg/jour de J1 à J3 puis 100 mg de J4 à J7			Adaptations posologiques en cas d'insuffisance rénale ou hépatique
<i>Infiltration cortisonique</i>					
ALTIM® 3.75 mg/1.5 mL susp. Inj.	Cortivazol	0.5 à 1.5 mL en injection intra- articulaire unique	Injection à risque infectieux, réactions allergiques	Rares car voie locale	Si contre-indication ou inefficacité à la colchicine ou aux AINS
<i>Corticothérapie systémique</i>					
CORTANCYL® 1 mg, 5 mg cp, 20 mg cp sécable	Prednisone	Dose initiale : 30 mg/jour Jusqu'à 1.2 mg/kg /jour Posologie à diminuer progressivement jusqu'à guérison	Si fortes doses ou traitement long : hyperglycémie, rétention hydrosodée, hypokaliémie, hémorragie digestive ...	Vaccins vivants atténués, aspirine, AINS, médicaments hypokaliémiants, anticoagulants, antihypertenseurs	A prendre le matin au petit- déjeuner Si contre-indication ou inefficacité à la colchicine ou aux AINS Risque de récurrence à l'arrêt
Traitements de fond de la goutte					
<i>Inhibiteurs de la synthèse de l'acide urique</i>					
ZYLORIC® 100, 200, 300 mg cp	Allopurinol	100 à 300 mg/jour	Diarrhées, nausées, réactions d'hypersensibilité : jusqu'à toxidermies bulleuses et syndrome DRESS → arrêt du traitement, crise de goutte en début de traitement	Vidarabine Azathioprine, mercaptopurine	A prendre après le repas Adaptations posologiques en cas d'insuffisance rénale Surveiller l'apparition de toute réaction cutanée
ADENURIC® 80 mg, 120 mg cp	Febuxostat	80 mg/jour puis 120 mg/jour si uricémie > 60 mg/L après 2 à 4 semaines de traitement	Diarrhées, nausées, élévations des transaminases, élévation de la TSHémie, réactions d'hypersensibilité, crise de goutte en début de traitement	Azathioprine, mercaptopurine	A prendre pendant ou en dehors du repas 80 mg/jour en cas d'insuffisance hépatique
<i>Uricosuriques</i>					
BENEMIDE® 500 mg, cp sécable	Probenécide	500 mg/jour en deux prises la première semaine puis en entretien : 1000 à 1500 mg/jour	Céphalées, anorexie, nausées, vomissements, gingivalgies, sensations vertigineuses, mictions fréquentes	⊖ Méthotrexate Salicylés, diprophylline, zidovudine	A prendre pendant le repas (cp pouvant être écrasés ou dissous dans du yaourt ou de l'eau sucrée)

Tableau 17 : liste des traitements médicamenteux de la crise de goutte et de la goutte chronique disponibles en officine en 2014 ^{24, 51, 83, 84}

PARTIE 3 : Stratégie de prise en charge globale de la goutte

1. Dans quelles situations une prise en charge pharmacologique est-elle recommandée ?

- En cas de crise de goutte, un traitement médicamenteux visant à diminuer l'inflammation aiguë sera systématiquement instauré afin de soulager rapidement la douleur et diminuer la durée de l'accès goutteux.

Mais qu'en est-il des cas d'hyperuricémies chroniques ?

- Selon les recommandations européennes actuelles, il n'est pas utile de traiter pharmacologiquement une hyperuricémie asymptomatique notamment car seuls 10% des patients hyperuricémiques développeront une goutte ce qui rend le rapport bénéfice-risque de l'instauration d'un traitement hypouricémiant chez de tel patient incertain.⁵⁸ Cela pourrait exposer aux effets indésirables des médicaments sans apporter de bénéfice au patient même si l'hyperuricémie apparaît aujourd'hui comme un facteur de risque cardiovasculaire indépendant. De futures études doivent éclaircir ce point.

Aussi, aucun traitement médicamenteux n'est recommandé en cas d'hyperuricémie ayant été à l'origine d'un seul accès goutteux sans complications et sans antécédent de crise de goutte.

Dans le cas d'une goutte secondaire à une prise de diurétiques au long cours, l'hyperuricémie est en général modérée ($\leq 570 \mu\text{mol/L}$) et donc asymptomatique ne justifiant pas l'instauration d'un traitement hypouricémiant. Le risque de crise de goutte est faible. Néanmoins, si un accès goutteux survient chez un sujet sous diurétique, il convient de stopper le diurétique si possible.⁸³

- Un traitement de fond hypouricémiant doit être instauré et poursuivi à vie en cas de goutte sévère c'est-à-dire compliquée d'un tophus, d'une arthropathie uratique ou d'une atteinte rénale (lithiase ou néphropathie urique). Il faut donc rechercher ces complications systématiquement par un examen clinique, des radiographies standards notamment du pied et des échographies de reins et voies excrétrices, la lithiase urique étant radiotransparente.⁵⁷

En l'absence de telles complications, des accès goutteux récidivants constituent une indication au traitement hypouricémiant. Il est à noter que le nombre de crise de goutte impliquant la mise en place d'un traitement de fond n'a jamais été précisément défini. Pour autant, on considère qu'il s'agit de plus de deux accès goutteux par an. Il faut dans ce cas discuter des bénéfices et des risques d'un traitement de fond hypouricémiant avec le patient. Il faut savoir que 80% des patients ayant fait une seule crise de goutte en feront une nouvelle dans les trois années suivantes.⁵⁷

- Les différents traitements médicamenteux anti-goutteux actuellement disponibles et ceux à venir ont été décrits précédemment. Cette partie vise à décrire la stratégie de prise en charge globale optimale du patient goutteux que ce soit au cours d'une crise de goutte ou lors d'une goutte chronique. Dans le contexte actuel où de nombreux patients goutteux ont une hyperuricémie non traitée ou sous-traitée entraînant des crises de goutte récurrentes⁵², ces recommandations sont importantes à souligner.

2. Quelles sont les recommandations générales relatives à la prise en charge de la goutte ?

Des recommandations de prise en charge de la goutte sont établies par la Ligue Européenne contre les Rhumatismes (EULAR) mais aussi par la Société Britannique de Rhumatologie (BSR). La pratique clinique variant selon le pays, ces recommandations ne sont pas tout à fait les mêmes. Dans cette thèse, je m'appuierai sur les recommandations de l'EULAR largement plus utilisées au sein des pays européens que celles de la BSR et reprises entre autre dans le VIDAL RECOS® regroupant de nombreuses recommandations thérapeutiques validées propres à diverses pathologies.⁷³

- Selon les recommandations de l'EULAR 2006, la prise en charge optimale de la goutte, que ce soit lors d'une crise ou lors d'une goutte chronique, doit toujours associer des mesures pharmacologiques et non pharmacologiques :

→ En ce qui concerne les mesures pharmacologiques, le choix du traitement médicamenteux prend en compte :

- la clinique : crise de goutte récidivante ou non, phase intercritique, goutte chronique tophacée

- l'éventuelle présence de facteurs de risque généraux : personne âgée, sexe masculin, médicaments hyperuricémiants, interactions médicamenteuses, comorbidités (lithiase urique, insuffisance rénale), antécédents d'accès goutteux

- l'éventuelle présence de facteurs de risque cardiovasculaires : hyperlipidémie, hypertension artérielle, diabète, obésité, alcool, tabagisme.

→ En ce qui concerne les mesures non pharmacologiques, elles correspondent à l'éducation du patient à travers des conseils relatifs aux mesures hygiéno-diététiques (alimentation adaptée, perte de poids ...) mais pas seulement. Elles passent aussi par la correction des facteurs de risque et comorbidités (hyperlipidémie, hypertension artérielle ...)

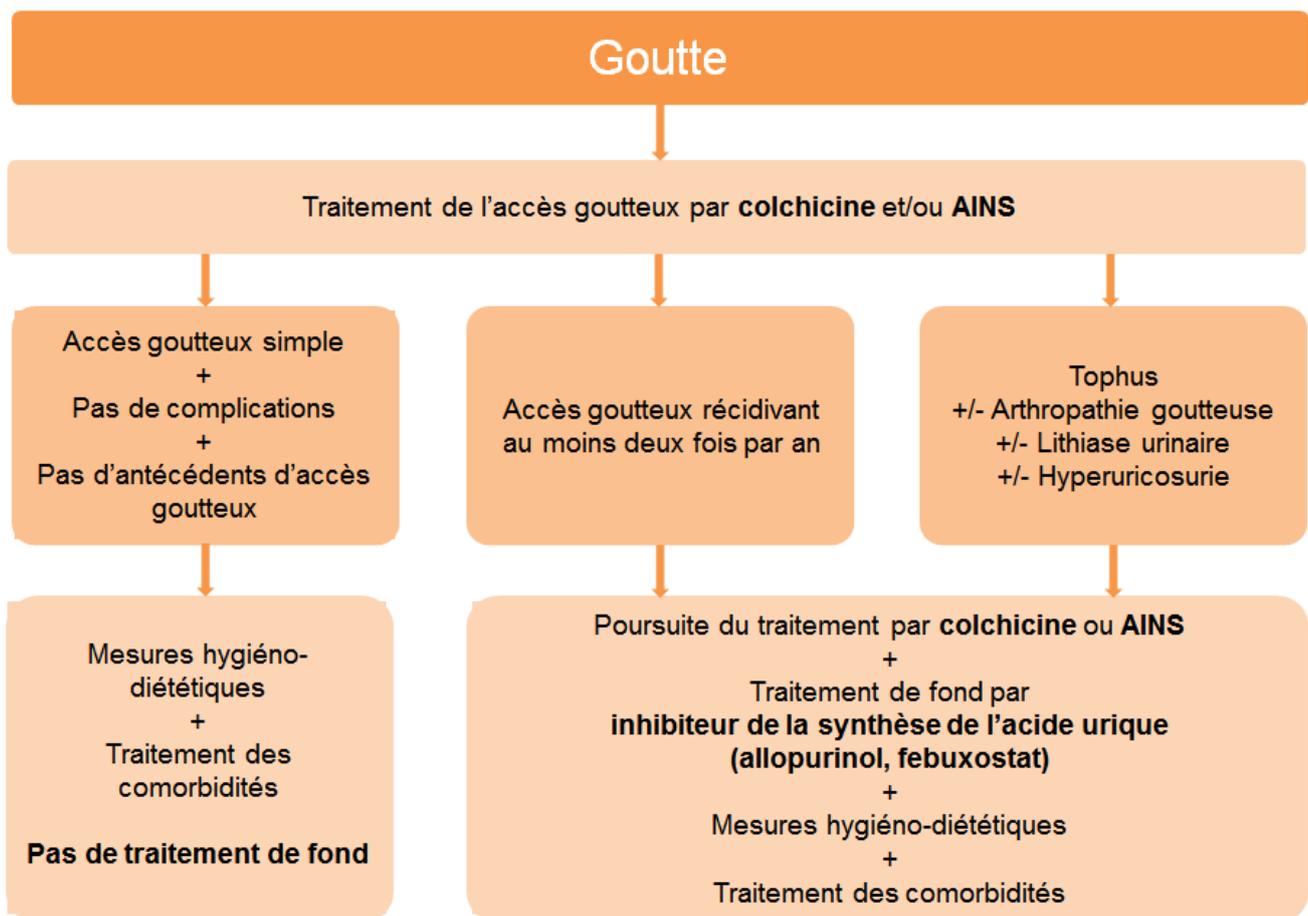


Figure 35 : arbre décisionnel relatif à la prise en charge de la goutte ⁸⁴

3. Prise en charge de la crise de goutte

3.1. Mesures pharmacologiques

- L'EULAR recommande l'usage de la colchicine et/ou d'un AINS en première intention dans le traitement de la crise de goutte. Aucun essai contrôlé n'a mis en évidence de supériorité de l'un par rapport à l'autre.

- Il s'agit d'un traitement symptomatique de courte durée (15 jours en moyenne) qui est d'autant plus efficace qu'il est commencé rapidement. Les posologies seront diminuées au fur et à mesure de la disparition des symptômes de l'inflammation aiguë uratique.

- La colchicine est traditionnellement utilisée en première intention en France lors d'un premier accès goutteux certainement car celui-ci est particulièrement sensible à la colchicine, molécule la plus spécifique de l'inflammation uratique.³⁸ L'EULAR recommande d'utiliser la colchicine à faible dose : 1,5 mg/jour (0,5 mg trois fois par jour) durant les premiers jours de traitement afin de minorer le risque d'effets indésirables. De plus, de fortes doses de colchicine ne seraient pas nécessaires à l'efficacité du traitement.

Il faut noter que l'administration de colchicine et d'AINS est dans certains cas impossible (intolérance à la colchicine et aux AINS, insuffisance rénale ou hépatique sévère) et peut être remplacée par une ponction intra-articulaire et l'injection d'un corticostéroïde à longue durée d'action ce qui constitue un traitement efficace et bien toléré.

Les corticoïdes par voie orale sont aussi possibles pendant 3 à 5 jours mais à forte dose (prednisone à 30 mg/jour).⁸⁴

3.2. Mesures non pharmacologiques ^{18, 24, 38, 81}

- Immobilisation et glaçage de l'articulation touchée

L'articulation atteinte doit être immobilisée jusqu'à la fin de l'accès goutteux. Le repos doit se faire au lit avec une protection de l'articulation du poids des draps grâce à un arceau (remboursable par la sécurité sociale). L'EULAR recommande de plus d'appliquer du froid sur l'articulation atteinte afin de réduire la douleur (grâce à une vasoconstriction des vaisseaux). Tout ceci permet de diminuer la durée de la crise. Le glaçage ne se fait jamais à même la peau afin de ne pas la brûler : glace trois fois par jour pendant quelques minutes (10 à 15 minutes) à travers un tissu. Il est à noter qu'une étude a mis en évidence

le fait que des patients goutteux étaient plus soulagés par l'application de froid que de chaud à l'inverse des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou d'arthrose.

- Ponction évacuatrice

Une ponction du liquide intra-articulaire permet un soulagement rapide de la douleur en diminuant la pression intra-articulaire. Le liquide intra-articulaire peut alors être analysé afin de confirmer le diagnostic de goutte et vérifier l'absence d'un sepsis.

- Diététique

Il faut insister sur l'importance de l'apport hydrique. De l'eau de Vichy peut être conseillée afin d'alcaliniser les urines.

Concernant l'alimentation, un régime pauvre en purines doit être conseillé. (cf. Partie 4. 2. Conseils au comptoir)

- Antalgiques

Des antalgiques per os peuvent être associés en cas de douleurs intenses : paracétamol ou antalgique opiacé comme la codéine ou le tramadol.

- Traitements des co-morbidités

Les co-morbidités devront être prises en charge. Il s'agit essentiellement de composantes du syndrome métabolique comme l'hypertension artérielle et la dyslipidémie. (cf. Partie 4. 2. Conseils au comptoir)

4. Prise en charge de la goutte chronique

4.1. Mesures pharmacologiques

- A distance de l'accès goutteux, il convient de discuter de la mise en place d'un traitement hypouricémiant. Comme vu précédemment, celui-ci est indiqué chez les patients présentant des accès goutteux récidivants (au moins deux par an) ou bien des signes de goutte chronique : tophus, arthropathie goutteuse, lithiase urinaire ou néphropathie uratique.

- L'objectif du traitement hypouricémiant est de maintenir constamment l'uricémie sous le seuil de saturation de l'urate monosodique (valeur cible $\leq 360 \mu\text{mol/L}$) afin de ⁵⁷ :

- ✓ prévenir la formation de nouveaux microcristaux d'urate monosodique
- ✓ dissoudre les microcristaux d'urate monosodique pré-existants et donc guérir la maladie

- Un traitement hypouricémiant doit être poursuivi à vie.⁸⁴

En début de traitement, la diminution d'uricémie déstabilise les dépôts d'urate de sodium au sein de l'articulation pouvant être à l'origine de crises de goutte. Cela explique pourquoi le traitement hypouricémiant ne doit jamais être initié pendant une crise mais deux à quatre semaines après sa résolution.⁵⁸ Classiquement, il est instauré 15 jours après la résolution de la crise de goutte. Ces potentielles crises de goutte pouvant entraîner une mauvaise observance, l'EULAR recommande un traitement préventif à base de colchicine (0,5 à 1 mg/jour) ou d'AINS à faibles doses (associé à un gastroprotecteur si besoin) pendant une durée non précisée, en général 3 à 6 mois, voire plus s'il y a des tophi.

Le traitement de crise par colchicine ou AINS est donc poursuivi après résolution de l'accès goutteux dans le cas où un traitement hypouricémiant serait instauré par la suite.

- Dans le cas où une crise de goutte apparaîtrait malgré un traitement hypouricémiant, ce dernier ne devra pas être arrêté. Les crises de goutte sont relativement fréquentes durant les premiers mois de traitements hypouricémiants et plus rares après 6 mois.⁸³

- Deux types d'hypouricémiants sont disponibles en ville : les inhibiteurs de la synthèse de l'acide urique (allopurinol, febuxostat) et les uricosuriques (probénécide).

- Le traitement de première intention était autrefois l'allopurinol mais aujourd'hui le febuxostat peut aussi être utilisé au même titre.⁵⁹

La fonction rénale du patient conditionne entre autre le choix du traitement.

- De plus, le risque de crise de goutte durant les premiers mois de traitement hypouricémiant étant corrélé à l'importance de la diminution de l'uricémie, le traitement hypouricémiant doit être initié à faible dose puis augmenté progressivement jusqu'à la dose efficace permettant d'obtenir l'uricémie cible.⁵⁸

4.2. Mesures non pharmacologiques ^{18, 24, 38, 57, 81}

- Mesures hygiéno-diététiques

→ Suivre un régime amaigrissant en cas de surpoids ou obésité : la perte de poids permet de diminuer l'uricémie même si cette diminution est modeste : une perte de poids de plus de 10 kgs diminue l'uricémie d'environ 35 $\mu\text{mol/L}$.

→ Adopter une alimentation pauvre en purines.

- Cures thermales

Des cures thermales, plus efficaces sur les lithiases uratiques que sur les douleurs causées par la goutte elle-même peuvent être bénéfiques au patient. Ce dernier peut ainsi se rendre périodiquement à Vittel, Evian-les-Bains ou Dax pour suivre une cure thermale.

- Ablations chirurgicales

Une exérèse des tophi peut avoir lieu en cas de complications cutanées, de surinfection ou de compression neurologique.

- Traitement des comorbidités

Comme pour le traitement de la crise de goutte, les co-morbidités devront être prises en charge.

PARTIE 4 : Rôle du pharmacien et conseils à l'officine

La goutte est une pathologie fréquemment rencontrée au comptoir. Par exemple, à la pharmacie de Leucate dans l'Aude, à la date du 12 septembre 2014, 84 boîtes de COLCHIMAX® et 27 boîtes de COLCHICINE OPOCALCIUM® ont été délivrées dans les 12 derniers mois ainsi que 358 boîtes d'allopurinol 100 mg, 278 boîtes d'allopurinol 200mg, 138 boîtes d'allopurinol 300 mg et 6 boîtes de BENEMIDE®. Pour l'allopurinol, ZYLORIC® et ses génériques sont comptés.

Face aux nombreuses prescriptions de médicaments antigoutteux, le pharmacien d'officine doit savoir écouter, informer et conseiller le patient. Véritable professionnel de santé, il joue un rôle primordial dans la prise en charge optimale du patient goutteux notamment à travers l'éducation de ce dernier.

1. Les différents rôles du pharmacien d'officine

1.1. Rôle de prévention

La prévention fait partie intégrante de toute prise en charge de pathologie. Le pharmacien joue un rôle important dans celle-ci. Ainsi, devant un patient goutteux, il doit prodiguer des conseils relatifs ⁸⁴ :

- aux mesures hygiéno-diététiques : un régime pauvre en purine et une perte de poids en cas de surpoids ou d'obésité sont par exemple des éléments majeurs dans la prévention des crises de goutte (lors de la mise en place d'un traitement hypouricémiant ou pas) et des complications de l'hyperuricémie chronique.
- au bon usage du médicament afin de prévenir la iatrogénie

1.2. Rôle d'éducation du patient

Au comptoir, l'éducation du patient passe par ⁸⁴ :

- l'explication de la maladie avec des termes simples : formation de cristaux, réaction inflammatoire goutteuse, taux élevé d'acide urique dans le sang ... Par exemple : « la goutte est due à un taux d'acide urique trop élevé dans le sang ». Le patient doit être capable de bien différencier crise et goutte chronique. De plus, le pharmacien doit expliquer au patient que la goutte n'est pas une maladie grave mais que sa surveillance au long cours est importante.

- l'explication des traitements avec des termes simples : mécanisme d'action des traitements, effets indésirables et précautions d'emploi qui en découlent ... Le pharmacien doit expliquer les objectifs et modalités du traitement. Le patient doit être capable de distinguer les traitements de crise visant à soulager la douleur liée à l'inflammation aiguë et ne modifiant pas l'uricémie et les traitements de fond permettant de diminuer l'uricémie et donc d'éviter la récurrence de crises de goutte ainsi que les complications articulaires et rénales liées à une hyperuricémie chronique.

Aujourd'hui, l'observance du patient goutteux concernant la prise des médicaments est particulièrement mauvaise ce qui constitue une des principales causes d'échec du traitement.^{4, 58} En effet, en se basant sur des données regroupant les achats de médicaments, le pourcentage de patients ayant acheté au moins 80 % des médicaments prescrits (ce qui est considéré comme une observance satisfaisante) varie selon les études entre 18 et 44%. De plus, une autre étude dans laquelle ce pourcentage était égal à 36,8 % pour les patients goutteux a rapporté qu'il était de 65,4 % et 72,3 % dans ces mêmes populations de patients traités respectivement pour un diabète de type 2 et une hypertension artérielle.⁵⁵

Ainsi aux vues de ces données, l'éducation du patient goutteux par le pharmacien d'officine apparaît indispensable : un patient ayant bien compris la maladie et ses traitements sera plus observant vis-à-vis des traitements qu'ils soient pharmacologiques ou pas.

2. Conseils au comptoir

Le rôle de prévention et d'éducation du patient est mis en pratique à travers les différents conseils réalisés au comptoir.

2.1. Conseils généraux relatifs à la crise de goutte et à la goutte chronique

2.1.1. Régime hypouricémiant

Il faut savoir que les mesures hygiéno-diététiques doivent être conseillées aussi bien au patient goutteux qu'au patient présentant une hyperuricémie asymptomatique aujourd'hui présentée comme un facteur de risque cardio-vasculaire indépendant.⁵⁷

Le pharmacien a pour devoir de rappeler la nécessité de mesures alimentaires visant notamment à diminuer l'apport en purines chez le patient goutteux, ce dernier les ignorant

souvent les pensant inutiles. La correction des écarts ne permet pas de normaliser l'uricémie à elle seule mais permet de diminuer l'uricémie de 10 mg/L et donc d'améliorer son contrôle. De plus, même si un régime ne suffit généralement pas à maintenir une uricémie sous sa valeur cible, il permet de contrôler certaines comorbidités entrant toutes dans la définition du syndrome métabolique : obésité, diabète, dyslipidémie et hypertension artérielle.

2.1.1.1. Diminuer l'apport en purines

2.1.1.1.1. Boissons ^{18, 24}

- Les boissons à éviter chez le patient goutteux sont les boissons alcoolisées en général mais surtout :

- ✓ la bière avec ou sans alcool
- ✓ les sodas sucrés, riches en fructose. Le fructose est un sucre sous forme libre présent dans les fruits et le miel ou issu du saccharose (fructose + glucose). Il est aussi fabriqué industriellement et largement utilisé pour son pouvoir très sucrant notamment dans les sodas et jus de fruits. Il faut bien lire les étiquettes car certains sodas « sans sucre » sont parfois sucrés au fructose. Les boissons édulcorées à l'aspartame ne sont pas concernées.
- ✓ les alcools forts (plus de 40 degrés)

Le vin, pour lequel aucune relation n'a été démontrée avec la maladie, est autorisé avec modération.

- Le patient goutteux doit aussi penser à bien s'hydrater quotidiennement :

1.5 L à 2 L d'eau par jour. Une étude a montré que la consommation de cinq à huit verres d'eau quotidiennement réduisait de 40% le risque d'accès goutteux voire de 50% au-delà de huit verres d'eau par jour. De plus, elle permet d'éviter une déshydratation constituant un facteur de risque de goutte.

- Ce qu'il faut retenir c'est que seuls la bière (avec ou sans alcool), les sodas sucrés et les alcools forts sont interdits chez le patient goutteux. Tout le restant n'est pas interdit mais doit être limité voire évité.

2.1.1.1.2. Alimentation ^{6, 9, 24}

Le pharmacien doit conseiller au patient goutteux de réduire les apports en aliments riches en purines animales.

- Ainsi, sont à éviter :

- ✓ viandes rouges, gibiers, abats (foie, rognon, ris de veau, cervelle, langue, tripes, cœur), charcuteries (saucisses), viandes faisandées, viandes séchées, bouillon de viandes
- ✓ poissons gras (notamment anchois, harengs, sardines)
- ✓ coquillages

- Sont à consommer avec modération :

- ✓ viandes de porc et de veau
- ✓ saumon et cabillaud
- ✓ crustacés
- ✓ fromages très fermentés car acidifiants
- ✓ légumes secs (lentilles, pois chiches, haricots rouges, haricots blancs,...)

- Les aliments pauvres en purines à conseiller sont :

- ✓ Certains légumes (haricots verts, poireaux, courgettes, carottes)
- ✓ Des féculents dont pommes de terre
- ✓ Les laitages pauvres en matières grasses : la consommation de lait ou de yaourts a un effet hypouricémiant démontré.
- ✓ Les fromages à pâte molle
- ✓ Le café

À proscrire	À éviter	À limiter	À privilégier
- Bière (avec ou sans alcool) - Sodas sucrés - Alcools forts (> 40°)	- Viande : abats (ris de veau, rognon, foie, cervelle, langue, tripes, cœur), saucisses et autres charcuteries, gibier, viandes faisandées, oie - Poisson : anchois, sardines, harengs, maquereaux - Moules, crustacés, œufs de poisson - Soupes : bouillon de viande, consommés (bouillons très réduits concentrant les arômes) - Jus de fruits riches en fructose (en particulier jus de pommes, orange, raisin)	- Viande : porc, jambon, veau, agneau, bœuf, volailles, lapin, jambon - Poisson : truite, saumon, cabillaud, anguille - Crevettes, crabes, coquillages - Légumes : asperges, chou-fleur, épinards, pois secs, haricots secs, lentilles - Champignons - Céréales : son, germe de blé - Soupes : potages de pois secs, fèves, lentilles - Beurre, fromages fermentés	- Laitages (surtout pauvres en matières grasses) - Fromages à pâte molle - Pain, pâtes - Autres légumes : haricots verts, poireaux, courgettes, carottes, pommes de terre - Café - Eau : 1.5 L minimum/jour - Vitamine C (500mg/jour) sauf si lithiase oxalique ou hypersidérémie

Tableau 18 : conseils alimentaires à suivre chez le patient goutteux ^{9, 16, 24, 40, 51, 84}

2.1.1.2. Augmenter l'excrétion urinaire d'acide urique

L'alcalinisation des urines permet la transformation de l'acide urique en urates solubles.⁸¹

- A l'officine, des préparations citratées alcalinisantes sont disponibles mais ne doivent être utilisées que sous contrôle médical ⁸³ :

- ✓ FONCITRIL 4000® composé de citrates de sodium et de potassium est disponible sans ordonnance. Sa posologie est de 1 à 4 sachets par jour sur dix à vingt jours par mois. Ce sont des granulés à dissoudre dans un grand verre d'eau et à prendre à la fin du repas.
- ✓ ALCAPHOR® est une solution buvable contenant du trométamol citrate associé à du citrate de sodium et de potassium qui est disponible uniquement sur ordonnance. La posologie recommandée est de 2 à 4 cuillères à soupe par jour, pur ou dilué dans un demi-verre d'eau. Ce médicament doit être pris par petites gorgées au cours des

repas. En début de traitement, le trométamol peut entraîner une accélération du transit intestinal pouvant être à l'origine de diarrhées.

- A la place des préparations citratées citées ci-dessus, le patient peut tout simplement consommer régulièrement une eau bicarbonatée (bicarbonates > 800 mg/L) comme traitement adjuvant de la goutte.

Eau minérale	Bicarbonates (mg/L)	Sodium (mg/L)
BADOIT®	1300	165
QUEZAC®	1100	110
VICHY CELESTINS®	2989	1172
VICHY SAINT-YORRE®	4368	1708

Tableau 19 : exemples de teneur en bicarbonates et en sodium de quelques eaux minérales⁸¹

Le pharmacien peut conseiller des eaux type Vichy® très riches en bicarbonates de sodium. Cependant, celles-ci sont à utiliser avec précautions chez le goutteux hypertendu, insuffisant cardiaque ou faisant de la rétention hydrosodée.^{24, 81} Dans ces cas-là, il vaudra mieux conseiller des eaux bicarbonatées type Badoit® ou Quezac®.

Le pharmacien peut aussi conseiller une cure de diurèse, c'est-à-dire boire 2 à 3 litres d'eau du robinet par jour dont la moitié ou le quart sera de l'eau bicarbonatée.

2.1.2. Traitements des comorbidités associées

2.1.2.1. Mesures diététiques

2.1.2.1.1. Lutte contre le surpoids et l'obésité^{5, 45, 74}

- Le contrôle du poids est un objectif important. En effet, la goutte est fréquemment associée à l'obésité. L'adiposité et la prise de poids constituent des facteurs de risque de développement de la pathologie goutteuse alors qu'une perte de poids progressive est protectrice via une réduction de l'hyperinsulinisme.

Cet amaigrissement progressif doit se faire grâce à une alimentation équilibrée normocalorique. Celle-ci passe notamment par :

- le respect de 3 repas par jour (petit-déjeuner, déjeuner, dîner) avec une collation facultative dans l'après-midi. Il faut éviter les grignotages.
 - la consommation d'au moins 5 fruits et légumes par jour
 - une consommation contrôlée d'aliments riches en matières grasses d'origine animale ou en sucres ajoutés
- De plus, le pharmacien doit bien préciser au patient qu'il faut éviter tout régime drastique, en particulier le régime hyperprotéiné (apport très élevé en purines), qui entraînerait une réabsorption rénale accrue d'acide urique secondaire à une cétogénèse. Le jeûne est également à risque puisqu'à court terme, il diminue aussi l'élimination urinaire d'urates via la formation de corps cétoniques et peut ainsi provoquer des crises de goutte.

2.1.2.1.2. Dyslipidémie ^{71, 74}

- La consommation d'acides gras saturés (graisses animales), néfastes pour le système cardiovasculaire, doit être limitée. Ceux-ci se retrouvent notamment dans les fromages, les viandes grasses, la charcuterie et le beurre.

Au contraire, il faut privilégier la consommation d'acides gras insaturés contenus notamment dans les huiles végétales (olive, noix, colza par exemple). Il est recommandé de consommer 1 à 2 cuillères à soupe de ces huiles par repas et par personne. Il faut aussi préférer les matières grasses allégées notamment retrouvées dans le lait demi-écrémé, les crèmes, fromages et yaourts allégés d'autant plus que ces derniers ont un effet hypouricémiant.

- Enfin, le fénofibrate à effet hypouricémiant doit être utilisé de préférence chez le patient goutteux chronique nécessitant un traitement médicamenteux hypolipémiant.

2.1.2.1.3. Diabète de type 2

- En cas de diabète de type 2, un régime normoglycémique, légèrement hypocalorique est conseillé notamment via une diminution de la consommation des boissons alcoolisées et des graisses, tous deux étant déjà déconseillés chez le patient goutteux (viandes grasses, charcuterie, fromage gras, beurre...). Il convient d'adopter un mode de cuisson sans graisses. ⁷¹

- Plus spécifiquement, l'apport en glucides à index glycémique élevé (pain, pommes de terre) et donc très hyperglycémiant doit être diminué au profit d'aliments à faible index glycémique tels que les laitages ou les légumineuses. Attention, chez le patient goutteux : les haricots verts peuvent être consommés à volonté alors que les lentilles doivent être limitées.

- Enfin, les huiles végétales mono et polyinsaturées permettant d'améliorer l'insulinosensibilité tout en augmentant le taux d'HDL cholestérol bénéfique pour l'organisme.

2.1.2.1.4. Hypertension artérielle ^{71, 74}

- Il convient d'adopter un régime normosodé : éviter de resaler les plats sans les avoir goûté (pour cela, le patient peut ne pas mettre de salière à table) et faire attention au « sel caché » notamment dans les plats cuisinés, la charcuterie et le fromage. Le patient hypertendu peut cuisiner avec des herbes, des aromates ou des épices afin de limiter l'apport en sel.

Le tabac et l'alcool doivent être évités.

- De plus, le losartan à effet hypouricémiant doit être utilisé de préférence chez le patient goutteux chronique nécessitant un traitement médicamenteux anti-hypertenseur.

2.1.2.2. Activité physique ^{71, 81}

L'activité physique permet de lutter contre le surpoids et les autres anomalies du syndrome métabolique.

Le pharmacien peut conseiller une activité physique régulière (30 minutes par jour au mieux ou sinon, 30 minutes trois fois par semaine minimum), non traumatisante pour les articulations (marche à pied, marche rapide, vélo, natation, aquagym...). L'exercice musculaire ne doit pas être trop important car il pourrait mener à une hyperlactacidémie pouvant provoquer une hyperuricémie par diminution de l'élimination urinaire d'acide urique.

2.2. Conseils propres à la crise de goutte

2.2.1. Conseils pratiques

- Mise au repos de l'articulation : l'articulation atteinte doit être immobilisée jusqu'à la résolution de la crise (position allongée dans le cas le plus fréquent de la crise touchant l'orteil. En cas de poignet atteint, une attelle pourra être utilisée).
- Glaçage de l'articulation : utilisation d'une vessie de glace, d'une poche thermique type NEXCARE® ou d'une compresse froide 10 minutes 3 fois par jour minimum. La glace ne doit jamais être en contact direct avec la peau afin d'éviter le risque de brûlure. Il convient donc d'utiliser un linge et d'éviter de s'endormir avec la glace sur soi.¹⁸

Ces mesures ne doivent pas être négligées car elles permettent de réduire la durée de l'accès goutteux.

2.2.2. Conseils généraux

- Le pharmacien peut conseiller un antalgique de palier I (en première intention le paracétamol) puis un pallier II (spécialité à base de codéine) en cas d'échec du palier I. Ils n'influeront pas sur l'évolution de la crise mais peuvent s'avérer nécessaire en cas de douleur trop intense.
- Si un traitement hypouricémiant s'avère indiqué, celui-ci ne doit être instauré qu'une fois la crise passée (15 jours plus tard en général). De plus, de la colchicine ou un AINS doit être pris à titre préventif durant les premiers mois de traitement afin d'éviter l'apparition d'une crise de goutte.
- Il est important de dédramatiser les accès goutteux survenant en début de traitement de fond hypouricémiant. Ceux-ci ne remettent en aucun cas en cause l'efficacité du traitement de fond, il constitue plutôt un signe d'efficacité thérapeutique.
- La colchicine étant d'autant plus efficace qu'elle est prise précocement, le patient goutteux peut demander une prescription au généraliste lui permettant d'avoir une boîte de colchicine dans sa poche ou bien dans sa table de nuit, la crise de goutte survenant surtout la nuit.³⁸ Idem pour les AINS. Dans ce cas, le patient doit bien sûr être capable de reconnaître les symptômes d'un accès goutteux et d'utiliser correctement les médicaments dont il dispose.

- Les sujets présentant des difficultés à avaler peuvent utiliser des suppositoires d'AINS (VOLTARENE®).
- Les corticoïdes par voie générale ne doivent surtout pas être utilisés en automédication dans la crise de goutte.

2.2.3. Conseils en vue du bon usage du médicament

Que ce soit pour la colchicine ou les AINS, les doses sont élevées en début de traitement puis diminuées au fur et à mesure de l'amélioration de la symptomatologie.

Colchicine

- Le comprimé de colchicine doit se prendre pendant le repas avec de l'eau de préférence. Il faut éviter le jus de pamplemousse, inhibiteur enzymatique du CYP3A4.
- La colchicine étant un médicament à marge thérapeutique étroite, le patient doit systématiquement signaler un traitement par colchicine à son pharmacien et son médecin avant toute nouvelle prescription.
- Le pharmacien doit informer le patient des risques d'effets indésirables du traitement prescrit.

La diarrhée constitue un effet indésirable fréquent de la colchicine s'expliquant par son mécanisme d'action. Il faut être vigilant chez la personne âgée qui est plus à risque de déshydratation.

L'association de la colchicine dans COLCHICINE OPOCALCIUM® au lopéramide ou d'autres opiacés est possible mais déconseillée car la diarrhée constitue un des premiers signes de surdosage permettant d'alerter avant l'apparition d'effets indésirables plus graves doses dépendants.

Il vaut mieux conseiller au patient de surveiller son transit. En cas d'apparition de diarrhées profuses, de nausées et vomissements, il doit contacter au plus vite son médecin qui jugera de l'arrêt du traitement ou de la diminution de sa posologie.⁶⁶

COLCHIMAX® contient déjà un antidiarrhéique mais aussi un antispasmodique susceptible d'entraîner des effets indésirables anticholinergiques. Il conviendra donc de ne pas associer la prise de COLCHIMAX® avec d'autres médicaments aux effets anticholinergiques (anti-H1 par exemple).

- Lors de la dispensation, le pharmacien doit impérativement vérifier l'absence de contre-indications et interactions médicamenteuses. Chaque année, des décès dus à l'association de colchicine à un macrolide ou à la pristinamycine ont lieu ...
- Si un patient sous colchicine vient à la pharmacie se plaindre de diarrhée, il faut vérifier que la dose prise soit bien adaptée à l'âge du patient et à sa fonction rénale et l'absence de contre-indications et d'interactions médicamenteuses. On peut aussi demander au patient s'il consomme du jus de pamplemousse. En cas de nécessité, le pharmacien doit joindre le médecin afin d'adapter la posologie.
- Si la colchicine est prise pendant plusieurs mois, la posologie doit être de 1mg/jour maximum du fait du risque d'accumulation tissulaire de la colchicine et donc d'augmentation de ses effets toxiques.⁶⁶
- Si le patient oublie de prendre sa colchicine, il doit attendre la prochaine prise prévue.
- En cas de prescription au long cours dans la prophylaxie de la crise de goutte chez un patient sous hypouricémiant, une surveillance régulière de la NFS doit être réalisée du fait du risque d'effets indésirables hématologiques de la colchicine.

AINS

- Les AINS doivent toujours être pris durant le repas afin de limiter la survenue d'effets indésirables digestifs.
- Une prescription de protecteurs gastriques type IPP peut se faire en parallèle du traitement par AINS. Selon les recommandations de l'HAS publiées en 2009 relatives au bon usage des IPP, un IPP peut être prescrit en prévention de lésions gastroduodénales dues aux AINS mais uniquement chez les sujets à risque : patient de plus de 65 ans ou ayant des antécédents d'ulcère gastroduodéal ou traités par antiagrégant plaquettaire, anticoagulant ou corticoïde.

IPP	Prévention des lésions dues aux AINS (dose quotidienne)
Oméprazole	Pleine dose jusqu'à la fin du traitement par AINS
Lansoprazole Pantoprazole Ésoméprazole	Demi-dose jusqu'à la fin du traitement par AINS
	Le rabéprazole n'a pas cette indication

Figure 36 : IPP pouvant être utilisés en prévention des lésions dues aux AINS et dose quotidienne ³

La durée du traitement par IPP doit être la même que celle du traitement par AINS.

- Il y a aussi des risques de réactions d'hypersensibilité pouvant se manifester par des troubles cutanés. Le traitement AINS doit alors être stoppé et aucun AINS ne doit être réintroduit.

- La colchicine est préférée chez les goutteux asthmatiques.

2.3. Conseils propres à la goutte chronique

2.3.1. Conseils généraux

- Le pharmacien doit être capable de repérer les médicaments pouvant potentiellement augmenter l'uricémie et contacter le médecin si c'est le cas. Chez l'hypertendu, les diurétiques (thiazidiques, anti-aldostérone, diurétiques de l'anse) seront si possibles remplacés par le losartan aux propriétés uricosuriques.

- Le traitement de fond hypouricémiant doit être pris à vie. Il est indispensable d'expliquer au patient qu'il ne faut pas arrêter l'hypouricémiant en cas de crise de goutte.^{57, 58} Un arrêt brutal du traitement hypouricémiant entraînerait une augmentation d'uricémie avec risque de récurrences de crises de goutte.

- En cas d'arrêt du traitement hypouricémiant par le patient, la reprise de celui-ci ne doit pas se faire sans avis médical car la réintroduction d'un tel traitement risquerait de provoquer une crise de goutte en l'absence de prescription d'une prophylaxie par colchicine ou AINS. L'hypouricémiant sera repris à dose la plus faible pour arriver progressivement à la dose efficace.

- L'observance du traitement est indispensable à sa réussite. Il peut permettre de guérir entièrement la goutte.

- Le suivi du traitement est aussi important : mesure de l'uricémie au minimum deux fois par an une fois que celle-ci est stabilisée avec pour objectif une uricémie cible inférieure à 360 $\mu\text{mol/L}$.

2.3.2. Conseils en vue du bon usage du médicament

Allopurinol

- L'allopurinol doit être pris en fin de repas afin d'améliorer sa tolérance digestive.
- Le traitement doit être immédiatement arrêté en cas de réaction cutanée et ne jamais être réintroduit. Attention, une grande partie des accidents d'hypersensibilité à l'allopurinol apparaissent dans de mauvaises indications dont essentiellement l'hyperuricémie asymptomatique ...⁵
- Lors de la dispensation, le pharmacien doit impérativement vérifier l'absence de contre-indications et interactions médicamenteuses :

En cas d'instauration d'allopurinol chez un patient goutteux sous AVK, l'INR devra être contrôlé plus fréquemment et la posologie d'AVK éventuellement ajustée.

Avec l'allopurinol, il y a un risque de réactions cutanées majoré avec les pénicillines du groupe A (ampicilline et amoxicilline). Il faudra dans ce cas appeler le médecin afin de switcher l'antibiotique si possible.

Febuxostat

Le febuxostat peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Probénécide

Le probénécide doit de préférence être pris pendant le repas afin d'améliorer sa tolérance digestive.⁷⁹

Une diurèse alcaline doit être systématiquement conseillée avec ce traitement. Ainsi, les patients sans terrain vasculaire et sous probénécide peuvent boire un demi-litre d'eau de Vichy® par jour afin d'alcaliniser les urines.²⁴

2.4. Thérapeutiques adjuvantes

Si le cas se présente, le pharmacien doit être capable de répondre aux attentes des patients concernant des thérapeutiques plus douces, naturelles et bien tolérées. Elles ne remplacent bien sûr pas le traitement médicamenteux sur prescription mais se présente comme un adjuvant au contrôle de la goutte.

2.4.1. Homéopathie ^{16, 28, 81, 83}

- Traitement de la crise de goutte

Les souches pouvant être utilisées sont : Belladonna 9 CH, Colchicum autumnale 9 CH et Nux vomica 9 CH.

Le patient atteint de crise de goutte peut prendre 3 granules de chaque toutes les heures en alternance, à espacer selon amélioration.

- Traitement de fond de la goutte chronique

- ✓ Le traitement de fond homéopathique doit être instauré par un médecin homéopathe qui mène au préalable un interrogatoire poussé du patient afin de déterminer les souches homéopathiques adaptées à celui-ci.

Trois souches sont essentiellement utilisées dans le terrain goutteux à raison d'une dose de globules par semaine :

- Lycopodium (utilisé chez le sujet ayant tendance aux lithiases)
- Sulfur (utilisé chez le sujet mangeant en excès)
- Nux vomica

Les granules et globules se prennent à distance du repas, du brossage de dent (sauf si dentifrice spécifique sans menthe), de la menthe, du tabac et du café.

- ✓ Cas d'URARTHONE® : il s'agit d'un médicament contenant des remèdes homéopathiques et des teintures mères. Il est indiqué dans le traitement d'appoint de la goutte ainsi que dans celui de l'arthrose et des douleurs articulaires et rhumatismales. La posologie recommandée est d'une cuillère à soupe, deux fois par jour (une le matin à jeun et une le soir au coucher) dans une infusion chaude.

Attention, ce médicament contient de la colchicine à la dilution 1 DH et ne doit donc préférablement pas être pris en même temps que de la colchicine afin d'éviter tout surdosage (cf. marge thérapeutique faible de la colchicine).

2.4.2. Phytothérapie ^{65, 81}

Certaines plantes peuvent être conseillées en cas de crises de goutte, il s'agit d' « anti-inflammatoires naturels » :

- Le cassis (*Ribes nigrum*) : ses feuilles ont une action anti-inflammatoire et analgésique périphérique. De plus, ses bourgeons augmentent le tonus sympathique et stimulent la synthèse de cortisol par les surrénales ce qui leur confère une action anti-inflammatoire plus importante que celle des feuilles.

- L'harpagophyton (*Harpagophytum procumbens*) : sa racine a une action anti-inflammatoire et analgésique. Les composés contenus dans la racine inhiberaient la biosynthèse des cystéinyl-leucotriènes et la dégradation du thromboxane jouant un rôle prépondérant dans l'inflammation. Son utilisation est déconseillée lors d'une grossesse ou d'un allaitement ainsi qu'en cas d'ulcère gastrique.

- Le frêne (*Fraxinus excelsior*) : ses feuilles ont des propriétés diurétiques, antalgiques, anti-inflammatoires et antiarthritiques du fait de sa richesse en polyphénols. Ses bourgeons sont traditionnellement utilisés dans les troubles du catabolisme nucléoprotéique (goutte et arthrite microcristalline).

Certaines plantes peuvent être conseillées en traitement de fond de la goutte :

- L'ortie (*Urtica urens*) : ses feuilles contiennent des flavonoïdes, des composés phénoliques, des acides organiques, des vitamines et des minéraux. Grâce à leur action diurétique, elles provoquent l'élimination de l'urée et de l'acide urique. Elle a de plus de propriétés anti-inflammatoires par inhibition de la cascade de l'acide arachidonique.

- Le bouleau (*Betula pendula*) : ses feuilles contiennent des flavonoïdes aux propriétés diurétiques et dépuratives. Ses feuilles et ses bourgeons empêcheraient la formation de lithiases uriques. Des cures régulières sont indiquées en traitement de fond.

2.4.3. Aromathérapie ^{65, 81}

Le pharmacien peut conseiller l'huile essentielle de gaulthérie (*Gaulthéria procumbens*) en cas de crise de goutte. Cette huile essentielle présente en effet une action anti-inflammatoire élevée grâce au salicylate de méthyle qu'elle contient.

Elle peut être utilisée par voie interne ou externe :

- Voie interne : une goutte d'huile essentielle de gaulthérie sur un comprimé neutre ou une cuillère à café de miel 2 à 3 fois par jour pendant 7 jours maximum.
- Voie externe : 1 à 2 gouttes d'huile essentielle de gaulthérie diluée dans de l'huile végétale de millepertuis (elle aussi anti-inflammatoire) en massage léger sur l'articulation atteinte, 2 à 3 fois par jour pendant 7 jours maximum.

2.4.4. Vitamines

La vitamine C a été présentée comme un facteur protecteur contre l'hyperuricémie. Cela est dû à sa propriété uricosurique qui s'expliquerait par une compétition au niveau de la réabsorption tubulaire proximale de l'acide urique.¹⁴

La consommation de vitamine C par l'alimentation ou sous forme de supplémentation diminue le risque de goutte. Cela a été démontré par une étude contre placebo : 500 mg de vitamine C par jour durant deux mois permet de diminuer l'uricémie de 5 mg/L.¹⁸

Conclusion

Ce travail met en évidence l'importance de la prise en charge de la pathologie goutteuse souvent banalisée. Celle-ci n'est pas grave mais peut être à l'origine de lésions ostéo-articulaires importantes invalidantes et d'insuffisance rénale si elle n'est pas traitée correctement. De plus, l'hyperuricémie et la goutte se présentent comme des facteurs de risque cardiovasculaires indépendants aux vues des données actuelles, hypothèse confortée par leur lien fréquent avec les différentes composantes du syndrome métabolique. La prise en charge du patient goutteux permettrait ainsi de limiter le risque cardiovasculaire. Celle-ci repose sur le respect de règles hygiéno-diététiques, l'observance du patient au traitement le cas échéant mais aussi par le traitement des comorbidités. Tout ceci conditionne la réussite du traitement qui peut mener à la guérison complète de la goutte, d'autant plus s'il est instauré précocement : disparition des tophi, arrêt des dépôts d'urate de sodium au niveau des articulations et des reins.

Les traitements actuellement disponibles à l'officine pour la crise de goutte ou la goutte chronique sont efficaces mais présentent tous leurs limites. Les thérapeutiques innovantes à venir devraient permettre de traiter la goutte chez des patients réfractaires, intolérants ou ne pouvant prendre les traitements conventionnels mais leur tolérance reste encore à étudier. De plus, leur coût de production pourrait constituer une limite à leur utilisation.

Les prescriptions de médicaments antigoutteux sont fréquentes à l'officine. Lors de chaque dispensation, le pharmacien d'officine doit vérifier l'absence d'interactions médicamenteuses via la consultation de l'historique du patient. Professionnel de santé, il participe à la prise en charge optimale du patient goutteux : il doit éduquer ce dernier pour une meilleure observance du traitement, veiller au bon usage du médicament afin de lutter contre la iatrogénie et ne doit pas oublier les mesures hygiéno-diététiques relatives à la goutte et à ses co-morbidités. Enfin, le pharmacien d'officine a un devoir de formation continue face à un arsenal thérapeutique antigoutteux pouvant s'enrichir, tant en traitements de crise qu'en traitements de fond, dans les années à venir.

Références bibliographiques

- 1. ARNAUD M., BERTIN P., TREVES R., BUXERAUD J., TIXIER M.** Métabolisme des purines, Goutte. Traité EMC Endocrinologie-Nutrition. 1992.
- 2. Avis de la comission de la transparence ADENURIC 80mg et 120 mg.** 11 avril 2014. Disponible sur le site de l'HAS - www.has-sante.fr.
- 3. Avis de la HAS relatif au bon usage des IPP.** Site de l'HAS - www.has-sante.fr. - 2009.
- 4. BARDIN T.** Actualités sur la goutte. Revue du rhumatisme Ed. Française 2011 ; 78 : S101.
- 5. BARDIN T.** Comment traiter un goutteux résistant ou allergique à l'allopurinol en 2004 ? Revue du thumatisme Ed. Française 2004 ; 71 : 860-864.
- 6. BARDIN T.** Epidémiologie de la goutte. Revue du rhumatisme Ed. Française 2007 ; 74 : 147-149.
- 7. BARDIN T., COHEN-SOLAL A.** Goutte et pathologies cardiovasculaires. Revue du rhumatisme Ed. Française 2011 ; 78 :129-133.
- 8. BARDIN. T., RICHETTE P.** Epidémiologie et génétique de la goutte. Presse médicale 2011 - Tome 40 n°9 : 830-835.
- 9. BENEYTOUT J-L.** Consommations sucrées au fructose et risque de goutte. OptionBio. Novembre 2008, n°408.
- 10. BUXERAUD J.** ADENURIC, hypouricémiant, inhibiteur de la synthèse de l'acide urique. Actualités pharmaceutiques. Juin 2010 n°497.
- 11. CHALES G.** De l'hyperuricémie à la goutte : épidémiologie de la goutte. Revue du rhumatisme Ed. Française 2011 ; 78 : 109-115.
- 12. CHALES G., ALBERT J-D, MARIN F., GUGGENBUHL P.** Formes cliniques rares de la goutte. Revue du rhumatisme Ed. Française 2007 ; 74 :153-159.
- 13. CHOI H.K., CURHAN G.** Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men : prospective cohort study. bmj.com. Novembre 2007.
- 14. CHOI H.K., GAO X., CURHAN G.** De la vitamine C en prévention de la goutte. Revue francophone des laboratoires. Juillet-août 2009. n°414.
- 15. CREMADES S., LEROUX G., DUMAS G., DUTASTA F., DRUGEALT B., MALTERRE G.** La co-prescription colchicine-pristinamycine est dangereuse. La revue de médecine interne 2010 ; 84-193.
- 16. CUIC MARINIER F.** Une délivrance dans le cadre d'une crise de goutte. Actualités pharmaceutiques. Avril 2010. n°495.

- 17. DAOUSSIS D., ANTOONOPOULOS I., YIANNOPOULOS G., ANDONOPOULOS A P.** L'ACTH comme traitement de première intention de la goutte aiguë chez 181 patients hospitalisés. Revue du rhumatisme Ed. Française 2013 ; 80 : 393-396.
- 18. DUBOST J-J., MATHIEU S., SOUBRIER M.** Traitement de la goutte. La revue de médecine interne 2011. Vol. 32 : 751-757.
- 19. EA H.K.** De l'hyperuricémie à la goutte : physiopathologie. Revue du rhumatisme Ed. Française 2011 ; 78 : 103-108.
- 20. EA H.K.** Physiopathologie de l'inflammation goutteuse. Presse médicale 2011 - Tome 40 n°9 : 836-843.
- 21. FALASCA G.** Metabolic diseases : gout. Clinics in dermatology 2006 : 498-508.
- 22. FAVRE G.** Cours de biochimie métabolique de deuxième année de pharmacie - Toulouse, 2009.
- 23. Fiche d'information thérapeutique ILARIS® publiée au J.O. de la république française** - Disponible sur www.legifrance.gouv.fr. - Arrêté du 1er juillet 2010.
- 24. FUSI C., BONTEMPS F., LIOTE F.** La goutte. Le Moniteur formation 24 novembre 2012. Cahier 2 du n° 2958.
- 25. GABAY O., BERENBAUM F.** Inflammation et pathologies articulaires. Revue francophone des laboratoires. Février 2007 n°389.
- 26. GARAY R.P., EL-GEWELY R., LABAUNE J-P., RICHETTE P.** Perspectives des uricases dans la goutte. Revue du rhumatisme Ed. Française 2012 ; 79 : 17-22.
- 27. GUIZE L., PANNIER B., THOMAS F., BEAN K., JEGO B., BENETOS A.** Recent advances in metabolic syndrome and cardiovascular disease. Archives of cardiovascular disease 2008 ; 101 : 577-583.
- 28. HORVILLEUR A.** Guide familial de l'homéopathie. Octobre 2001.
- 29. JASPARD E.** Métabolisme des bases puriques, des bases pyrimidiques et des nucléotides. Disponible sur le site de l'université d'Angers - <http://biochimej.univ-angers.fr>. Consulté le 02.06.2014.
- 30. KAHN M.F.** Le paradoxe de la goutte. Revue du rhumatisme Ed. Française 2003 ; 70 : 203-204.
- 31. KRISHNASWAMY NR.** Chemistry of natural products, a unified approach. Universities Press 1999.
- 32. KUNTZ D., LIOTE F.** Goutte. Encyclopédie médico-chirurgicale 2003 : 17-270-A-10. Editions Scientifiques et médicales Elsevier.
- 33. La revue prescrire.**

- 34. LE BELLEC M-L., DE LA GASTINE B., MOSQUET B., GODDE F., ZE BEKOLO R., GLORO R., LETERRIER C., COQUEREL A.** Risque d'intoxication à la colchicine chez les personnes âgées et moyens de prévention : à propos de quatre observations. La revue de médecine interne 2009 ; 30 : 783-788.
- 35. LE TREUT A.** Cours de biochimie et biologie moléculaire de PCEM 2 médecine. Rennes. 2009.
- 36. LEGRE V., PHAM T., LAFFORGUE P.** Gouttes iatrogènes. Revue du rhumatisme Ed. Française 2002 ; 69 : 397-401.
- 37. LEHTO S., NISKANEN L., RONNEMAA T., LAAKSO M.** Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Stroke - Journal of the american heart association 1998 ; 29 : 635-639.
- 38. LIOTE F.** Physiopathologie et traitement de l'inflammation goutteuse. Revue du rhumatisme Ed. Française 2011 ; 78 : 122-128.
- 39. LIOTE F., BARDIN T.** Les arthropathies microcristallines : des avancées pathogéniques aux nouvelles thérapeutiques biologiques. Revue du rhumatisme Ed. Française 2007 ; 74 : 127-130.
- 40. LIOTE F., CHALES G., GUGGENBUHI P., EA H-K.** Informations sur la goutte et son traitement. Brochure disponible sur le site www.crisedegoutte.fr.
- 41. LIOTE F., LANCRENON S., LANZ S., GUGGENBUHL P., LAMBERT C., SARAUX A., CHIARELLI.P, DELVA C., AUBERT J-P., EA H-K.** Goutte et observation des stratégies de prise en charge en médecine ambulatoire (GOSPEL). Première étude prospective de la goutte en France. Méthodologie et caractéristiques des patients (n=1003). Revue du Rhumatisme Ed. Française 2012 ; 79 : 405-411.
- 42. LIOTE F., NGUYEN C.** Goutte : critères de diagnostic, de classification et de qualité de vie. Revue du rhumatisme Ed. Française 2010 ; 77 : 144-147.
- 43. LOVE B.L., BARRONS R., VEVERKA A., SNIDER K.M.** Urate-lowering therapy for gout : focus on febuxostat. Pharmacotherapy 2010 ; 30 : 594-608.
- 44. MARTEL P., JOLY P.** Dermatoses bulleuses. Encycl Méd Chir, AKOS Encyclopédie pratique en médecine 2001. Editions scientifiques et médicales Elsevier.
- 45. MERRIMAN T.R., DALBETH N.** Bases génétiques de l'hyperuricémie et de la goutte. Revue du rhumatisme Ed. Française 2010 ; 77 : 328-334.
- 46. NEOGI T., ELLISON RC., HUNT S., et al.** Serum uric acid is associated with carotid plaques. The National heart, lung and Blood Institute Family Heart Study. J Rheumatol 2009 ; 36 : 378-84.
- 47. NISSE P., ARAB T., GARAT A., DESCAMPS I., CANEVET C., GRESSIER B.** Décès après co-prescription de pristnamycine et de colchicine. La presse médicale. Avril 2012 - Tome 41 n°4.

- 48. NUKI G., A SIMKIN P.** A concise history of gout and hyperuricemia and their treatment. *Arthritis research and Therapy* 2006.
- 49. OTTAVIANI S., BARDIN T., RICHETTE P.** Intérêt de l'échographie dans la goutte. *Revue du rhumatisme Ed. Française* 2012 ; 79 : 301-305.
- 50. PASCART T., FLIPO R-M.** La goutte : présentations cliniques et diagnostic. *Revue du rhumatisme Ed. Française* 2011 ; 78 : 116-121.
- 51. Porphyre.** Mieux comprendre un traitement - La goutte. Avril 2012. N°481.
- 52. POUJOL D., RISTORI J-M., DUBOST J-J., SOUBRIER M.** Les analogues de l'ACTH dans le traitement de l'inflammation aiguë microcristalline, une cible à explorer ? *Revue du rhumatisme Ed. Française* 2013 : 332-333.
- 53. PRIGENT D., BERETS O.** Epidémiologie de la goutte et hyperuricémie : déductions physiopathologiques. *Médecine et armées* 1992 ; 7 : Vol. 20.
- 54. PUNZI L., OLIVIERO F.** Diagnostic pratique des arthropathies microcristallines. *Revue du rhumatisme Ed. Française* 2007 ; 74 : 138-146.
- 55. REACH G.** L'observance dans la goutte. *Revue du rhumatisme Ed. Française* 2011 ; 78 : 319-323.
- 56. Répertoire des spécialités pharmaceutiques disponible sur le site de l'ANSM -** ansm.sante.fr - Mis à jour le 25.04.2014.
- 57. RICHETTE P.** Goutte : mise en place et suivi du traitement hypo-uricémiant. *Revue du rhumatisme Ed. Française* 2011 ; 78 : 142-147.
- 58. RICHETTE P.** Les traitements hypo-uricémiants disponibles dans la goutte. *Annales pharmaceutiques françaises* 2012 ; 70 : 33-138.
- 59. RICHETTE P., OTTAVIANI S., BARDIN T.** Nouveaux traitements de la goutte. *Presse médicale* 2011 ; 40 : 844-849.
- 60. RODDY E., DOHERTY M.** Goutte et arthrose : un lien pathogénique ? *Revue du rhumatisme Ed. Française* 2012 ; 79 : 493-495.
- 61. RODDY E., MENON A., HALL A., DATTA P., PACKHAM J.** Evaluation échographique polyarticulaire de la goutte. *Revue du Rhumatisme Ed. Française* 2013 ; 80 : 387-392.
- 62. ROZENBERG S.** La goutte médicamenteuse. *Revue du rhumatisme Ed. Française* 2007 ; 74 : 150-152
- 63. SAAG K., CHOI H.** Epidemiology, risk factors, and lifestyle modifications for gout. *Arthritis research and therapy* 2006.
- 64. SCHLIENGER J.L** L'histoire des tourments de la podagre. *Médecine des maladies métaboliques. Ed. Masson Elsevier. Avril 2014, N°2, Volume 8.*

- 65. Site creapharma** - www.creapharma.ch/goutte-phyto.htm. Consulté le 10.09.2014.
- 66. Site de l'ANSM.** Mise en garde pour les spécialités à base de colchicine - Point d'information - 2011.
- 67. Site de l'ANSM.** Points d'information sur les dossiers discutés en commission d'AMM - Séance du jeudi 28 avril 2011.
- 68. Site de l'ANSM.** Réactions cutanées et syndrome d'hypersensibilité liés à l'allopurinol - 1999.
- 69. Site de l'ANSM.** Rubriques du RCP des spécialités à base d'allopurinol récemment modifiées - Février 2013.
- 70. Site de l'institut de chirurgie orthopédique** - www.institut-ico.fr. Consulté le 28.08.14.
- 71. Site de l'Ordre national des pharmaciens pour l'éducation et la prévention pour la santé** - www.cespharm.fr. Consulté le 06.09.2014.
- 72. Site du CHU de Toulouse** - www.chu-toulouse.fr. - Consulté le 06.06.2014.
- 73. Site www.crise.de.goutte.fr** - Consulté de décembre 2013 à août 2014.
- 74. Site www.pharmaciengiphar.com** - Consulté le 02.09.2014.
- 75. Site www.sitegpr.com - Guide de prescription et rein** - Consulté le 02.02.2014.
- 76. Site www.soc-nephrologie.org/marhea** - Consulté le 12.08.2014.
- 77. SO A., BUSO N.** Actualités sur la goutte en 2012. Revue du rhumatisme Ed. Française 2012 ; 79 : 22-26.
- 78. SPARSA L., CHATELUS E., AFIF N., BLAES C., FRENZEL L., SORDET C., KUNTZ J-L., SIBILIA J.** Efficacité de l'anakinra dans une goutte réfractaire cortico-dépendante. La revue de médecine interne 2008.
- 79. TALBERT M., WILLOQUET G., GERVAIS R.** GPC - Guide Pharmaco Clinique. Ed. Le Moniteur des pharmacies 2013.
- 80. TEKAYA R., BOUEBDELLU M., KAFFEL D., KOOLI M., ZOUARI R.** Infection d'un topus goutteux de la main. Chirurgie de la main 2011 ; 30 : 80-82.
- 81. VALEIX N., GUILLOT X.** Dossier hyperuricémie et goutte : maladie et traitement. Actualités pharmaceutiques. Mars 2013 n° 524. Editions Elsevier Masson.
- 82. VAUBOURDOLLE M.** Biochimie, hématologie 3^{ème} édition 2007. Collection Le Moniteur internat. Editions Wolters Kluwer.
- 83. VIDAL 2014**
- 84. VIDAL RECOS 2014**

85. ZHANG W., DOHERTY M., PASCUAL E., BARDIN T., BARSKOVA V., CONAGHAN P., GERSTER J., JACOBS J., LEEB B., LIOTE F., MC CARTY G., NETTER P., NUKI G., PEREZ-RUIZ F., PIGNONE A., PIMENTAO J., PUNZI L., RODDY E., UHLIG T., ZIMMERMANN-GORSKA I. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I : diagnosis. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics. *Ann Rheum Dis.* 2006 ; 65 : 1301-1311.

La goutte en 2014 : la pathologie et ses traitements, rôle du pharmacien d'officine

RESUME

La goutte, arthropathie microcristalline due à une anomalie du métabolisme de l'acide urique, est classiquement vue comme l'arthrite aiguë du gros orteil chez l'homme de 40-50 ans bon vivant. Il s'agit en réalité d'une pathologie chronique pouvant occasionner des dégâts au niveau systémique et donc altérer la qualité de vie du goutteux sans prise en charge. Les connaissances relatives à cette maladie ancienne de plus en plus fréquente ont considérablement évoluées ces dernières années permettant de mieux comprendre sa physiopathologie. Cette thèse vise à faire le point sur ces connaissances, sur les traitements médicamenteux anciens déjà disponibles et ceux à venir et sur la stratégie thérapeutique actuelle de la goutte. Le pharmacien d'officine doit maîtriser ces notions afin d'assurer son devoir de conseil auprès du patient goutteux.

Gout in 2014 : the pathology and its treatments, role of the dispensary pharmacist

SUMMARY

Gout, a microcrystalline arthropathy due to the abnormal metabolism of uric acid, is traditionally seen as the acute arthritis of 40-50 year old life-loving men's big toes. This is actually a chronic disease that can cause systemic damage, and thus affect the quality of life of the gout-afflicted patients, unless they get the correct level of support. Knowledge about this increasingly frequent ancient disease has made significant progress in recent years, helping to improve the understanding of the underlying physiopathology. This thesis aims to take stock of the old and available treatments, as well as upcoming and current therapeutic gout treatment solutions. The dispensary pharmacist must master these concepts in order to fulfil its duty to advise the gout-afflicted patient.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Pharmacie

MOTS-CLES :

Hyperuricémie, goutte, colchicine, agents anti-IL-1-béata, allopurinol, fébuxostat, uricases, rôle du pharmacien

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier – Toulouse III
Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35, chemin des Maraîchers
31062 TOULOUSE CEDEX 9

Directeur de thèse : M. Noël AMOUROUX