



HAL
open science

La maladie goutteuse : pathologie, traitements et rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge de la goutte. Enquêtes réalisées en officine auprès de patients goutteux et de pharmaciens

Lucie Regy

► To cite this version:

Lucie Regy. La maladie goutteuse : pathologie, traitements et rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge de la goutte. Enquêtes réalisées en officine auprès de patients goutteux et de pharmaciens. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03160876

HAL Id: dumas-03160876

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03160876>

Submitted on 5 Mar 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2021

Thèse n°19

THÈSE POUR L'OBTENTION DU
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par REGY Lucie

Née le 24 septembre 1994 à Talence

Le 02/02/2021

**La maladie goutteuse : pathologie, traitements et rôle du
pharmacien d'officine dans la prise en charge de la goutte**

**Enquêtes réalisées en officine auprès de patients goutteux et de
pharmaciens**

Sous la direction de : Monsieur Arnaud COURTOIS

Membres du jury :

Mr DECENDIT Alain Président

Mr COURTOIS Arnaud Membre

Mr BORDENAVE Jean-Louis Membre

REMERCIEMENTS

Au Docteur Alain Decendit, président de jury,

C'est un réel honneur que vous me faites de présider ma thèse et je vous en remercie grandement. Par l'intermédiaire de ce doctorat et de vos derniers cours universitaires, vous aurez marqué ma fin d'études par vos connaissances, votre bonne humeur et vos précieux conseils afin de toujours réussir. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon respect.

Au Docteur Arnaud Courtois, directeur de thèse,

Je tiens sincèrement à vous remercier de toute l'implication que vous avez pu apporter dans l'écriture de ce travail, de votre disponibilité, de vos conseils et suggestions toujours perspicaces. Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse et ainsi de m'avoir suivie tout le long de mon parcours universitaire.

Au Docteur Jean-Louis Bordenave, membre du jury,

Je t'adresse tous mes remerciements. Tu m'as accompagné dans les débuts de ma vie professionnelle en m'apportant tes conseils de valeur. Tu es comme un modèle et j'ai encore beaucoup de choses à apprendre de toi, c'est pourquoi il faudrait que tu restes encore quelques années au comptoir à mes côtés... Je te remercie également d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

À mes parents,

Vous qui m'avez toujours épaulé, depuis ma plus tendre enfance à mon doctorat et pour tous les autres moments à venir, merci. Merci de toujours me soutenir, m'encourager, me rassurer, me redonner confiance. Merci pour l'aide apportée durant toutes ces révisions de partiels (qui vous a fait devenir des apprentis pharmaciens...). Merci pour l'amour inconditionnel que vous nous portez. Merci d'être les fabuleux parents que vous êtes. Merci pour tout. Cette thèse est pour vous.

À mon frère,

Car sans toi je n'en serais sûrement pas là aujourd'hui. Toi qui m'a fait m'accrocher pendant ces premiers mois de PACES, toi qui a cru en moi. Je ne te montre pas souvent mes sentiments alors je profite de ces quelques lignes pour te dire que je t'aime.

À mes grands-parents,

Je n'estime pas la chance que j'ai de presque tous vous avoir à mes côtés aujourd'hui. De près ou de loin, vous allez être encore plus fiers de votre petite-fille et remplir d'autant plus mon cœur de joie et d'amour.

À ma famille,

À Liam, Cléa, Tom, Hugo, Ethan, mes petits loulous plus nombreux au fil des années, qui ont aussi joué un grand rôle : celui de me faire décrocher de mes bouquins pour profiter de mes proches et des moments tous ensemble.

Au reste de ma famille, je suis la plus heureuse d'avoir des liens si proches avec vous.

À Baby Cakes, Jimbo et Pakito,

Certains seront sceptiques et pourtant d'autres le comprendront parfaitement. Merci d'avoir été à mes côtés durant toutes ces heures à travailler sur le lit ou sur le canapé. Vous m'avez tenu compagnie et m'avez fait tenir moralement.

À Maxime,

Un grand merci. Pour ton sourire, pour ton soutien, pour ta positivité sans faille. Pour ces journées remplies de rires. Pour nos futurs projets. Que notre bonheur soit infini. « Je t'aime plus que la vie ».

À mes amis,

À Claire, toi avec qui j'ai partagé mes années de collège jusqu'aux études de pharmacie. Que nos chemins continuent dans la même direction ou s'éloignent, je sais malgré tout que tu seras éternellement présente. Tu as toujours su être l'amie parfaite, celle qui trouve les mots dans les moments difficiles, celle qui est présente en toute occasion. Je ne t'en remercierai jamais assez. Et ce sera bientôt à ton tour de devenir docteur en pharmacie...

À Coralie, ma binôme de fac. Quel bonheur d'avoir partagé ces années d'études avec toi. Je suis très reconnaissante de tout ce que tu as pu m'apporter, de l'écoute, de l'aide, de la confiance. Nous avons su traverser ensemble le stress et les difficultés rencontrées. Mais

n'oublions pas tous les bons moments que nous avons également pu avoir et pour tous ceux à venir. Je suis fière de toi, de ton parcours.

À Mathilde Q, pour finir notre trio. Même si nous nous sommes éloignées depuis le début de notre vie professionnelle, je garde en mémoire ces moments passés ensemble. Je te souhaite plein de bonheur dans ta nouvelle vie.

À Mathilde M, à notre amitié de 19 ans maintenant, à nos verres de vin.

À tous les autres copains et copines de faculté, du lycée et du collège pour certain(e)s.

Et à tous les nouveaux, merci de me faire profiter de ma jeunesse post-études.

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|---|----|
| REMERCIEMENTS | 2 |
| TABLE DES MATIÈRES | 5 |
| TABLE DES ABRÉVIATIONS | 12 |
| INTRODUCTION..... | 14 |
| | |
| PARTIE 1 : Présentation de la goutte, une pathologie chronique..... | 15 |
| I. Définition et histoire de la goutte | 16 |
| I.1. Définition de la maladie goutteuse..... | 16 |
| I.2. Histoire de la goutte | 16 |
| II. Épidémiologie | 17 |
| II.1. En France | 17 |
| II.2. Aux États-Unis | 18 |
| II.3. En Angleterre..... | 20 |
| III. L'acide urique | 21 |
| III.1 Rappels physico-chimiques de l'acide urique | 21 |
| III.2 Synthèse de l'acide urique..... | 22 |
| III.2.1. Purines endogènes | 22 |
| III.2.1.1. Purinosynthèse de novo..... | 22 |
| III.2.1.2 Renouvellement cellulaire | 23 |
| III.2.2. Purines exogènes | 24 |
| III.2.3 Voie de sauvetage des bases puriques | 24 |
| III.2.4 Des purines à l'acide urique | 25 |
| III.3. Élimination de l'acide urique | 26 |
| III.3.1 Élimination rénale | 26 |
| III.3.2 Élimination digestive..... | 29 |
| IV. De l'hyperuricémie à la goutte : physiopathologie | 29 |
| IV.1. L'hyperuricémie..... | 29 |
| IV.1.1. Hyperuricémies primaires | 30 |
| IV.1.1.1. Enzymopathies augmentant la purinosynthèse | 30 |
| IV.1.1.1.1. Déficit en HGPRT..... | 30 |
| IV.1.1.1.2. Hyperactivité de la PRPP synthétase | 31 |

| | |
|--|----|
| IV.1.1.1.3. Déficit en glucose-6-phosphatase | 31 |
| IV.1.1.2. Affections diminuant l'excrétion de l'acide urique | 31 |
| IV.1.1.2.1. Néphropathie uratique familiale..... | 31 |
| IV.1.1.2.2. Variations génétiques des transporteurs rénaux de l'acide urique | 31 |
| IV.1.2 Hyperuricémies secondaires | 32 |
| IV.1.2.1. Hyperuricémies secondaires à une hyperproduction d'acide urique | 32 |
| IV.1.2.1.1 Apport alimentaire excessif en purines..... | 32 |
| IV.1.2.1.2. Pathologies et traitements augmentant le catabolisme cellulaire | 32 |
| IV.1.2.1.3. Autres origines | 32 |
| IV.1.2.2. Hyperuricémies secondaires à une hypoexcrétion d'acide urique | 32 |
| IV.1.2.2.1. Insuffisance rénale chronique | 33 |
| IV.1.2.2.2. Perturbations métaboliques | 33 |
| IV.1.2.2.3. Origines iatrogènes | 33 |
| IV.2. La goutte | 35 |
| IV.2.1. Généralités | 35 |
| IV.2.2. Physiopathologie de la crise de goutte..... | 36 |
| IV.2.2.1. Cristallogenèse | 37 |
| IV.2.2.2. Inflammation microcristalline..... | 38 |
| IV.2.2.2.1. Déclenchement de l'inflammation aiguë | 38 |
| IV.2.2.2.2. Amplification de la réaction inflammatoire..... | 40 |
| IV.2.2.2.3. Résolution spontanée de l'accès goutteux | 43 |
| IV.2.3. Période inter-critique..... | 44 |
| IV.2.4. Goutte chronique..... | 44 |
| V. Facteurs de risque de la goutte | 45 |
| V.1. Hyperuricémie | 45 |
| V.2. Génétique..... | 45 |
| V.3. Âge | 46 |
| V.4. Sexe | 46 |
| V.5. Alimentation | 46 |
| V.6. Alcool et sodas | 47 |
| V.7. Syndrome métabolique..... | 47 |
| V.7.1. Obésité..... | 48 |
| V.7.2. Hypertension artérielle | 49 |
| V.7.3. Hyperglycémie | 49 |
| V.7.4. Dyslipidémie | 50 |
| V.7.4.1. Hypertriglycériémie..... | 50 |
| V.7.4.2. Faible taux d'HDL cholestérol..... | 50 |
| V.8. Insuffisance rénale chronique..... | 50 |

| | |
|---|----|
| V.9. Médicaments | 51 |
| VI. Expressions cliniques de la goutte | 51 |
| VI.1. Hyperuricémie asymptomatique | 51 |
| VI.2. Goutte aiguë | 52 |
| VI.3. Période inter-critique..... | 53 |
| VI.4. Goutte chronique | 53 |
| VII. Complications de la goutte | 54 |
| VII.1. Tophi..... | 55 |
| VII.2. Arthropathie uratique..... | 55 |
| VII.3. Atteintes rénales..... | 56 |
| VII.3.1. Lithiase urique | 56 |
| VII.3.2. Néphropathie uratique aiguë..... | 58 |
| VII.3.2. Néphropathie uratique chronique | 58 |
| VII.4. Complications cardiovasculaires | 59 |
| VII.4.1. Hypertension artérielle..... | 60 |
| VII.4.2. Infarctus du myocarde | 60 |
| VII.4.3. Accident vasculaire cérébral..... | 60 |
| VII.4.4. Pathologies coronariennes | 60 |
| VIII. Diagnostic de la goutte | 61 |
| VIII.1. Critères de classification | 61 |
| VIII.1.1. Classification de Rome..... | 61 |
| VIII.1.2. Classification de New-York | 62 |
| VIII.1.3. Classification de l'American College of Rheumatology (ACR)..... | 62 |
| VIII.1.4. Classification Chronic Gout Diagnosis (CGD)..... | 63 |
| VIII.1.5. Score de Nijmegen | 64 |
| VIII.1.6. Recommandations de l'European League Against Rheumatism (EULAR)..... | 65 |
| VIII.2. Critères de diagnostic | 66 |
| VIII.2.1. Examen microscopique | 66 |
| VIII.2.2. Critères cliniques | 68 |
| VIII.2.3. Critères biologiques..... | 68 |
| VIII.2.3.1. Hyperuricémie | 68 |
| VIII.2.3.2. Signes biologiques de la réaction inflammatoire | 69 |
| VIII.2.4. Imagerie..... | 69 |
| VIII.2.4.1. Radiographie | 69 |
| VIII.2.4.2. Échographie..... | 71 |
| VIII.2.4.3. Scanner | 72 |
| VIII.2.4.4. Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)..... | 74 |
| IX. Stratégie de prise en charge de la goutte | 74 |
| IX.1. Objectifs et intérêt de la prise en charge | 74 |

| | |
|---|----|
| IX.1.1. Objectifs et intérêt de la prise en charge de la crise de goutte | 75 |
| IX.1.2. Objectifs et intérêt de la prise en charge de la goutte chronique | 75 |
| IX.2. Recommandations EULAR 2016 dans la prise en charge de la goutte | 75 |
| IX.3. Traitements de la crise de goutte..... | 78 |
| IX.3.1. Traitements non pharmacologiques de la crise de goutte | 78 |
| IX.3.2. Traitements pharmacologiques de la crise de goutte | 79 |
| IX.3.2.1. Colchicine | 79 |
| IX.3.2.1.1. Spécialités pharmaceutiques | 79 |
| IX.3.2.1.2. Mécanisme d'action | 79 |
| IX.3.2.1.3. Posologie..... | 80 |
| IX.3.2.1.4. Effets indésirables | 81 |
| IX.3.2.1.5. Contre-indications | 82 |
| IX.3.2.1.6. Interactions médicamenteuses..... | 82 |
| IX.3.2.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)..... | 84 |
| IX.3.2.2.1. Spécialités pharmaceutiques | 84 |
| IX.3.2.2.2. Mécanisme d'action | 85 |
| IX.3.2.2.3. Posologie..... | 85 |
| IX.3.2.2.4. Effets indésirables | 86 |
| IX.3.2.2.5. Contre-indications | 87 |
| IX.3.2.2.6. Interactions médicamenteuses..... | 87 |
| IX.3.2.3. Corticoïdes | 88 |
| IX.3.2.3.1. Spécialités pharmaceutiques | 88 |
| IX.3.2.3.2. Mécanisme d'action | 88 |
| IX.3.2.3.3. Posologie..... | 89 |
| IX.3.2.3.4. Effets indésirables | 89 |
| IX.3.2.3.5. Contre-indications | 90 |
| IX.3.2.3.6. Interactions médicamenteuses..... | 90 |
| IX.3.2.4. Inhibiteurs de l'interleukine 1 | 90 |
| IX.3.2.4.1. Spécialités pharmaceutiques | 91 |
| IX.3.2.4.2. Mécanisme d'action | 91 |
| IX.3.2.4.3. Posologie..... | 92 |
| IX.3.2.4.4. Effets indésirables | 93 |
| IX.3.2.4.5. Contre-indications | 93 |
| IX.3.2.4.6. Interactions médicamenteuses..... | 94 |
| IX.4. Traitements de la goutte chronique | 94 |
| IX.4.1. Traitements non pharmacologiques de la goutte chronique..... | 94 |
| IX.4.1.1. Règles hygiéno-diététiques | 94 |
| IX.4.1.2. Suppression des médicaments hyperuricémiants | 96 |
| IX.4.1.3. Prise en charge des pathologies associées..... | 97 |

| | |
|--|-----|
| IX.4.2. Traitements pharmacologiques de la goutte chronique..... | 97 |
| IX.4.2.1. Allopurinol | 99 |
| IX.4.2.1.1. Spécialités pharmaceutiques | 99 |
| IX.4.2.1.2. Mécanisme d'action | 99 |
| IX.4.2.1.3. Posologie..... | 99 |
| IX.4.2.1.4. Effets indésirables | 100 |
| IX.4.2.1.5. Contre-indications | 101 |
| IX.4.2.1.6. Interactions médicamenteuses..... | 101 |
| IX.4.2.2. Fébuxostat | 102 |
| IX.4.2.2.1. Spécialités pharmaceutiques | 103 |
| IX.4.2.2.2. Mécanisme d'action | 103 |
| IX.4.2.2.3. Posologie..... | 103 |
| IX.4.2.2.4. Effets indésirables | 103 |
| IX.4.2.2.5. Contre-indications | 104 |
| IX.4.2.2.6. Interactions médicamenteuses..... | 105 |
| IX.4.2.3. Probénécide | 105 |
| IX.4.2.3.1. Spécialités pharmaceutiques | 105 |
| IX.4.2.3.2. Mécanisme d'action | 106 |
| IX.4.2.3.3. Posologie..... | 106 |
| IX.4.2.3.4. Effets indésirables | 106 |
| IX.4.2.3.5. Contre-indications | 107 |
| IX.4.2.3.6. Interactions médicamenteuses..... | 107 |
| IX.4.2.4. Benzbromarone | 108 |
| IX.4.2.4.1. Spécialités pharmaceutiques | 108 |
| IX.4.2.4.2. Mécanisme d'action | 108 |
| IX.4.2.4.3. Posologie..... | 109 |
| IX.4.2.4.4. Effets indésirables | 109 |
| IX.4.2.4.5. Contre-indications | 109 |
| IX.4.2.4.6. Interactions médicamenteuses..... | 110 |
| IX.4.2.5. Rasburicase | 110 |
| IX.4.2.5.1. Spécialités pharmaceutiques | 110 |
| IX.4.2.5.2. Mécanisme d'action | 111 |
| IX.4.2.5.3. Posologie..... | 111 |
| IX.4.2.5.4. Effets indésirables | 111 |
| IX.4.2.5.5. Contre-indications | 112 |
| IX.4.2.5.6. Interactions médicamenteuses..... | 112 |
| IX.4.2.6. Péglicase | 112 |
| IX.4.2.6.1. Spécialités pharmaceutiques | 112 |
| IX.4.2.6.2. Mécanisme d'action | 112 |

| | |
|--|-----|
| IX.4.2.6.3. Posologie..... | 113 |
| IX.4.2.6.4. Effets indésirables..... | 113 |
| IX.4.2.6.5. Contre-indications..... | 114 |
| IX.4.2.6.6. Interactions médicamenteuses..... | 114 |
| | |
| PARTIE 2 : Enquêtes conduites en officine auprès de patients goutteux et auprès des pharmaciens..... | 115 |
| Enquête conduite en officine auprès des patients goutteux..... | 116 |
| I. Contexte et objectifs..... | 116 |
| II. Méthodes..... | 116 |
| II.1. Type d'enquête..... | 116 |
| II.2. Population d'étude..... | 117 |
| II.3. Recueil des données..... | 117 |
| III. Analyse des résultats..... | 118 |
| III.1. Caractéristiques sociodémographiques..... | 118 |
| III.2. Terrains des patients – Facteurs de risque..... | 119 |
| III.2.1. Indice de masse corporelle (IMC)..... | 119 |
| III.2.2. Activité physique..... | 121 |
| III.2.3. Pathologies associées..... | 123 |
| III.2.4. Héritéité..... | 124 |
| III.3. Diagnostic de la maladie goutteuse..... | 125 |
| III.3.1. Diagnostic..... | 125 |
| III.3.2. Éducation thérapeutique du patient par le médecin..... | 126 |
| III.4. Atteintes articulaires..... | 128 |
| III.5. Traitements médicamenteux..... | 130 |
| III.6. Rôle du pharmacien d'officine..... | 135 |
| III.7. Suivi thérapeutique..... | 137 |
| III.8. Soutien par les professionnels de santé..... | 139 |
| IV. Discussion..... | 140 |
| IV.1. Comparaison des résultats avec les données épidémiologiques et l'étude CACTUS..... | 140 |
| IV.2. Le patient et la goutte..... | 141 |
| IV.3. Propositions d'amélioration sur le rôle du pharmacien..... | 142 |
| | |
| Enquête conduite auprès des pharmaciens d'officine..... | 144 |
| I. Contexte et objectifs..... | 144 |
| II. Méthodes..... | 144 |
| II.1. Type d'enquête..... | 144 |
| II.2. Population d'étude..... | 144 |
| II.3. Recueil des données..... | 145 |

| | | |
|--------------------------|---|-----|
| III. | Analyse des résultats | 145 |
| III.1. | Maladie goutteuse | 145 |
| III.2. | Traitements antigoutteux et conseils associés | 145 |
| III.2.1. | Médicaments de la goutte | 145 |
| III.2.2. | Conseils associés | 148 |
| III.3. | Formations des pharmaciens et rappels | 148 |
| IV. | Discussion | 150 |
| CONCLUSION | | 152 |
| BIBLIOGRAPHIE | | 153 |
| TABLE DES FIGURES | | 167 |
| TABLE DES TABLEAUX | | 171 |
| ANNEXES | | 172 |
| | Annexe 1 : Questionnaire de l'enquête à destination des patients atteints de la goutte | 172 |
| | Annexe 2 : Questionnaire de l'enquête à destination des pharmaciens d'officine | 174 |
| SERMENT DE GALIEN | | 175 |

TABLE DES ABRÉVIATIONS

| | |
|----------|---|
| ABCG2 | ATP binding cassette subfamily G member 2 |
| ACR | american college of rheumatology |
| ADN | acide désoxyribonucléique |
| ADP | adénosine diphosphate |
| AINS | anti-inflammatoires non stéroïdiens |
| AMM | autorisation de mise sur le marché |
| AMP | adénosine monophosphate |
| ANSM | agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé |
| ApoE | apolipoprotéine E |
| APRT | adénine phosphoribosyl transférase |
| ARA II | antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II |
| ARN | acide ribonucléique |
| AS | adénylosuccinate |
| ASC | apoptosis-associated speck-like protein containing CARD |
| ATU | autorisation temporaire d'utilisation |
| ATP | adénosine triphosphate |
| AVC | accident vasculaire cérébral |
| AVK | antivitamine K |
| BPCO | broncho-pneumopathie chronique obstructive |
| CARD | caspase activation and recruitment domains |
| CGD | chronic gout diagnosis |
| Cl Cr | clairance de la créatinine |
| COX | cyclo-oxygénase |
| CRP | C-reactive protein |
| CYP3A4 | cytochrome P450 3A4 |
| DAMP | damage associated molecular pattern |
| DECT | dual-energy computed tomography |
| DFG | debit de filtration glomérulaire |
| DRESS | drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms |
| DT2 | diabète de type 2 |
| EULAR | European league against rheumatism |
| FJHN | familial juvenile hyperuricaemic nephropathy |
| G6P | glucose-6-phosphatase |
| G6PD | glucose-6-phosphate déshydrogénase |
| Gamma-GT | gamma-glutamyltranspeptidase |
| GLUT | glucose transporter 9 |
| GMP | guanosine monophosphate |
| HDL | high-density lipoprotein |
| HGPRT | hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transférase |
| HMG-CoA | hydroxy-méthyl-glutaryl-coenzyme A |
| HTA | hypertension artérielle |
| IDF | international diabetes federation |

| | |
|--------|--|
| IDM | infarctus du myocarde |
| IEC | inhibiteur de l'enzyme de conversion |
| IL | interleukine |
| IMC | indice de masse corporelle |
| IMP | inosine monophosphate |
| INR | international normalized ratio |
| IPD | interphalangienne distale |
| IPP | inhibiteur de la pompe à protons |
| IR | insuffisance rénale |
| IRM | imagerie par résonance magnétique |
| ISRS | inhibiteur de la recapture de la sérotonine |
| LP | libération prolongée |
| MCP-1 | monocyte chemoattractant protein 1 |
| MTP | métatarsophalangienne |
| MYD88 | myeloid differentiation primary response 88 |
| NADPH | nicotinamide adenine dinucleotide phosphate |
| NF-κB | nuclear factor-kappa B |
| NFS | numération formule sanguine |
| NHANES | national health and nutrition examination survey |
| NLR | nod-like receptor |
| NPT1 | nicotinate phosphoribosyl transferase 1 |
| OAT | organic anion transporter |
| PAMP | pathogen associated molecular pattern |
| Pg | prostaglandins |
| P-gp | glycoprotéine P |
| PH | potential hydrogène |
| PKa | constante d'acidité |
| PNN | polynucléaires neutrophiles |
| PRPP | phosphoribosyl pryophosphate |
| PRR | pattern recognition receptor |
| R5P | ribose-5-phosphate |
| RCP | résumé des caractéristiques du produit |
| RHD | règles hygiéno-diététiques |
| ROS | reactive oxygen species |
| SFR | société française de rhumatologie |
| SMCT | sodium-coupled monocarboxylate transporter |
| TGF-β | transforming growth factor beta |
| THU | traitement hypouricémiant |
| TLR | toll-like receptor |
| TNF | tumor necrosis factors |
| Tx | thromboxanes |
| UMS | urate monosodique |
| URAT1 | uric acid transporter |
| VIH | virus de l'immunodéficience humaine |
| VS | vitesse de sédimentation |
| XMP | xanthosine monophosphate |
| XO | xanthine oxydase |

INTRODUCTION

La goutte est une arthropathie due à une hyperuricémie faisant suite à une anomalie dans le métabolisme de l'acide urique. Il s'agit d'une atteinte microcristalline chronique par dépôts de cristaux d'urate de sodium notamment au niveau articulaire. La goutte est une des pathologies métaboliques les plus anciennement décrites.

Perçue comme rare, la goutte est pourtant l'arthropathie inflammatoire la plus fréquente chez l'Homme. L'incidence et la prévalence de la maladie goutteuse ne cessent d'augmenter au fil des années du fait d'une recrudescence de l'obésité, des changements alimentaires, de la multiplication des facteurs de risque et de l'allongement de l'espérance de vie.

Le profil type de la personne atteinte de la goutte est l'homme de 50-60 ans, bon vivant et obèse. L'abondance de nourriture et d'alcool a depuis longtemps été mise en évidence dans la survenue de la goutte. Néanmoins, de nouvelles études ont prouvé l'implication de d'autres facteurs dans le développement de la goutte comme la génétique, certains médicaments ou certaines maladies.

La goutte se caractérise par des crises très douloureuses touchant principalement les articulations des membres inférieurs. Le gros orteil est l'articulation la plus souvent atteinte. Elle peut devenir chronique sans traitement hypouricémiant, lorsque les crises se font de plus en plus fréquentes, intenses et longues.

Sans prise en charge, la maladie goutteuse peut également évoluer et aboutir à des complications rénales et cardiovasculaires. On entend par prise en charge autant les règles hygiéno-diététiques, l'éducation thérapeutique du patient que les traitements médicamenteux.

C'est pourquoi il est intéressant et nécessaire d'actualiser ses connaissances sur la pathologies, ses origines, ses complications et ses traitements pour renforcer le rôle du pharmacien d'officine auprès des patients goutteux pour améliorer leur compréhension de la maladie et de sa prise en charge et leur observance.

La première partie de cette thèse fait donc état des connaissances actuelles de la goutte et de sa prise en charge. Deux études menées en officine sont à l'origine de la deuxième partie de la thèse, dans le but de transposer les données épidémiologiques et les comparer à l'échantillon de patients goutteux, de percevoir l'implication des professionnels de santé dans la prise en charge de leur maladie, et par effet miroir le rôle que le pharmacien estime avoir dans cette pathologie. L'objectif étant d'émettre de possibles améliorations.

PARTIE 1 :
Présentation de la
goutte, une
pathologie chronique

I. Définition et histoire de la goutte

I.1. Définition de la maladie goutteuse

La goutte est une arthropathie microcristalline chronique d'origine métabolique caractérisée par des dépôts de microcristaux d'urate de sodium dans les articulations et dans les tissus environnants. Ces dépôts de cristaux sont dus à un excès d'acide urique au niveau sanguin.

Cette hyperuricémie chronique est définie par un taux plasmatique d'acide urique supérieur à 420 $\mu\text{mol/L}$ (70 mg/L) chez l'homme et à 360 $\mu\text{mol/L}$ (60 mg/L) chez la femme.

Les articulations du pied sont les principales articulations touchées, en particulier l'articulation métatarsophalangienne du gros orteil.

La maladie goutteuse est caractérisée par la survenue de poussées inflammatoires articulaires appelées « crise de goutte ». Elle représente le rhumatisme inflammatoire le plus fréquent à l'échelle mondiale.

I.2. Histoire de la goutte

La goutte est l'une des maladies métaboliques les plus anciennement décrites. En effet, dès 2640 avant Jésus-Christ, elle est connue des égyptiens. (1)

Au Vème siècle avant Jésus-Christ, Hippocrate désigne la maladie sous le terme « podagra » (signifiant « pris par le pied ») et fait part d'observations qui furent avérées par la suite. En effet, il remarque que les femmes sont exemptées de la goutte jusqu'à la ménopause ou encore qu'une existence de bon vivant est entièrement liée au développement de la goutte. (2)(3)

Galien est le premier à décrire les tophi goutteux qui reflètent la chronicité de la pathologie. Les tophi sont des nodules indolores et de taille variable dus à des dépôts sous-cutanés d'urate, entourés d'une réaction inflammatoire. Les localisations les plus fréquentes sont le pavillon de l'oreille, le gros orteil, le coude, le genou. Galien justifie la goutte par un déséquilibre entre les quatre humeurs. (2)

Aretaeus de La Cappadoce, médecin de l'Antiquité romaine, affirme qu'« aucune autre douleur n'est plus sévère que cela, ni les vis de fer [...] ni la plaie d'un poignard, ni un feu brûlant ». (3) Le terme de « goutte » remplace définitivement celui de « podagra » à l'époque de la Renaissance.

Pierre-Joseph Pelletier et Joseph Bienaimé Caventou isolent en 1820 la colchicine, molécule active utilisée dans le traitement de la goutte encore de nos jours. Alfred Baring Garrod note, en 1848, des taux sanguins élevés d'acide urique chez des personnes goutteuses, établissant ainsi le lien entre hyperuricémie et goutte. (3)(4)

En 1960, les cristaux d'urate monosodique sont mis en évidence dans le liquide articulaire par Joseph L. Hollander et Daniel McCarty. (4)(5)

Depuis toujours, le lien entre l'abondance de nourriture et d'alcool et la goutte a été fait. La goutte fut de ce fait longtemps surnommée « la maladie des rois » touchant Alexandre le Grand, Charlemagne ou encore Louis XIV.

II. Épidémiologie

L'incidence ainsi que la prévalence de la goutte sont en sans cesse augmentation.

La prévalence augmente avec l'âge, est plus importante chez les individus de sexe masculin ayant une faible activité physique associée à des habitudes alimentaires de « bon vivant ». Jusqu'à la ménopause, les femmes sont moins touchées que les hommes du fait de l'effet uricosurique protecteur des œstrogènes. La différence de prévalence entre les deux sexes tend donc à s'atténuer avec l'âge où l'uricémie de la femme rejoint celle de l'homme. (6)(7)

Le pic d'incidence maximale se situe entre 50 et 60 ans.

On peut justifier l'augmentation de l'incidence de la goutte par l'allongement de l'espérance de vie, les changements alimentaires comme l'augmentation de l'obésité, les prédispositions génétiques ainsi que l'augmentation des gouttes d'origine secondaire en lien avec des comorbidités de plus en plus fréquentes et des facteurs iatrogènes. (7)(8)(9)

La population mondiale touchée par la goutte est estimée à près de 1%.

II.1. En France

En France, la prévalence en 2013 était de 0,9% (avec aucune différence significative suivant les régions) ce qui équivaut à 600.000 français atteints de cette pathologie avec une présence plus fréquente chez les hommes que chez les femmes. Ces chiffres sont les résultats d'une étude réalisée en 2013 avec 10 026 participants.

Cette prévalence est 3 fois supérieure à celle de la polyarthrite rhumatoïde ce qui fait de la goutte l'arthropathie inflammatoire la plus fréquente en France.

Notons aussi la hausse de la prévalence avec l'âge en passant de moins de 2% chez les moins de 60 ans à plus de 3% à partir de 70 ans, hommes et femmes confondus (figure 1). (10)

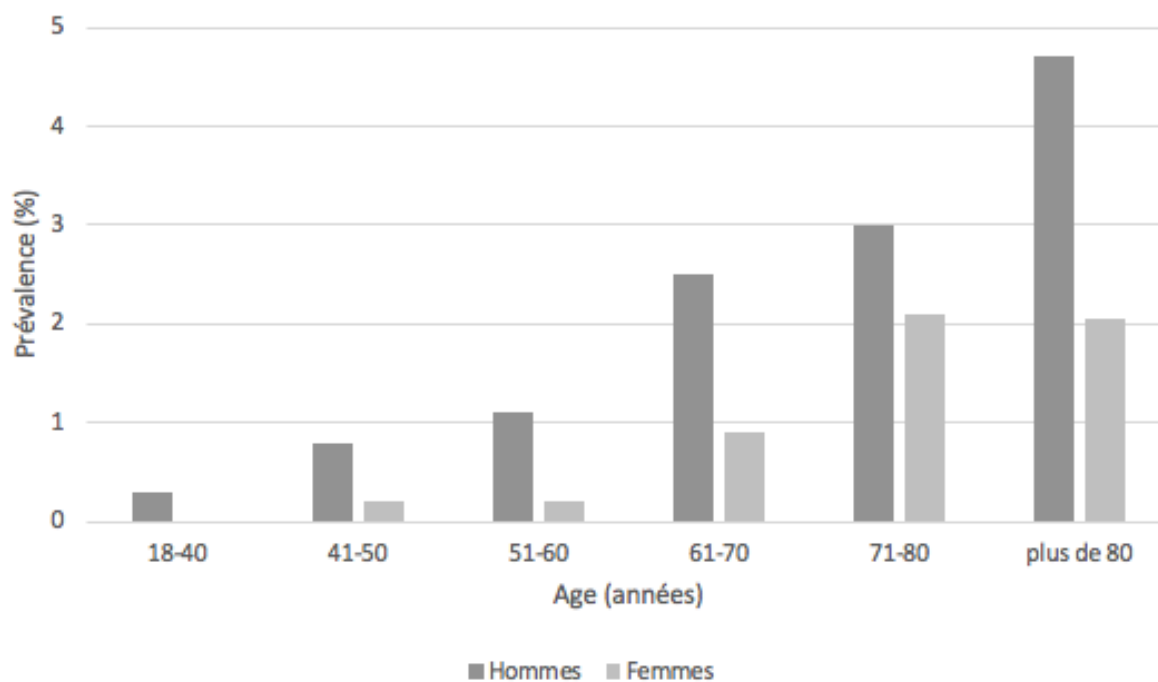


Figure 1 : Prévalence française de la goutte par sexe et âge

II.2. Aux États-Unis

La prévalence aux États-Unis a été estimée par les études NHANES (National Health And Nutrition Examination Survey). L'étude de 2007-2008 comptait 5707 participants dont 2797 hommes et 2910 femmes et celle de 1988-1994 18 825 participants avec 8816 hommes et 10 009 femmes.

La prévalence américaine de la goutte a atteint 3,9% en 2008, soit plus de 8 millions d'américains goutteux dont 6 millions d'hommes pour 2 millions de femmes, soit un sex ratio de 3.

L'augmentation de la prévalence avec l'âge a bien été mise en évidence : 1,3% de patients américains de moins de 40 ans sont atteints par la goutte contre 3,7% pour les 50-60 ans ou encore 12,6% pour les plus de 80 ans (tableau 1). (11)

Tableau 1 : Prévalence américaine de la goutte et nombre d'américains atteints, NHANES 2007-2008

| | Prévalence (%) | Nombre d'américains atteints (millions) |
|---------------------|----------------|---|
| Total | 3,9 | 8,3 |
| Sexe | | |
| Hommes | 5,9 | 6,1 |
| Femmes | 2,0 | 2,2 |
| Age (années) | | |
| 20-29 | 0,4 | 0,2 |
| 30-39 | 1,3 | 0,5 |
| 40-49 | 3,3 | 1,5 |
| 50-59 | 3,7 | 1,5 |
| 60-69 | 8,0 | 2,0 |
| 70-79 | 9,3 | 1,5 |
| 80 et plus | 12,6 | 1,2 |

En comparant les études NHANES III 1988-1994 et NHANES 2007-2008, on peut s'apercevoir d'une élévation de la prévalence américaine de la goutte. En effet, cette dernière est passée de 2,7 à 3,9% (figure 2). (7)(11)

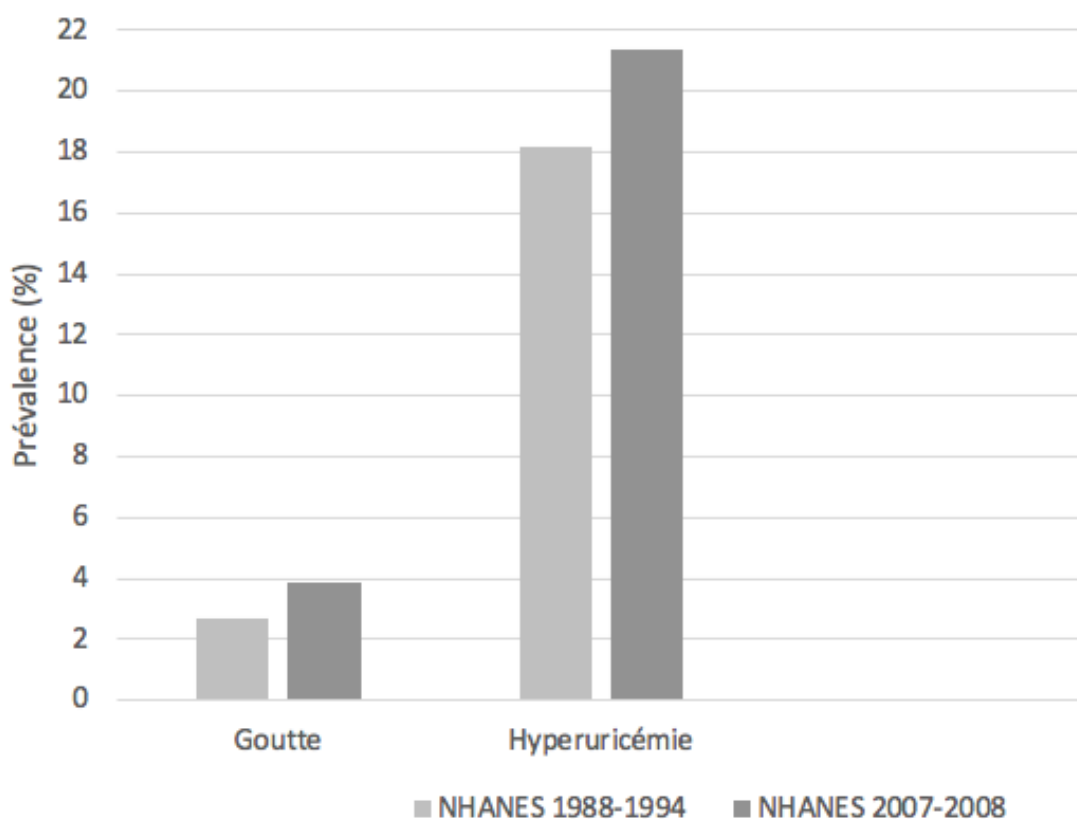


Figure 2 : Prévalence américaine de la goutte et de l'hyperuricémie ; comparaison entre les études NHANES 1988-1994 et NHANES 2007-2009

En ce qui concerne l'hyperuricémie, la prévalence américaine était de 21,4% en 2008 (tableau 2). La goutte est en effet bien plus rare que l'hyperuricémie. Nous estimons à seulement 10% le passage d'une hyperuricémie vers la maladie goutteuse. (11)

Tableau 2 : Prévalence américaine de l'hyperuricémie et nombre d'américains atteints, NHANES 2007-2008

| | Prévalence (%) | Nombre d'américains atteints (millions) |
|---------------------|----------------|---|
| Total | 21,4 | 43,3 |
| Sexe | | |
| Hommes | 21,2 | 20,7 |
| Femmes | 21,6 | 22,6 |
| Age (années) | | |
| 20-29 | 18,6 | 6,9 |
| 30-39 | 15,3 | 5,7 |
| 40-49 | 17,9 | 7,5 |
| 50-59 | 22,6 | 8,6 |
| 60-69 | 27,7 | 6,7 |
| 70-79 | 31,5 | 4,8 |
| 80 et plus | 36,8 | 3,2 |

II.3. En Angleterre

La prévalence de la goutte en Angleterre est de 2,49% en 2012 contre 1,42% en 1997 (figure 3), soit une augmentation considérable de 4,2% chaque année de la prévalence avec toujours une prédominance chez les hommes.

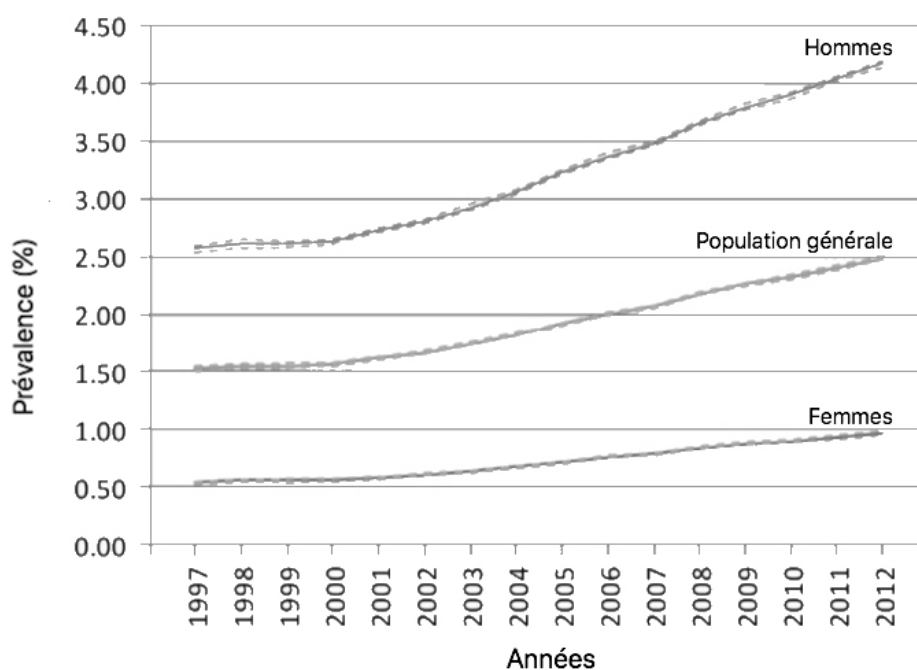
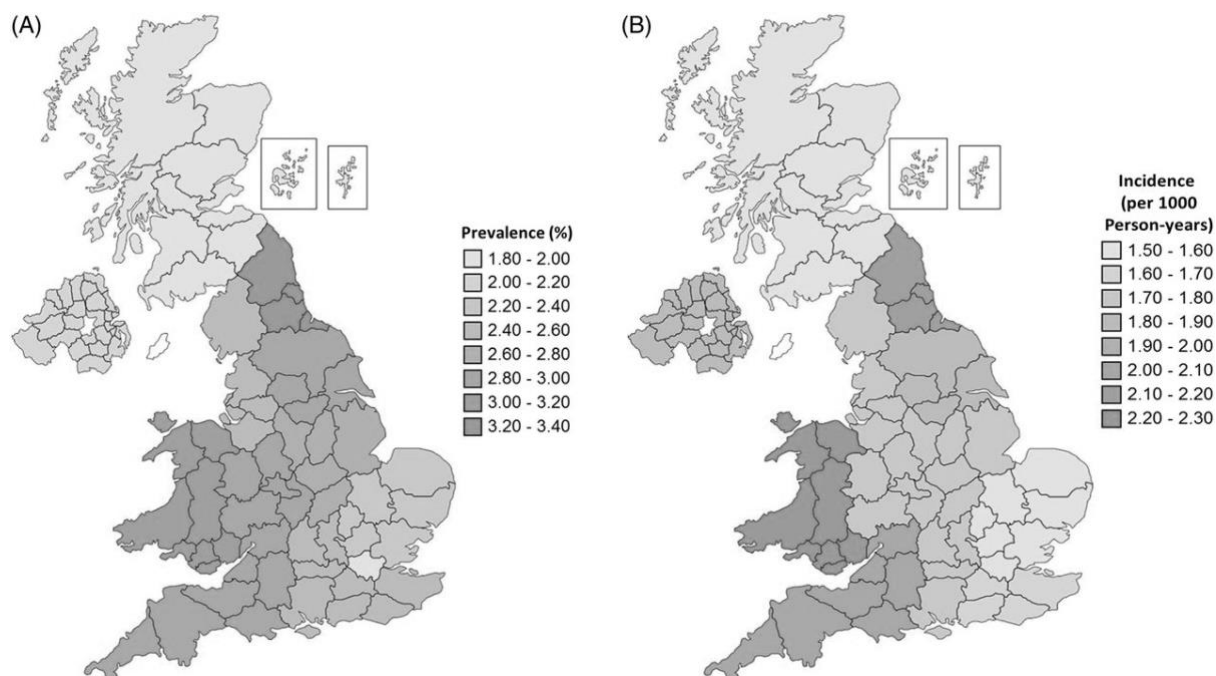


Figure 3 : Prévalence de la goutte en Angleterre de 1997 à 2012 selon le sexe (12)

Les régions anglaises où l'incidence et la prévalence sont les plus élevées sont le Nord-Est et le Pays de Galles (figure 4). (12)(13)



III. L'acide urique

III.1 Rappels physico-chimiques de l'acide urique

L'acide urique est une molécule relativement insoluble, formée d'un noyau pyrimidique et d'un noyau imidazole.

Il peut se présenter sous deux formes en équilibre : une forme moléculaire et une forme ionisée. Le déplacement de l'équilibre vers l'une des deux formes dépend du pH du milieu.

Si le pH est inférieur au pKa de l'acide urique (5,75), l'équilibre est dans le sens de la formation de la forme moléculaire et à l'inverse, vers celle de l'urate qui correspond à la forme ionisée si le pH est supérieur à 5,75 (figure 5).

L'acide urique est donc à 98% sous forme d'anion urate au pH physiologique. Dans un milieu acide tel que les urines, il se présente sous forme moléculaire d'acide urique, 17 fois moins soluble que l'urate. (14)

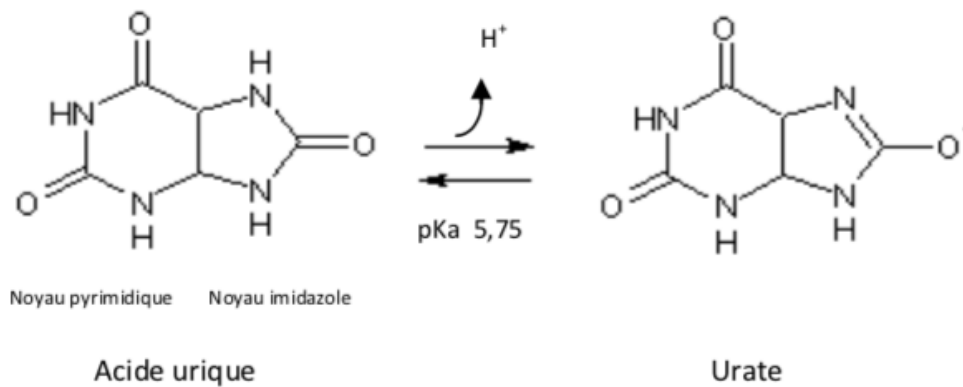


Figure 5 : Les deux formes de l'acide urique (8)

Quelle que soit la forme, elles sont toutes deux insolubles et précipitent donc rapidement dans des solutions aqueuses comme c'est le cas dans l'urine où l'acide urique provoque des lithiases ou encore la précipitation de l'urate de sodium dans le liquide synovial provoquant des arthrites.

III.2 Synthèse de l'acide urique

L'acide urique est issu de la dégradation des purines. Les bases puriques, à savoir l'adénine et la guanine, sont des composants de l'ADN, matériel génétique enfermé dans les noyaux de nos cellules.

Les purines sont majoritairement d'origine endogène. L'alimentation, source exogène, représente le tiers restant.

III.2.1. Purines endogènes

Les purines endogènes proviennent soit de la synthèse de novo au niveau du foie, soit elles sont issues du renouvellement cellulaire (division ou lyse cellulaires).

III.2.1.1. Purinosynthèse de novo

La synthèse hépatique des bases puriques s'effectue à partir du ribose-5-phosphate (R5P) produit par la voie des pentoses phosphates, voie métabolique source d'énergie. Le R5P permet la synthèse de l'inosine monophosphate (IMP) après 11 étapes biochimiques consommant 6 molécules d'ATP, la première étape étant catalysée par la phosphoribosyl pyrophosphate (PRPP) synthétase.

L'IMP est ainsi le premier nucléotide formé lors de la synthèse des purines et précurseur de l'adénosine monophosphate (AMP) et de la guanosine monophosphate (GMP).

Les synthèses de l'AMP et du GMP à partir de l'IMP s'effectuent en deux étapes avec respectivement l'adénylosuccinate (AS) et la xanthosine monophosphate (XMP) comme intermédiaires.

Deux voies sont alors possibles à partir de ces nucléotides puriques que sont l'AMP et le GMP : la première est leur engagement dans la synthèse des acides nucléiques (ADN et ARN) et la deuxième, qui nous intéresse ici, est leur catabolisme pour aboutir aux bases puriques. Le catabolisme consiste à transformer l'AMP en adénosine et le GMP en guanosine par une nucléotidase puis l'adénosine en adénine et la guanosine en guanine par une nucléosidase (libérant un ribose).

L'IMP, précurseur de l'AMP et du GMP, peut également donner l'inosine par une nucléotidase puis l'hypoxanthine grâce à une nucléosidase.

Nos deux bases puriques, l'adénine et la guanine, sont ainsi obtenues (figure 6) pour ensuite synthétiser l'acide urique. (15)(16)(17)

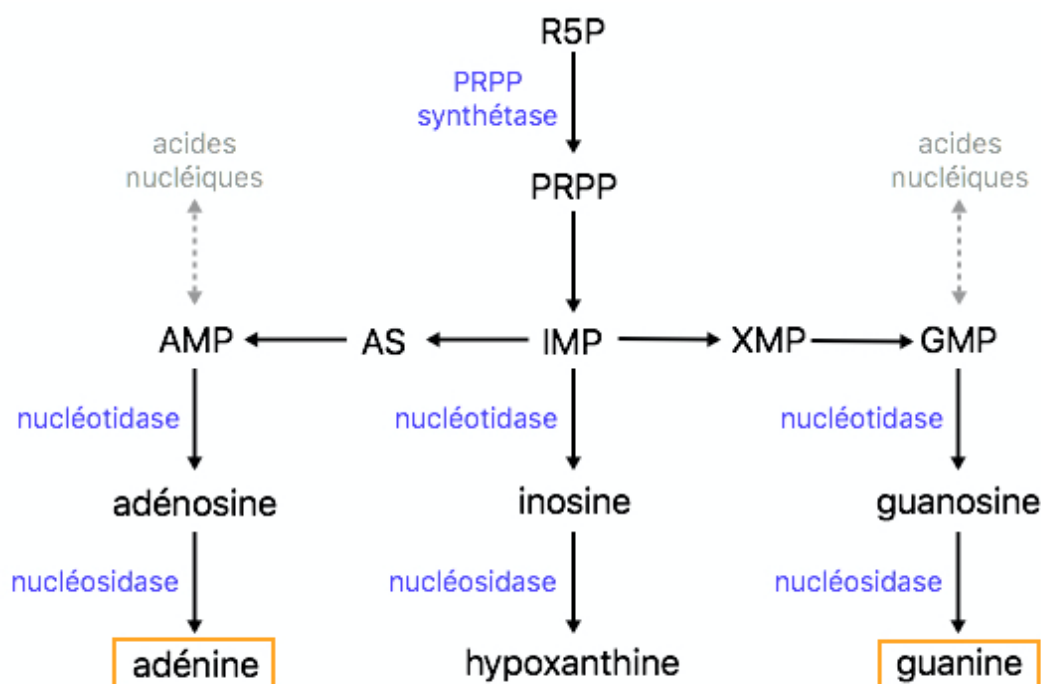


Figure 6 : Synthèse des bases puriques

III.2.1.2 Renouvellement cellulaire

Le corps humain est en permanence soumis au renouvellement cellulaire c'est-à-dire à la mort de certaines cellules et à la naissance d'autres. L'équilibre entre la division et la mort cellulaires permet ainsi de maintenir l'homéostasie cellulaire. Le taux de renouvellement

cellulaire est variable selon la durée de vie des cellules : on parle de tissus à renouvellement rapide et de tissus à renouvellement lent.

Quoi qu'il en soit, comme toutes les cellules de l'organisme contiennent des acides nucléiques dans leur noyau, dès lors qu'il y a un renouvellement cellulaire ces derniers sont catabolisés en nucléotides (AMP, GMP) puis en nucléosides (adénosine, guanosine) puis en bases puriques (adénine, guanine), comme vu ci-dessus. Ces purines peuvent alors être métabolisées en acide urique ou réutilisées pour former de nouveaux acides nucléiques avec la voie de sauvetage des bases puriques.

Comme nous le verrons dans les facteurs favorisants, les situations de lyse cellulaire massive engendrée par exemple par chimiothérapie ou radiothérapie ou à l'inverse de multiplication cellulaire intensive comme c'est le cas dans les syndromes lympho ou myéloprolifératifs, peuvent causer une hyperuricémie dite secondaire. (8)(15)

III.2.2. Purines exogènes

L'alimentation représente une source supplémentaire, mais en moins grande quantité, de purines. Une fois ingérés, les aliments dits riches en purines arrivent au niveau gastro-intestinal sous forme de nucléoprotéines qui libèrent les acides nucléiques grâce à l'action d'enzymes protéolytiques. Ces acides nucléiques sont alors dégradés en bases puriques en suivant toujours le même schéma métabolique (nucléotides, nucléosides, purines) pour être finalement transformés en acide urique. La deuxième voie possible concernant ces acides nucléiques alimentaires reste celle du sauvetage des purines pour la formation de nouveaux acides nucléiques cellulaires. (8)(15)(18)

III.2.3 Voie de sauvetage des bases puriques

La voie de sauvetage des purines est la parallèle à la formation de l'acide urique. En effet, les bases puriques issues du catabolisme nucléotidique, que ce soit suite à la dégradation des aliments riches en purines ou suite à la multiplication des cellules ou à leur lyse, peuvent servir à la synthèse de l'acide urique ou à celle de nouveaux acides nucléiques.

Comme vu plus haut, beaucoup de molécules d'ATP sont nécessaires pour aboutir à la formation des bases puriques lors de la synthèse de novo, c'est pourquoi il existe cette voie de récupération, utilisant moins d'énergie, afin de les réutiliser et reconstituer un pool source de nucléotides puriques.

Ceci se fait grâce à deux enzymes, l'adénine phosphoribosyltransférase (APRT) et l'hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase (HGPRT) qui permettent respectivement de métaboliser l'adénine et la guanine en AMP et en GMP (figure 7). Cette dernière enzyme est importante à retenir car, comme on le verra par la suite, son déficit peut être à l'origine d'une hyperuricémie primitive. (15)(17)(18)

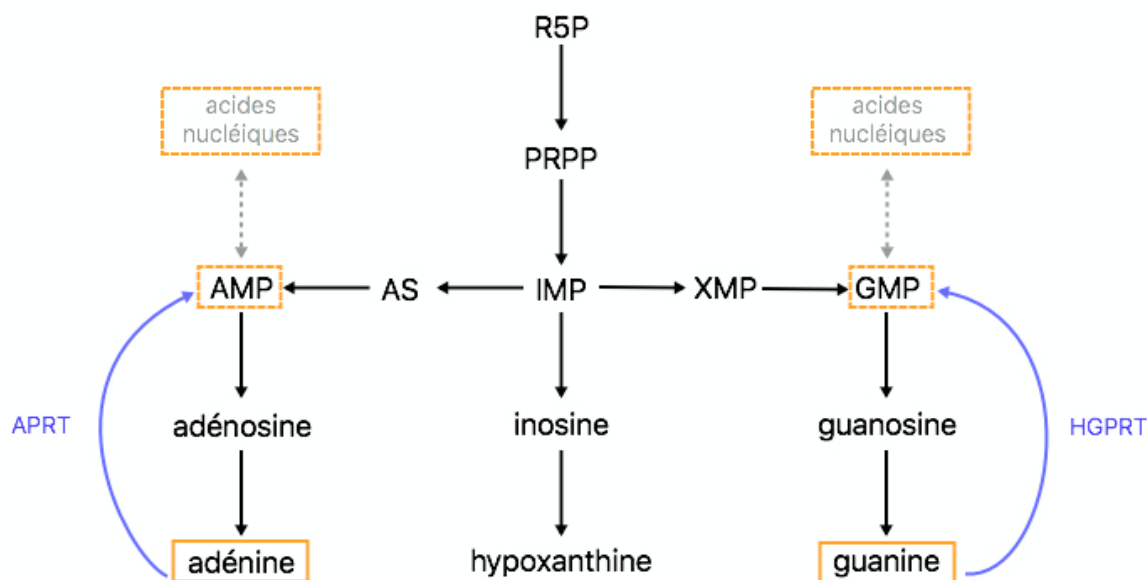


Figure 7 : Voie de sauvetage des purines

III.2.4 Des purines à l'acide urique

Quelle que soit l'origine des purines, endogène ou exogène, ces dernières subissent l'action de différentes enzymes pour synthétiser l'acide urique. L'hypoxanthine et la xanthine sont deux produits intermédiaires avant d'arriver au produit final.

La guanine est transformée en xanthine par la guanine désaminase, aussi nommée guanase. La xanthine peut alors subir la dernière métabolisation, à savoir la formation de l'acide urique grâce à la xanthine oxydase (XO).

Quant à l'adénine, elle est métabolisée en hypoxanthine par l'adénine désaminase, enzyme également appelée adénase. L'hypoxanthine est ensuite métabolisée par la xanthine oxydase en xanthine puis en acide urique.

L'hypoxanthine formée à partir de l'IMP peut elle aussi être transformée en xanthine puis en acide urique sous l'action de la xanthine oxydase (figure 8).

La xanthine oxydase étant la dernière enzyme impliquée dans la synthèse de l'acide urique, elle sera la cible de certains médicaments hypouricémisants que l'on abordera plus loin.

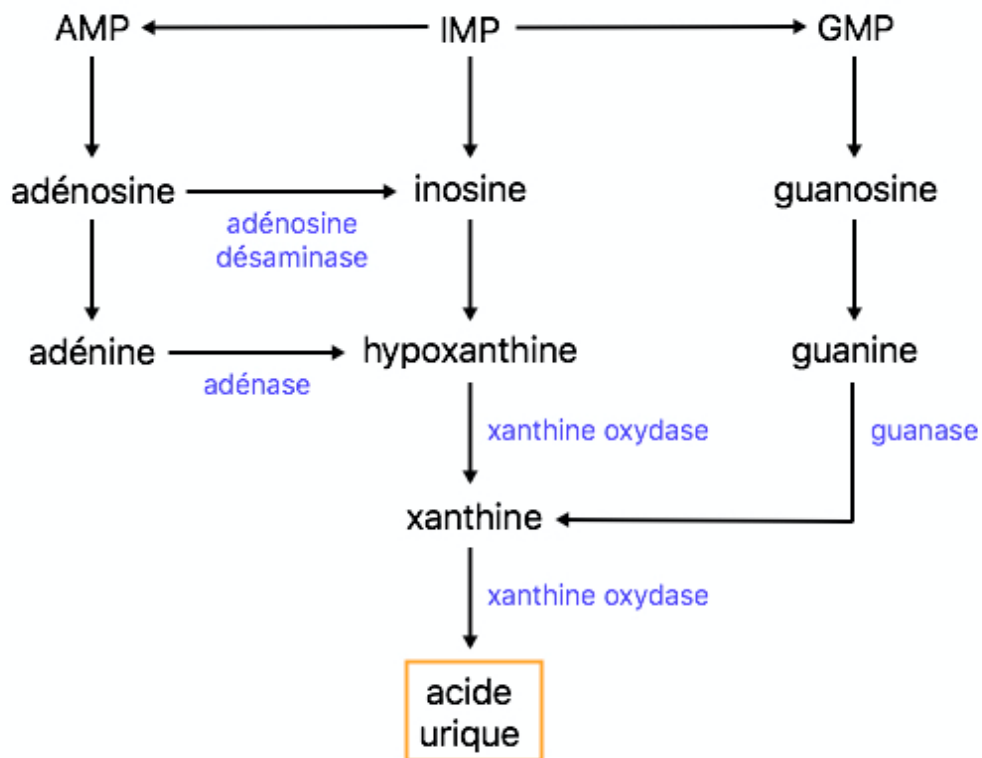


Figure 8 : Synthèse de l'acide urique

III.3. Élimination de l'acide urique

L'acide urique, produit final de la dégradation de 4 purines (adénine, guanine, hypoxanthine, xanthine), est éliminé à 70% par voie rénale et 30% par voie digestive.

III.3.1 Élimination rénale

L'excrétion urinaire représentant la principale voie d'élimination de l'acide urique, la majorité du taux d'acide urique est donc régulé au niveau rénal. On retrouve les 3 étapes classiques d'élimination rénale :

- filtration glomérulaire
- réabsorption tubulaire
- sécrétion tubulaire

L'acide urique étant très peu lié aux protéines plasmatiques, sa quasi-totalité est filtrée par le glomérule. De ce filtrat initial, 92% est réabsorbé au niveau tubulaire. Cette réabsorption est régulée par des transporteurs situés au niveau apical (passage urinaire à cellulaire) et/ou au niveau basal (passage cellulaire à sanguin) des cellules épithéliales du tube contourné proximal.

Du côté apical, le transporteur URAT1, codé par le gène SLC22A12 et identifié en 2012, est celui qui permet de réabsorber la plus grande quantité d'acide urique. Il fait partie de la famille des transporteurs OAT (Organic Anion Transporter) et réabsorbe spécifiquement l'acide urique en échange d'anions monocarboxyliques tels que les lactates, hydroxybutyrates et acétoacétates. URAT1 agit en synergie avec les transporteurs SMCT1 et SMCT2 (Sodium-Coupled Monocarboxylate Transporter). Ces derniers permettent de réabsorber les ions monocarboxyliques de l'urine, précédemment sécrétés par URAT1, en faisant également entrer des ions sodium dans la cellule tubulaire.

OAT10 et OAT4 sont deux autres transporteurs anioniques, de faible affinité, situés sur la membrane apicale des cellules tubulaires proximales et impliqués dans la réabsorption de l'acide urique contre la sécrétion d'ions dicarboxyliques (glutarates, succinates, oxalates...). L'isoforme court du GLUcose Transporter 9 (GLUT9_C) joue également un rôle dans cette réabsorption tubulaire.

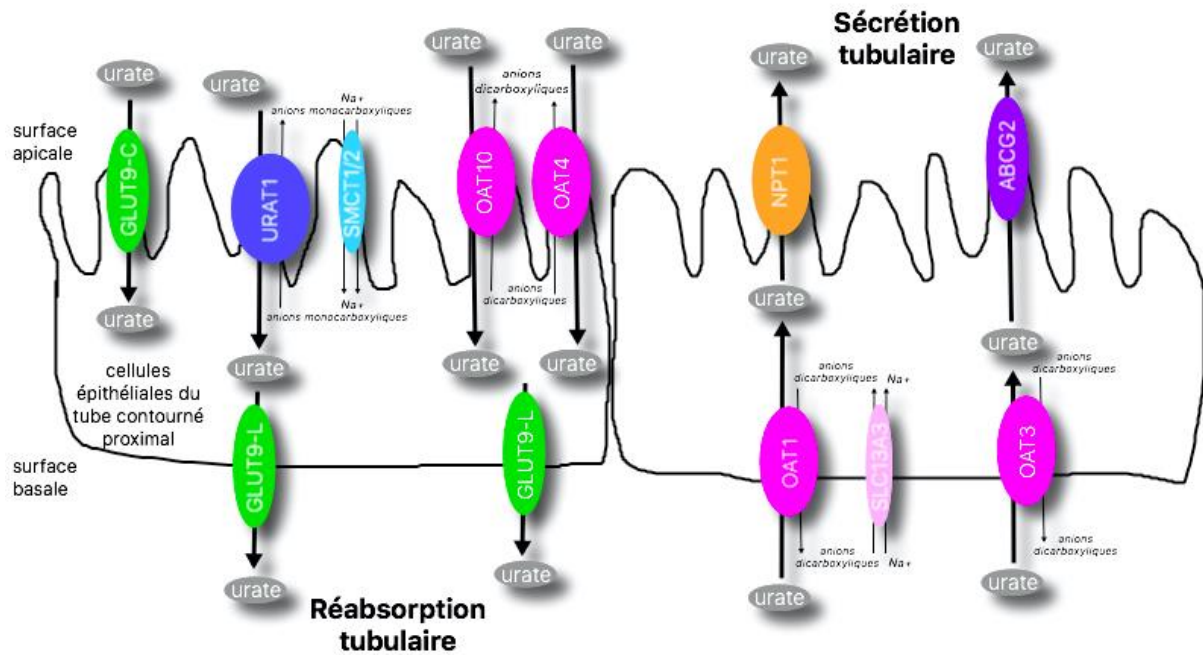
L'acide urique réabsorbé passe ensuite dans le sang par le transporteur GLUT9 long (GLUT9_L) situé sur la membrane basale du tube contourné proximal. La protéine GLUT9 est codée par le gène SLC2A9.

La troisième et dernière étape est la sécrétion tubulaire. Seulement 10% de l'acide urique filtré est finalement retrouvé dans les urines. De nouveaux transporteurs sont impliqués, certains présents au niveau basal et d'autres au niveau apical des cellules du tube contourné proximal.

Au niveau basal, les transporteurs OAT1 et OAT3 permettent donc, en échange d'anions dicarboxyliques réintégrés par la suite dans la cellule tubulaire grâce au transporteur SLC13A3, le passage de l'acide urique du sang vers l'intérieur des cellules épithéliales.

Cet acide urique est finalement excrété dans les urines par les transporteurs nicotinate phosphoribosyl transferase 1 (NPT1) et ATP binding cassette subfamily G member 2 (ABCG2), situés au niveau apical (figure 9). (4)(19)(20)

URINES



SANG

Figure 9 : Régulation rénale de l'acide urique

Des polymorphismes au niveau des gènes codants pour ces transporteurs modifient le transport rénal de l'acide urique et peuvent ainsi expliquer certaines variations de l'uricémie. Dans plus de 90% des cas, l'hyperuricémie est liée à une anomalie d'excrétion rénale de l'acide urique. On peut différencier :

- les défauts d'élimination urinaire primaires, à l'origine d'une hyperuricémie primitive, représentés en grande partie par des mutations génétiques au niveau des transporteurs URAT1, GLUT9, ABCG2 etc. ou dus à une pathologie rénale ;
- des défauts d'élimination secondaires à l'alimentation créant une surcharge des reins ou à certains médicaments interférant avec l'excrétion rénale, à l'origine d'une hyperuricémie secondaire. (21)

Nous verrons les autres facteurs favorisant une hyperuricémie plus loin.

Certains médicaments antigoutteux disponibles sur le marché ciblent directement ces transporteurs pour exercer leur effet thérapeutique par action uricosurique, c'est-à-dire en diminuant l'uricémie par augmentation de la quantité d'acide urique éliminée par les reins. (22)

III.3.2 Élimination digestive

En ce qui concerne l'élimination extra-rénale, elle est à l'origine d'un tiers de l'élimination totale de l'acide urique. On parle d'uricolyse intestinale. L'acide urique entrant dans l'intestin est dégradé en allantoiné par l'uricase, une enzyme que possèdent les bactéries de notre flore digestive. Cet allantoiné est ensuite éliminé dans les fèces. (4)

IV. De l'hyperuricémie à la goutte : physiopathologie

IV.1. L'hyperuricémie

Pour rappel, l'hyperuricémie se définit par une concentration sanguine d'acide urique supérieure à 70 mg/L (420 $\mu\text{mol/L}$) chez l'homme et à 60 mg/L (360 $\mu\text{mol/L}$) chez la femme. Une hyperuricémie représente un facteur de risque de développement de la goutte.

On distingue les hyperuricémies primaires, appelées encore primitives qui sont les plus fréquemment rencontrées, des hyperuricémies secondaires (figure 10). Les causes sont multiples, aboutissant à un défaut d'élimination (à l'origine de 75% des hyperuricémies) et/ou à une production accrue d'acide urique (responsable de 25% des hyperuricémies) et ainsi à une élévation du taux plasmatique d'acide urique (figure 11). (23)

| Hyperuricémies primaires | Hyperuricémies secondaires | |
|-------------------------------------|---|---|
| Déficit HGPRT | Apport alimentaire excessif | Insuffisance rénale chronique |
| Hyperactivité PRPP synthétase | Syndromes myéloprolifératifs Syndromes lymphoprolifératifs | Acidose lactique Acidocétose |
| Déficit G6P | Psoriasis | Déshydratation |
| Néphropathie uratique familiale | Chimiothérapie, radiothérapie | Insulino-résistance |
| Variations génétiques transporteurs | Effort physique intense Jeûne prolongé | Médicaments (diurétiques, ciclosporine, tacrolimus, bêta-bloquants, aspirine, pyrazinamide, éthambutol) |

Figure 10 : Principales causes des hyperuricémies primaires et secondaires

| Augmentation de la production d'acide urique | Diminution de l'élimination d'acide urique |
|---|---|
| Déficit HGPRT | Néphropathie uratique familiale |
| Hyperactivité PRPP synthétase | Variations génétiques transporteurs |
| Déficit G6P | Insuffisance rénale chronique |
| Apport alimentaire excessif | Acidose lactique Acidocétose |
| Syndromes myéloprolifératifs Syndromes lymphoprolifératifs | Déshydratation |
| Psoriasis | Insulino-résistance |
| Chimiothérapie, radiothérapie | Médicaments (diurétiques, ciclosporine, tacrolimus, bêta-bloquants, aspirine, pyrazinamide, éthambutol) |
| Effort physique intense Jeûne prolongé | |

Figure 11 : Principales causes des hyperuricémies par augmentation de la production et diminution de l'élimination de l'acide urique

IV.1.1. Hyperuricémies primaires

Une hyperuricémie primaire est d'origine héréditaire. Une personne sur trois atteinte de la goutte a un parent goutteux. 90% de ces hyperuricémies primaires résultent d'une élimination rénale de l'acide urique diminuée.

IV.1.1.1. Enzymopathies augmentant la purinosynthèse

IV.1.1.1.1. Déficit en HGPRT

Le syndrome de Lesch-Nyhan et le syndrome de Kelley-Seegmiller sont deux maladies héréditaires du métabolisme purinique liées à un déficit (total dans le syndrome de Lesch-Nyhan et partiel dans le syndrome de Kelley-Seegmiller) en HGPRT, l'enzyme clé impliquée dans la récupération des bases puriques pour la synthèse de nucléotides, ce qui induit une surproduction en acide urique. (24)(25)

IV.1.1.1.2. Hyperactivité de la PRPP synthétase

Une hyperactivité de la PRPP synthétase représente une deuxième enzymopathie favorisant l'hyperuricémie par augmentation de la purinosynthèse. (26)

IV.1.1.1.3. Déficit en glucose-6-phosphatase

La maladie de Von Gierke, également appelée glycogénose de type I, est une pathologie génétique du métabolisme des glucides. Le foie stocke le glucose sous forme de glycogène. Le déficit en glucose-6-phosphatase bloque la transformation du glucose-6-phosphate en glucose qui est normalement relâché si besoin, lorsque la glycémie s'abaisse. (27)

Ce déficit enzymatique favorise donc l'accumulation du glycogène dans le foie et son catabolisme alors augmenté crée une acidose lactique, l'acide lactique étant un métabolite issu de la dégradation du glycogène. Cette acidose lactique est à l'origine d'une hyperuricémie par compétition. En effet, l'excrétion rénale de l'acide urique est en compétition avec celle des lactates et la diminution de la sécrétion tubulaire d'acide urique est donc secondaire à l'hyperlactacidémie. (4)

Un deuxième mécanisme est à l'origine de l'hyperuricémie dans cette glycogénose. Le glucose-6-phosphate qui s'accumule est alors dirigé vers la voie des pentoses phosphates. Il en résulte une augmentation de la synthèse du ribose-5-phosphate qui stimule la synthèse purinique de novo aboutissant à une hausse de l'uricémie. (28)

IV.1.1.2. Affections diminuant l'excrétion de l'acide urique

IV.1.1.2.1. Néphropathie uratique familiale

Une autre cause d'hyperuricémie primitive souvent compliquée en goutte précoce est la néphropathie hyperuricémique familiale juvénile (FJHN) qui est une affection rénale autosomique dominante rare, caractérisée par un défaut d'excrétion de l'acide urique dû à une mutation sur le gène UMOD codant pour l'uromoduline. (29)

IV.1.1.2.2. Variations génétiques des transporteurs rénaux de l'acide urique

Comme vu plus haut, des variations génétiques au niveau des transporteurs impliqués dans l'élimination urinaire de l'acide urique (URAT1, GLUT9, ABCG2...) peuvent être à l'origine d'un défaut d'excrétion rénale et donc d'une hyperuricémie primitive. (19)

IV.1.2 Hyperuricémies secondaires

L'hyperuricémie peut être secondaire à une multitude de facteurs, de situations.

IV.1.2.1. Hyperuricémies secondaires à une hyperproduction d'acide urique

IV.1.2.1.1 Apport alimentaire excessif en purines

Une alimentation trop riche entraîne un apport exogène en purines excessif à l'origine d'une hyperuricémie par augmentation de la production en acide urique.

IV.1.2.1.2. Pathologies et traitements augmentant le catabolisme cellulaire

Cette surproduction d'acide urique peut également être due à un hypercatabolisme des acides nucléiques cellulaires comme c'est le cas dans certaines pathologies comme des hémopathies malignes ou le psoriasis. En effet, la synthèse accrue d'acides nucléiques par accumulation des cellules sanguines dans les syndromes myéloprolifératifs et lymphoprolifératifs et par renouvellement accéléré des cellules de la peau dans le psoriasis entraînent en conséquence une augmentation de la quantité d'acides nucléiques, qui lors de leur dégradation, provoquent une augmentation massive de la production d'acide urique.

Les traitements par chimiothérapies et radiothérapies augmentent aussi le catabolisme des acides nucléiques en acide urique par lyse massive des cellules malades, aboutissant à une hyperuricémie transitoire massive. (30)(31)

IV.1.2.1.3. Autres origines

Un jeûne prolongé ou un effort physique intense sont des situations d'augmentation de la dégradation de l'ATP en ADP puis en AMP pour finir par aboutir à la synthèse d'acide urique elle-même augmentée.

IV.1.2.2. Hyperuricémies secondaires à une hypoexcrétion d'acide urique

En parallèle des augmentations de production de l'acide urique, une hyperuricémie peut être secondaire à une diminution de l'excrétion de l'acide urique.

IV.1.2.2.1. Insuffisance rénale chronique

Une insuffisance rénale est définie par un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 60 mL/min/1,73m².

L'insuffisance rénale chronique est le résultat d'une destruction progressive et irréversible des reins diminuant alors leur capacité de filtrer le sang et d'éliminer certaines substances comme l'acide urique. Plus l'insuffisance rénale est importante et plus l'uricémie s'élève.

Une insuffisance rénale aigue donc transitoire et réversible ne sera à l'origine d'une hyperuricémie seulement transitoire et asymptomatique. (32)

IV.1.2.2.2. Perturbations métaboliques

La sécrétion tubulaire d'acide urique peut être diminuée voir inhibée par compétition avec d'autres substrats tels que l'acide lactique ou les corps cétoniques.

Lors d'une acidose lactique (liée à une complication du diabète, à une hypoxie, à une glycogénose, à un exercice musculaire ou encore à une intoxication alcoolique) ou d'une acidocétose (également possible comme étant une complication diabétique ou faisant suite à un alcoolisme chronique), l'uricémie augmente donc. (15)(32)

Une déshydratation retrouvée lors d'épisodes de diarrhées, de vomissements ou d'hypersudation entraîne une hypovolémie et donc une diminution du débit de filtration glomérulaire. Cette diminution de la filtration glomérulaire conduit alors à une diminution de la clairance rénale de l'acide urique ce qui provoque une hyperuricémie.

La diminution de l'excrétion rénale de l'acide urique peut être également due à une insulino-résistance. L'insulino-résistance associe cette hypoexcrétion à une augmentation de la réabsorption tubulaire de l'acide urique. (4)

IV.1.2.2.3. Origines iatrogènes

De nombreux médicaments peuvent induire une hyperuricémie qui peut être à l'origine d'une goutte médicamenteuse.

○ Diurétiques

L'hyperuricémie due aux diurétiques est la plus fréquente des hyperuricémies iatrogènes. Tout traitement par diurétique (furosémide, hydrochlorothiazide, indapamide...), hormis la spironolactone, s'accompagne d'une élévation dose-dépendante de l'uricémie. Deux mécanismes peuvent l'expliquer :

- le premier est lié à l'hypovolémie causée par le médicament qui conduit à une diminution de la clairance rénale de l'acide urique,
- le deuxième est par compétition : les diurétiques augmentent la réabsorption tubulaire d'urates et diminuent leur sécrétion.

Au long cours, le risque d'hyperuricémie est multiplié par deux. (33)(34)

○ Inhibiteurs de la calcineurine

La ciclosporine et le tacrolimus appartenant à la famille des inhibiteurs de la calcineurine, sont des molécules immunosuppressives utilisées chez les transplantés ainsi que dans certaines pathologies auto-immunes. Leur utilisation entraîne une diminution de la sécrétion tubulaire de l'acide urique.

De plus, une néphrotoxicité de ces inhibiteurs de la calcineurine a été prouvée. Ils sont responsables de deux types de néphrotoxicité qui aboutissent toute deux à une chute du débit de filtration glomérulaire et donc à une hyperuricémie :

- une néphrotoxicité aiguë, fonctionnelle, dose-dépendante et réversible, due à une vasoconstriction des artérioles,
 - et une néphrotoxicité chronique, irréversible, liée à des lésions structurelles.
- (34)(35)

○ Bêta-bloquants

Les bêta-bloquants (aténolol, propranolol, timolol, métoprolol, etc.) peuvent produire une très faible augmentation de l'uricémie par un mécanisme encore inconnu lorsqu'ils sont utilisés comme antihypertenseurs. L'élévation du taux d'acide urique est nettement moins marquée avec les bêta-bloquants qu'avec les diurétiques. (34)(36)

- Salicylés

L'acide acétylsalicylique à faible dose (< 1 g/jour) augmente l'uricémie en diminuant l'excrétion rénale d'acide urique et plus précisément sa sécrétion tubulaire.

A plus forte dose journalière (> 1-2 g/jour), l'aspirine devient un médicament uricosurique car il diminue la réabsorption tubulaire et donc augmente l'excrétion rénale d'acide urique. (30)

- Antituberculeux

Des antibiotiques antituberculeux comme le pyrazinamide ou l'éthambutol sont responsables d'une diminution de l'élimination urinaire de l'acide urique. L'hyperuricémie résultante se normalise en 24-48h. Des crises de goutte apparaissant sous traitement antituberculeux se font rares du fait de la durée de prescription limitée de ces antibiotiques. (34)(30)(33)

IV.2. La goutte

IV.2.1. Généralités

Comme vu plus haut, la goutte est une pathologie rhumatismale chronique d'origine métabolique provoquée par des dépôts articulaires et tissulaires de microcristaux faisant suite à une hyperuricémie chronique. La goutte peut être primaire ou secondaire, selon l'origine de l'hyperuricémie.

L'évolution est en 3 étapes (figure 12) :

- 1^{ère} étape : hyperuricémie chronique asymptomatique,
- 2^{ème} étape : goutte aiguë (crises de gouttes),
- 3^{ème} étape : goutte chronique.

La goutte s'installe donc progressivement, après une longue période où le taux sanguin d'acide urique est supérieur à 60-70 mg/L. Au-delà de ce seuil, il existe un risque de goutte. L'acide urique en excès dans le sang favorise la formation de cristaux d'urate monosodique (UMS) qui finissent par se déposer dans l'organisme, notamment au niveau péri- et intra-articulaire. Ces microcristaux peuvent provoquer une réaction inflammatoire transitoire, douloureuse, à l'origine de la crise de goutte aiguë. Cette dernière est secondaire à l'intervention des cellules immunitaires de l'organisme (entre autre les macrophages, monocytes,

polynucléaires neutrophiles) qui tentent de se défendre contre les cristaux d'urate de sodium considérés comme étrangers à l'organisme. C'est avec la première crise de goutte que le patient devient symptomatique.

Les crises de gouttes sont entrecoupées de ce que l'on appelle les phases inter-critiques. Il s'agit de l'intervalle entre deux crises, sans crise mais avec la persistance des cristaux d'urate monosodique dans l'articulation et d'un état inflammatoire basal. Sans traitement hypouricémiant et après plusieurs années d'hyperuricémie, les périodes inter-critiques se raccourcissent et les crises deviennent de plus en plus longues et intenses. La goutte est alors installée, on parle de goutte chronique. A ce stade, des complications locales de la goutte peuvent être observées telles que des tophi (nodules dus à des dépôts sous-cutanés de cristaux d'acide urique présents chez les patients atteints de goutte chronique non contrôlée) et jusqu'à une atteinte cardio-rénale faisant preuve de complications systémiques. (8)

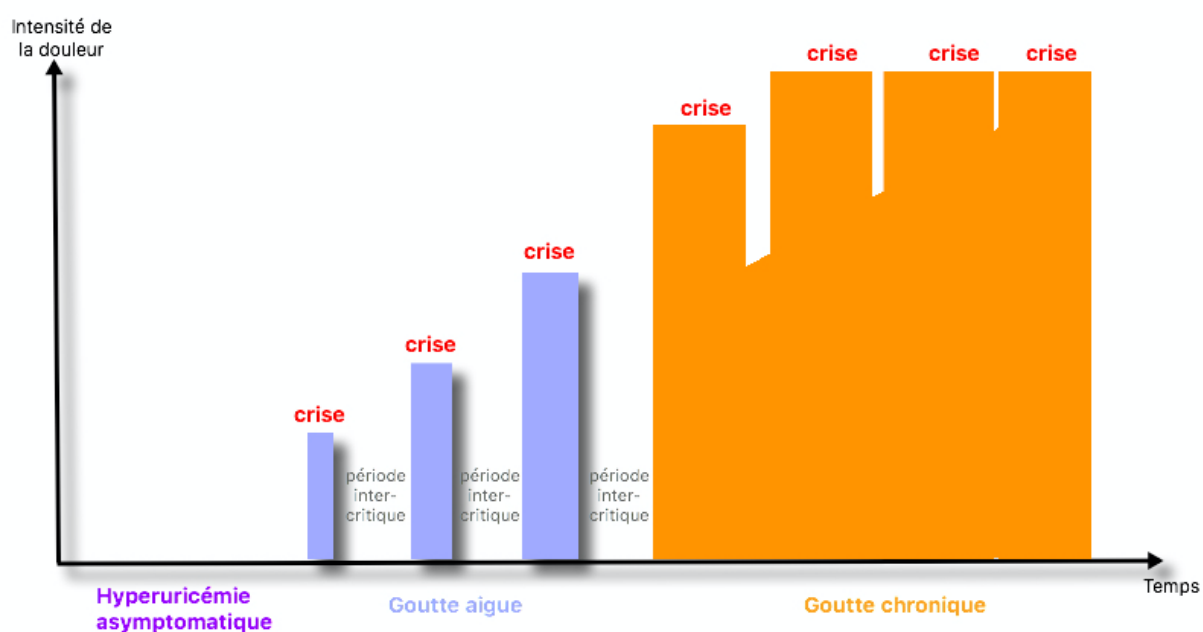


Figure 12 : Evolution de la goutte sans prise en charge thérapeutique

IV.2.2. Physiopathologie de la crise de goutte

Les microcristaux d'urate monosodique sont identifiés comme des signaux de « danger » par les cellules immunitaires de l'organisme. Suite à toute une cascade immunitaire que nous allons voir, une réaction inflammatoire aiguë est déclenchée au niveau articulaire ou péri-articulaire, à l'endroit où sont localisés les cristaux d'urate de sodium. Il s'agit essentiellement de l'immunité innée qui est mise en jeu dans ce processus réactionnel inflammatoire.

La physiopathologie de la crise de goutte, également nommée accès goutteux, est constituée d'une première période de cristallogénèse suivie de la réponse inflammatoire.

Cette réponse inflammatoire est caractérisée par la succession de 3 phases (figure 13) :

- une phase d'initiation brutale, déclenchée par la formation des cristaux d'UMS,
- une phase d'amplification de la réponse inflammatoire suivie d'une phase de plateau,
- une phase d'auto-limitation permettant une résolution spontanée de la crise de goutte en 7 à 10 jours. (37)(38)

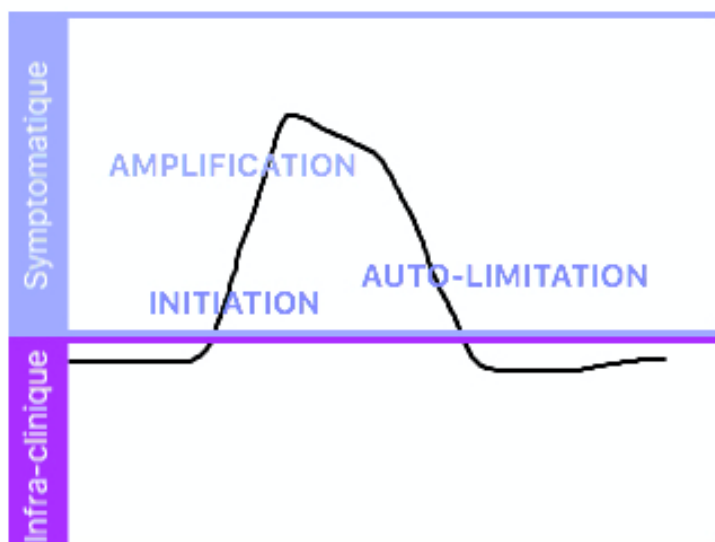


Figure 13 : Evolution de l'inflammation uratique au cours du temps (37)

IV.2.2.1. Cristallogénèse

Lorsque la concentration en acide urique dans les liquides biologiques excède la limite de solubilité à savoir 70 mg/L (420 $\mu\text{mol/L}$), les tissus deviennent saturés en acide urique et des cristaux d'urate de sodium se forment. Toute concentration supérieure à ce seuil de solubilité favorise donc la cristallogénèse. Ces dépôts d'acide urique peuvent entraîner une réaction inflammatoire se traduisant alors par la crise de goutte.

La précipitation de l'acide urique a lieu principalement dans les articulations, le tissu péri-articulaire, la peau mais aussi les ligaments ou encore les os. (39)

La solubilité de l'acide urique dépend de plusieurs facteurs tels que :

- le pH,
- la température
- l'hydratation des tissus,
- la vascularisation des tissus.

En effet, le processus de cristallisation est favorisé par un milieu acide et une température basse ce qui fait des articulations périphériques comme le gros orteil des sites prédisposés à la précipitation de l'acide urique ainsi que par une faible hydratation et une faible vascularisation du tissu d'où la survenue de l'accès goutteux majoritairement la nuit. (37)(38)

IV.2.2.2. Inflammation microcristalline

IV.2.2.2.1. Déclenchement de l'inflammation aiguë

Pour rapide rappel immunologique, l'immunité innée représente la première ligne de défense de l'organisme face à une agression. Elle dépend de cellules ayant des capacités phagocytaires (destruction non spécifique de substances étrangères) comme les monocytes, les macrophages ou encore les polynucléaires neutrophiles (PNN) ainsi que du complément. Le système du complément constitue un mécanisme de défense de l'organisme contre des infections en activant une réponse inflammatoire et en facilitant la phagocytose de micro-organismes, qu'ils soient ou non pathogènes.

Les cellules de l'immunité innée expriment des récepteurs de type Pattern Recognition Receptor (PRR) qui reconnaissent des motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMP) ou associés aux dégâts cellulaires (DAMP). Parmi ces récepteurs, on retrouve les Toll-Like Receptors (TLR) et les Nod-Like Receptors (NLR). L'interaction PAMP-PRR active la cellule immunitaire qui sécrète alors des médiateurs de l'inflammation. (40)

Autre petit rappel, la figure 14 ci-dessous décrit l'anatomie d'une articulation synoviale.

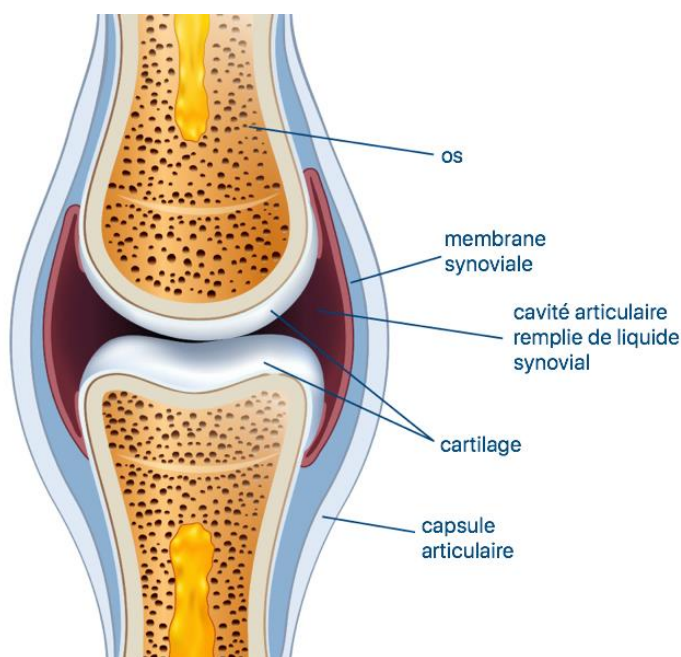


Figure 14 : Anatomie d'une articulation synoviale (41)

Voyons maintenant les différentes étapes du déclenchement puis de l'amplification de l'inflammation (figure 15).

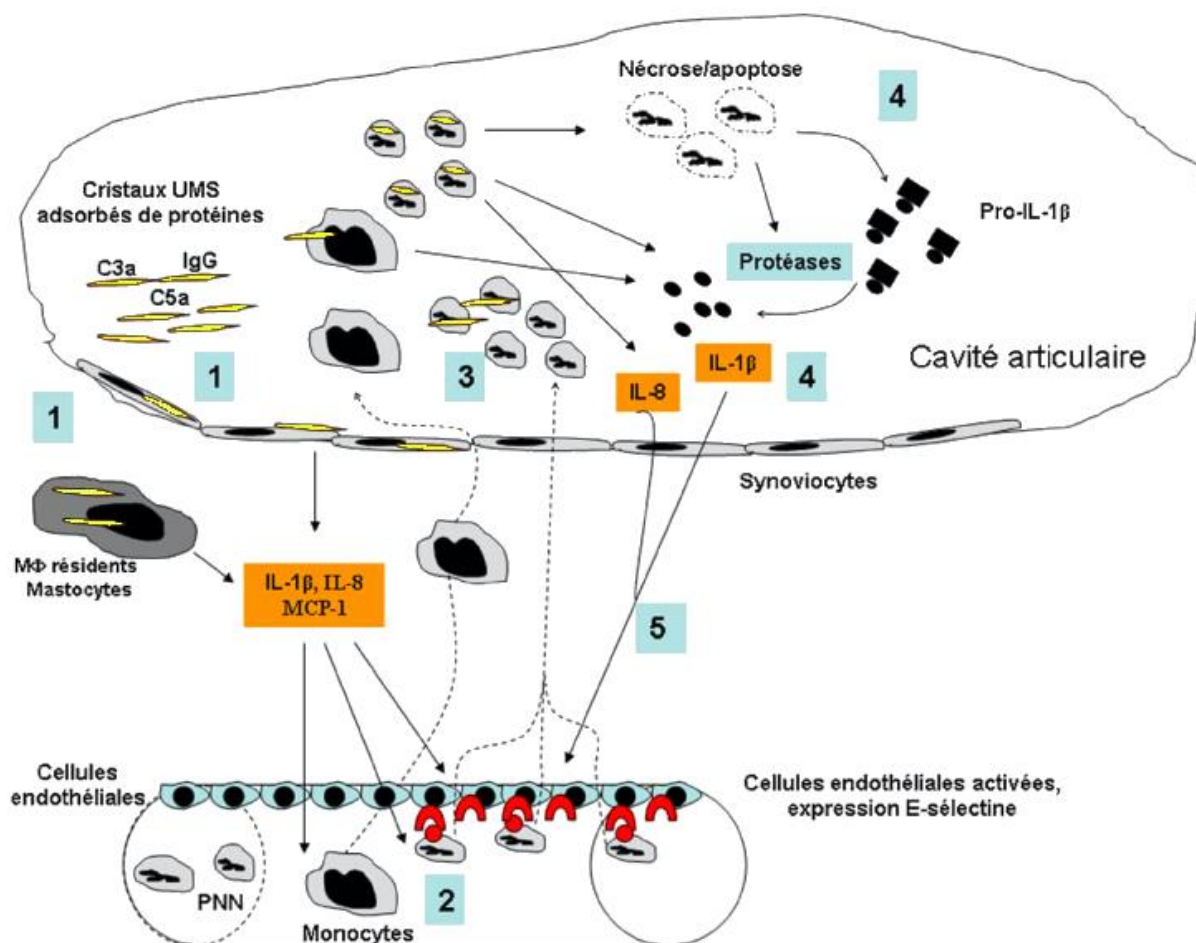


Figure 15 : Déclenchement et amplification de la crise de goutte (39)

1^{ère} étape : phagocytose des cristaux d'acide urique par les cellules de la membrane synoviale

Au sein de l'articulation, les microcristaux d'UMS sont tout d'abord phagocytés par les cellules de la membrane synoviale à savoir les synoviocytes, des macrophages résidents et des mastocytes ce qui conduit à leur activation cellulaire. (39)(42)

2^{ème} étape : production de cytokines par les cellules de la membrane synoviale

Lorsqu'elles sont activées, les cellules de la membrane synoviale produisent des cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine 1 β (IL-1 β) et des chimiokines telles que l'interleukine 8 (IL-8) et le monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) ayant un pouvoir attractif sur certaines cellules immunitaires pour assurer leur migration cellulaire et leur recrutement sur le site infectieux. (39)(38)

3^{ème} étape : activation des cellules endothéliales, diapédèse des cellules immunitaires et infiltration de la cavité articulaire

Ces molécules alors sécrétées permettent à leur tour d'activer les cellules endothéliales des capillaires. Les cellules endothéliales activées expriment la molécule d'adhésion E-sélectine à leur surface qui permet aux monocytes sanguins et aux PNN d'adhérer à la paroi des vaisseaux sanguins et leur extravasion, stimulant ainsi leur recrutement intra-articulaire. (39)(42)

IV.2.2.2.2. Amplification de la réaction inflammatoire

4^{ème} étape : stimulation des monocytes et PNN et sécrétion de cytokines

○ Différents mécanismes de stimulation des cellules immunitaires

Les monocytes et les PNN infiltrant la cavité articulaire sont à leur tour stimulés par les microcristaux d'UMS via deux mécanismes différents :

- soit par une interaction cristaux-membrane cellulaire directement avec les phospholipides de la membrane cellulaire ou par l'intermédiaire de récepteurs membranaires type TLR (récepteurs exprimés par les cellules de l'immunité innée),
- soit après la phagocytose des cristaux. (43)(44)

Les cristaux d'urate de sodium peuvent être nus ou recouverts de protéines du complément notamment les fractions C1q, C3a, C5, C6 et/ou d'immunoglobulines G (IgG). Dans ce dernier cas, on parle de cristaux opsonisés et les molécules participant au revêtement protéique des microcristaux sont qualifiées d'opsonine. Cette opsonisation est un processus ayant pour but de faciliter la phagocytose de la cellule opsonisée (ici les cristaux d'UMS) par une cellule dotée de récepteurs aux opsonines (monocytes, macrophages, polynucléaires neutrophiles).

○ Production de la pro IL-1 β

L'interaction cristaux-récepteurs TLR active de nombreuses voies de signalisation intracellulaire aboutissant à la synthèse de cytokines pro-inflammatoires, notamment via MyD88 qui aboutit à une translocation nucléaire du facteur NF- κ B permettant alors la transcription de la pro IL-1 β et de l'IL-8.

Quant à la phagocytose des cristaux d'UMS, elle induit une perturbation des phagolysosomes qui finissent par se rompre et libérer des radicaux libres dérivés de l'oxygène (ROS), des protéases (comme la cathepsine B) et de la pro IL-1 β .

Dans les deux cas, cette pro IL-1 β doit ensuite être activée en IL-1 β par des protéases comme la caspase 1. (37)(42)

○ Rôle de l'inflammasome dans la maturation de la pro IL-1 β en IL-1 β

La caspase 1 devient active et peut cliver la pro IL-1 β en IL-1 β mature lorsque l'inflammasome est lui-même activé. L'inflammasome est un complexe moléculaire de l'immunité innée conduisant à l'activation de la caspase 1 et ainsi à la maturation de cytokines pro-inflammatoires en réponse à la détection de signaux de danger. Il est constitué d'un récepteur intracellulaire NLR (NLRP3 dans notre cas), d'un adaptateur ASC et de la pro-caspase 1 (figure 16). Le récepteur NLRP3 fait partie de la famille des récepteurs intracellulaires NLR impliqués dans l'immunité innée comme énoncé ci-dessus. La pro-caspase 1 se lie à l'inflammasome par l'intermédiaire de la protéine adaptatrice ASC via le domaine CARD. L'activation de l'inflammasome est nécessaire à la pro-caspase 1 pour basculer sous la forme active de caspase 1 et rendre mature l' IL-1 β . L'inflammasome active ainsi une cascade inflammatoire. (45)(46)(47)(48)

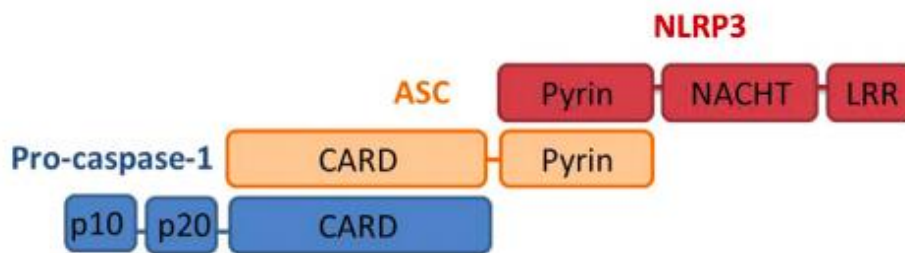


Figure 16 : Structure de l'inflammasome NLRP3

Bien qu'encore mal connu, on pense que l'inflammasome NLRP3 peut être activé de plusieurs façons (figure 17) :

- par les radicaux libres de l'oxygène (ROS) et la cathepsine B issus de la rupture du phagolysosome,
- par la protéine kinase Syk après interaction cristaux-membrane cellulaire selon un mécanisme encore incertain. (49)(50)

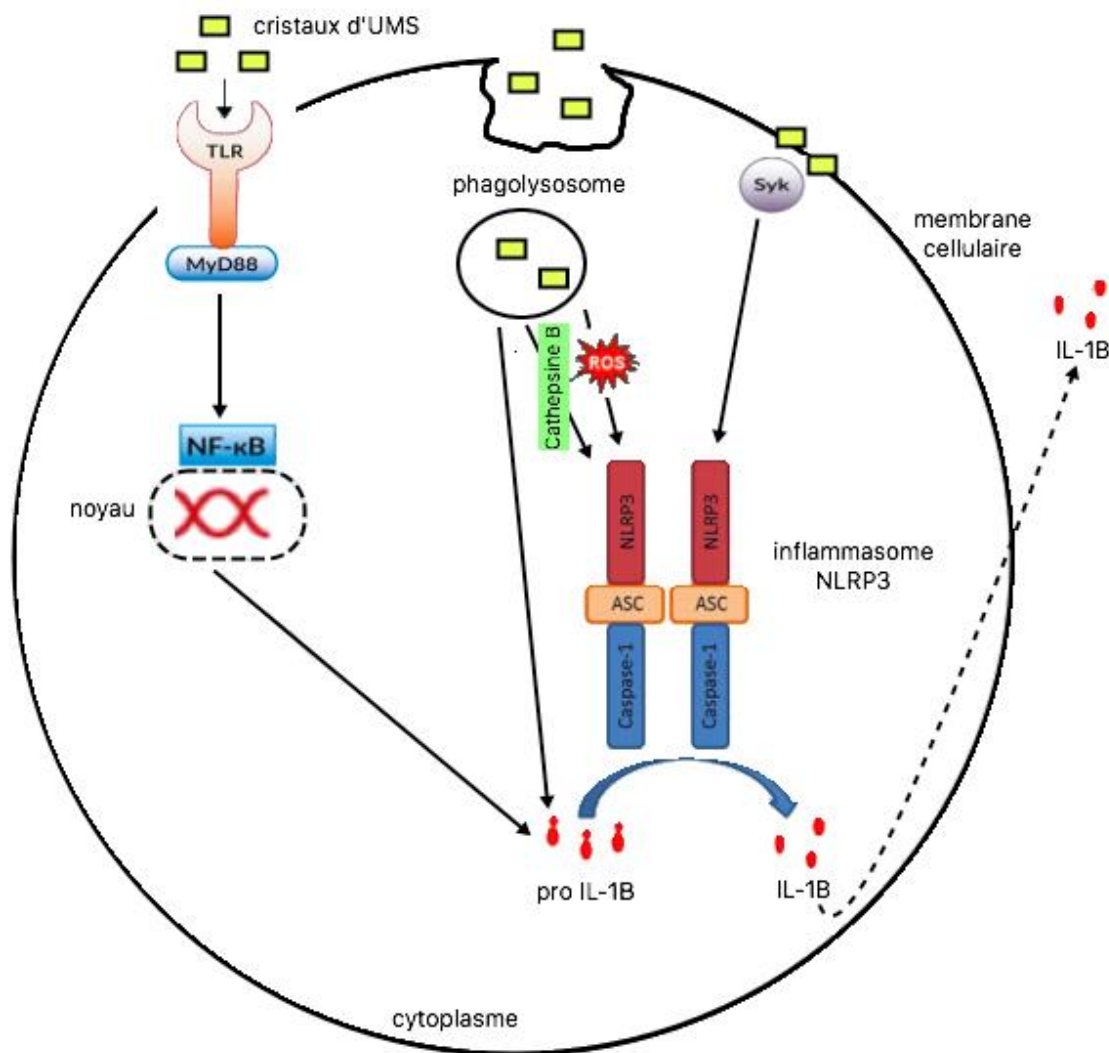


Figure 17 : Activation de l'inflammasome et maturation de l'IL-1 β

La maturation de l'IL-1 β peut être également réalisée par d'autres protéases (élastase, chymase, protéinase 3...) indépendamment de la caspase 1. L'inflammasome NLRP3 n'a donc pas un rôle exclusif dans la synthèse de la cytokine inflammatoire IL-1 β .

Une fois mature et active, l'IL-1 β est libérée dans le milieu extracellulaire.

5^{ème} étape : activation des cellules endothéliales et stimulation de la synthèse de cytokines

L'IL-1 β sécrétée et l'IL-8 vont entretenir la réaction inflammatoire. L'IL-1 β se lie à ses récepteurs IL-1-R ce qui stimule la synthèse de cytokines inflammatoires et de chimiokines via la protéine Myd88 et la voie de NF- κ B (figure 18). De plus, l'IL-1 β stimule et active les cellules endothéliales des capillaires à l'origine du recrutement artériel des PNN et monocytes comme vu plus haut à l'étape 3.

L'IL-8 étant une chimiokine, elle attire les PNN dans la cavité articulaire grâce au gradient chimiotactique créé, renforçant leur infiltration.

Ainsi, l'IL-1 β et l'IL-8 participent à l'amplification de la réaction inflammatoire lors d'une crise de goutte d'où la notion de cercle vicieux. (32)(37)

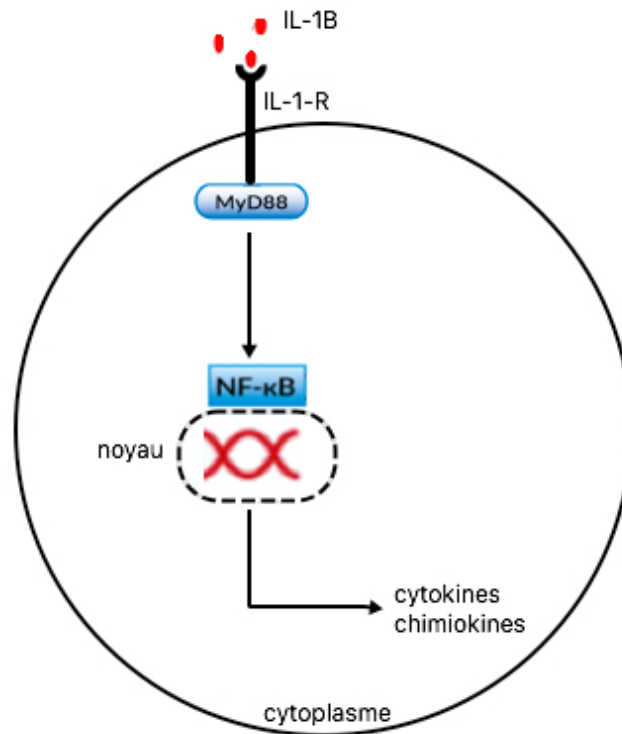


Figure 18 : Amplification de l'inflammation par stimulation des récepteurs à l'IL-1 β

IV.2.2.2.3. Résolution spontanée de l'accès goutteux

Après une dizaine de jours, la réaction inflammatoire se résout spontanément malgré la persistance des cristaux d'urate monosodique dans la cavité articulaire. On parle d'auto-limitation de la crise de goutte. L'articulation touchée revient à son état d'origine (physiologique les premières années). Plusieurs mécanismes sont à l'origine de cette dernière étape de l'accès aigu goutteux.

Le premier tient compte du rôle essentiel des macrophages dans la résolution d'une inflammation. Ce sont des cellules dites régulatrices d'une réaction inflammatoire. En effet, la différenciation du monocyte en macrophage, appelée « switch » monocyte-macrophage, permet de basculer d'un état inflammatoire à un état asymptomatique. Les macrophages provenant donc de la différenciation des monocytes perdent la capacité à sécréter des cytokines pro-inflammatoires (telles que l'IL-1, l'IL-6) et en revanche acquièrent celle de produire des cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-10 et le transforming growth factor beta (TGF- β). Il s'agit du principal mécanisme inhibant le cours de l'inflammation microcristalline.

Les macrophages nouvellement différenciés phagocytent les corps apoptotiques des PNN (suite à la rupture des phagolysosomes) et les cristaux d'UMS. Ainsi stimulés, les macrophages sécrètent le TGF- β , cytokine anti-inflammatoire clé. En effet, le TGF- β diminue l'activation endothéliale et donc limite le recrutement des PNN et des monocytes sanguins dans l'articulation et la synthèse de cytokines inflammatoires comme l'IL-1 β .

Un deuxième mécanisme est à l'origine du phénomène anti-inflammatoire. Les microcristaux subissent des modifications de leur revêtement protéique à savoir le remplacement des IgG à leur surface par des lipoprotéines (comme l'ApoE) ou de l'albumine les rendant alors incapables de déclencher une réponse pro-inflammatoire.

Ainsi, plusieurs facteurs entrent en jeu dans l'interruption de l'inflammation et la résolution de la crise goutteuse. (37)(39)(42)(44)

IV.2.3. Période inter-critique

Une fois la crise résolue, le patient entre dans la période inter-critique, période de temps entre deux crises de goutte. Les cristaux d'acide urique restent toujours présents dans les liquides synoviaux mais ils ont perdu leur capacité à déclencher une réaction inflammatoire. Le patient est libre de symptômes. Cependant, une inflammation infra-clinique silencieuse persiste durant cette phase inter-critique.

Sans mise en place de traitement, l'intervalle temporel entre deux crises se raccourcit.

IV.2.4. Goutte chronique

Après plusieurs années d'hyperuricémie sans prise en charge thérapeutique, une arthropathie goutteuse érosive également nommée goutte chronique peut se développer, correspondant à la phase finale de la goutte.

Cette arthropathie chronique est caractérisée par des tophi intra-articulaires et péri-articulaires qui apparaissent sous forme de lésion granulomateuse à l'origine d'une synovite chronique et de dégâts cartilagineux. La croissance du tophus est en parallèle avec la dégradation du cartilage. En effet, la réaction cellulaire est riche en monocytes et macrophages qui entourent un noyau de cristaux d'UMS et sécrètent des substances pro-inflammatoires favorisant l'inflammation de bas grade et des métalloprotéases détruisant le cartilage. (37)

De plus, des hypothèses sont émises quant au fait que les microcristaux pourraient altérer les fonctions ostéoblastiques et que les patients atteints de goutte tophacée auraient des capacités à former des cellules ressemblant à des ostéoclastes. Ces deux mécanismes expliqueraient alors les lésions osseuses retrouvées à ce stade de goutte chronique. (51)(52)

D'autres complications (rénales, cardiovasculaires) peuvent survenir suite à la chronicité de la goutte comme nous aurons l'occasion de le voir plus loin.

V. Facteurs de risque de la goutte

V.1. Hyperuricémie

L'hyperuricémie représente le principal facteur de risque de survenue de la goutte. Le risque de goutte apparaît lorsque l'uricémie dépasse le seuil de 420 $\mu\text{mol/L}$ (70 mg/L) chez l'homme et 360 $\mu\text{mol/L}$ (60 mg/L) chez la femme. Il est intimement lié au taux plasmatique d'acide urique : plus ce dernier augmente, plus le risque de goutte augmente. Sur 100 personnes hyperuricémiques, 10 à 15 développent la maladie goutteuse après plusieurs années d'hyperuricémie. (4)(53)

V.2. Génétique

Les facteurs génétiques peuvent expliquer un certain nombre de gouttes primitives. 25 à 30% des patients atteints de la goutte ont un de leurs parents hyperuricémique et 40% ont un de leurs parents également goutteux.

Une variation génétique notamment au niveau des gènes SLC2A9 (codant pour le transporteur GLUT9), ABCG2 et SLC22A12 (qui code pour le transporteur URAT1) augmente le risque de développer la goutte. Au niveau du transporteur GLUT9, les mutations génétiques expliqueraient jusqu'à 8,8% des variations de concentration plasmatique d'acide urique chez la femme. Quant au variant d'ABCG2, il est à l'origine d'une diminution d'activité de 53% réduisant considérablement l'excrétion rénale d'acide urique.

Le risque de goutte augmente linéairement avec le nombre de variants, il s'agit de l'effet additif. (21)

V.3. Âge

La prévalence de la goutte augmente de manière proportionnelle avec l'âge comme nous l'avons vu dans la partie sur l'épidémiologie. Ceci peut s'expliquer par la lenteur de formation des dépôts de cristaux d'UMS. La maladie goutteuse reste assez rare avant 40-45 ans.

Chez la femme, les œstrogènes ont un effet uricosurique protecteur mais avec l'âge et avec la ménopause la fréquence de la goutte augmente. La goutte apparaît donc plus tardivement chez la femme expliquant que les femmes goutteuses sont plus âgées que les hommes goutteux.

Les valeurs d'uricémie sont bien plus faibles chez les enfants en comparaison aux adultes. (21)(53)

V.4. Sexe

La goutte ne touche pas de façon égalitaire les hommes et les femmes. 80% des cas de goutte en Europe surviennent chez l'homme. En effet, l'uricémie chez la femme est faible jusqu'à la ménopause du fait de l'effet uricosurique des œstrogènes mais augmente par la suite une fois que le taux d'œstrogènes chute. Mais cette prédominance masculine s'atténue avec l'âge : aux États-Unis, le ratio de 4 hommes atteints pour 1 femme atteinte avant 65 ans passe à 3 hommes atteints pour une 1 femme atteinte après 65 ans. (4)

V.5. Alimentation

L'alimentation est depuis longtemps reconnue comme un facteur de risque de goutte, considérant cette dernière comme « la maladie des rois », des bons vivants. L'influence de l'alimentation a été le sujet de plusieurs études dont une utilisant les données de la NHANES III de 1988 à 1994. Comme nous l'avons vu précédemment, les purines peuvent avoir une origine exogène et provenir de certains aliments. En effet, une alimentation riche en viandes rouges, abats, charcuterie, et en certains poissons (sardine, anchois, hareng, saumon, carpe...) augmente significativement l'incidence de la maladie goutteuse.

En revanche d'autres aliments ont un effet protecteur comme les produits laitiers qui favorisent l'excrétion d'acide urique ou encore la vitamine C comme l'avancent certaines études.

Quant aux purines végétales et aux protéines, aucun lien n'a été établi entre leur consommation et la goutte. (54)(55)(56)

V.6. Alcool et sodas

La consommation d'alcool est étroitement liée à l'augmentation du nombre de cas de goutte. Des études ont démontré que le risque d'incidence de goutte est 3 fois plus élevé pour les femmes consommant de l'alcool et 2 fois plus pour les hommes par rapport à ceux n'en consommant pas ou moins d'une fois par semaine. Les patients ayant la goutte sont 3,5 fois plus susceptibles de consommer de l'alcool par rapport aux personnes non atteintes de la goutte. Le risque relatif permet de mettre en évidence l'association entre le facteur de risque et la pathologie. On peut s'apercevoir que le risque relatif d'incidence de goutte augmente avec la quantité d'alcool : il est de 1,32 pour une consommation journalière d'alcool comprise entre 10 et 14,9 grammes, de 1,49 pour une consommation quotidienne entre 15 et 29,9 grammes d'alcool, de 1,96 entre 30 et 49,9 grammes et monte jusqu'à 2,53 pour plus de 50g d'alcool par jour. De même, la consommation de bière représente un facteur de risque de développer la goutte du fait de sa haute teneur en purines. Concernant le vin, il n'augmente pas le risque de survenue de maladie goutteuse.

Du côté des boissons non alcoolisées mais riches en sucre, une consommation régulière est également un facteur de risque de goutte. En comparant une consommation de moins d'un soda par mois à un par jour, le risque relatif d'incidence de goutte est de 1,45 et jusqu'à 1,85 pour plus de deux sodas sucrés par jour, dû à l'apport très important en fructose. (4)(56)

V.7. Syndrome métabolique

Le syndrome métabolique caractérise un certain nombre de désordres métaboliques qui augmentent considérablement le risque de maladies cardiovasculaires et de diabète de type 2. Selon l'International Diabetes Federation (IDF), un patient est atteint du syndrome métabolique lorsqu'il présente au moins 3 des 5 facteurs suivants :

- une obésité abdominale,
- une hypertension artérielle,
- une hyperglycémie,
- une hypertriglycéridémie,
- de faibles taux de cholestérol HDL (high-density lipoprotein) (tableau 3). (57)(58)

Tableau 3 : Critères de l'IDF souvent utilisés pour définir le syndrome métabolique (58)

| Critères de diagnostic | Valeurs |
|-------------------------------|---|
| Tour de taille | > 94 cm chez l'homme > 80 cm chez la femme |
| Pression artérielle | > 130/80 mmHg |
| Glycémie à jeun | > 5,6 mmol/L |
| Taux de triglycérides | > 1,7 mmol/L |
| Taux de cholestérol HDL | < 1,03 mmol/L chez l'homme < 1,29 mmol/L chez la femme |

La goutte est très fréquemment associée à un syndrome métabolique. En effet, la prévalence du syndrome métabolique est relativement élevée chez les personnes atteintes de la goutte. Selon l'étude française CACTUS réalisée de novembre 2010 à mai 2011, sur 2763 adultes atteints de la goutte le syndrome métabolique a été constaté chez 61%. Du côté américain, la prévalence du syndrome métabolique est de 62,8% chez les patients goutteux du panel de l'étude NHANES III 1988-1994 contre 25,4% chez les non-goutteux.

Nous allons détailler un par un les critères du syndrome métabolique et comparer les résultats des études pour voir leur implication dans la survenue de la goutte.

Mais de nouvelles études semblent montrer que l'hyperuricémie précéderait l'apparition du syndrome métabolique et en serait un facteur inducteur. (59)(60)

V.7.1. Obésité

Le surpoids (IMC compris entre 25 et 30) et l'obésité (IMC supérieur à 30) sont reconnus comme étant des facteurs de risque de goutte. Plus l'indice de masse corporelle (IMC) augmente et plus le risque relatif de goutte augmente lui aussi : pour un patient ayant un IMC de 25 le risque relatif est de 1,78 en comparaison avec une personne avec 20 d'IMC ; de 2,67 pour un IMC de 30, de 3,62 pour un IMC de 35 et de 4,64 pour un IMC de 40, d'après les statistiques d'une analyse de 10 études regroupées. L'étude CACTUS estime à 39% la fréquence de l'obésité chez les personnes atteintes de la goutte et 62,9% pour l'étude américaine NHANES III. La goutte débute plus précocement chez une personne obèse. Une prise en charge diététique avec une perte de poids diminue l'uricémie et le risque de goutte et peut donc être considérée comme un traitement de la goutte à part entière.

On peut justifier le lien obésité/goutte par l'alimentation plus riche en purines et par l'hyperinsulinémie associée à l'obésité qui est à l'origine d'une réabsorption tubulaire de l'acide urique augmentée. (59)(60)(61)(62)

V.7.2. Hypertension artérielle

La fréquence des patients gouteux et hypertendus est de 68% pour l'étude française CACTUS et 69,1% pour l'étude américaine NHANES III. La prévalence de l'hypertension artérielle (HTA) est plus importante chez les patients associant plusieurs facteurs de risque de l'HTA tels qu'une hyperuricémie avec un surpoids ou une obésité par exemple. Le risque de goutte incidente est multiplié par deux entre une personne sans HTA et une personne hypertendue.

Plusieurs hypothèses sont émises pour justifier la survenue de goutte chez des patients présentant une HTA. Une des caractéristiques du patient hypertendu est la diminution de la perfusion rénale qui favoriserait la réabsorption d'acide urique couplée au sodium. De plus, une HTA est un facteur de risque d'ischémie tissulaire à l'origine d'une destruction cellulaire et ainsi d'une plus importante synthèse endogène d'acide urique.

Cependant des études tendent à prouver l'inverse du lien cause à effet, à savoir non plus qu'une hypertension artérielle provoquerait la goutte mais qu'une hyperuricémie précéderait une hypertension artérielle. L'augmentation du taux plasmatique d'acide urique serait associée à un risque plus élevé de développer une hypertension artérielle avec un risque relatif ajusté (suppression des facteurs de confusion) de 1,48 d'après une méta-analyse de 2013. (36)(59)(60)(63)(64)

V.7.3. Hyperglycémie

La prévalence d'une hyperglycémie chez les patients gouteux est de 25% (étude CACTUS) à 33% (étude NHANES III).

L'hyperinsulinémie et l'insulino-résistance observées chez le diabétique de type 2 se présentaient comme étant à l'origine de la survenue de la goutte du fait de la diminution d'excrétion rénale l'acide urique par augmentation de sa réabsorption. Après ajustement du risque de goutte chez le diabétique, des études ont montré qu'il s'annulait chez la femme voire s'inversait chez l'homme supposant que le risque de goutte chez les diabétiques de type 2 n'était pas lié au diabète lui-même mais à ses comorbidités associées.

A l'inverse, la goutte précède et augmente le risque de développer un diabète de type 2 (DT2) avec un risque relatif de 1,4. Celui-ci est plus élevé chez la femme que chez l'homme.

Selon les résultats de la Framingham Heart Study, le nombre de nouveaux cas de DT2 est proportionnel à l'uricémie. (59)(60)(61)(65)(66)

V.7.4. Dyslipidémie

V.7.4.1. Hypertriglycéridémie

L'hypertriglycéridémie est présente chez environ la moitié des goutteux : la prévalence française d'augmentation du taux de triglycérides chez les patients atteints de la goutte est de 40% selon l'étude CACTUS et la prévalence américaine de 53,7% selon l'étude NHANES III. Un article de 2013 estime le risque relatif ajusté de goutte incidente entre 1,3 et 1,4 lors d'une hypertriglycéridémie. Cette comorbidité métabolique potentialise donc le risque de développer la goutte. (59)(60)(67)

V.7.4.2. Faible taux d'HDL cholestérol

Un taux bas d'HDL cholestérol est plus fréquemment retrouvé chez des patients goutteux que dans la population non atteinte. Les résultats de l'étude NHANES III montrent une prévalence de 47,4% d'un taux d'HDL cholestérol faible chez les américains avec la goutte contre 36,6% pour ceux n'ayant pas la maladie goutteuse. Mais aucune association n'est réellement prouvée entre l'incidence de goutte et un taux d'HDL cholestérol inférieur à 1,03 mmol/L chez l'homme et à 1,29 mmol/L chez la femme. En effet, le risque relatif d'incidence de goutte est d'environ 1,15 chez une personne avec un faible taux d'HDL cholestérol mais il devient inférieur à 1 après ajustement, ce qui signifie que l'HDL cholestérol bas n'est pas un facteur de risque de goutte, ceci étant plus attribuable aux triglycérides. (60)(67)

V.8. Insuffisance rénale chronique

Il est estimé qu'environ 20% des gouttes sont dues à une insuffisance rénale ce qui en fait un facteur de risque de goutte. La destruction lente et progressive des reins est un obstacle au métabolisme rénal, diminuant l'excrétion urinaire de l'acide urique ce qui augmente l'uricémie et contribue au développement de la goutte.

Inversement, la goutte peut aussi avoir des conséquences rénales. Nous le verrons au chapitre sur les complications de la goutte. L'incidence de l'insuffisance rénale terminale est significativement plus élevée chez les personnes avec hyperuricémie par rapport à celles avec une uricémie dans les valeurs normales. (21)(68)

V.9. Médicaments

Comme nous l'avons vu dans le paragraphe sur les hyperuricémies iatrogènes, un certain nombre de médicaments peuvent augmenter le risque d'hyperuricémie et de goutte.

C'est notamment le cas des diurétiques thiazidiques (tel que l'hydrochlorothiazide) et des diurétiques de l'anse (comme le furosémide). La prise de diurétiques dans la prise en charge de l'hypertension artérielle augmente le risque de goutte incidente : le risque relatif de goutte incidente est de 2,39 chez la femme et de 3,41 chez l'homme et le risque relatif de crise de goutte est de 1,77 sous diurétique. (56)(64)

L'acide acétylsalicylique (aspirine) à faible dose est à l'origine d'une rétention de l'acide urique et devient donc un facteur de risque de goutte alors que des fortes doses ont un effet uricosurique. (30)(56)

La ciclosporine, molécule immunosuppressive, est associée à un risque plus élevé de goutte incidente que le tacrolimus chez les patients transplantés. (34)(56)

VI. Expressions cliniques de la goutte

La goutte suit classiquement une évolution en 3 stades, débutant par une hyperuricémie asymptomatique, en passant par la goutte aiguë avec les périodes inter-critiques, jusqu'à terminer par la goutte chronique.

Les atteintes aiguës touchent généralement une seule articulation et ont une durée limitée à quelques jours. Elles sont entrecoupées par des intervalles libres de crise. L'évolution va dans le sens d'une augmentation du nombre de ces crises aiguës, d'une augmentation de leur durée, d'une augmentation du nombre d'articulations atteintes et de la disparition des phases inter-critiques pour finir par déboucher sur la goutte chronique, polyarticulaire et tophacée, caractérisée par la formation de dépôts de cristaux d'urate monosodique nommés tophi.

Les manifestations cliniques diffèrent donc suivant le stade de la maladie. (69)(70)

VI.1. Hyperuricémie asymptomatique

Premier stade de la goutte, l'hyperuricémie asymptomatique est par définition sans manifestation clinique apparente. On peut la qualifier de maladie silencieuse car la formation des cristaux d'UMS et leur accumulation dans les tissus se font cependant durant cette phase mais de façon silencieuse. Il s'agit donc du stade précoce et d'une condition ubiquitaire à la maladie de la goutte. (70)(71)

VI.2. Goutte aigue

La crise de goutte aigue est une atteinte inflammatoire monoarticulaire touchant la majorité du temps les articulations des membres inférieurs (80% des cas) en particulier la métatarsophalangienne (MTP) du gros orteil (figure 19), dans environ 50% des cas. Chez le sujet âgé, les localisations d'atteintes diffèrent avec une prédominance pour les articulations interphalangiennes distales (IPD) des doigts déjà atteints d'arthrose (figure 20) et la crise peut d'emblée être polyarticulaire.



Figure 19 : Accès de goutte métatarsophalangienne (72)



Figure 20 : Accès de goutte interphalangiienne (70)

La survenue d'une crise goutteuse fait généralement suite à un facteur déclenchant comme un excès alimentaire ou une consommation abusive d'alcool, un traumatisme local, un acte chirurgical ou encore la prise de certains médicaments.

L'atteinte aiguë de goutte peut être précédée par des signes annonciateurs appelés prodromes tels qu'une irritabilité, une nervosité, des picotements locaux, des crampes musculaires, une lourdeur locale ou encore une sensation de malaise. Cette phase dite prodromique commence habituellement en fin de matinée pour s'intensifier dans l'après-midi et finir en véritable crise dans le courant de la nuit.

L'accès goutteux aigu se caractérise par des douleurs brutales (en moins de 6 à 12h) usuellement nocturnes très intenses associées à une hyperesthésie cutanée. Les signes de l'inflammation locale sont des expressions cliniques classiques : rougeur vive, chaleur, gonflement/œdème. Une fièvre jusqu'à 39°C peut être retrouvée comme signe inflammatoire général. Ces symptômes sont à l'origine d'une limitation des mobilités articulaires occasionnant une gêne pour le patient.

La résolution se fait spontanément au bout de 7 à 10 jours. La survenue d'une deuxième crise peut avoir lieu quelques semaines, quelques mois, voire des années après la première. Les crises récidivantes peuvent rester monoarticulaire ou devenir polyarticulaire et toucher d'autres articulations comme les mains, les poignets, les coudes, les chevilles, les genoux... (9)(70)(71)

VI.3. Période inter-critique

Après la crise goutteuse aiguë résolue, le patient goutteux entre dans ce qu'on appelle une période inter-critique, phase asymptomatique entre deux crises de goutte. Les cristaux d'UMS persistent mais ne sont plus aptes à déclencher une réaction inflammatoire avec des manifestations cliniques.

L'évolution de la pathologie goutteuse se fait vers un raccourcissement des intervalles libres et donc des crises de plus en plus rapprochées, jusqu'à une entière disparition de ces intervalles libres aboutissant à la goutte chronique. (69)

VI.4. Goutte chronique

Au bout d'une dizaine d'années et sans prise en charge thérapeutique, les crises augmentent en fréquence et en durée et la goutte peut aboutir à sa forme la plus sévère, à savoir la goutte chronique. Il s'agit du dernier stade clinique de la goutte. L'atteinte est chronique, polyarticulaire, touchant à la fois les membres inférieurs et les membres supérieurs. Cette

extension articulaire épargne cependant quelques articulations comme les hanches et les épaules.

L'apparition de tophi est une des caractéristiques de cette goutte chronique, d'où le terme de goutte tophacée. Les tophi sont des dépôts sous-cutanés d'urate de sodium. On les retrouve fréquemment au niveau du pavillon de l'oreille (figure 21), des coudes, des mains (figure 22), du tendon d'Achille... (69)(70)



Figure 21 : Tophi goutteux au niveau du pavillon de l'oreille (73)



Figure 22 : Tophi au niveau de l'articulation interphalangienne distale (74)

D'autres complications telles que les arthropathies uratiques, des atteintes au niveau rénal et des risques cardiovasculaires sont associés à la goutte chronique comme nous allons le voir ci-dessous.

VII. Complications de la goutte

A terme, les dépôts des cristaux d'UMS sont à l'origine de complications chroniques. Ces derniers entraînent des tophi au niveau sous-cutané, des arthropathies au niveau ostéo-articulaire et des lithiases rénales et des néphropathies au niveau rénal.

VII.1. Tophi

Les tophi apparaissent après plusieurs années d'évolution de la maladie. Ils se définissent comme étant des dépôts sous-cutanés d'urate de sodium organisés en nodules indolores, blancs-jaunes, de taille variable (de quelques millimètres à plusieurs centimètres de diamètre), retrouvés fréquemment au niveau du pavillon de l'oreille (figure 21), des mains (figure 22), des poignets, des coudes, des genoux ou encore du tendon d'Achille. Au début, leur consistance est molle puis finit par durcir. Le nombre et le volume des tophi augmentent avec l'ancienneté de la goutte. (69)(70)(71)

VII.2. Arthropathie uratique

Au niveau articulaire, les dépôts chroniques uratiques détériorent progressivement les articulations du fait de l'inflammation chronique. L'inflammation chronique contribue alors à l'érosion du cartilage et de l'os ce qui emmène à une destruction ostéo-cartilagineuse (figure 24), à des déformations articulaires (figure 23) et à des inaptitudes de mouvements.

On parle d'arthropathies uratiques ou arthropathies goutteuses, signes de goutte chronique, sévère et non prise en charge. Avec l'ancienneté de la goutte, les dépôts articulaires se font plus fréquents et les destructions osseuse et cartilagineuse plus importantes.

Les articulations atteintes par les arthropathies uratiques sont celles touchées antérieurement lors des crises de goutte et précédemment citées pour la localisation des tophi : pieds, chevilles, genoux, mains, poignets, coudes, ...



Figure 23 : Déformations articulaires chez une patiente atteinte de goutte chronique (75)

Ces lésions sont visibles à l'examen radiologique par la formation de géodes osseuses, cavités pathologiques au seins de l'os du fait de son érosion (figures 24).



Figures 24 (a, b) : Destructions articulaires (géodes, indiquées par les flèches blanches) chez un patient goutteux chronique (76)(77)

Les arthropathies uratiques se manifestent cliniquement par des douleurs mécaniques chroniques lors d'une mobilisation prolongée de l'articulation touchée, un raidissement des articulations limitant la mobilité articulaire. Ces douleurs chroniques ressemblent à celles de l'arthrose. (18)(32)(71)

VII.3. Atteintes rénales

La goutte chronique peut se manifester au niveau rénal par des lithiases urinaires ou des néphropathies. Le rein est l'organe le plus souvent touché parmi les atteintes viscérales liées à la goutte.

VII.3.1. Lithiase urique

Les lithiases uriques sont caractérisées par la précipitation de l'acide urique au niveau urinaire qui forme des calculs d'acide urique. La prévalence de la lithiase d'acide urique chez les patients goutteux est d'environ 20%. Selon une étude française de 2001 à 2004, les calculs d'acide urique représentent 10,8% des calculs urinaires, les mettant au 3^{ème} rang des calculs les plus fréquents dans la population française, après l'oxalate de calcium (71,8%) et les phosphates calciques (13,6%).

Tout comme l'hyperuricémie, leur fréquence est différente selon le sexe et l'âge. En effet, des calculs d'acide urique sont plus fréquemment retrouvés chez les hommes que chez les femmes et la prévalence augmente avec l'âge.

Chez l'homme de moins de 30 ans, les calculs d'acide urique ne représentent qu'environ 1% des calculs totaux, augmentent à 13% entre 50 et 59 ans, 20,6% entre 60 et 69 ans, 27,4% entre 70 et 79 ans et jusqu'à plus de 37% pour les hommes âgés de 80 ans et plus (figure 25).

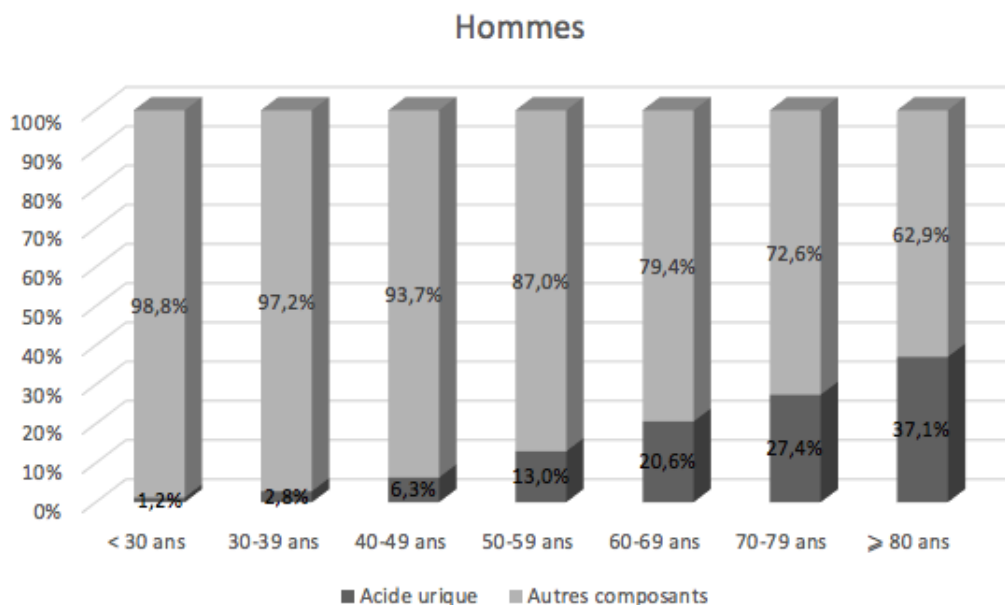


Figure 25 : Répartition de l'acide urique parmi les autres composants dans les calculs de l'homme en fonction de l'âge

Du côté des femmes, la part des calculs d'acide urique est moins importante mais on s'aperçoit qu'elle croît également avec l'âge : 10,4% entre 50 et 59 ans, 13,9% entre 60 et 69 ans et 19,7% entre 70 et 79 ans (figure 26).

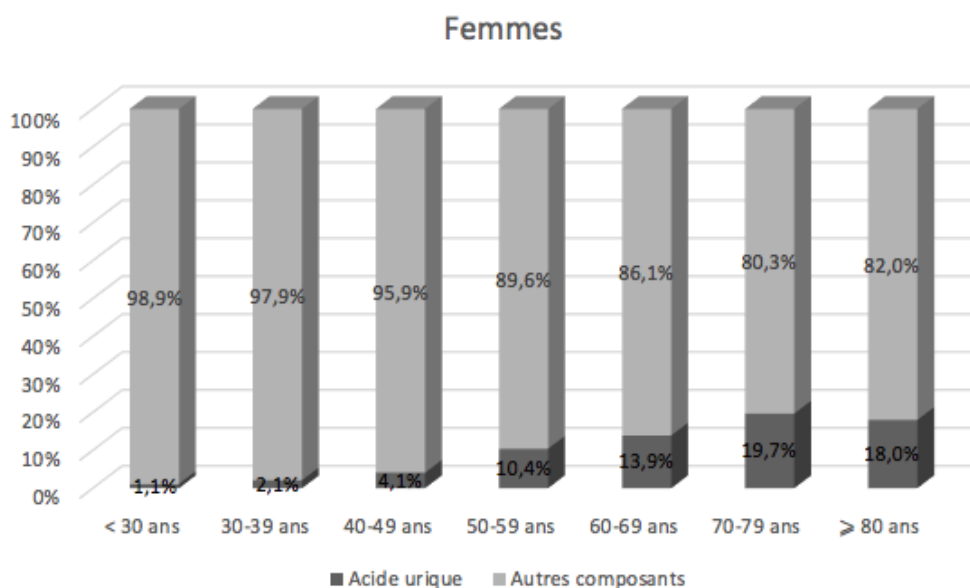


Figure 26 : Répartition de l'acide urique parmi les autres composants dans les calculs de la femme en fonction de l'âge

Trois facteurs principaux interviennent dans la genèse d'une lithiase urique :

- une hyperacidité urinaire due à l'abaissement du pH urinaire qui emmène à une prédominance de la forme moléculaire d'acide urique, 17 fois moins soluble que l'urate,
- une hyperuricurie (excès d'acide urique dans les urines) généralement secondaire à une hyperuricémie,
- et une diminution de la diurèse augmentant la concentration en acide urique.

Ces trois situations vont dans le sens d'une précipitation sous forme de cristaux d'acide urique. Bien que les urines soient physiologiquement un milieu acide, le pH urinaire est encore plus abaissé ($\text{pH} \leq 5$) pour plus de 48% des patients goutteux.

Les calculs d'acide urique sont généralement de petite taille et la majorité sont spontanément expulsés. Une alcalinisation par voie orale (avec du citrate de potassium) est possible pour rendre les urines plus alcalines et ainsi favoriser la dissolution des cristaux d'acide urique et leur élimination. De plus, une augmentation des apports hydriques pour améliorer la diurèse est conseillée. (14)(78)(79)

VII.3.2. Néphropathie uratique aigue

Une importante et brutale hausse du taux d'uricémie ($> 150 \text{ mg/L}$ ou $893 \mu\text{mol/L}$) peut induire une néphropathie uratique aigue par précipitation et dépôts des cristaux d'acide urique dans la lumière des tubules rénaux conduisant à leur obstruction. Les situations à l'origine d'une hyperuricémie aigue les plus fréquemment rencontrées sont les syndromes de lyse tumorale après traitement par chimiothérapie ou radiothérapie de troubles lymphoprolifératifs comme une leucémie ou un lymphome ou de troubles myéloprolifératifs. La néphropathie uratique aigue se manifeste par des douleurs lombaires ou coliques néphrétiques. L'insuffisance rénale aigue qui en résulte est, dans ce cas précis, toujours associée à un taux plasmatique fortement élevé d'acide urique.

La prévention de cette atteinte rénale lors des situations à risque se fait par une hyperhydratation intraveineuse et une administration de molécules hypouricémiantes (allopurinol) ou uricolytiques (rasburicase). (14)(79)(80)

VII.3.2. Néphropathie uratique chronique

La néphropathie uratique chronique ou néphropathie goutteuse est une complication de la goutte provoquée par le dépôt de cristaux d'UMS dans le tissu interstitiel rénal lors d'une hyperuricémie chronique. La réaction inflammatoire chronique localisée peut à terme conduire

à une fibrose interstitielle (remplacement du tissu sain par du tissu fibreux rigide) souvent associée à une perte fonctionnelle du rein et donc évoluer vers une insuffisance rénale chronique. Le traitement de la néphropathie uratique chronique est celui du traitement médicamenteux de la goutte. (14)(79)

VII.4. Complications cardiovasculaires

La goutte est clairement associée à une augmentation du risque cardiovasculaire et en conséquence une survenue de pathologies cardiovasculaires comme l'hypertension artérielle (HTA), l'infarctus du myocarde (IDM), l'accident vasculaire cérébral (AVC), des maladies coronariennes, etc.

Initialement, le lien entre goutte et risque cardiovasculaire était expliqué par le fait que la goutte est souvent corrélée à un syndrome métabolique comme nous l'avons vu précédemment. Mais de nouvelles études ont démontré que l'hyperuricémie et la goutte ont à elles-seules un rôle pathogène dans le développement de pathologies cardiovasculaires, indépendamment des autres facteurs de risque.

La maladie goutteuse est associée, et ce quel que soit le sexe du patient, à un risque de mortalité plus élevé par rapport aux sujets sains. Les principales causes de décès liées à la goutte sont les maladies cardiovasculaires, rénales et métaboliques. Les comorbidités cardiovasculaires sont les principales causes de mortalité chez les patients goutteux. Le risque relatif en présence de la goutte est de 1,28 pour la mortalité globale et de 1,38 pour un décès d'origine cardiovasculaire. (81)(82)

Sur les 706 patients atteints de la goutte dans une cohorte espagnole de 1992 à 2008, 64 sont décédés ce qui représente 9,1% des patients suivis. Sur ces 64 décès, 38 (ce qui équivaut à 59,4% des décès) sont d'origine cardiovasculaire : 25 par arrêt cardiaque, 7 par infarctus du myocarde et 6 par accident vasculaire cérébral. (83)

Une prise en charge de l'hyperuricémie diminue le risque de ces différentes complications cardiovasculaires d'où l'importance de la précocité de l'instauration d'un traitement de la goutte symptomatique.

VII.4.1. Hypertension artérielle

Historiquement, une hyperuricémie était considérée comme pouvant être secondaire à une hypertension artérielle. Cependant, de nouvelles études tendent à prouver qu'en trop grande quantité, l'acide urique pourrait contribuer à la pathogenèse de l'hypertension artérielle.

L'augmentation de l'uricémie est associée à un risque plus important de développer une hypertension artérielle. Une méta-analyse de 2013 a estimé le risque relatif ajusté d'HTA en présence de goutte à 1,48, prouvant une réelle corrélation entre le taux d'uricémie et les chiffres de pressions artérielles systolique et diastolique. Ce lien a tendance à être plus important chez les adolescents et les femmes. L'hyperuricémie augmenterait la réabsorption tubulaire de sodium, participant ainsi au développement d'une HTA. (36)(63)(64)(81)

VII.4.2. Infarctus du myocarde

D'après une étude comptant 12 866 hommes suivis pendant 6 ans et demi, sur 1108 incidents d'infarctus du myocarde (IDM) enregistrés, 118 ont eu lieu chez les patients goutteux et 990 dans le groupe des non atteints. En rapportant au nombre total de sujets dans les deux groupes (1123 avec la goutte et 11 743 sans goutte), la fréquence d'IDM est alors plus élevée chez les goutteux : 10,5% ont eu un IDM, fatal ou non, contre 8,43% chez les patients indemnes de goutte. Quant à la mortalité par IDM, celle-ci est également légèrement augmentée chez les patients goutteux. (84)(85)

VII.4.3. Accident vasculaire cérébral

D'après une méta-analyse de 2009, l'hyperuricémie et la goutte sont associées à un risque modeste mais tout de même plus élevé de survenue d'accidents vasculaires cérébraux (AVC). Le risque relatif ajusté des autres facteurs de risque est de 1,47 pour l'incidence d'AVC et de 1,26 concernant la mortalité liée aux AVC. Cette estimation de risque relatif ne différerait pas entre les deux sexes. La fréquence des AVC augmente donc avec l'uricémie. (4)(86)

VII.4.4. Pathologies coronariennes

Concernant les calcifications coronariennes, leur sévérité est étroitement liée à l'uricémie. Une étude de 2016 a évalué l'association entre le taux d'acide urique, les dépôts de cristaux d'urate de sodium et la gravité de la maladie coronarienne. Les 140 patients de l'étude ont été classés en 3 catégories : patients présentant une normouricémie, patients avec une hyperuricémie

asymptomatique et patients atteints d'hyperuricémie asymptomatique avec des cristaux d'UMS. La prévalence des calcifications modérées et sévères est significativement plus élevée chez la catégorie de patients avec une hyperuricémie asymptomatique et des cristaux d'UMS en comparaison aux deux autres catégories. Les patients ayant donc déjà des dépôts uratiques sont ceux présentant les calcifications coronariennes les plus importantes. Ainsi, l'acide urique en grande quantité entre dans le processus d'athérosclérose. Le risque relatif de mortalité coronarienne en présence de goutte est de 1,55. (82)(87)

VIII. Diagnostic de la goutte

La goutte est considérée comme l'une des rares pathologies rhumatismales avec un signe clinique pathognomonique, c'est-à-dire un signe clinique spécifique caractérisant une maladie unique. Ainsi, sa mise en évidence permet à lui seul d'établir un diagnostic certain. Ce signe diagnostique dans la maladie goutteuse est la présence de cristaux d'urate monosodique au sein d'une articulation. A côté de cette ponction articulaire avec examen microscopique, d'autres critères, plus ou moins spécifiques, sont utiles au diagnostic de la goutte ou pour exclure un autre diagnostic comme les signes cliniques, des critères biologiques ou encore l'imagerie.

Différentes recommandations diagnostiques de la goutte basées sur différents critères ont vu le jour au fil du temps grâce au travail d'organismes médicaux impliqués dans les affections rhumatismales qui regroupent scientifiques, professionnels de santé et patients. Parmi celles-ci, les critères de Rome ont été élaborés en 1963, les critères de New-York en 1966, les critères de l'American College of Rheumatology (ACR) en 1977, la classification Chronic Gout Diagnosis (CGD), le score de Nijmegen ou encore les recommandations de l'European League Against Rheumatism (EULAR) en 2006. Les recommandations de l'ACR et EULAR pour le diagnostic et la prise en charge de la goutte sont actualisées avec les années. (4)(70)(71)(88)

VIII.1. Critères de classification

VIII.1.1. Classification de Rome

La classification de Rome, publiée en 1963, est la plus ancienne. Elle se compose de 4 critères et le diagnostic de la goutte est posé dès la présence de 2 critères sur les 4 (tableau 4). Cette classification est discutable car elle concernerait seulement les formes évoluées sans tenir compte des accès goutteux aigus. (26)(88)

Tableau 4 : Critères de Rome (1963) pour le diagnostic de la goutte (88)

| |
|--|
| Au moins deux critères parmi : |
| 1. Uricémie supérieure à 70 mg/L (420 µmol/L) |
| 2. Tophus |
| 3. Cristaux d'UMS dans le liquide synovial |
| 4. Antécédents de fluxion articulaire brève |

Une fluxion est un afflux de liquide en quantité anormale dans une ou plusieurs articulations.

VIII.1.2. Classification de New-York

Pour retenir le diagnostic de la goutte d'après les critères de New-York de 1966, au minimum 2 des critères sont nécessaires (tableau 5).

Tableau 5 : Critères de New-York (1966) pour le diagnostic de la goutte (86)

| |
|--|
| Au moins deux critères parmi : |
| 1. Minimum deux accès de monoarthrite d'un membre |
| 2. Critère précédent intéressant le gros orteil |
| 3. Tophus |
| 4. Sensibilité à la colchicine |

On peut noter 3 avancées majeures mentionnées dans cette classification, à savoir le caractère récurrent de la maladie goutteuse, l'atteinte du gros orteil et la colchicino-sensibilité. L'accès de monoarthrite doit débiter brutalement, être accompagné d'une forte douleur et aboutir à une rémission clinique complète en moins de 2 semaines.

Concernant la sensibilité à la colchicine, elle est définie par une réduction majeure des signes de l'inflammation articulaire en moins de 48h.

Cependant cette classification présenterait des limites d'après les dossiers médicaux de patients diagnostiqués goutteux selon ces critères. (26)(71)(88)

VIII.1.3. Classification de l'American College of Rheumatology (ACR)

La classification de l'ACR établie par Wallace et al. en 1977 est l'une des plus régulièrement utilisée dans le diagnostic de goutte avec les recommandations de l'EULAR. Cependant, une étude récente démontre une sensibilité de 70% et une spécificité de 78% avec les critères de l'ACR 1977 ce qui reste insuffisant.

Pour poser le diagnostic de la goutte, le patient doit respecter le critère A et/ou B et/ou C ; le critère C étant lui-même sous-divisé en 11 critères dont minimum 6 critères confirment le diagnostic (tableau 6). Comme vu plus-haut, la présence de cristaux d'UMS dans le liquide synovial et/ou dans un tophus permet à elle-seule le diagnostic de la pathologie et permet d'augmenter la sensibilité de la classification ACR à 84%. (71)(88)(89)(90)(91)

Tableau 6 : Critères de l'ACR (1977) pour le diagnostic de la goutte (86)

| |
|--|
| Au moins un critère parmi : |
| A. Présence de cristaux d'UMS dans le liquide articulaire |
| B. Présence de cristaux d'UMS dans un tophus |
| C. 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} articulation MTP |
| 6. Accès inflammatoire unilatéral de la 1^{ère} articulation MTP |
| 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 |

VIII.1.4. Classification Chronic Gout Diagnosis (CGD)

De par les limites des trois classifications précédentes, des nouvelles ont vu le jour pour diagnostiquer la goutte en pratique quotidienne. La classification CGD a une sensibilité améliorée d'environ 88%. Le diagnostic est posé pour un patient présentant au moins 4 des 8 critères (tableau 7). (15)(32)(71)

Tableau 7 : Critères CGD pour le diagnostic de la goutte (71)

| |
|----------------------------------|
| Au moins quatre critères parmi : |
| 1. Un épisode d'arthrite aiguë |
| 2. Mono ou oligoarthrites |
| 3. Installation en moins de 24h |
| 4. Podagre |
| 5. Érythème |
| 6. Tarsite unilatérale |
| 7. Tophus |
| 8. Hyperuricémie |

VIII.1.5. Score de Nijmegen

Des médecins généralistes hollandais ont mis au point ce qu'on appelle le score de Nijmegen qui est un ensemble de critères diagnostiques utilisables en pratique de ville devant une monoarthrite. Le modèle recense 7 critères rapportant entre 0,5 et 3,5 points lorsqu'ils sont présents chez le patient ; le score maximal étant de 13 points (tableau 8). Ce score diagnostic donne la probabilité du diagnostic de la goutte pour les 3 niveaux de score possibles.

- Un score supérieur ou égal à 8 points sur 13 assure un diagnostic positif de plus de 80%, c'est-à-dire une goutte probable avec des cristaux d'urate d'UMS pour plus de 80% des patients.
- Pour un score entre 4 et 8 points la goutte est diagnostiquée comme incertaine.
- Et pour terminer, si le score est inférieur ou égal à 4 points la goutte est improbable et le diagnostic de goutte ainsi éliminé. (4)(89)(92)

Tableau 8 : Score de Nijmegen (modèle validé pour le diagnostic de goutte en médecine générale)

| Facteur | Score | Interprétation du score total | |
|---|-------|-------------------------------|----------------------|
| Sexe masculin | 2 | Score ≤ 4 | Goutte improbable |
| Minimum un accès similaire antérieur | 2 | Score entre 4 et 8 | Goutte incertaine |
| Survenue < 24h | 0,5 | Score ≥ 8 | Goutte très probable |
| Rougeur | 1 | | |
| Localisation 1 ^{ère} articulation MTP | 2,5 | | |
| HTA ou autre facteur de risque cardiovasculaire | 1,5 | | |
| Uricémie > 70 mg/L (420 µmol/L) | 3,5 | | |

VIII.1.6. Recommandations de l'European League Against Rheumatism (EULAR)

En 2006, l'EULAR a soumis des recommandations concernant le diagnostic de la goutte en mettant à disposition des outils et une démarche de diagnostic plutôt que des critères comme les classifications précédentes. Un total de 10 recommandations (tableau 9) sont proposées, basées sur l'ensemble des critères de diagnostic utiles pour la goutte tels que les manifestations cliniques, les examens biologiques, les examens microscopiques des cristaux d'urate de sodium, les examens radiologiques ou même les facteurs de risque et comorbidités associées. L'EULAR prouve une fois de plus la certitude de diagnostic lors d'une mise en évidence des cristaux d'UMS dans le liquide synovial ou dans le produit de ponction d'un tophus, contrairement aux autres critères comme une hyperuricémie ou la symptomatologie qui permettent un diagnostic probable mais non certain. (70)(71)(88)

Tableau 9 : Recommandations EULAR (2006) pour le diagnostic de la goutte (70)

| |
|---|
| 10 recommandations : |
| 1. Dans les accès aigus, la survenue rapide d'une douleur intense, d'un gonflement et d'une sensibilité articulaire en moins de 6-12h, en particulier si ces signes s'accompagnent d'un érythème local, est hautement évocatrice de l'inflammation microcristalline sans pour autant être spécifique de la goutte. |
| 2. Dans une présentation typique de la goutte, le diagnostic de la goutte est cliniquement probable, sans être certain, malgré l'absence de confirmation que serait la présence de microcristaux. |
| 3. La mise en évidence de cristaux d'UMS dans un liquide synovial ou dans un tophus permet d'avoir la certitude du diagnostic de la goutte. |
| 4. La recherche systématique des cristaux d'UMS par ponction du liquide synovial est recommandée pour toute arthrite inclassée. |
| 5. L'identification des cristaux d'UMS dans une articulation asymptomatique peut permettre un diagnostic de certitude de goutte lors d'une période inter-critique. |
| 6. Goutte et infection peuvent coexister : lorsqu'une arthrite septique est suspectée, une coloration de GRAM et une culture microbiologique du liquide synovial doivent être réalisées même si des cristaux d'UMS ont été identifiés. |
| 7. Bien qu'étant un important facteur de risque de goutte, une hyperuricémie ne confirme ni n'exclut la goutte. |
| 8. L'évaluation de l'excrétion urinaire d'acide urique doit être effectuée chez des patients particuliers (histoire familiale de goutte, âge de survenue < 25 ans lithiase rénale). |
| 9. Les radiographiques standards ne sont pas utiles pour confirmer le diagnostic de goutte récente ou aigue bien qu'elles puissent être utiles pour un diagnostic différentiel et qu'elles puissent montrer des images typiques d'arthropathies goutteuses. |
| 10. Il est nécessaire de rechercher les facteurs de risque et les comorbidités associées à la goutte, en particulier les éléments du syndrome métabolique. |

VIII.2. Critères de diagnostic

Comme nous avons pu le remarquer dans les différentes classifications ci-dessus, l'examen microscopique, la clinique, la biologie, l'imagerie aident au diagnostic de la goutte.

VIII.2.1. Examen microscopique

La mise en évidence des cristaux d'UMS dans le liquide articulaire ou dans un tophus après ponction et observation au microscope est l'unique critère permettant d'établir un diagnostic certain de goutte, même dans la forme chronique. Ces cristaux d'urate de sodium constituent donc un critère pathognomonique, signe clinique et diagnostique spécifique de la goutte. L'examen décisif de diagnostic de la goutte est alors l'analyse du liquide synovial. En conséquence, il est fortement recommandé de ponctionner une articulation enflammée ou l'ayant été afin d'examiner le liquide synovial lors d'une suspicion d'une arthrite microcristalline et d'assurer le diagnostic. Cependant, la ponction articulaire demeure peu utilisée en pratique quotidienne.

Pour rechercher ces microcristaux, il est nécessaire de prélever une quantité, même minime (inférieure à 1 mL), de liquide synovial au sein d'une articulation. Cet échantillon peut être conservé maximum 24h à température ambiante, au réfrigérateur à 4°C pendant 72h ou même à -80°C sur une période de plusieurs mois où les cristaux restent visibles. On préférera la première solution afin de pouvoir comptabiliser les cellules. L'échantillon peut aussi être le produit de ponction dans un tophus.

Les cristaux d'UMS sont ensuite détectés à l'aide d'un microscope à lumière polarisée qui permet d'évaluer la biréfringence. Ils apparaissent sous forme d'aiguilles ou de bâtonnets blancs lumineux, du fait de leur forte biréfringence, sur fond noir (figure 27). On définit la biréfringence comme la propriété de certains corps transparents capables de diviser le rayon lumineux qui les pénètre en deux.

Il est également possible d'utiliser un microscope polarisant avec compensateur rouge de premier ordre où le fond apparaît rose et les cristaux d'urate de sodium de couleurs jaune ou bleue suivant l'axe du compensateur (figure 28a) : ils apparaissent bleus pour ceux dont l'axe est parallèle à celui du compensateur (figure 28b) et jaunes quand ils sont perpendiculaires à l'axe du compensateur (figure 28c).

A l'examen cytologique, le liquide synovial se manifeste comme étant un milieu très inflammatoire du fait de la richesse cellulaire (cellularité > 2000 leucocytes/mm³) constituée à plus de 80% de polynucléaires neutrophiles. (53)(70)(89)(93)(94)

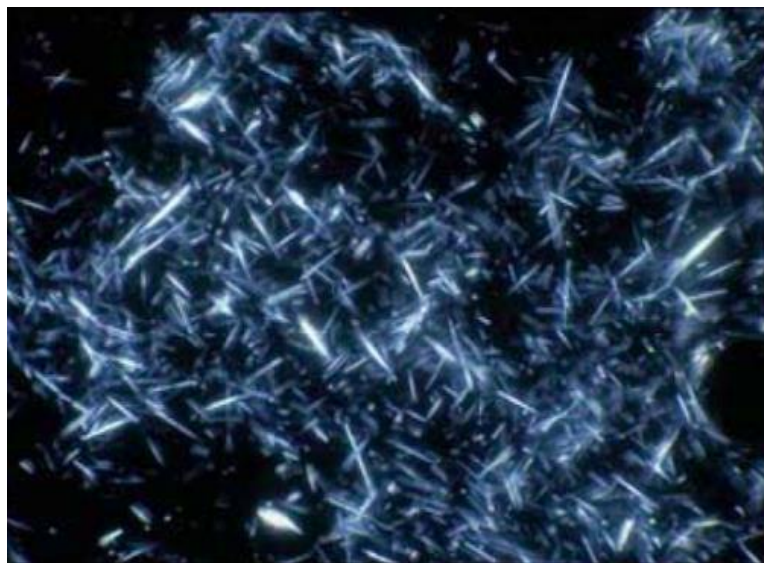
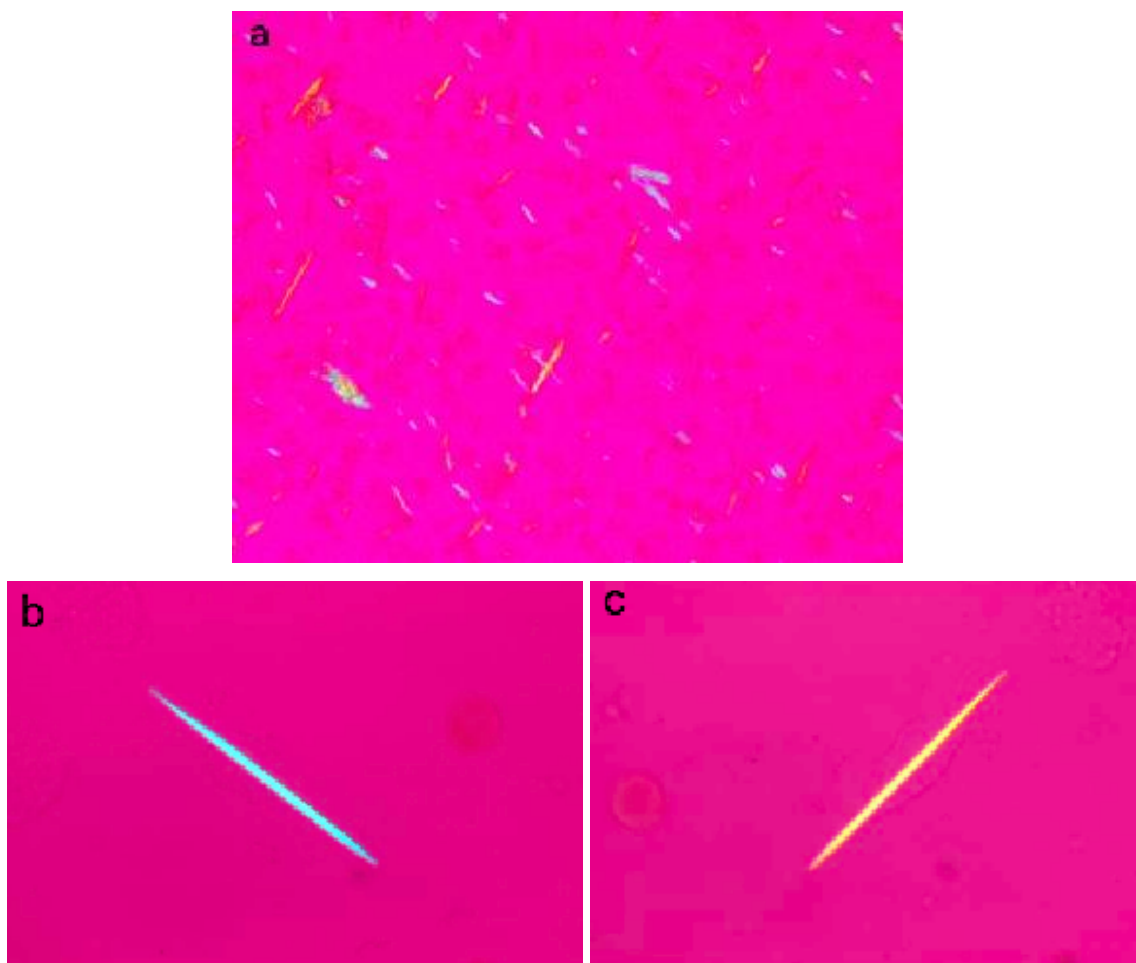


Figure 27 : Amas de cristaux d'urate monosodique dans du liquide synovial, observés au microscope en lumière polarisée (70)



Figures 28 (a, b, c) : Amas de cristaux d'urate monosodique dans du liquide synovial, observés au microscope en lumière polarisée et avec compensateur rouge de premier ordre (89)(93)

VIII.2.2. Critères cliniques

La clinique, comme détaillée un peu plus haut, peut aider au diagnostic de la goutte grâce à des signes cliniques évocateurs de la pathologie goutteuse comme :

- douleur très intense au niveau de l'articulation touchée,
- développement rapide en moins de 24h,
- hyperesthésie cutanée,
- gonflement articulaire,
- rougeur vive péri-articulaire,
- chaleur locale,
- limitation de la mobilité articulaire,
- fièvre,
- atteinte de l'articulation métatarsophalangienne du gros orteil,
- sensibilité à la Colchicine ou à un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS),
- disparition spontanée des signes cliniques en moins de 10 jours. (53)(70)(71)(88)(89)

Certains de ces critères cliniques sont retrouvés dans les classifications diagnostiques de la goutte, notamment dans celle de l'American College of Rheumatology (ACR), dans la classification Chronic Gout Diagnosis (CGD) ou encore lors du calcul du score de Nijmegen. Néanmoins le diagnostic de la goutte peut être orienté mais en aucun cas confirmé par le tableau clinique, comme le rappellent la première et la deuxième recommandations de l'European League Against Rheumatism (EULAR).

VIII.2.3. Critères biologiques

VIII.2.3.1. Hyperuricémie

L'hyperuricémie est le signe biologique le plus caractéristique dans la maladie goutteuse. Une hyperuricémie est confirmée lorsque le taux plasmatique d'acide urique dépasse la limite de solubilité de l'urate, c'est-à-dire 360 $\mu\text{mol/L}$ (60 mg/L) chez la femme et 420 $\mu\text{mol/L}$ (70 mg/L) chez l'homme. Un taux élevé d'acide urique est une condition préliminaire mais non suffisante au développement de la goutte. Pour rappel, seulement 10% des patients hyperuricémiques seront finalement atteints de la goutte. Le diagnostic d'une hyperuricémie ne confirme donc pas ni n'exclut la goutte, comme mentionné dans la septième recommandation de l'EULAR.

La réalisation d'un bilan biologique avec la mesure plasmatique du taux d'acide urique lors d'une situation clinique apparentée à une crise de goutte demeure l'une des premières étapes dans le diagnostic de la goutte en pratique courante. Dans ce cas, une hyperuricémie associée à une présentation clinique typique de la goutte peuvent évoquer un diagnostic très probable mais non certain (deuxième recommandation de l'EULAR). Il est préférable de mesurer l'uricémie à distance de l'accès aigu goutteux, cette dernière n'étant pas systématique durant la crise et pouvant même être normale. (70)(88)

VIII.2.3.2. Signes biologiques de la réaction inflammatoire

Du fait de la réaction inflammatoire provoquée par les cristaux d'urate monosodique, les signes biologiques de l'inflammation sont retrouvés lors d'une crise de goutte, en particulier la vitesse de sédimentation (VS), la protéine C réactive (CRP) qui sont généralement augmentées ainsi que la présence d'une leucocytose à polynucléaires neutrophiles (augmentation du nombre de globules blancs dans le sang). Ces marqueurs inflammatoires sont non spécifiques et habituellement normaux lors de la période intercritique. (53)(70)

VIII.2.4. Imagerie

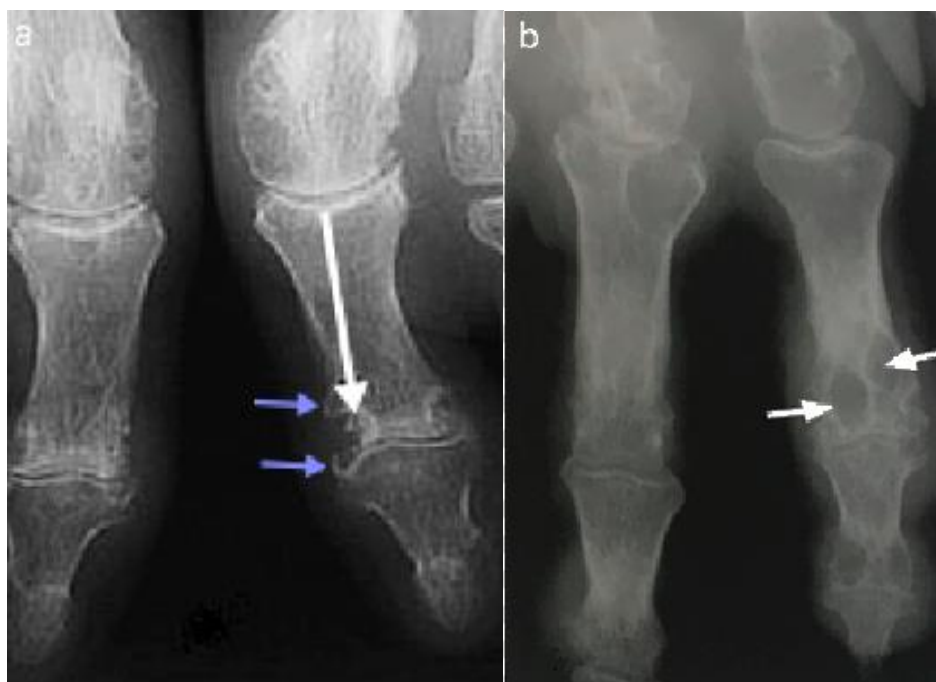
VIII.2.4.1. Radiographie

Dans les accès aigus de goutte débutante, les radiographies apparaissent normales ou au mieux témoignent d'un simple épaissement des parties molles péri-articulaires. Ce n'est qu'au stade de goutte chronique tophacée que la radiologie présente un intérêt. Le tableau radiologique y est généralement évocateur avec l'observation de 4 signes radiographiques :

- géodes,
- opacité péri-articulaire due aux tophi,
- ostéophytes,
- pincement articulaire.

Les géodes sont des érosions osseuses consécutives à des dépôts d'urate de sodium dans l'os conférant un aspect significatif de trou à l'examen radiologique (flèches blanches sur les figures 29a, 29b et 30). Associées à des ostéophytes, elles confèrent une imagerie très évocatrice de la goutte. On définit les ostéophytes comme des excroissances osseuses également appelées « becs de perroquet » (flèches bleues sur les figures 29a et 30). Au niveau du tarse, l'ostéophytose donne l'aspect de « pied hérissé » sur la radiographie de profil, cliché évocateur

de la pathologie goutteuse. L'interligne articulaire est bien préservé jusqu'à une goutte tardive où un pincement articulaire peut à terme s'observer. (70)(71)(77)(89)(95)



Figures 29 (a, b) : Radiographies représentant les géodes (flèches blanches) et les ostéophytes (flèches bleues) chez un patient atteint d'arthropathie goutteuse des mains (77)

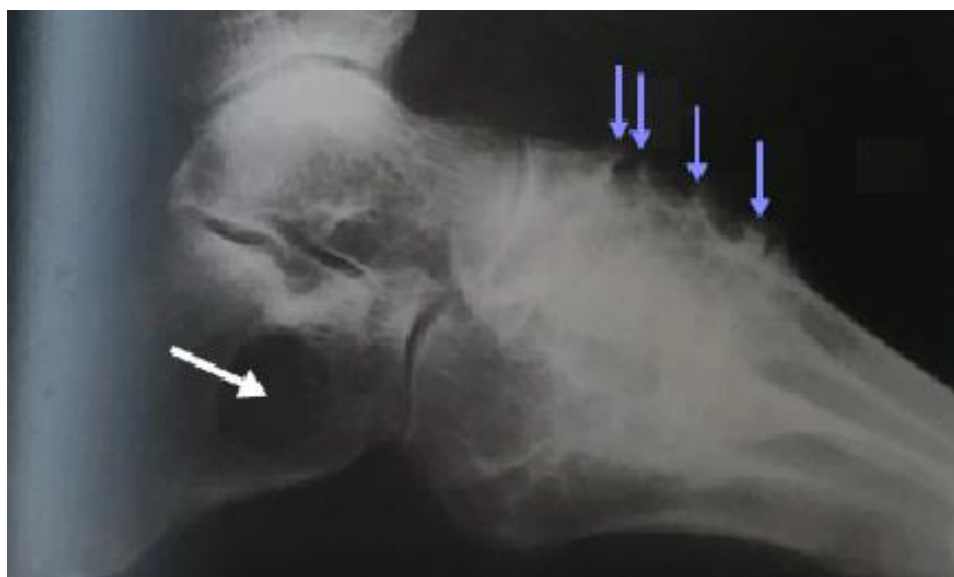


Figure 30 : Aspect de « pied hérissé » (ostéophytes indiqués par les flèches bleues) chez un patient goutteux (77)

Malgré ces quelques lésions spécifiques, la radiologie est peu utilisée dans le diagnostic de la goutte du fait de l'antériorité de l'expression clinique suggestive de ce diagnostic par rapport à ces traductions radiographiques plus tardives.

L'échographie articulaire est depuis quelques années une réelle aide et contribution au diagnostic des arthropathies microcristallines. Deux signes échographiques sont spécifiques de la goutte :

- un aspect de double contour correspondant à des dépôts uratiques à la surface du cartilage (figure 31),
- l'aspect échographique des tophi à savoir la présence de masses nuageuses hétérogènes, hypoéchogènes à hyperéchogènes, entourées d'un halo hypoéchogène et avec des spots brillants hyperéchogènes dans ces masses ; signes de la présence de dépôts uratiques dans la synoviale (figure 32). La notion d'échogène renvoie à la capacité d'une structure à plus ou moins réfléchir les ultrasons et ainsi apparaître plus claire ou plus foncée à l'image échographique.

Ces deux éléments ont une très excellente spécificité pour le diagnostic de goutte, proche de 100%.

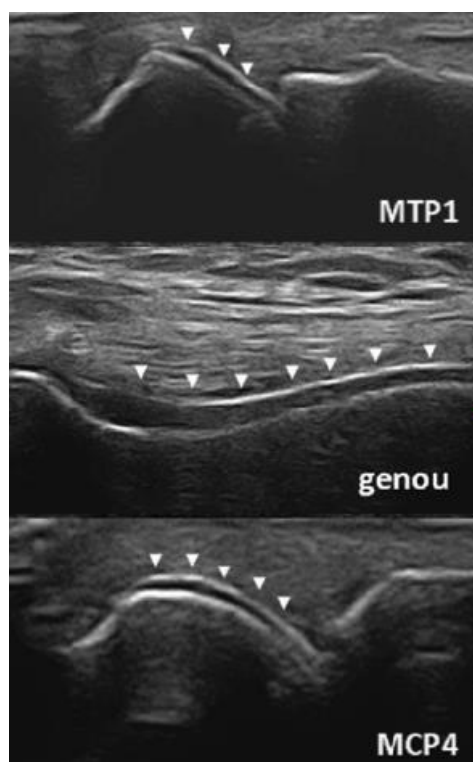


Figure 31 : Aspect échographique du double contour (indiqué par les têtes de flèches) au niveau de plusieurs articulations (MTP1 = 1^{ère} articulation métatarsophalangienne ; MCP4 = 4^{ème} articulation métacarpophalangienne) au cours de la goutte (96)

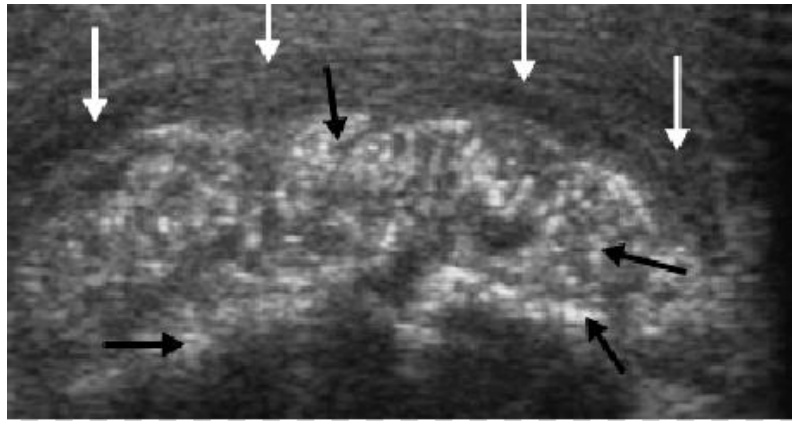
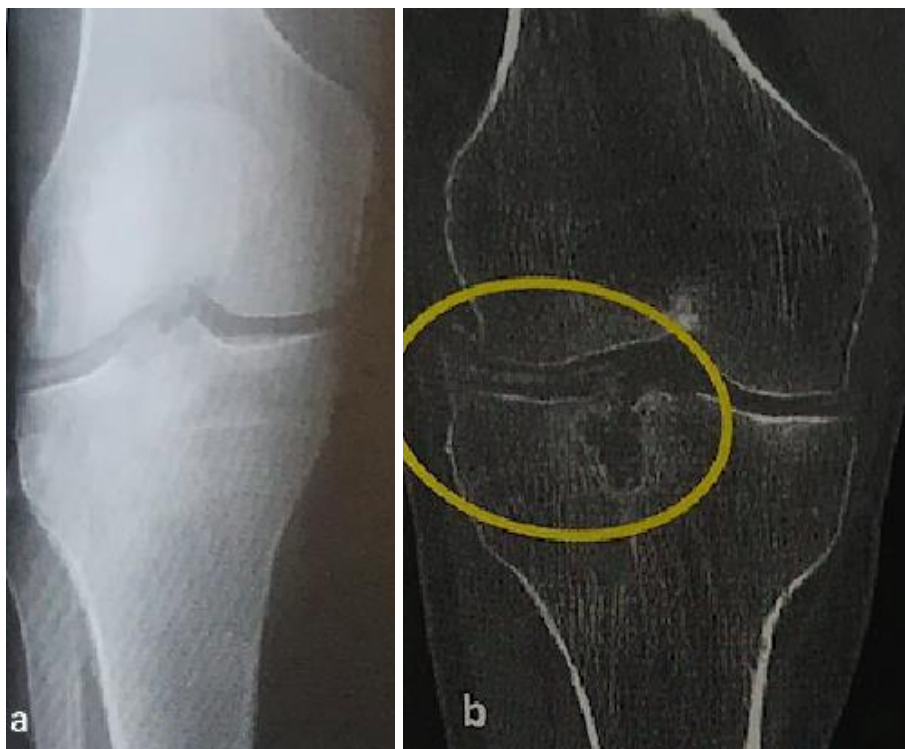


Figure 32 : Caractéristiques échographiques d'un tophus dans la goutte (spots hyperéchogènes indiqués par les flèches noires, halo hypoéchogène indiqué par les flèches blanches) (96)

D'autres signes peuvent être retrouvés sans pour autant être spécifiques de la goutte comme un hypertrophie synoviale, une hypervascularisation lors d'un accès goutteux aigu et des érosions. En effet, l'échographie, plus sensible que la radiographie, permet également de détecter la présence d'érosions osseuses mais à un stade plus précoce donc de plus petites tailles (< 2mm) et visualiser des dépôts d'urate en leur sein. (71)(77)(89)(97)(96)

VIII.2.4.3. Scanner

Le scanner, également appelé tomodynamométrie, est particulièrement utilisé pour détecter des lésions difficilement visualisées par la radiographie standard (figures 33). (77)(97)



Figures 33 (a, b) : Arthropatie uratique d'un genoux visible en radiographie (a) et scanner (b) (77)

Le scanner double énergie (DECT, Dual-Energy Computed Tomography) permet de mettre en évidence les dépôts d'urate en les différenciant entre autre des dépôts calciques grâce notamment à la reconstruction d'images en post-traitement. Avec l'aide d'un logiciel de post-traitement dédié et après application du filtre « goutte », les dépôts uratiques apparaissent en vert alors que le contenu calcique est de couleur violette (figures 34 et 35). (77)(98)

Une méta-analyse regroupant 11 études a estimé la sensibilité de cette technique DECT à 87% et une spécificité de 84%. Tout comme les autres techniques d'imagerie, la sensibilité est meilleure dans les gouttes tophacées où les dépôts uratiques sont importants et abondants. C'est ce que démontre une récente méta-analyse de 2019 avec une sensibilité à seulement 55% mais spécificité de 89% qui reste excellente, dans des gouttes débutantes de moins de 6 semaines d'évolution. (98)(99)(100)

La disponibilité de cet examen reste encore faible mais devrait s'élargir dans les futures années.

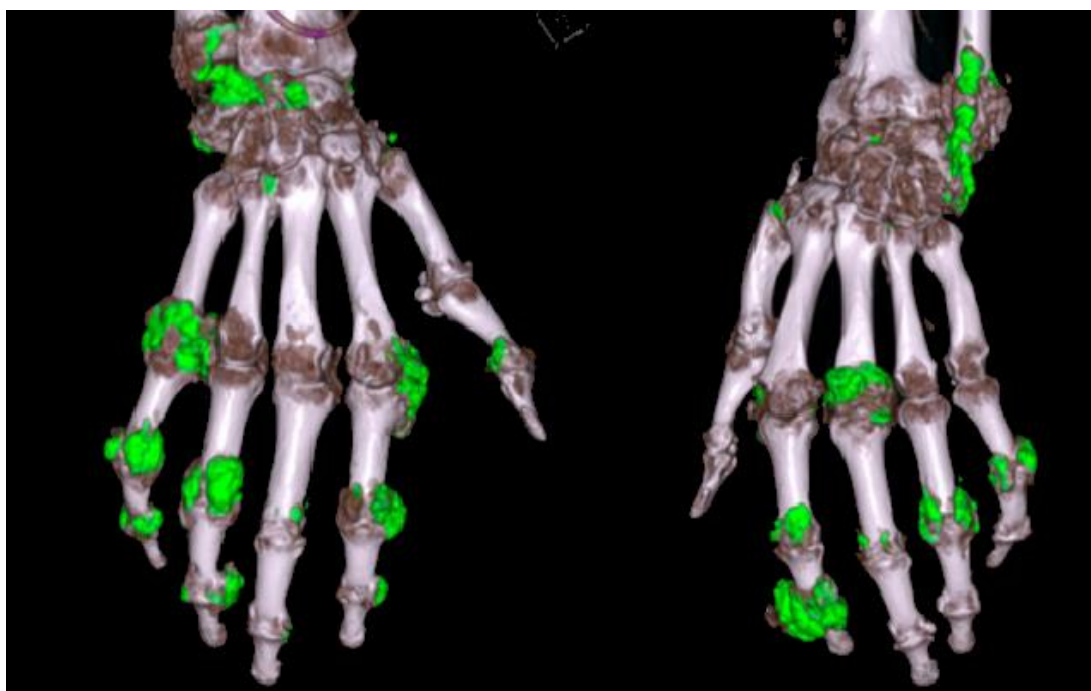


Figure 34 : Reconstruction 3D (à partir d'images obtenues avec un scanner double énergie) mettant en évidence des dépôts d'urate (représentés en vert) dans une goutte sévère (98)

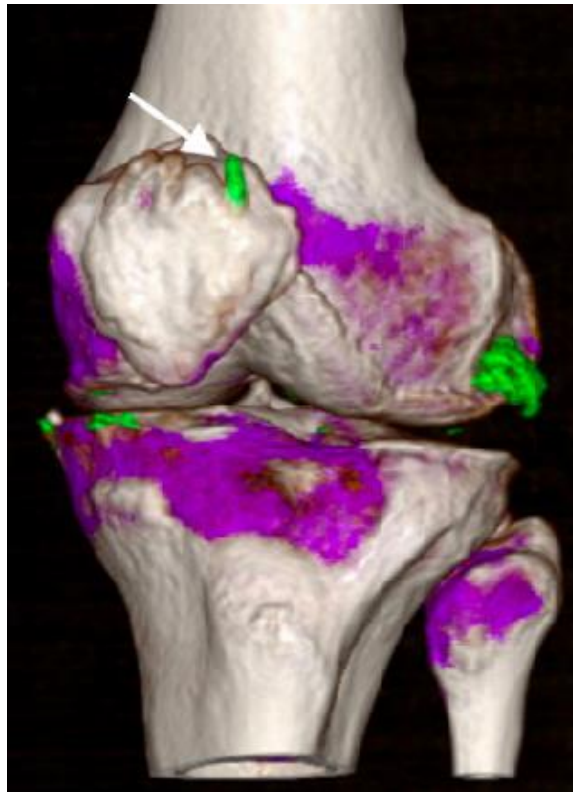


Figure 35 : Reconstruction 3D (à partir d'images obtenues avec un scanner double énergie) mettant en évidence des dépôts d'urate (représentés en vert) et des dépôts calciques (représentés en violet) dans une arthropathie goutteuse du genou (98)

VIII.2.4.4. Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)

L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) est peu utilisée dans le diagnostic de goutte du fait d'un manque de spécificité des résultats. En effet, lors d'un accès aigu de goutte on peut visualiser les signes de l'inflammation articulaire mais ces derniers sont aspécifiques de la goutte. Quant à la sensibilité de détection des érosions osseuses, elle semble meilleure qu'avec la radiographie voire même qu'avec l'échographie. (71)(77)(97)

IX. Stratégie de prise en charge de la goutte

IX.1. Objectifs et intérêt de la prise en charge

Les objectifs de la prise en charge varient et sont bien spécifiques selon l'évolution de la pathologie. L'intérêt thérapeutique de la crise de goutte diffère totalement de celui de la goutte chronique. La prise en charge des comorbidités associées telles que le diabète (hyperglycémie), l'obésité, l'hyperlipidémie ou encore l'hypertension artérielle, ne doit pas être mise de côté et reste un objectif prioritaire du fait de leur implication comme étant des facteurs de risque de goutte.

IX.1.1. Objectifs et intérêt de la prise en charge de la crise de goutte

Dans le premier cas, les molécules utilisées visent à soulager le plus rapidement possible le malade de l'accès goutteux afin de limiter la gêne et l'invalidité occasionnées par la crise. Leur mécanisme d'action est de diminuer la réaction inflammatoire et ainsi réduire la durée de la crise de goutte. En aucun cas ces molécules agissent sur l'hyperuricémie. (101)

Une alimentation adaptée, comme nous aurons l'occasion de le voir plus tard, doit également être mise en place.

IX.1.2. Objectifs et intérêt de la prise en charge de la goutte chronique

Dans la prise en charge de la goutte chronique, on privilégie tout d'abord des règles hygiéno-diététiques comme pour la goutte aiguë.

Si des crises de goutte persistent, un traitement médicamenteux abaissant l'hyperuricémie sera mis en place ; l'objectif étant de revenir à un taux d'acide urique dans les normes, c'est-à-dire atteindre une uricémie inférieure à 60 mg/L (360 μ mol/L).

Le traitement hypouricémiant (THU) contribue à la dissolution des cristaux d'urate de sodium et en prévient la formation de nouveaux du fait d'une uricémie qui passe en-dessous du seuil de solubilité de l'acide urique. Ainsi, des récurrences de crise de goutte sont évitées et l'évolution de la pathologie vers une arthropathie goutteuse avec destruction ostéo-cartilagineuse est ralentie si la prise en charge médicamenteuse est suffisamment précoce. La goutte pouvant aboutir à des complications rénales et/ou cardiovasculaires, sa prise en charge diminuerait donc en parallèle le risque de survenue de lithiases uriques, néphropathies uratiques et atteintes cardiovasculaires (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde etc.). (18)(102)(103)

Plusieurs molécules avec des mécanismes d'actions différents, que nous décrirons ci-dessous, sont disponibles sur le marché.

IX.2. Recommandations EULAR 2016 dans la prise en charge de la goutte

Tout comme pour le diagnostic de la goutte, les recommandations EULAR pour la prise en charge de la goutte, élaborées en 2006 et actualisées en 2016, restent les plus largement utilisées en Europe encore aujourd'hui comme l'a préconisé le professeur BARDIN Thomas lors du 32ème congrès de la Société Française de Rhumatologie (SFR) à Paris en décembre 2019. (104)

L'EULAR, à travers les 3 grands principes cités ci-dessous (tableau 10), promeut l'importance de l'éducation thérapeutique du patient qui passe par la connaissance de sa

pathologie et des règles hygiéno-diététiques à mettre en place, ainsi que la nécessité de prise en charge des comorbidités associées. L'éducation thérapeutique est un aspect clé dans la gestion de la goutte, augmentant l'observance des patients dans la prise de leur traitement hypouricémiant.

La prise en charge est donc globale, comprenant la prise en charge non pharmacologique, pharmacologique et celle des facteurs de risque associés.

Tableau 10 : Les 3 principes généraux des recommandations EULAR (2016) (105)

| Trois principes généraux : |
|---|
| 1. Toute personne atteinte de la goutte doit être pleinement informée de la physiopathologie de la maladie, de l'existence de traitements efficaces, des comorbidités associées et du principe de gestion des crises et de l'élimination des cristaux d'urate grâce à l'abaissement du niveau d'acide urique en dessous du seuil cible (seuil de solubilité) grâce au traitement hypouricémiant. |
| 2. Toute personne atteinte de goutte doit recevoir des conseils concernant le mode de vie : perdre du poids si nécessaire, diminuer la consommation d'alcools et sodas, réduire la consommation de viandes et fruits de mer, raréfier les repas copieux et à l'inverse augmenter la consommation de produits laitiers faibles en matières grasses et pratiquer une activité physique régulière. |
| 3. Toute personne atteinte de goutte doit faire l'objet d'un dépistage systématique des comorbidités associées et des facteurs de risque cardiovasculaire qui devront être traités car faisant partis intégrante de la prise en charge de la goutte : insuffisance rénale, maladies coronariennes, insuffisance cardiaque, accident vasculaire cérébral, obésité, hyperlipidémie, hypertension artérielle, diabète, tabagisme. |

11 recommandations découlent de ces 3 principes généraux EULAR 2016 et sont détaillés ci-joint (tableau 11). Ces recommandations tiennent compte des lignes thérapeutiques de première intention, des éventuelles contre-indications et ainsi des traitements de seconde intention, des objectifs de prise en charge et des modifications de certains traitements des comorbidités associées. (105)

| |
|--|
| <p>Onze recommandations :</p> |
| <p>1. Les crises aiguës de goutte doivent être traitées le plus précocement possible. Les patients goutteux doivent être éduqués à l'automédication dès les premiers symptômes de crise. Le choix du traitement dépend des contre-indications, des précédentes expériences du patient aux traitements, du moment de l'initiation de la prise du traitement après le début de la poussée ainsi que du nombre d'articulations touchées.</p> |
| <p>2. Les traitements de première intention pour les crises aiguës sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la colchicine (dans les 12h suivant le début de l'accès aigu) à une dose de charge de 1 mg suivie une heure plus tard de 0,5 mg pour le premier jour et poursuivi à 0,5 mg 2 à 3 fois par jour les jours suivants ; - les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) avec un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) si besoin ; - les corticoïdes oraux (30 à 35 mg/j de prednisolone pendant 3 à 5 jours) ou en injection intra-articulaire. |
| <p>3. Pour les patients présentant des contre-indications à la colchicine, aux AINS et aux corticoïdes oraux ou injectables, les inhibiteurs de l'interleukine 1 (IL-1) sont à envisager pour le traitement des crises.</p> |
| <p>4. La prophylaxie des accès aigus doit être expliquée et discutée avec les patients. Lors de la mise en place d'un traitement hypouricémiant (THU), un traitement prophylactique par colchicine à 0,5-1 mg/j (dose à réduire chez les insuffisants rénaux) est recommandé pendant les 6 premiers mois. En cas de contre-indication à la colchicine, une prophylaxie avec AINS à faible dose sera utilisée.</p> |
| <p>5. Un traitement hypouricémiant (THU) doit être envisagé et discuté avec chaque patient diagnostiqué goutteux. Il est indiqué chez les patients avec crises récidivantes, tophi, arthropathies uratiques, lithiases uriques. Le THU est indiqué dès la première crise chez une personne jeune (âgée de moins de 40 ans), ou avec une uricémie élevée (supérieure à 80 mg/L) ou ayant des comorbidités (insuffisance rénale, pathologies cardiovasculaires).</p> |
| <p>6. Pour les patients sous THU, le taux d'acide urique doit être surveillé et maintenu inférieur à 60 mg/L. Une uricémie cible inférieure à 50 mg/L est recommandée pour les patients souffrant de goutte sévère (tophi, arthropathies uratiques, crises fréquentes) afin de faciliter une dissolution plus rapide des cristaux d'urate.</p> |

- 7.** Tous les THU doivent être débutés à faible dose puis augmentés progressivement jusqu'à atteindre l'objectif d'uricémie. Une uricémie inférieure à 60 mg/L doit être maintenue à vie.
- 8.** L'allopurinol est la molécule recommandée en première intention comme THU chez les patients avec fonction rénale normale. Le traitement est débuté à faible dose (100 mg/j) puis augmente par palier de 100 mg toutes les 2 à 4 semaines si besoin, afin d'atteindre l'uricémie cible. Si l'objectif d'uricémie ne peut être atteint avec une dose appropriée d'allopurinol ou si l'allopurinol n'est pas toléré, l'utilisation du fébuxostat, d'un uricosurique ou l'association des deux est préconisée.
- 9.** Chez les insuffisants rénaux, la dose maximale d'allopurinol est à adapter en fonction de la clairance de la créatinine. Si l'uricémie cible ne peut être atteinte à cette dose, le fébuxostat ou la benzbromarone (uricosurique), avec ou sans allopurinol, peuvent être utilisés sauf si le débit de filtration glomérulaire du patient est inférieur à 30 mL/min.
- 10.** Pour les patients atteints de goutte sévère tophacée avec mauvaise qualité de vie et chez qui l'objectif d'uricémie n'est atteint avec aucun des THU classiques (seul ou en association) à dose maximale, la pégloticase est indiquée.
- 11.** Lorsque la goutte survient chez un patient sous diurétique thiazidique, il est nécessaire d'envisager à le remplacer, si possible, par un autre diurétique tel que le losartan ou les inhibiteurs calciques.
En cas de dyslipidémie, un traitement par fénofibrate ou statine est à favoriser.

IX.3. Traitements de la crise de goutte

Plus le traitement, médicamenteux ou non, est débuté précocement, plus il sera efficace. C'est pourquoi l'éducation thérapeutique des patients atteints de goutte sur l'automédication et la reconnaissance des signes annonciateurs est primordiale, afin d'initier seul la prise en charge dès les premiers symptômes de la crise de goutte, et ce avant même d'avoir un rendez-vous chez son médecin (qui ne l'exclut pas pour autant). (18)(105)

IX.3.1. Traitements non pharmacologiques de la crise de goutte

L'accès aigu goutteux est caractérisé par l'inflammation d'une articulation. Avant tout traitement médicamenteux, la mise au repos de l'articulation et le glaçage pour la refroidir soulagent les premiers symptômes de douleur et limitent la durée de la crise de goutte.

Le repos de l'articulation passe par l'arrêt des activités quotidiennes la mettant à contribution et/ou une immobilisation par appareillage (orthèse).

Concernant la poche de glace, un linge l'entourera et l'application ne dépassera pas plus de 10 minutes afin d'éviter toute brûlure de la peau, à raison de 3-4 fois par jour. (104)(106)(107)

IX.3.2. Traitements pharmacologiques de la crise de goutte

On retrouve plusieurs molécules disponibles sur le marché pour le traitement de la crise de goutte : la colchicine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont les plus utilisés. Ces médicaments réduisent l'inflammation articulaire et ont ainsi un effet antalgique mais n'agissent en aucun cas sur l'abaissement de l'hyperuricémie.

IX.3.2.1. Colchicine

La colchicine, alcaloïde tricyclique extrait du colchique et isolée en 1820, reste en France le traitement de référence de l'accès goutteux, contrairement à d'autres pays comme le Royaume-Uni ou la Suisse qui préfèrent les anti-inflammatoires non stéroïdiens comme molécules de première intention. A posologie adéquate et utilisation précoce et correcte, la colchicine est efficace dans plus de 95% des cas de crise de goutte. (101)(103)(108)

IX.3.2.1.1. Spécialités pharmaceutiques

La colchicine est retrouvée dans deux spécialités prises par voie orale :

- COLCHICINE OPOCALCIUM®, comprimés sécables dosés à 1 mg ;
- COLCHIMAX®, comprimés pelliculés sécables composés d'1 mg de colchicine, 12,5 mg de poudre d'opium et 50 mg de tiémonium méthylsulfate.

Dans cette dernière spécialité, la colchicine a été associée à un ralentisseur de transit intestinal à savoir l'opium pour limiter l'apparition de diarrhées fréquemment dues à la colchicine et un antispasmodique qu'est le tiémonium méthylsulfate. (101)(103)

IX.3.2.1.2. Mécanisme d'action

La colchicine agit à plusieurs niveaux conduisant sur une action anti-inflammatoire dans la crise de goutte.

En se fixant aux tubulines au niveau du cytosquelette cellulaire, la colchicine bloque leur polymérisation qui aboutit normalement à la formation de microtubules jouant notamment un

rôle clé dans la division cellulaire. Grâce à cette action anti-mitotique de la colchicine, la prolifération cellulaire et donc l'afflux en particulier leucocytaire, est diminué.

De plus, elle réduit la production d'acide lactique et par conséquent la précipitation des cristaux d'UMS (qui est favorisée par l'acidité du milieu).

Et enfin, la colchicine inhibe la phagocytose des microcristaux d'urate et ainsi limite la synthèse d'interleukine IL-1 β , médiateur inflammatoire. (101)(107)

IX.3.2.1.3. Posologie

La posologie de la colchicine est adaptée en fonction des symptômes de la crise de goutte, de l'efficacité obtenue, de la tolérance et du terrain du patient (personnes âgées, insuffisants rénaux, insuffisants hépatiques, prise concomitante de certains médicaments). Plus la colchicine est prise tôt, plus elle est efficace. L'instauration doit se faire dans les 12 premières heures et jusqu'à 36 heures après le début de l'accès aigu ce qui justifie l'importance de l'éducation thérapeutique des patients goutteux (savoir reconnaître les signes annonciateurs de l'accès aigu, avoir un traitement de crise toujours chez soi, connaître le schéma posologique, être informé des signes de surdosage). (109)

La colchicine étant un médicament à marge thérapeutique étroite, c'est-à-dire une molécule pour laquelle la différence entre la dose thérapeutique efficace (0,015 mg/kg) et la dose toxique (0,1 mg/kg) est faible, une attention toute particulière et une adaptation des posologies chez les personnes insuffisantes rénale ou hépatique et chez les personnes âgées doivent avoir lieu. En effet, une mauvaise métabolisation hépatique et/ou élimination rénale de la colchicine est à l'origine de sa variation de concentration de colchicine dans l'organisme et peut alors entraîner des effets indésirables sévères voire d'évolution fatale. Il est donc primordial de surveiller les premiers signes de surdosage de la colchicine, notamment la survenue de diarrhées comme nous aurons l'occasion de le traiter plus tard. (107)(108)

Dans tous les cas, quel que soit le terrain du patient, des doses faibles sont toujours à privilégier comme le préconisent les nouvelles recommandations EULAR 2016 vues tout à l'heure. De trop fortes doses conduisent à une haute intolérance digestive, provoquant nausées et diarrhées.

La posologie recommandée dans le traitement curatif de la crise de goutte est de 1 mg puis 0,5 mg une heure plus tard pour le premier jour, et 1 à 2 mg par jour (0,5 mg 2 à 3 fois par jour ; ou 1 mg 1 à 2 fois par jour) les jours suivants. Les prises par comprimé (1 mg) ou demi-comprimé (0,5 mg) sont à répartir tout au long de la journée, de préférence au moment des

repas. Le traitement est à prendre pendant toute la durée de la crise de goutte et quelques jours après, soit à peu près une dizaine de jours maximum.

La dose maximale de colchicine par prise est de 1 mg (l'équivalent d'un comprimé), sans dépasser 3 mg/jour qui représente la dose maximale journalière. (101)(104)(105)(110)

En cas d'insuffisance rénale et/ou d'insuffisance hépatique, chez les patients âgés de plus de 75 ans ou chez ceux prenant des médicaments interagissant avec la colchicine (voir le paragraphe « interaction médicamenteuse »), la posologie doit être réduite à un demi-comprimé (0,5 mg de colchicine) par prise et une dose journalière en plusieurs prises ne dépassant pas 2 mg afin d'éviter tout surdosage. De même, il faut réduire la posologie en cas de diarrhées. (109)(111)

IX.3.2.1.4. Effets indésirables

Les principaux effets indésirables de la colchicine sont de nature digestive et sont dose-dépendants. Nausées, vomissements et diarrhées correspondent aux premiers signes d'alerte d'un surdosage demandant une réduction des doses ou un arrêt du traitement. Il est donc primordial d'avoir un œil attentif sur l'apparition de ces troubles digestifs. (112)

Afin de neutraliser ces effets indésirables digestifs, le COLCHIMAX® contient de l'opium connu pour entraîner une constipation, dans le but de compenser la diarrhée due à la colchicine mais la prudence doit être d'autant plus grande car les signes de surdosage sont alors masqués. On favorise un traitement à dose faible afin de limiter l'irritation intestinale provoquée par la colchicine. C'est ce qu'a prouvé une étude réalisée en 2010 comparant l'utilisation de faible dose (chez 74 patients) versus de forte dose (chez 52 patients). 19 des 74 patients recevant des faibles doses de colchicine ont été atteints d'évènements indésirables gastro-intestinaux (diarrhées, nausées, vomissements), soit 25,7%. Dans le groupe des 52 patients avec fortes doses de colchicine, 40 ont eu ces mêmes effets digestifs, soit 76,9%. En ce qui concerne la survenue de diarrhées sévères, aucune n'a été recensée chez les patients avec faible doses alors que 10 patients avec fortes doses (19,2%) en ont souffert. On peut ainsi conclure que la toxicité digestive est d'autant plus importante que les doses de colchicine sont élevées. (113)

D'autres effets indésirables peu fréquents ont été notifiés :

- troubles neuromyopathiques réversibles à l'arrêt du traitement,
- atteinte hépatique,
- rhabdomyolyse,
- troubles hématologiques (leucopénie, neutropénie, thrombopénie),
- urticaire,

- éruptions morbilliformes,
- azoospermie réversible à l'arrêt du traitement. (114)

IX.3.2.1.5. Contre-indications

Comme pour tout médicament, la colchicine est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Elle est également contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère caractérisée par une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min, et en cas d'insuffisance hépatique sévère ; d'où la nécessité de vérifier les fonctions rénales et hépatiques avant la mise en place du traitement.

Concernant les médicaments, une contre-indication est présente si la colchicine est associée à un antibiotique de la famille des macrolides comme l'érythromycine, clarithromycine, roxithromycine, azithromycine, etc. (sauf spiramycine) ou à la pristnamycine (antibiotique de la famille des synergistines).

La spécialité COLCHIMAX® présente 3 contre-indications supplémentaires dues à la présence de tiémonium méthylsulfate, à savoir :

- le glaucome à angle fermé,
- les troubles uréthroprostatiques tels que l'hypertrophie bénigne de la prostate pour risque de rétention urinaire,
- et la femme allaitante du fait de risque d'effets atropiniques chez l'enfant par passage du médicament dans le lait. (101)(108)(115)

IX.3.2.1.6. Interactions médicamenteuses

Nous avons vu dans le chapitre sur les contre-indications que des interactions existent entre la colchicine et certains médicaments notamment les inhibiteurs ou inducteurs de la glycoprotéine P (P-gp) ou du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). Ceci s'explique par le fait que la colchicine est substrat de la P-gp et est métabolisée par le CYP3A4.

Pour rappel, la P-gp est une protéine située au niveau de la membrane cellulaire jouant le rôle de transporteur membranaire. Elle influe la biodisponibilité de nombreux médicaments en les expulsant hors de la cellule ce qui diminue leur absorption intestinale et de ce fait leur efficacité. Concernant les cytochromes, ce sont des enzymes intervenant dans le métabolisme de substrats exogènes notamment médicamenteux et endogènes. Le CYP3A4 appartient à la super-famille

du cytochrome P450 et est l'un des 4 isoenzymes impliquées dans le métabolisme de 90% des médicaments. (116)(117)

Un certain nombre de médicaments inhibent ou induisent l'activité de la P-gp et/ou du CYP3A4. Ainsi, leur association avec des substrats de ces derniers comme la colchicine, est à l'origine d'une interaction médicamenteuse concluant soit à une hausse d'efficacité du substrat et risque de surdosage (avec un inhibiteur de P-gp ou CYP3A4) soit à une baisse d'efficacité du substrat (avec un inducteur de P-gp ou CYP3A4). La majorité des substrats de la P-glycoprotéine sont métabolisés par le CYP3A4.

- Associations contre-indiquées

Comme associations contre-indiquées avec la colchicine, on retrouve les macrolides (érythromycine, clarithromycine, roxithromycine, azithromycine, josamycine, midécamycine) et la pristinamycine qui sont à la fois inhibiteurs de la P-gp et inhibiteurs du CYP3A4. Par ce mécanisme, l'absorption intestinale et la concentration plasmatique en colchicine sont augmentées sauf que la colchicine étant un médicament à marge thérapeutique étroite, cette élévation de taux sérique amène à un risque un surdosage. Plusieurs cas d'intoxications parfois fatales ont été rapportés suite à une prise concomitante de colchicine et de médicaments mentionnés ci-dessus. (118)(116)(119)(120)

- Associations déconseillées

Du côté des associations déconseillées, la prise de ciclosporine et de vérapamil est à limiter avec la colchicine. Ces deux médicaments sont des inhibiteurs de la P-gp aboutissant à un risque de majoration des effets indésirables de la colchicine et risque de surdosage, secondaires à une élévation de la concentration plasmatique en colchicine. Pour la ciclosporine avec la colchicine, l'interaction est également liée au risque d'addition d'effets indésirables d'ordre neuromusculaire.

L'augmentation des effets indésirables de la colchicine et le risque de surdosage peuvent aussi avoir lieu en présence d'inhibiteurs de protéase (darunavir, atazanavir, lopinavir, saquinavir etc.) boostés par ritonavir qui est un inhibiteur de la P-gp et du CYP3A4, molécules utilisées dans le traitement de l'infection par le VIH.

Tout autre inhibiteur puissant du CYP3A4 comme les antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole, fluconazole, posaconazole) ou encore le jus de pamplemousse sont à éviter avec la prise de colchicine pour les mêmes raisons qu'énoncées juste avant. (118)(112)

○ Associations avec précautions d'emploi

Certaines associations médicamenteuses nécessitent des précautions d'emploi comme la prise de colchicine avec un antivitamine K (AVK) ou avec une statine.

D'un mécanisme encore inconnu, la colchicine induit une augmentation de l'effet de l'AVK (warfarine, fluindione, acénocoumarol) à savoir un risque hémorragique. Un contrôle plus fréquent de l'International Normalized Ratio (INR) est alors nécessaire et une adaptation de la posologie de l'AVK peut être réalisée toute la durée du traitement par colchicine et jusqu'à 8 jours après son arrêt.

La colchicine associée à un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase (rosuvastatine, atorvastatine, fluvastatine, pravastatine, simvastatine) cause un risque de majoration des effets indésirables musculaires notamment de rhabdomyolyse propre aux statines. Les surveillances biologique et clinique doivent donc être plus accrues, particulièrement au début de cette association médicamenteuse. (118)(112)

IX.3.2.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) représentent une deuxième option thérapeutique de première ligne dans le traitement de la crise de goutte d'après les recommandations de l'EULAR, efficaces et en pratique assez bien tolérés. Ils sont notamment utilisés lorsque le patient goutteux présente une contre-indication à la colchicine comme une insuffisance hépatique ou la prise de médicaments interférant avec cette dernière (macrolides, ciclosporine, vérapamil, statines, antifongiques azolés...). (105)

IX.3.2.2.1. Spécialités pharmaceutiques

Tous les AINS peuvent être utilisés dans l'accès aigu de goutte et ont confirmé leur efficacité sans noter de supériorité entre les diverses molécules. Les plus retrouvés en pratique sont les suivants :

- l'ibuprofène par voie orale en comprimés ou gélules dosés à 200 mg ou 400 mg (NUROFEN®, ADVIL®, SPIFEN®, SPEDIFEN®, etc.) ou voie locale sous forme de gels à 5% (IBUFETUM®) ;
- le diclofénac utilisé par voie orale en comprimés gastro-résistants à 25 mg ou 50 mg, en comprimés à libération prolongée (LP) à 75 mg ou 100 mg, voie rectale en suppositoires à 100 mg, ou voie locale en gels à 1 ou 2% (VOLTARENE®, FLECTOR®) ;

- le kétoprofène que l'on retrouve sous forme de comprimés ou gélules à 25 mg, 50 mg, 100 mg, LP 100 mg, LP 200 mg (TOPREC®, PROFENID®, BIPROFENID® etc.), sous forme de gels à 2,5% (KETUM®) ou sous forme injectable (PROFENID®) ;
- le naproxène en comprimés dosés à 250 mg, 275 mg, 500 mg, 550 mg, 750 mg et 1000 mg (APRANAX®, ANTALNOX gé®, NAPROSYNE®) ;
- le piroxicam retrouvé en comprimés sécables, comprimés dispersibles, comprimés effervescents ou gélules à 20 mg (FELDÈNE®, BREXIN®) ;
- l'indométacine par voie orale en gélules de 25 mg ou par voie rectale en suppositoires à 100 mg (INDOCID®). (110)(121)(122)

IX.3.2.2.2. Mécanisme d'action

Les AINS, par inhibition de la cyclo-oxygénase (COX), bloquent la transformation de l'acide arachidonique en prostaglandines (Pg) et thromboxanes (Tx) (figure 36). Cette diminution de formation de prostaglandines est à l'origine des effets anti-inflammatoire, antalgique, antipyrétique et l'inhibition de formation de thromboxanes explique l'effet anti-agrégant plaquettaire. L'action des AINS est donc uniquement symptomatique en limitant la réaction inflammatoire dans l'articulation atteinte et en atténuant la douleur liée à la crise. (123)

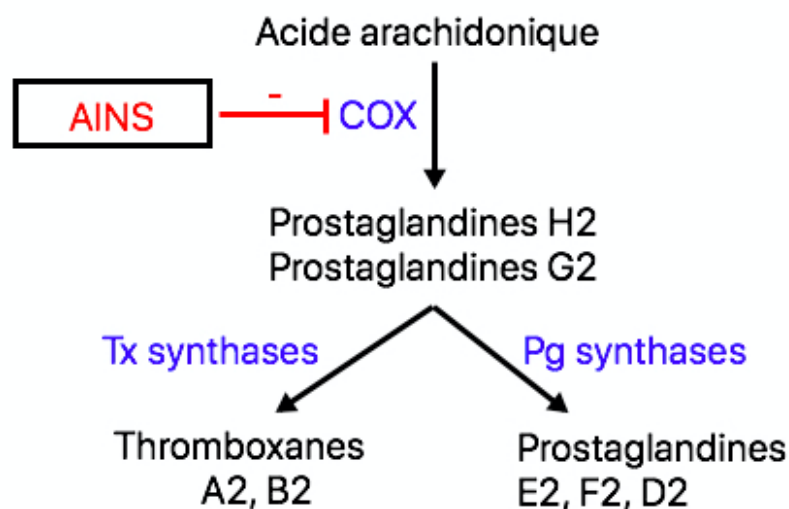


Figure 36 : Mécanisme d'action des AINS

IX.3.2.2.3. Posologie

Comme avec la colchicine, l'instauration thérapeutique sous AINS lors d'une crise de goutte doit avoir lieu le plus rapidement possible.

Les AINS doivent toujours être utilisés à la dose minimale efficace et pendant la durée la plus courte possible. Dans la majorité des cas, les doses utilisées dans la crise de goutte sont élevées puis la dose est progressivement diminuée jusqu'à disparition de l'accès aigu (7-10 jours) (tableau 12). Les médicaments anti-inflammatoires doivent être pris de préférence au milieu d'un repas. (101)(108)(124)

Tableau 12 : Posologie des AINS dans la crise de goutte (101)(108)

| AINS | Posologie |
|--------------|---|
| Ibuprofène | 1200 mg/j en 3 prises pendant 3 jours puis diminution les 4 à 7 derniers jours |
| Diclofénac | 150 mg/j en 2 ou 3 prises pendant 3 puis diminution les 4 à 7 derniers jours puis diminution à 75 mg les 4 à 7 derniers jours |
| Kétoprofène | 200 mg/j en 1 ou 2 prises pendant 3 jours puis diminution à 100 mg/j les 4 à 7 derniers jours |
| Naproxène | 550 à 1100 mg/j en 1 ou 2 prises pendant 3 jours puis diminution à 275 à 550 mg/j les 4 à 7 derniers jours |
| Piroxicam | 20 à 40 mg/j en 1 ou 2 prises pendant 3 jours puis diminution à 10 à 20 mg/j les 4 à 7 derniers jours |
| Indométacine | 150 à 200 mg/j en 2 ou 3 prises pendant 3 jours puis diminution à 100 mg/j les 4 à 7 derniers jours |

IX.3.2.2.4. Effets indésirables

Les effets indésirables digestifs des AINS sont les plus fréquemment retrouvés, à savoir nausées, vomissements, diarrhées, gastralgies, brûlures d'estomac, ulcère gastroduodéal, hémorragie digestive. Les AINS sont à prendre au milieu d'un repas afin de limiter ces effets indésirables d'ordre digestif et une association avec un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) peut être envisagée pour prévenir ces lésions gastroduodénales induites par les AINS.

Des vertiges et céphalées dose-dépendants peuvent éventuellement être rencontrés lors de la prise d'AINS.

Les AINS peuvent être responsables de réactions allergiques comme une crise d'asthme, des éruptions cutanées, un œdème de Quincke voire exceptionnellement un choc anaphylactique. Des effets anticoagulants (sauf pour les AINS inhibiteurs sélectifs de la COX-2), une élévation de la pression artérielle, des œdèmes, une élévation des transaminases et une insuffisance rénale aiguë principalement chez les personnes âgées sont d'autres effets indésirables rapportés avec l'utilisation d'AINS.

Les patients âgés représentent une population plus vulnérable aux effets indésirables des AINS du fait de modifications physiopathologiques liées au vieillissement (insuffisance rénale entre autre), d'une forte consommation d'AINS pour soulager les douleurs chroniques et d'une polymédication. La prescription d'AINS chez les personnes de plus de 65 ans doit donc être rigoureuse en respectant les contre-indications et en détectant de possibles interactions médicamenteuses. (125)(126)

IX.3.2.2.5. Contre-indications

La prise d'AINS est contre-indiquée en cas d'antécédent allergique à un AINS, d'ulcère gastroduodéal, d'insuffisances hépatique, rénale ou cardiaque sévères, chez la femme enceinte à partir du 6^{ème} mois de grossesse et chez la femme allaitante. (108)(126)

IX.3.2.2.6. Interactions médicamenteuses

Plusieurs interactions médicamenteuses avec la prise d'AINS sont à noter.

L'association d'un AINS avec un autre AINS, des corticoïdes ou avec de l'aspirine est à éviter dû à la majoration du risque d'ulcère gastroduodéal et du risque d'hémorragie digestive, tout comme celle entre AINS et anticoagulant justifiée également par la potentialisation du risque hémorragique notamment digestif. Les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) associés aux AINS augmentent eux aussi le risque d'hémorragie digestive induit par les AINS.

Il est déconseillé de prendre un AINS avec du lithium (TERALITHE®) ou du méthotrexate (IMETH®, METOJECT®, NOVATREX®, NORDIMET®) car les AINS diminuent l'excrétion rénale de ces deux médicaments, augmentant leur concentration plasmatique et ainsi leur toxicité. Si malgré tout la prise d'AINS doit avoir lieu, une vérification de la lithémie à l'introduction et à l'arrêt de l'AINS est primordiale afin d'adapter si nécessaire la posologie du lithium. En ce qui concerne les AINS et le méthotrexate, l'association est déconseillée avec de forte dose de méthotrexate (> 20 mg/semaine) par risque de toxicité hématologique.

L'administration concomitante d'un AINS avec de plus faible dose de méthotrexate doit malgré tout s'accompagner d'une grande prudence avec la surveillance de la numération de la formule sanguine (NFS).

L'association d'AINS avec immunosuppresseur inhibiteur de la calcineurine tel que la ciclosporine (NEORAL®) ou le tacrolimus (PROGRAF®) peut mener à l'addition des effets néphrotoxiques des deux médicaments.

Du côté cardiovasculaire, l'association d'un AINS avec certains antihypertenseurs est à surveiller, comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les diurétiques ou encore les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) aussi nommés sartans. Ces types d'association élèvent le risque d'insuffisance rénale aigue chez le sujet à risque (personne âgée, personne déshydratée), ont tendance à induire une hausse de la pression artérielle et à réduire l'efficacité des traitements antihypertenseurs. (123)(127)(128)(129)(130)

IX.3.2.3. Corticoïdes

Les corticoïdes, par voie orale ou injectable, représentent une alternative intéressante et tout aussi efficace pour le traitement de la crise de goutte chez les patients où la colchicine ou les AINS sont contre-indiqués.

IX.3.2.3.1. Spécialités pharmaceutiques

Par voie orale, la prednisone (CORTANCYL®) et prednisolone (SOLUPRED®) restent les corticoïdes les plus utilisés. Pour ce qui est des injections intra-articulaires, les infiltrations de corticoïdes comme la prednisolone (HYDROCORTANCYL®) ou la triamcinolone (HEXATRIONE®) à faible dose sont très efficaces. La triamcinolone peut également être injectée par voie intramusculaire (KENACORT®). La voie systémique est à privilégier pour les formes polyarticulaires à l'inverse de la voie locale où l'on a davantage recours aux injections lorsque l'accès aigu de goutte ne touche qu'une ou deux articulations. (118)(131)

IX.3.2.3.2. Mécanisme d'action

Les corticoïdes bloquent la transcription de gènes pro-inflammatoires et activent celle de gènes anti-inflammatoires d'où l'effet résultant de diminuer l'inflammation articulaire et ainsi soulager la crise de goutte. Les symptômes sont améliorés dans les 24 premières heures et la

crise finit par complètement disparaître en 7 à 10 jours, comme avec les autres traitements thérapeutiques. (124)

IX.3.2.3.3. Posologie

La corticothérapie est une alternative thérapeutique utile chez les patients âgés, insuffisants rénaux, dialysés ou sous anticoagulant. La voie orale peut être envisagée avec une prescription de 30 à 35 mg par jour de prednisone ou prednisolone pendant 3 à 5 jours selon les recommandations EULAR de 2016. L'arrêt du traitement doit se faire de manière progressive en diminuant jour après jour la dose quotidienne même si en pratique un traitement de moins de 10 jours n'est pas censé nécessiter de précaution particulière concernant son arrêt brutal. En ce qui concerne la voie locale, une seule injection est nécessaire lors d'une crise de goutte. La quantité administrée est décidée par le médecin pouvant aller généralement de 0,5 à 2 mL. (105)

IX.3.2.3.4. Effets indésirables

Les effets indésirables lors d'une corticothérapie sont très nombreux et ce même parfois pour des traitements de courte durée. On retrouve entre autre :

- prise de poids,
- troubles digestifs,
- hypertension artérielle,
- œdèmes,
- ostéoporose,
- acné,
- hyperglycémie,
- hypokaliémie,
- hypernatrémie,
- etc.

Les infiltrations intra-articulaires présentent une excellente tolérance avec un bon profil de sécurité, sans interactions médicamenteuses et avec les effets secondaires généraux de la corticothérapie bien moindre en termes de fréquence et d'intensité. D'autres effets indésirables peuvent cependant être retrouvés lors d'injection de corticoïdes comme celui du risque infectieux, de l'atrophie de la peau et des muscles et d'une réaction allergique. (101)(110)

IX.3.2.3.5. Contre-indications

Il existe très peu de contre-indications aux corticoïdes. Il est non négligeable de s'assurer de l'absence d'infection avant toute instauration car toute infection (virale, mycosique) est une contre-indication.

Étant donné que les corticoïdes augmentent la pression artérielle et la glycémie, les patients hypertendus et les patients diabétiques devront adapter leur traitement en conséquence. (108)

IX.3.2.3.6. Interactions médicamenteuses

Il est déconseillé d'associer des médicaments oraux dérivés de la cortisone avec des médicaments allongeant l'espace QT car il y a un risque important de torsade de pointe à cause de l'hypokaliémie provoquée par les corticoïdes.

Comme associations à utiliser avec précautions, on note la prise de corticoïdes avec :

- des hypokaliémisants (diurétiques, laxatifs) par addition de l'effet indésirable d'hypokaliémie et en conséquence des risques de trouble du rythme cardiaque,
- les biguanides et les insulines pour risque de déséquilibre glycémique,
- des inducteurs enzymatiques et inhibiteurs enzymatiques qui respectivement diminueraient et augmenteraient l'effet des corticoïdes,
- les AINS car les risques d'ulcère gastroduodéal et d'hémorragie digestive en sont d'autant plus conséquents,
- les anticoagulants dont le métabolisme peut être altéré par les corticoïdes et le risque hémorragique augmenté. (101)

IX.3.2.4. Inhibiteurs de l'interleukine 1

Comme le préconise l'EULAR, les inhibiteurs de l'interleukine 1 (IL-1) sont à envisager pour le traitement des crises de goutte lorsque le patient présente des contre-indications à la colchicine, aux AINS ou encore aux corticoïdes oraux ou injectables. Ces thérapies sont donc destinées aux patients les plus âgés et les plus fragiles. (105)

IX.3.2.4.1. Spécialités pharmaceutiques

Trois molécules inhibitrices de l'IL-1, toutes administrées par injection sous-cutanée mais avec un mécanisme d'action différent sont disponibles sur le marché ou encore à l'étude :

- l'anakinra (KINERET®) sous forme de solution injectable sous-cutanée dosée à 100 mg, actuellement avec une autorisation de mise sur le marché (AMM) seulement pour la polyarthrite rhumatoïde. Il s'agit d'un médicament d'exception à prescription initiale hospitalière (de durée illimitée, à présenter simultanément à toute ordonnance de renouvellement) et réservés aux médecins spécialistes en rhumatologie, dermatologie, médecine interne et pédiatrie (101)(132) ;
- le canakinumab (ILARIS®) en solution injectable de 150 mg par voie sous-cutanée, seul inhibiteur de l'IL-1 β ayant une AMM en France dans la crise de goutte. L'indication pour cette molécule est très précise du fait de son prix très élevé (11374,60 €) : « patients adultes présentant des crises fréquentes d'arthrite goutteuse (au moins 3 crises au cours des 12 mois précédents) chez qui les AINS et la colchicine sont contre-indiqués, mal tolérés ou n'entraînant pas de réponse suffisante et chez qui des cures répétées de corticoïdes ne sont pas appropriées ». ILARIS® est également un médicament d'exception à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en rhumatologie, dermatologie, médecine interne et pédiatrie (101)(133) ;
- le rilonacept (ARCALYST®), encore à l'étude à ce jour mais commercialisé aux États-Unis, retrouvé en poudre et solvant pour solution injection sous-cutanée. Il se présente sous la forme de flacon de 20 mL contenant 220 mg de poudre du principe actif. Après reconstitution avec le solvant, chaque mL contient 80 mg de rilonacept. (134)

IX.3.2.4.2. Mécanisme d'action

Chacune des trois molécules a son propre mécanisme d'action avec comme résultat final commun l'inhibition de l'IL-1, qui, pour rappel, joue un rôle majeur dans l'accès aigu goutteux en stimulant la synthèse de cytokines inflammatoires et de chimiokines. Ainsi, ses effets pro-inflammatoires sont bloqués et l'inflammation articulaire diminuée.

L'anakinra, antagoniste du récepteur de l'IL-1, entre en compétition avec l'IL-1 pour la liaison au récepteur membranaire de l'IL-1 auquel il se lie avec une grande affinité et ne transmet aucun signal d'activation cellulaire. Il empêche alors la liaison et les effets de l'IL-1 α et IL-1 β . Le canakinumab est un anticorps monoclonal anti-IL-1 β totalement humanisé, conçu pour se lier à l'IL-1 β , l'empêcher de se fixer à son récepteur membranaire et donc neutraliser son activité.

Le rilonacept est une protéine de fusion constituée d'une partie du récepteur de l'IL-1 permettant de se fixer à l'IL-1 β et l'empêchant d'activer son récepteur. (134)(135)

IX.3.2.4.3. Posologie

Pour tous les inhibiteurs de l'IL-1, leur administration doit être faite par un professionnel de santé expérimenté dans l'utilisation de substances biologiques. Ces 3 médicaments de biothérapie sont à utiliser seulement pour traiter la crise de goutte. Leur administration doit se faire le plus tôt possible lors du début de l'accès aigu de goutte.

L'administration d'anakinra consiste en une injection sous-cutanée de 100 mg à renouveler si besoin les jours suivants. Une étude pilote menée sur 10 patients goutteux pour lesquels la colchicine et les AINS étaient contre-indiqués, mal tolérés ou inefficaces et qui ont donc reçu une dose quotidienne de 100 mg de KINERET® par voie sous-cutanée pendant 3 jours, a conclu en une action antalgique rapide, apparue dans les 24 premières heures après l'injection et maximale dans les 48h. Pendant la période d'étude, aucun effet secondaire n'a été observé. (136)

Le canakinumab est administré par voie sous-cutanée en une dose unique de 150 mg ou moins, dosage décidé par le médecin. Une étude établie sur une durée de 8 semaines chez des patients atteints de la goutte avec des contre-indications aux AINS et à la colchicine a démontré que l'effet antalgique, 72h après l'injection, était supérieur lors d'une administration sous-cutanée d'une dose unique de canakinumab par rapport à une injection intramusculaire de 40 mg de triamcinolone, et ce quel que soit la dose d'ILARIS® reçu par les patients (10, 25, 50, 90 ou 150 mg). De plus, une diminution du risque de crises récidivantes 8 semaines après l'injection de canakinumab a pu être observée : un seul patient ayant reçu une dose de canakinumab a eu une nouvelle crise contre 25 patients traités par triamcinolone. Cela peut être lié à la demi-vie beaucoup plus courte du corticoïde. Quant aux effets secondaires, leur incidence a été relativement similaire avec canakinumab (41% des patients) et avec triamcinolone (42% des patients), de gravité légère à modérée pour la plupart. (137)(138)

Concernant le rilonacept, chez les patients adultes de 18 ans et plus, le traitement est instauré avec une dose de charge de 320 mg ce qui correspond à 2 injections sous-cutanées de 2 mL de produit (160 mg de principe actif) administrées le même jour en un site différent pour chaque injection. Le traitement est ensuite poursuivi à une posologie hebdomadaire de 160 mg soit une seule injection sous-cutanée de 2 mL par semaine. Le rilonacept ne doit pas être administré à

une fréquence supérieure à une fois par semaine. Une étude conduite sur 10 patients atteints d'arthrite goutteuse pendant 14 semaines a publié des résultats prouvant l'efficacité du rilonacept avec cette posologie-ci. Les patients ont tout d'abord reçu un placebo pendant 2 semaines puis un traitement par rilonacept pendant 6 semaines (dose de charge de 320 mg la première semaine suivie d'une dose d'entretien à 160 mg une fois par semaine pendant 5 semaines). Un suivi post-traitement a eu lieu pendant 6 autres semaines. La diminution de la douleur chez les patients a débuté dès la 1^{ère} semaine avec injection de rilonacept. Après 6 semaines de traitement par rilonacept, la moitié des patients rapportait une amélioration des douleurs d'au moins 75%. Le rilonacept a été généralement bien toléré, sans survenue d'effet indésirable grave. (139)(140)

IX.3.2.4.4. Effets indésirables

Toute injection peut être à l'origine d'effets indésirables locaux signes d'une réaction au site d'injection (rougeur, douleur, gonflement, érythème, œdème, inflammation...).

L'anakinra peut également être source de possibles céphalées, d'une hypercholestérolémie, d'une baisse du nombre de globules blancs et de plaquettes et d'infections.

Les effets indésirables les plus fréquents avec le canakinumab sont les infections des voies respiratoires supérieures comme une sinusite, rhinite, pharyngite, angine, bronchite, etc. Une infection urinaire, une gastro-entérite ou encore une candidose vulvovaginale sont d'autres infections pouvant être retrouvées. Un traitement par canakinumab peut aussi provoquer de manière assez fréquente des vertiges, une certaine asthénie, des douleurs abdominales, une diminution de la clairance rénale de la créatinine, une protéinurie, une leucopénie et une neutropénie.

Tout comme le canakinumab, le rilonacept est à l'origine d'infections des voies respiratoires supérieures, de gastroentérites, d'infections cutanées, de fatigue, de céphalées, de vertiges. De plus, on peut lui incriminer une hypertension artérielle, des bouffées de chaleur, une anxiété et des risques d'insomnie. (101)(139)(141)

IX.3.2.4.5. Contre-indications

Les contre-indications pour les inhibiteurs de l'IL-1 sont une hypersensibilité à un des principes actifs ou aux excipients et une infection sévère évolutive. L'anakinra présente deux contre-indications supplémentaires, à savoir une allergie aux protéines d'E. coli utilisées pour la fabrication du produit et une neutropénie.

Très peu voire pratiquement aucune étude d'interactions entre ces trois inhibiteurs de l'IL-1 et d'autres médicaments n'a été réalisée. On peut néanmoins retenir un risque d'interaction avec les médicaments anti-TNF (abatacept, étanercept, golimumab, adalimumab...) qui engendre une incidence accrue d'infections graves lors de cette association médicamenteuse.

IX.4. Traitements de la goutte chronique

IX.4.1. Traitements non pharmacologiques de la goutte chronique

IX.4.1.1. Règles hygiéno-diététiques

Comme le rappelle l'EULAR à travers ses recommandations de 2016, l'éducation thérapeutique du patient et les règles hygiéno-diététiques représentent une part entière de la prise en charge du patient goutteux. Ces aspects fondamentaux ne doivent pas être négligés et sont même les premières mesures à appliquer.

Toute personne atteinte de la goutte doit être pleinement informée sur sa maladie, sur les traitements disponibles et sur le mode de vie à adopter. Lors d'une étude sur l'éducation thérapeutique des patients goutteux sous traitement dirigée par des infirmières principalement (explication de la pathologie, gestion des traitements, individualisation des conseils de vie), l'objectif d'abaissement de l'uricémie a été mené à bien chez plus de 9 patients sur 10. (142) Les règles hygiéno-diététiques sont multiples et regroupent une perte de poids, une activité physique régulière ainsi qu'une modification du régime alimentaire. Elles doivent être au maximum appliquées dans la vie quotidienne de tout patient goutteux, tout en gardant une certaine souplesse notamment au niveau alimentaire car un régime avec éviction de tout apport purinique alimentaire serait trop strict et non-tenu sur le long terme. (105)(143)

Les changements alimentaires attendus chez les patients souffrant d'arthrite goutteuse ont pour but de diminuer l'apport de purines alimentaires (tableau 13). On conseille :

- une réduction drastique de la consommation de sodas sucrés, de jus d'orange et de pommes du fait de leur richesse en fructose,
- une importante baisse de la prise d'alcools (alcools forts et bières avec ou sans alcool),
- un régime réduit en viandes surtout rouges, abats, gibiers, charcuterie,
- une consommation limitée en poissons gras (hareng, anchois, sardines, saumon, etc.) et fruits de mer (crustacés). (4)(144)

A l'inverse, d'autres aliments sont à encourager comme par exemple consommer des produits laitiers à faible teneur en matières grasses, privilégier l'apport de fruits (cerise, kiwi, fraise, pamplemousse, mangue, papaye) et de légumes (poivron rouge, brocoli, chou de Bruxelles, hormis les asperges, choux-fleurs et épinards qui sont à teneur modérée en purines) afin de faire le plein de vitamine C qui pourrait jouer un rôle protecteur dans la pathologie goutteuse par son action hypouricémiante.

Une étude a suivi 47 000 hommes sans antécédent de goutte, sur 20 ans (de 1986 à 2006). Les résultats montrent un risque relatif de survenue de goutte qui diminue significativement avec la consommation de vitamine C et qui est étroitement corrélé avec l'augmentation de l'apport de celle-ci. En effet, le risque relatif est d'autant plus bas que l'apport quotidien en vitamine C est important : il est de 0,83 pour un apport entre 500 et 999 mg par jour de vitamine C ; de 0,66 pour une consommation quotidienne entre 1 et 1,5 g et diminue jusqu'à 0,55 pour les messieurs en consommant plus de 1,5 g par jour.

Une seconde étude un peu plus récente menée sur 40 patients gouteux a conclu en une diminution du taux d'acide urique de 0,014 mmol/L (soit une réduction de 2,8%) après 8 semaines de consommation de vitamine C chez les participants. (145)(146)

Un apport hydrique abondant est également à favoriser. Une bonne hydratation d'au minimum 2L d'eau par jour contribue à diminuer le risque de crise de goutte (pour rappel, une déshydratation diminue la filtration glomérulaire et donc la clairance rénale de l'acide urique, à l'origine d'une hyperuricémie). Une consommation régulière et modérée de café pourrait même avoir un effet protecteur dans la goutte. Selon un professeur en médecine de l'University of British Columbia à Vancouver au Canada, la caféine inhiberait la xanthine oxydase, enzyme impliquée dans la synthèse de l'acide urique comme nous avons déjà eu l'occasion de le voir. (147)

Pour finir, une activité physique ou sportive régulière ainsi qu'une perte de poids significative notamment par une amélioration de l'alimentation si le patient gouteux est en surpoids ou obèse, permettent d'abaisser l'uricémie et le risque de crise de goutte.

Tableau 13 : Recommandations alimentaires chez les patients goutteux

| Aliments à éviter (riches en purines) | Aliments à limiter (teneur modérée en purines) | Aliments à privilégier (pauvres en purines) |
|---|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Bières, alcools forts, sodas, jus de fruits riches en fructose - Abats, gibiers, foie, charcuterie - Anchois, saumon, hareng, maquereau, sardines, moules - Produits laitiers riches en matière grasse | <ul style="list-style-type: none"> - Vin - Porc, bœuf, poulet, dinde, oie, mouton, lapin - Cabillaud, saule, crabe, homard, huître - Pommes, poires, raisins, dattes, figues - Asperges, choux fleurs, épinards, champignons - Légumineuses | <ul style="list-style-type: none"> - Eau, thé, café - Œufs - Fruits - Légumes - Produits laitiers à faible teneur en matière grasse (< 20%) - Céréales complètes |

IX.4.1.2. Suppression des médicaments hyperuricémiants

Il est nécessaire de rechercher de manière systématique si le patient goutteux est sous traitement hyperuricémiant comme nous avons pu voir que certains médicaments étaient à l'origine d'une hyperuricémie secondaire à une hypoexcrétion d'acide urique.

Il s'agit notamment de vérifier que tout patient atteint de goutte ne prenne pas un diurétique (furosémide, hydrochlorothiazide, indapamide, sauf spironolactone) comme traitement antihypertenseur ou encore de l'aspirine (acide acétylsalicylique) à faible dose qui sont très fréquemment prescrits. Le médecin devra alors rediscuter du traitement en question avec le patient quant à la légitimité de sa poursuite ou d'un éventuel changement thérapeutique. De manière générale, les diurétiques doivent être arrêtés en privilégiant un traitement par losartan, remplacement thérapeutique judicieux du fait de son léger effet hypouricémiant, sauf s'ils sont prescrits dans le cadre d'une insuffisance cardiaque. (103)(118)(148)

Lors du diagnostic de la goutte chez un patient, une recherche des comorbidités associées doit être faite afin d'en assurer leur correction. Comme a pu le rappeler l'EULAR, leur traitement fait partie intégrante de la prise en charge globale de la goutte.

On retrouve principalement la prise en charge du syndrome métabolique (hypertension artérielle, hyperlipidémie, obésité, diabète). Le losartan peut être utilisé de façon avantageuse pour un patient goutteux et hypertendu tout comme le fénofibrate, molécule hypolipémiante aussi détentrice d'un petit effet hypouricémiant, peut l'être en cas d'hypertriglycéridémie. Un régime doit aussi être fait dans ce dernier cas ou si le patient souffre d'obésité. L'hyperinsulinémie pouvant peut-être être à l'origine d'une baisse de l'excrétion rénale d'acide urique, les patients atteints du diabète de type 2 et de la goutte doivent être médicamenteux.

Les comorbidités cardiovasculaires (maladies coronariennes, accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque, hypertension artérielle) étant les principales causes de mortalité chez les goutteux, il est très important de les traiter.

IX.4.2. Traitements pharmacologiques de la goutte chronique

Les traitements pharmacologiques dans la goutte chronique, traitements hypouricémiants (THU) ont pour but de dissoudre les cristaux d'urate de sodium et d'abaisser l'uricémie à moins de 60 mg/L (360 µmol/L) afin de revenir en dessous du seuil de solubilité et ainsi prévenir la formation de nouveaux cristaux et la survenue de nouvelles crises. Ils doivent être instaurés chez tous les patients atteints de goutte sévère avec complications comme des tophi, une arthropathie goutteuse ou une atteinte rénale ou lors de répétition de crises de goutte (au moins 2 crises par an même si le nombre d'accès n'a jamais été clairement défini). Dans ce dernier cas, la balance bénéfique/risque est à prendre en compte avant de prendre la décision de débiter un traitement de fond. Ces traitements doivent ensuite être pris à vie. Le THU ne doit jamais être instauré pendant une crise de goutte, il est nécessaire d'attendre de 2 à 4 semaines après sa résolution. On commence le traitement à faible dose puis la posologie est progressivement augmentée jusqu'à atteindre l'uricémie cible puis reste fixe. L'uricémie est ensuite contrôlée deux fois par an pour s'assurer du maintien de la cible thérapeutique. (149)

Au début du traitement hypouricémiant, le risque de crise de goutte est majeur. Ceci s'explique par le fait que la baisse de l'uricémie déstabilise les dépôts uratiques déjà présents et augmente ainsi le risque d'accès aigu. C'est pourquoi une bithérapie doit être installée pendant les 6 premiers mois : la colchicine ou un AINS doit être pris tous les jours à la plus

faible dose possible pour faire office de traitement prophylactique de ces crises, en plus du médicament hypouricémiant. Il est donc important et nécessaire de bien expliquer au patient goutteux le déroulement de la mise en place du THU pour assurer une bonne observance en suivant. (124)(148)

Plusieurs médicaments hypouricémiants sont disponibles et classés selon leur mode d'action (figure 37) :

- les inhibiteurs de la synthèse d'acide urique : l'allopurinol et le fébuxostat ;
- les uricosuriques : le probénécide et la benzbromarone ;
- et les uricolytiques : la rasburicase et la pégloticase. (150)(151)

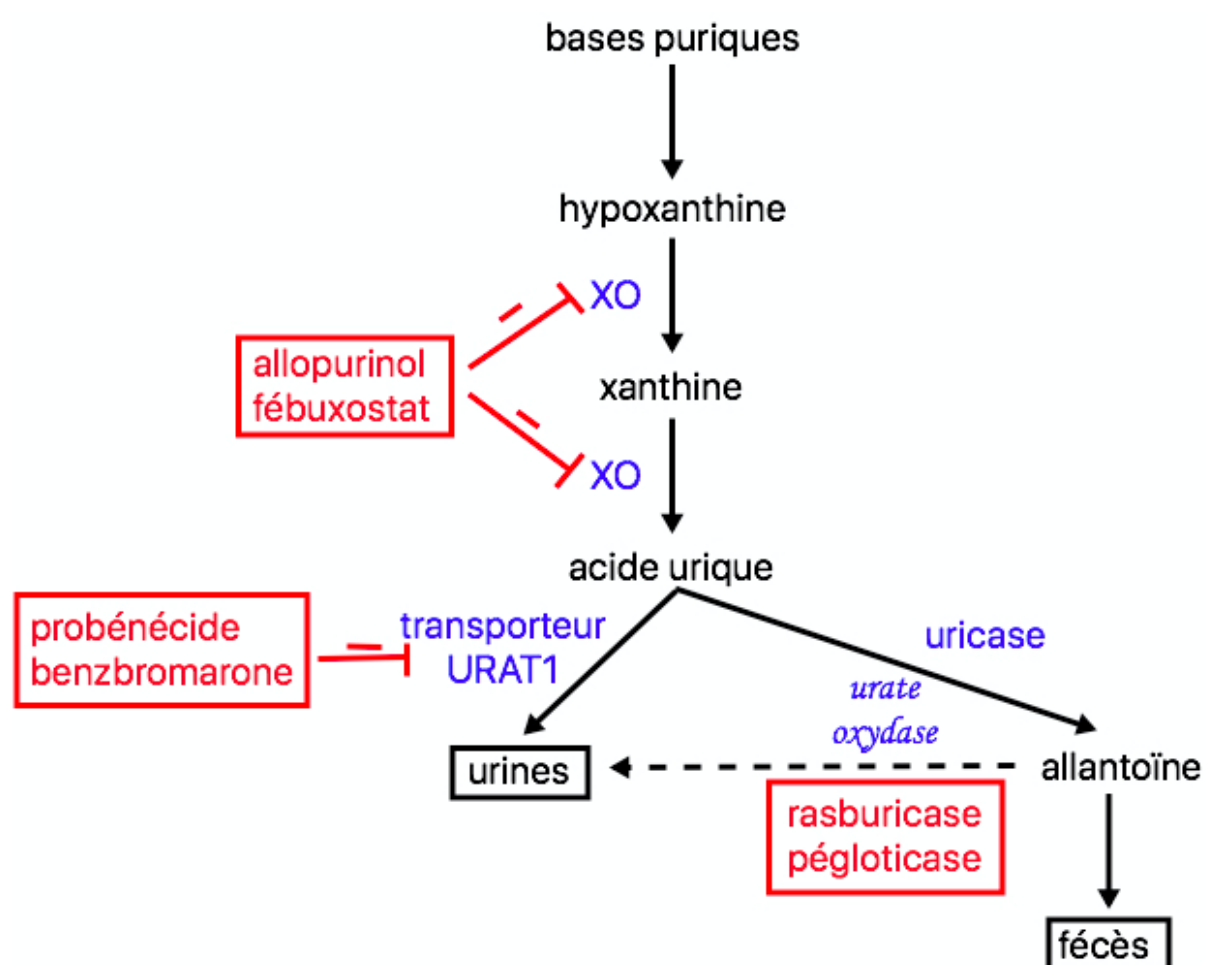


Figure 37 : Mécanismes d'action des médicaments hypouricémiants

IX.4.2.1. Allopurinol

L'allopurinol est une des molécules hypouricémiantes les plus souvent prescrites dans le cadre de la prise en charge de la goutte chronique. L'AMM pour le premier dosage commercialisé date de 1978 et de 1997 pour le dosage le plus récent. Il reste de nos jours toujours un traitement de choix dans l'hyperuricémie, de par son efficacité et son faible coût. (152)

IX.4.2.1.1. Spécialités pharmaceutiques

L'allopurinol est présent sous 3 dosages différents : 100, 200 et 300 mg ; tous commercialisés sous forme de comprimés. La spécialité pharmaceutique est le ZYLORIC® et la molécule est inscrite au répertoire des médicaments génériques. (101)

IX.4.2.1.2. Mécanisme d'action

L'allopurinol fait partie des deux molécules disponibles inhibitrices de la xanthine oxydase, enzyme clé dans la synthèse de l'acide urique qui catalyse l'oxydation de l'hypoxanthine en xanthine et celle de la xanthine en acide urique. Il s'agit d'un analogue structurel des purines naturelles ce qui en fait un inhibiteur non spécifique de la xanthine oxydase, capable d'inhiber d'autres enzymes du métabolisme des purines. En plus d'inhiber la xanthine oxydase, l'allopurinol peut également être un de ses substrats. Il est alors métabolisé en oxypurinol, métabolite lui-même inhibiteur de cette enzyme mais moins puissant. Ainsi, l'allopurinol est un uricofréinateur, c'est-à-dire qu'il bloque la formation d'acide urique et par conséquent diminue l'uricémie et l'uraturie. (148)(118)

IX.4.2.1.3. Posologie

L'instauration d'un traitement hypouricémiant par l'allopurinol doit être débutée à faible dose. La posologie initiale est de 100 mg par jour après un repas et est augmentée progressivement de 100 mg toutes les 2 à 4 semaines pour limiter le risque de toxidermie, si nécessaire jusqu'à atteindre l'uricémie cible. L'efficacité de l'allopurinol est dose-dépendante. L'uricémie diminue en 24 à 48 heures après administration du médicament. Une fois la dose qui permet de maintenir le taux d'acide urique en dessous de 360 $\mu\text{mol/L}$ (60 mg/L) trouvée, celle-ci est poursuivie à vie avec une prise quotidienne.

Si la fonction rénale du patient goutteux est normale, des doses élevées allant jusqu'à 900 mg par jour en trois prises peuvent être utilisées. Cependant, la majorité des patients goutteux reçoivent une posologie efficace d'allopurinol inférieure à 300 mg par jour.

La posologie d'allopurinol doit être diminuée chez les patients insuffisants rénaux. Avant toute prescription, une recherche d'une insuffisance rénale notamment chez les sujets les plus âgés est recommandée. L'allopurinol et son métabolite sont excrétés par les reins ce qui fait qu'une insuffisance rénale serait à l'origine d'une rétention plus prolongée du médicament et/ou de son métabolite dans l'organisme. La dose maximale d'allopurinol est fonction de la clairance de la créatinine du patient goutteux (tableau 14) mais ne suffit très souvent pas à obtenir une baisse d'uricémie assez conséquente pour atteindre la cible thérapeutique de taux plasmatique d'acide urique. (101)(103)(150)

Tableau 14 : Adaptation posologique de l'allopurinol chez l'insuffisant rénal (101)

| Clairance de la créatinine (Cl Cr) | Dose maximale préconisée |
|---|---------------------------------|
| 80 < Cl Cr < 100 mL/min | 300 mg/j |
| 40 < Cl Cr < 80 mL/min | 200 mg/j |
| 20 < Cl Cr < 40 mL/min | 100 mg/j |
| Cl Cr < 20 mL/min | 100 mg 1 jour sur 2 |

Chez les insuffisants hépatiques, des doses également réduites d'allopurinol doivent être utilisées.

Pour les enfants de plus de 6 ans (du fait de la forme pharmaceutique qui contre-indique une utilisation chez des enfants plus jeunes), la posologie est de 10 à 20 mg/kg/jour avec une dose journalière maximale de 400 mg fractionnée en trois prises.

IX.4.2.1.4. Effets indésirables

Le principal effet indésirable de l'allopurinol à redouter est l'apparition chez environ 5% des patients traités de réactions cutanées généralement localisées, due à une intolérance à la molécule. Ces allergies médicamenteuses se caractérisent par une éruption prurigineuse maculo-papuleuse ou bulleuse (rougeurs, démangeaisons, cloques) et surviennent généralement dans les deux mois qui suivent l'instauration du traitement. De manière exceptionnelle, ces réactions cutanées peuvent apparaître au bout de plusieurs années. Toute observation de réaction allergique doit amener à un arrêt impératif et définitif de la prise d'allopurinol.

Parmi ces toxidermies, certains cas rares s'avèrent très graves. On pense notamment au syndrome de Lyell, au syndrome de Stevens-Johnson et au risque de survenue d'un syndrome d'hypersensibilité généralisée médicamenteuse (DRESS) si la prise est poursuivie ou réintroduite. Les syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson sont caractérisés par une nécrose de l'épiderme. Quant au DRESS, mortel dans 20% des cas, les éruptions cutanées généralisées sont accompagnées d'une fièvre, d'une lymphadénopathie (augmentation du volume des ganglions lymphatiques), de troubles hématologiques (éosinophilie, leucopénie), d'une arthralgie et d'atteintes viscérales (foie, reins, poumons, pancréas, myocarde, côlon). Les quelques réactions généralisées d'hypersensibilité à l'allopurinol ont pu être observées chez des patients présentant des troubles de la fonction rénale et/ou hépatique.

Il s'agit donc d'urgences, d'où la nécessité d'informer les patients sur le potentiel risque de réaction allergique cutanée sous allopurinol et sur la nécessité d'arrêter immédiatement le traitement en cas de survenue, avant même d'avoir une consultation médicale. (103)(148)(153)

Comme autre effet indésirable, une intolérance digestive avec nausées, vomissements, diarrhées et douleur d'estomac peut être rencontrée. Pour améliorer la tolérance digestive, l'allopurinol est de préférence à prendre après les repas. (101)

IX.4.2.1.5. Contre-indications

L'allopurinol est contre-indiqué en cas d'allergie à la substance active ou à un des excipients, chez l'enfant de moins de 6 ans dû à la forme pharmaceutique (comprimé à avaler) et lors d'association avec l'azathioprine et la mercaptopurine.

Il ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte sauf en l'absence d'alternative thérapeutique plus sûre et lorsque la pathologie en elle-même est à risque pour la mère ou le bébé. Quant à l'allaitement, l'allopurinol est déconseillé. (101)

IX.4.2.1.6. Interactions médicamenteuses

- Associations contre-indiquées

Comme vu juste ci-dessus, l'association de l'allopurinol avec l'azathioprine (IMUREL®) ou avec son métabolite, la 6-mercaptopurine (PURINETHOL® , XALUPRINE® où l'administration ne doit être que d'un quart de la dose habituelle), est contre-indiquée du fait d'un risque d'insuffisance médullaire réversible mais éventuellement grave lié à l'accumulation

de la 6-mercaptopurine normalement dégradée en métabolite inactif par la xanthine oxydase, inhibée alors par l'allopurinol.

- Associations déconseillées

L'allopurinol, pris simultanément avec un médicament cytostatique comme le cyclophosphamide (ENDOXAN®), la doxorubicine (ADRIBLASTINE®), la bléomycine, la procarbazine (NATULAN®), induit des anomalies sanguines plus fréquentes que lorsque ces molécules cytostatiques sont prises seules. La numération formule sanguine (NFS) est à surveiller de manière plus régulière.

- Associations avec précautions d'emploi

Du côté des associations nécessitant des précautions d'emploi, la co-prescription de l'allopurinol avec des anticoagulants oraux ou avec la théophylline (DILATRANE®, THEOSTAT®) augmente l'effet de ces derniers par diminution de leur métabolisme. La surveillance de l'INR chez les patients sous anticoagulants et de la théophyllinémie chez les patients asthmatiques ou atteint de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) doit être plus fréquente et une adaptation de la posologie doit être envisagée.

- Associations à prendre en compte

L'association de l'allopurinol avec les pénicillines A (ampicilline, amoxicilline) est à l'origine d'un risque accru de réactions cutanées. Chez les patients sous allopurinol, l'utilisation de ces antibiotiques est donc à limiter et il convient de trouver, si possible, une alternative.

Pour finir avec les interactions médicamenteuses de l'allopurinol, une augmentation du risque d'hypersensibilité a été signalée lors de la prise concomitante d'allopurinol et de diurétiques en particulier thiazidiques ou d'IEC, en particulier chez les insuffisants rénaux.
(101)(103)(151)

IX.4.2.2. Fébuxostat

Le traitement hypouricémiant par fébuxostat est le deuxième le plus rencontré. Molécule un peu plus récente que l'allopurinol, son AMM a été octroyée en 2008 et est commercialisée en France depuis 2010. Son utilisation est légitime chez les goutteux avec une insuffisance

rénale qui empêcherait une augmentation posologique d'allopurinol afin d'abaisser correctement l'uricémie et atteindre l'objectif thérapeutique. (103)(154)

IX.4.2.2.1. Spécialités pharmaceutiques

Le fébuxostat est commercialisé sous la seule spécialité existante : l'ADENURIC® et est inscrit depuis peu au répertoire des médicaments génériques. Ce sont des comprimés dosés à 80 ou 120 mg. (101)

IX.4.2.2.2. Mécanisme d'action

Ce médicament a le même mécanisme d'action que l'allopurinol, à savoir diminuer l'uricémie en bloquant la synthèse d'acide urique par inhibition de la xanthine oxydase. A l'inverse de l'allopurinol, sa structure est non purinique et son inhibition est sélective de la xanthine oxydase. (118)(151)

IX.4.2.2.3. Posologie

La dose quotidienne initiale est de 80 mg par jour, au cours ou en dehors d'un repas. Si après 2 à 4 semaines de traitement l'uricémie demeure supérieure à 360 µmol/L, la posologie sera alors augmentée à 120 mg par jour en une prise. L'objectif thérapeutique demeure celui de diminuer et maintenir l'uricémie en dessous de 60 mg/L (360 µmol/L).

Un des avantages de cette molécule est qu'il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine > 30 mL/min) ni chez les sujets âgés. Lorsque le patient goutteux présente une insuffisance hépatique légère, la dose recommandée est de 80 mg par jour.

Aucune donnée sur la sécurité et l'efficacité du fébuxostat chez les enfants de moins de 18 ans n'est disponible ce qui fait que son utilisation est réservée à l'adulte. (101)(148)

IX.4.2.2.4. Effets indésirables

Comme effets indésirables, des nausées, diarrhées, céphalées, œdèmes, éruptions cutanées et anomalies du bilan hépatique (notamment une élévation des transaminases) ont été les plus fréquemment rapportés au cours des études cliniques et également après commercialisation. Il est recommandé de réaliser un bilan hépatique préalable à l'instauration d'un traitement par

fébuxostat tout comme cette molécule doit être prescrite avec prudence chez les patients avec une altération de la fonction thyroïdienne car l'élévation de la TSH sanguine est un effet indésirable du fébuxostat, même si celui-ci est peu fréquent.

De rares réactions cutanées signes d'allergie au fébuxostat comme le syndrome de Stevens-Johnson, le syndrome de Lyell ou un choc anaphylactique ont été observés. La plupart de ces cas sont survenus au cours du premier mois de traitement par fébuxostat et chez des patients avec un antécédent d'hypersensibilité à l'allopurinol et/ou présentant une insuffisance rénale. Tout comme avec l'allopurinol, tout traitement par fébuxostat amenant à une réaction d'hypersensibilité grave doit être immédiatement arrêté et les patients doivent en être informés.

Deux études de phase III (études APEX et FACT) avant commercialisation ont pu notifier d'une incidence d'évènements cardiovasculaires (arythmie, palpitations, AVC, infarctus du myocarde) un peu plus élevée chez les patients sous fébuxostat comparativement à ceux sous allopurinol mais cette différence d'incidence n'a pas été observée dans une troisième étude (étude CONFIRMS).

Une étude clinique de phase IV (étude CARES) menée sur le long terme après commercialisation du fébuxostat chez des patients goutteux avec des antécédents de maladies cardiovasculaires a démontré un risque significativement accru de mortalité cardiovasculaire chez les patients traités par fébuxostat par rapport à ceux traités par allopurinol.

Une précaution particulière relative à ces résultats est tout de même mentionnée dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et une lettre de la part de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a été adressée aux professionnels de santé en 2019 afin de les avertir de ce risque accru.

On préfère ainsi éviter le traitement par fébuxostat chez les patients ayant ou ayant eu une maladie cardiovasculaire majeure (IDM, AVC, insuffisance cardiaque, angor instable) sauf si aucune autre option thérapeutique n'est adéquate. (101)(135)(155)(156)(157)

IX.4.2.2.5. Contre-indications

La seule contre-indication au fébuxostat est l'hypersensibilité à la molécule ou à un des excipients. Le fébuxostat ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent, au cours de la grossesse et en cas d'allaitement. (101)

IX.4.2.2.6. Interactions médicamenteuses

La co-prescription de fébuxostat avec l'azathioprine (IMUREL®) ou avec la 6-mercaptopurine (PURINETHOL® , XALUPRINE® où il est indispensable de n'administrer qu'un quart de la dose habituelle) n'est pas recommandée car, pour les mêmes raisons qu'avec l'allopurinol, l'inhibition de la xanthine oxydase par le fébuxostat peut induire une augmentation de la concentration plasmatique en mercaptopurine et risquer une insuffisance médullaire.

Par précaution, toute association de fébuxostat avec la théophylline doit inciter à une surveillance de la théophyllinémie plus accrue (réaliser des dosages plus fréquemment, surtout lors des premières semaines de l'association) et doit également emmener à adapter la posologie en théophylline comme le fébuxostat, de la même manière que l'allopurinol, inhibe le métabolisme de la théophylline et donc augmente sa concentration plasmatique avec risque de surdosage, même si une étude chez des sujets sains n'a démontré aucune variation de concentration en théophylline lors d'une administration concomitante avec du fébuxostat à 80 mg par jour. Concernant une dose quotidienne de 120 mg de fébuxostat, aucune donnée n'est encore disponible. (101)(118)(148)(155)

IX.4.2.3. Probénécide

Le probénécide peut être préconisé en seconde intention dans l'hyperuricémie, chez les patients goutteux hypoexcréteurs résistants ou intolérants aux inhibiteurs de la xanthine oxydase (allopurinol et fébuxostat).

IX.4.2.3.1. Spécialités pharmaceutiques

Le probénécide a été initialement commercialisé sous la spécialité BENEMIDE®, retirée du marché français en 2016. Le PROBENECIDE BIOKANOL®, une spécialité similaire, est alors mise à disposition afin de maintenir l'approvisionnement du marché français. Ce médicament importé d'Allemagne n'est cependant disponible que dans les pharmacies hospitalières qui peuvent le rétrocéder aux patients. Depuis peu, une autre spécialité à base de probénécide est disponible : SANTURIL®. Cette dernière est disponible en officine de ville. Quelle que soit la spécialité, il s'agit de comprimés sécables dosés à 500 mg. (101)(158)

IX.4.2.3.2. Mécanisme d'action

Médicament uricosurique, le probénécide permet d'excréter une plus grande quantité d'acide urique dans les urines en inhibant le transporteur URAT1. En temps normal le transporteur URAT1, localisé à la surface des cellules tubulaires rénales, est celui qui réabsorbe le plus d'acide urique. Ainsi, en limitant la réabsorption de l'acide urique, le probénécide exerce un effet hypouricémiant. (101)(118)(124)

IX.4.2.3.3. Posologie

Le traitement est débuté à raison d'un demi comprimé de 500 mg deux fois par jour au cours d'un repas avec un grand verre d'eau, puis la posologie est progressivement augmentée toutes les deux semaines à un comprimé deux fois par jour et jusqu'à une posologie maximale de 2g par jour. Généralement, 2 à 3 comprimés par jour suffisent pour abaisser l'uricémie en dessous de 60 mg/L, qui reste l'objectif thérapeutique. Cependant, ce taux d'acide urique sérique n'est atteint que chez 60% des patients traités par probénécide. Chez les patients âgés et les patients atteints d'une insuffisance rénale légère, une réduction de la posologie doit être envisagée. Il s'agit, comme tout traitement hypouricémiant, d'un traitement à prendre à vie, sans interruption. (91)(101)(103)(150)

IX.4.2.3.4. Effets indésirables

Le probénécide est à l'origine de certains effets indésirables digestifs fréquents comme des nausées, vomissements, ballonnements, une perte d'appétit, des affections cutanées avec un érythème, prurit et une alopécie. Une gingivite est souvent retrouvée avec la prise de probénécide.

De par l'augmentation de l'excrétion de l'acide urique et par conséquent l'accumulation d'acide urique dans les urines, il peut se former des cristaux d'acide urique et un risque de lithiase urique (calculs d'acide urique). Pour éviter cet effet indésirable, il est nécessaire d'avoir un apport important en liquide tout au long de la journée et également lors de la prise du médicament afin d'assurer une diurèse suffisante. Il faut également alcaliniser si besoin les urines avec du bicarbonate de sodium (eau Vichy) pour maintenir un pH urinaire supérieur à 6 et réduire ce risque de lithiase urique. (101)(103)(124)

IX.4.2.3.5. Contre-indications

Le probénécide est contre-indiqué en cas d'allergie à la substance active ou à un excipient, si une uraturie (excès d'acide urique dans les urines) avant traitement (> 700 mg/24h) est présente, lors d'insuffisance rénale avec clairance de la créatinine inférieure à 50 mL/min, chez les patients avec antécédent de lithiase urique, pour les enfants de moins de 15 ans et lors d'un traitement par méthotrexate.

Il est déconseillé de prendre du probénécide durant la grossesse et l'allaitement. Lorsque l'hyperuricémie est liée à une surproduction d'acide urique, il est inutile d'utiliser un uricosurique. (101)(124)

IX.4.2.3.6. Interactions médicamenteuses

Ce médicament peut influencer sur l'élimination rénale et en conséquence sur les concentrations plasmatiques de nombreux médicaments. Ce ralentissement d'excrétion est alors à l'origine d'effets indésirables voire toxiques exacerbés. De multiples interactions médicamenteuses peuvent donc en découler d'où l'importance d'être attentif aux traitements associés et d'éventuellement ajuster leur posologie.

- Association contre-indiquée

L'association probénécide-méthotrexate est contre-indiquée, comme vu dans le paragraphe précédent. Le méthotrexate est éliminé dans les urines entre autre par le transporteur OAT1 en charge de sa sécrétion tubulaire. Étant donné que le probénécide inhibe ce transporteur OAT1 situé sur les cellules tubulaires rénales, la sécrétion rénale du méthotrexate est inhibée et sa toxicité hématologique est majorée.

- Association déconseillée

Associé à l'aspirine à forte dose (> 3 g/j), le probénécide devient moins efficace et son effet uricosurique est abaissé du fait d'une compétition entre le probénécide et l'aspirine dans l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux. L'utilisation d'un autre antalgique est à privilégier.

- Associations à prendre en compte

Le probénécide ralentit l'excrétion rénale des médicaments suivants : AINS (kétoprofène, ibuprofène, naproxène), pénicillines, céphalosporines (ciprofloxacine, norfloxacine), quinolones, antiviraux (aciclovir, valaciclovir, zidovudine, ganciclovir, cidofovir). Les taux sériques de ces anti-inflammatoires, antibiotiques et antiviraux augmentés, la prudence doit donc être maximale. (101)(103)(124)(159)

IX.4.2.4. Benzbromarone

Tout comme le probénécide, la benzbromarone, deuxième molécule uricosurique, peut être utilisée si l'objectif d'uricémie n'est pas atteint avec une dose appropriée d'allopurinol ou de fébuxostat, chez des patients sans problème hépatique et avec une fonction rénale normale ou peu altérée.

IX.4.2.4.1. Spécialités pharmaceutiques

La benzbromarone était commercialisée sous la spécialité pharmaceutique DESURIC® en comprimés sécables dosés à 100 mg jusqu'en 2003, date à laquelle une réévaluation du rapport bénéfique/risque considérée défavorable suite à des cas d'atteintes hépatiques graves à amener à la suppression de sa commercialisation et au retrait de l'AMM. Néanmoins, comme ce médicament s'avère indispensable pour certains patients atteints de goutte sévère en l'absence d'autres alternatives thérapeutiques, la prescription hospitalière de benzbromarone reste possible en autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative avec délivrance par les pharmacies hospitalières. (160)

IX.4.2.4.2. Mécanisme d'action

La benzbromarone diminue l'uricémie en augmentant l'excrétion rénale d'acide urique par inhibition du transporteur URAT1. C'est un uricosurique beaucoup plus efficace que le probénécide. Une étude néerlandaise a comparé l'atteinte d'une uricémie inférieure à 50 mg/L chez des patients où l'allopurinol était inefficace et qui ont reçu soit 200 mg par jour de benzbromarone (pour 24 patients) soit une dose quotidienne de 2 g de probénécide (31 patients). L'uricémie cible a été atteinte chez 22 des 24 patients traités par benzbromarone soit 92% contre seulement 65% chez les patients sous probénécide (20 patients sur les 31). (110)(161)

IX.4.2.4.3. Posologie

La posologie de la benzbromarone est de 1 à 3 comprimés par jour, soit 100 à 300 mg. Elle est ajustée en fonction de l'uricémie qui doit être régulièrement contrôlée lors de l'instauration du traitement jusqu'à atteindre la cible thérapeutique. (162)

IX.4.2.4.4. Effets indésirables

Effet indésirable à l'origine de son arrêt de commercialisation, la benzbromarone peut provoquer des atteintes hépatiques cytolytiques graves, le plus souvent lors des premiers mois de traitement. Il est nécessaire d'informer le patient quant à ce risque d'effets indésirables et d'effectuer un bilan hépatique (dosages des transaminases, phosphatases alcalines et gamma-GT) avant toute instauration de traitement par benzbromarone, qui sera débuté seulement si le bilan s'avère normal. Par la suite, un suivi biologique et clinique devra être réalisé régulièrement, surtout pendant les 6 premiers mois de traitement. Si les résultats des marqueurs hépatiques finissent par se révéler supérieurs aux taux normaux, la prise de benzbromarone devra être cessée immédiatement et définitivement en plus d'une surveillance étroite du patient jusqu'à la normalisation de son bilan hépatique.

Des nausées, vomissements, diarrhées, des réactions allergiques avec une hypersensibilité généralisée et des troubles rénaux (lithiase rénale, colique néphrétique) sont d'autres effets indésirables pouvant être rencontrés avec la benzbromarone. Tout comme avec le probénécide, il convient d'effectuer un dosage de l'uraturie sur 24h avant de débiter le traitement par benzbromarone, de boire suffisamment au cours de la journée et d'alcaliniser les urines. (162)(163)

IX.4.2.4.5. Contre-indications

Plusieurs contre-indications, comme une atteinte hépatique connue ou la co-administration avec d'autres médicaments hépatotoxiques, découlent de la toxicité hépatique de la benzbromarone. Une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min), une uraturie supérieure ou égale à 700 mg/24h et une lithiase rénale sont trois autres contre-indications en lien avec le risque d'accumulation d'acide urique dans les urines et de lithiase urique. Les contre-indications classiques d'hypersensibilité à la molécule active ou à un des excipients et de la forme pharmaceutique pour les enfants de moins de 6 ans sont toujours d'actualité.

Par manque de données, la benzbromarone est à éviter pendant la grossesse et chez les femmes allaitantes. (162)

IX.4.2.4.6. Interactions médicamenteuses

- Association contre-indiquée

Compte-tenu de l'hépatotoxicité de la benzbromarone, il est contre-indiqué de l'associer avec des médicaments ayant eux-aussi un profil hépatotoxique, notamment les antituberculeux.

- Association déconseillée

Comme c'était le cas avec le probénécide, l'association de la benzbromarone avec de l'aspirine à forte dose est déconseillée. On préférera utiliser un autre antalgique car la benzbromarone, par compétition avec les salicylés dans l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux, perd de son efficacité.

- Associations avec précautions d'emploi

Une attention particulière quant au risque hémorragique doit être portée lorsque le patient goutteux traité par benzbromarone est sous anticoagulant. L'effet de l'anticoagulant est potentialisé par la benzbromarone ce qui amène à un contrôle plus fréquent de l'INR et à adapter la posologie de l'anticoagulant. (162)(164)(165)

IX.4.2.5. Rasburicase

La rasburicase est initialement indiquée dans la prophylaxie et le traitement de l'hyperuricémie aiguë secondaire aux hémopathies malignes tumorales chez des patients traités par chimiothérapie. Elle a cependant déjà été utilisée hors AMM comme alternative thérapeutique chez des patients atteints de goutte sévère tophacée lorsque l'objectif d'uricémie n'était atteint avec aucun des traitements hypouricémifiants conventionnels à dose maximale.

IX.4.2.5.1. Spécialités pharmaceutiques

La spécialité pharmaceutique à base de rasburicase est FASTURTEC® 1,5 mg/mL, poudre et solvant à diluer pour solution pour perfusion. Après reconstitution, 1 mL de FASTURTEC® dilué contient 1,5 mg de rasburicase. Non disponible en officine de ville, ce médicament est

mis à disposition dans le milieu hospitalier et peut être rétrocédé par les pharmacies hospitalières. (101)(166)

IX.4.2.5.2. Mécanisme d'action

La rasburicase est un uricolytique mimant l'urate oxydase, enzyme présente chez la plupart des mammifères mais pas chez l'Homme qui catalyse l'oxydation de l'acide urique en allantoiné, substance bien plus soluble que l'acide urique ce qui facilite son excrétion dans les urines. FASTURTEC® est donc une enzyme recombinante d'aspergillus, obtenue par génie génétique, qui permet d'abaisser rapidement l'uricémie. (118)(124)(151)

IX.4.2.5.3. Posologie

La dose journalière recommandée de rasburicase est de 0,2 mg/kg, administrée une seule fois par jour en perfusion intraveineuse de 30 minutes sous surveillance médicale, pendant 4 à 7 jours, 7 jours étant la durée maximale. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées, les insuffisants rénaux, les insuffisants hépatiques ou encore pour les enfants.

En comparaison avec l'allopurinol, l'action hypouricémiant de la rasburicase est très rapide. En effet, l'uricémie se normalise en 24h pour l'allopurinol contre seulement 4h pour FASTURTEC®. Malgré son effet hypouricémiant rapide et puissant, celui-ci n'est que transitoire du fait de la courte demi-vie (de 15 à 22h) de la rasburicase, ce qui limite son utilisation dans la goutte chronique. (101)(103)(167)

IX.4.2.5.4. Effets indésirables

Comme le FASTURTEC® est administré lors de l'initiation d'une chimiothérapie, il est assez difficile d'évaluer les effets indésirables propres à la rasburicase. Les plus fréquemment observés sont des nausées, vomissements, diarrhées, des céphalées, une fièvre et des rashes et urticaires, signes de réactions allergiques. Chez des patients qui possèdent un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), des troubles hématologiques ont été rencontrés dans quelques cas, à l'origine d'anémie hémolytique ou de méthémoglobinémies. (101)(103)(166)

IX.4.2.5.5. Contre-indications

La rasburicase est contre-indiquée si une hypersensibilité à la substance active ou à un des excipients est connue et si le patient présente un déficit en G6PD car il y a un risque d'anémie hémolytique et de méthémoglobinémie induit par le peroxyde d'hydrogène qui est produit lors de la conversion de l'acide urique en allantoïne. Avec une G6PD inactive, la réaction qui produit du NADPH ne peut plus se faire ce qui bloque en aval la destruction du peroxyde d'hydrogène, hautement toxique pour les cellules, à l'origine d'une anémie hémolytique. Le deuxième risque est celui d'une méthémoglobinémie par le peroxyde d'hydrogène, puissant oxydant, qui oxyde l'hémoglobine en méthémoglobine.

Concernant la grossesse et l'allaitement, on ignore si la rasburicase a des effets tératogènes et si elle passe dans le lait maternel ce qui fait qu'on ne recommandera pas son utilisation dans ces situations. (101)(148)(168)

IX.4.2.5.6. Interactions médicamenteuses

Du côté des interactions médicamenteuses, aucune étude n'a été réalisée et il semble peu probable que la rasburicase interfère avec des médicaments puisqu'elle exerce une action similaire à une enzyme initialement absente chez l'Homme. (101)

IX.4.2.6. Péglicase

Non disponible en France mais commercialisée aux États-Unis depuis 2010, la péglicase a été approuvée dans le traitement de la goutte sévère, réfractaire aux hypouricémiants classiques à la dose maximale ou lorsqu'ils sont contre-indiqués.

IX.4.2.6.1. Spécialités pharmaceutiques

La spécialité américaine à base de péglicase est KRYSTEXXA®, solution concentrée à 8 mg de péglicase par mL, à diluer dans 250 mL de chlorure de sodium pour perfusion. (169)

IX.4.2.6.2. Mécanisme d'action

La péglicase est une urate oxydase porcine pégylée (addition de polyéthylène glycol) afin d'augmenter sa demi-vie. L'uricémie est diminuée grâce à la transformation de l'acide urique

en allantoiné éliminé plus facilement dans les urines. La pégloticase est une deuxième molécule uricolytique qui favorise l'élimination rénale de l'acide urique. (170)(171)

IX.4.2.6.3. Posologie

Sous la surveillance de médecins, la pégloticase est administrée par perfusion intraveineuse de minimum 2h, toutes les deux semaines à la dose optimale de 8 mg. La durée du traitement par pégloticase est déterminée par le maintien de l'uricémie en dessous de 60 mg/L. Chez les personnes âgées, et les patients insuffisants rénaux, l'ajustement de la dose n'est pas nécessaire. Seulement 6 heures après la perfusion de pégloticase, l'uricémie devient inférieure à 360 $\mu\text{mol/L}$. Cette action hypouricémiante est encore plus intéressante qu'avec la rasburicase grâce à la plus longue demi-vie (214h) de la pégloticase. (91)(169)(172)

IX.4.2.6.4. Effets indésirables

La pégloticase peut provoquer de manière fréquente des nausées, vomissements, diarrhées, une hyperglycémie, des affections de la peau (prurit, irritation cutanée, sécheresse cutanée, urticaire), une réaction liée à la perfusion ou encore un gonflement des articulations.

Pour éviter au maximum l'apparition de réactions liées à la perfusion qui survient chez environ 26% des patients, une prémédication par un antihistaminique, du paracétamol et des corticoïdes est délivrée au patient goutteux. La réaction peut rester locale avec un érythème, un prurit, une éruption cutanée ou devenir systémique où le patient présente des frissons, une hypertension, un urticaire, une dyspnée, des sueurs. Entre 5 et 6,5 % des patients traités par pégloticase ont même été jusqu'à faire une réaction anaphylactique sévère. En cas de survenue de ces réactions, la perfusion est ralentie voire arrêtée et reprise à un débit plus faible. Le risque d'apparition de ces effets indésirables semble être augmenté avec la formation d'anticorps anti-pégloticase qui peuvent également diminuer l'efficacité du traitement. Le rapport bénéfice/risque doit donc être évalué pour chaque patient, et ce à chaque perfusion de pégloticase.

Peu fréquemment, une exacerbation d'affections cardiaques peut avoir lieu lors d'un traitement par pégloticase. Il en découle une grande prudence chez les patients souffrant de maladie cardiovasculaire. (150)(169)(170)(173)

IX.4.2.6.5. Contre-indications

Pour les contre-indications, nous retrouvons les mêmes que celles de la rasburicase, à savoir une allergie à la péglyticase ou à un excipient et en cas de déficit en G6PD pour risque d'hémolyse et de méthémoglobinémie dont la fréquence de leur survenue reste indéterminée.

La péglyticase n'est pas recommandée chez les femmes enceintes et allaitantes par manque de données. (135)(169)(172)

IX.4.2.6.6. Interactions médicamenteuses

Les anticorps anti-péglyticase se fixant sur la partie pégylée de KRYSTEXXA®, il serait possible qu'ils se lient à d'autres médicaments pégylés et diminueraient alors leur efficacité. Mais aucune étude d'interactions médicamenteuses, n'a pour l'heure, été effectuée. (169)

PARTIE 2 :

Enquêtes conduites
en officine auprès de
patients goutteux et
auprès des
pharmaciens

Enquête conduite en officine auprès des patients goutteux

I. Contexte et objectifs

La goutte, contrairement à ce que peuvent penser un grand nombre de personnes, est toujours une pathologie d'actualité et touche près de 1% des français. Pourtant, elle est encore très souvent attribuée à l'époque des rois, touchant les « bons vivants ». Durant mes 6 années d'étude en pharmacie, nous n'avons eu qu'un seul cours de 2h pour faire le tour de cette maladie goutteuse. Plusieurs questions se sont alors imposées à moi : les pharmaciens d'officine exercent-ils vraiment leur rôle d'informateur sur la pathologie et les conseils associés (alimentation, activité physique) auprès des patients atteints de la goutte ? Ces derniers se sentent-ils soutenus, ont-ils reçu toutes les informations nécessaires sur la goutte et ses traitements ?

J'ai donc souhaité rédiger un questionnaire à destination des patients goutteux afin d'analyser la population touchée pour comparer avec les données épidémiologiques décrites dans ma première partie de thèse et également dans le but de savoir si une éducation thérapeutique du patient par le médecin et/ou le pharmacien était réalisée.

Les objectifs de cette enquête étant d'évaluer le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients goutteux afin de souligner de possibles améliorations.

II. Méthodes

II.1. Type d'enquête

L'enquête est une enquête d'observation, non expérimentale, à visée descriptive. L'analyse a été réalisée à un instant donné dans le temps, ce qu'on appelle analyse transversale, et monocentrique, c'est-à-dire avec un nombre faible de participants.

L'enquête a été menée de janvier 2020 à novembre 2020, dans 19 officines de Gironde, localisées de la communauté urbaine de Bordeaux (Mérignac, Talence, Pessac) au sud bassin d'Arcachon (Andernos-les-Bains, Arès, Lège).

II.2. Population d'étude

La population cible était des patients avec une prescription de médicaments antigoutteux (notamment colchicine, colchimax, allopurinol, fébuxostat) après avoir eu confirmation qu'ils étaient bien atteints de la goutte car ces médicaments ont également d'autres indications (coliques néphrétiques, maladie de Behçet, etc.). Au total, l'étude se porte sur 62 patients.

II.3. Recueil des données

Le questionnaire (voir annexe 1) à l'intention des patients goutteux comprenait 37 questions fermées et 2 questions ouvertes :

- 2 questions portaient sur les caractéristiques sociodémographiques : âge, sexe ;
- 4 questions concernaient les possibles comorbidités (surpoids, activité physique, pathologies associées, hérédité) ;
- 10 questions étaient sur le diagnostic ;
- 3 questions concernaient la maladie elle-même : nombre et localisation des articulations atteintes, impact sur la vie quotidienne ;
- 9 questions à propos du traitement médicamenteux ;
- 4 questions mentionnaient le rôle du pharmacien ;
- 3 questions portant sur le suivi thérapeutique (contrôle de l'uricémie, fréquence des crises) ;
- 2 questions concernaient le soutien du patient par son médecin et son pharmacien ;
- et pour finir, 2 questions ouvertes laissant le patient libre d'expression concernant ce qui lui a manqué dans la prise en charge de sa pathologie et ce qu'il aurait souhaité ou attend de la part de son pharmacien.

Le questionnaire était remis au patient à l'officine lors de sa délivrance de médicament antigoutteux. Le patient pouvait soit le compléter directement au comptoir, soit chez lui et le rapporter plus tard à la pharmacie. Cette deuxième option étaient celle que je conseillais afin de ne pas trop impacter l'officine en terme de temps et également pour que le patient réponde tranquillement aux questions chez lui, sans potentiellement se sentir pressé.

Au total, 20 questionnaires ont été déposés dans 6 pharmacies (les plus proches de mon domicile), 15 questionnaires dans une officine et 10 questionnaires dans les autres. Plusieurs semaines, voire mois pour les pharmacies proches, sont passées entre le moment où j'ai déposé les questionnaires et le moment où je les ai récupéré.

Sur les 19 officines, deux ont refusé de distribuer les questionnaires à leurs patients et six autres n'ont soit pas eu le retour à temps des questionnaires remis à leur patientèle goutteuse, soit ne s'en s'étaient pas occupés.

62 patients ont répondu au questionnaire, ce qui constitue la population de l'étude. Plus d'un tiers des questionnaires remplis sont issus de l'officine où je travaille. Le nombre moyen de questionnaire par pharmacie s'élève à 5,6.

III. Analyse des résultats

III.1. Caractéristiques sociodémographiques

Sur l'échantillon de 62 patients, on dénombre 50 hommes (80,6%) et 12 femmes (19,4%) (tableau 15). Les hommes sont plus touchés par la goutte que les femmes, la prévalence de la maladie goutteuse est en effet plus importante chez le sexe masculin avec ici un sex ratio de 4,17.

Tableau 15 : Résultats sociodémographiques classés par sexe et âge

| | Hommes | Femmes | Total |
|-----------|--------|--------|-------|
| < 30 ans | 2 | 0 | 2 |
| 30-50 ans | 0 | 0 | 0 |
| 50-70 ans | 19 | 3 | 22 |
| > 70 ans | 29 | 9 | 38 |
| Total | 50 | 12 | 62 |

Comme nous pouvons le remarquer sur la figure 38, la répartition des patients goutteux par âge suit bien la courbe décrite dans l'épidémiologie, à savoir une augmentation de la prévalence avec l'âge, hormis pour la tranche des 30-50 ans où aucun patient n'a été recensé. Un âge mature et le sexe masculin sont donc deux facteurs de risque de développer la goutte.

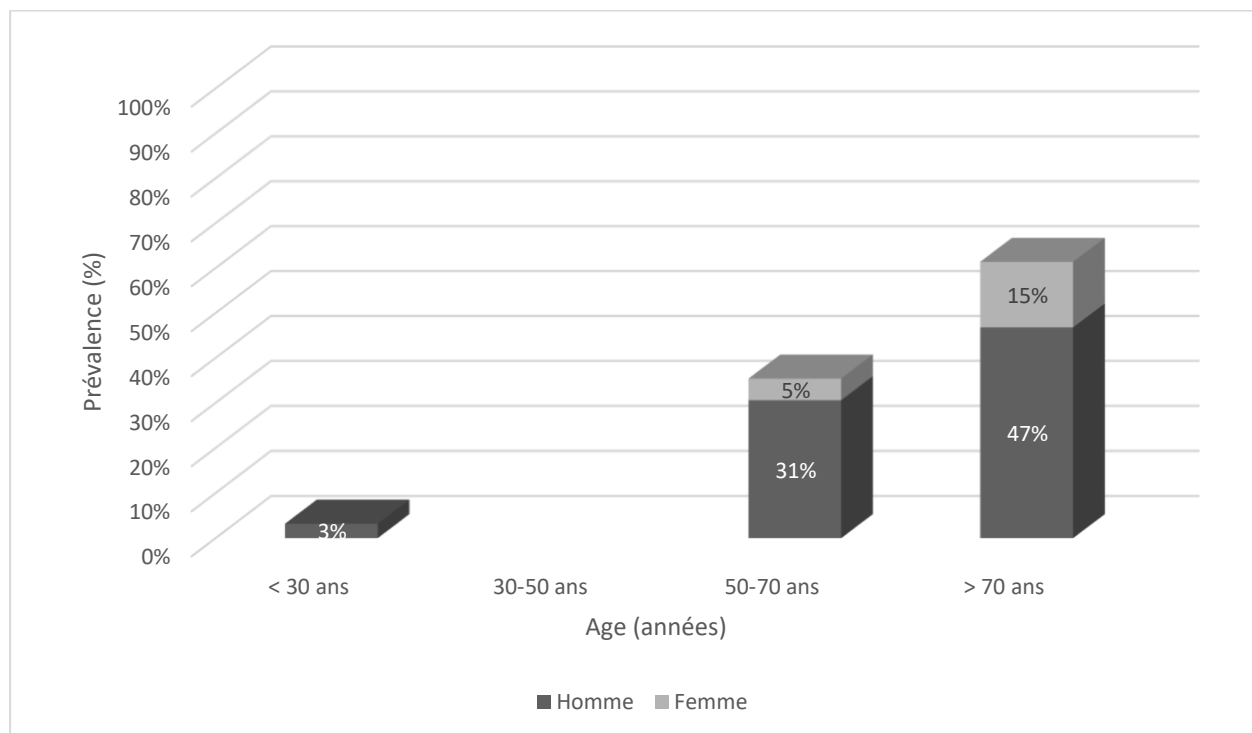


Figure 38 : Répartition de la goutte par âge et par sexe

La moyenne d'âge des patients participants est de 71 ans. L'âge moyen chez les patientes femmes est de 75 ans et 70 ans pour les hommes.

Ce que la figure 38 nous montre également avec la répartition des patients par âge et par sexe est la différence de prévalence entre les deux sexes qui tend bien à diminuer avec l'âge du fait de l'apparition de la ménopause chez les femmes.

III.2. Terrains des patients – Facteurs de risque

Plusieurs données ont été analysées afin de connaître le terrain des patients : l'indice de masse corporelle (IMC), l'activité physique, les pathologies associées et le caractère héréditaire de la goutte. Comme nous l'avons vu, ces différents critères représentent d'autres facteurs de risque, en plus de l'âge et du sexe, pouvant concourir à l'apparition de la goutte.

III.2.1. Indice de masse corporelle (IMC)

La figure 39 ci-dessous représente la répartition de la population de l'échantillon par leur IMC. Un IMC entre 25,0 et 29,9 kg/m² est signe d'un surpoids. Quant à l'obésité, elle peut être modérée, sévère ou morbide si l'IMC est respectivement entre 30,0 et 34,9 kg/m², entre 35,0 et 39,9 kg/m² ou à plus de 40 kg/m². La plus grande partie des patients gouteux ont un IMC supérieur à 25 kg/m². Cela représente 48% de l'échantillon dont 28% des patients en surpoids

et 20% des patients souffrant d'obésité. En suivant, 44% des patients ont un IMC normal entre 20 et 25 kg/m².

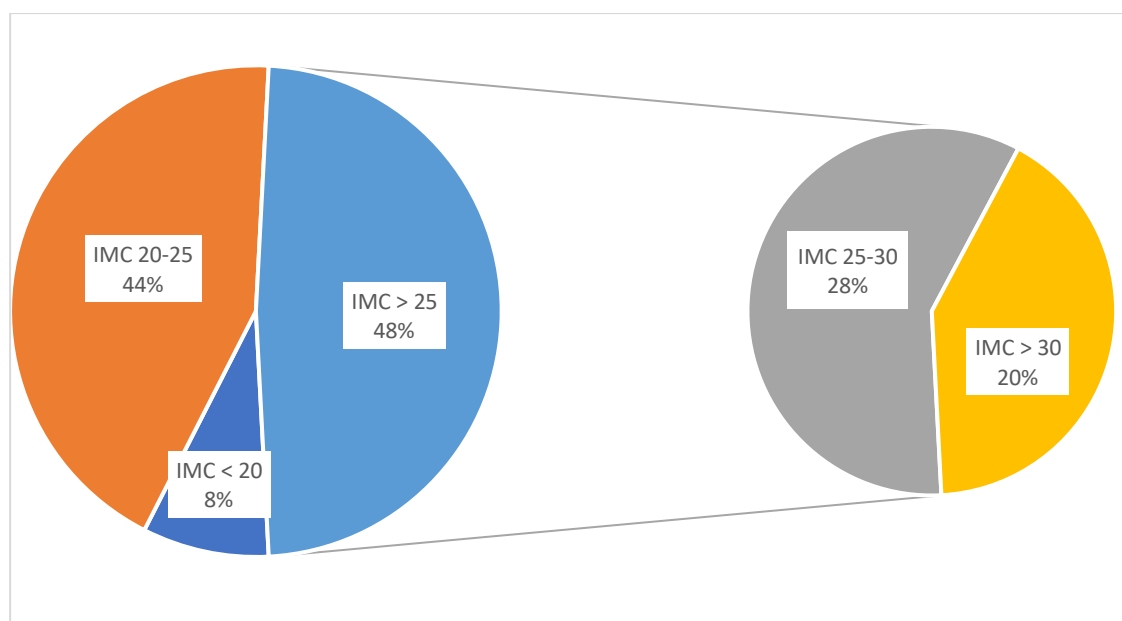


Figure 39 : Répartition des patients goutteux par IMC

Le surpoids et l'obésité sont étroitement liés à la survenue de goutte. Plus l'IMC augmente, plus le risque relatif de goutte augmente également. C'est pourquoi la prise en charge de la goutte inclut une prise en charge diététique. Lors de l'éducation thérapeutique du patient, des conseils sont apportés afin d'avoir une meilleure alimentation en limitant les apports en purines et ainsi perdre du poids.

Les figures 40, 41, 42 et 43 représentent les IMC par sexe et par âge. Dans l'échantillon, aucune femme âgée de 50 à 70 ans ne souffre de surpoids ou d'obésité, contrairement aux hommes de la même tranche d'âge où 25% sont en surpoids et 20% en obésité. Cependant avec l'âge qui augmente, les problèmes de poids deviennent plus présents chez la femme goutteuse ; les pourcentages des femmes de plus de 70 ans en surpoids et en obésité dépassant même ceux des hommes dans la même tranche d'âge (45% de femmes contre 31% d'hommes pour le surpoids et 22% contre 21% pour l'obésité).

La deuxième remarque est que, quel que soit le sexe, la fréquence du surpoids et de l'obésité chez les patients atteints de la goutte augmente avec l'âge.

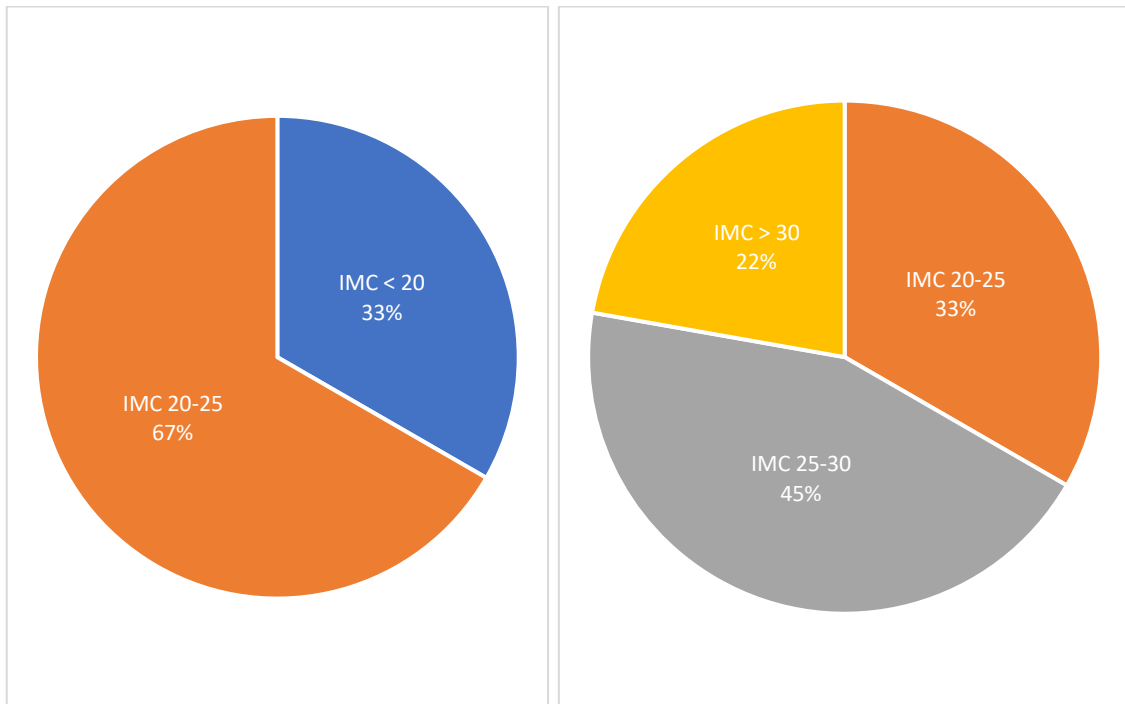


Figure 40 : L'IMC chez les femmes goutteuses de 50 à 70 ans (figure de gauche)

Figure 41 : L'IMC chez les femmes goutteuses de plus de 70 ans (figure de droite)

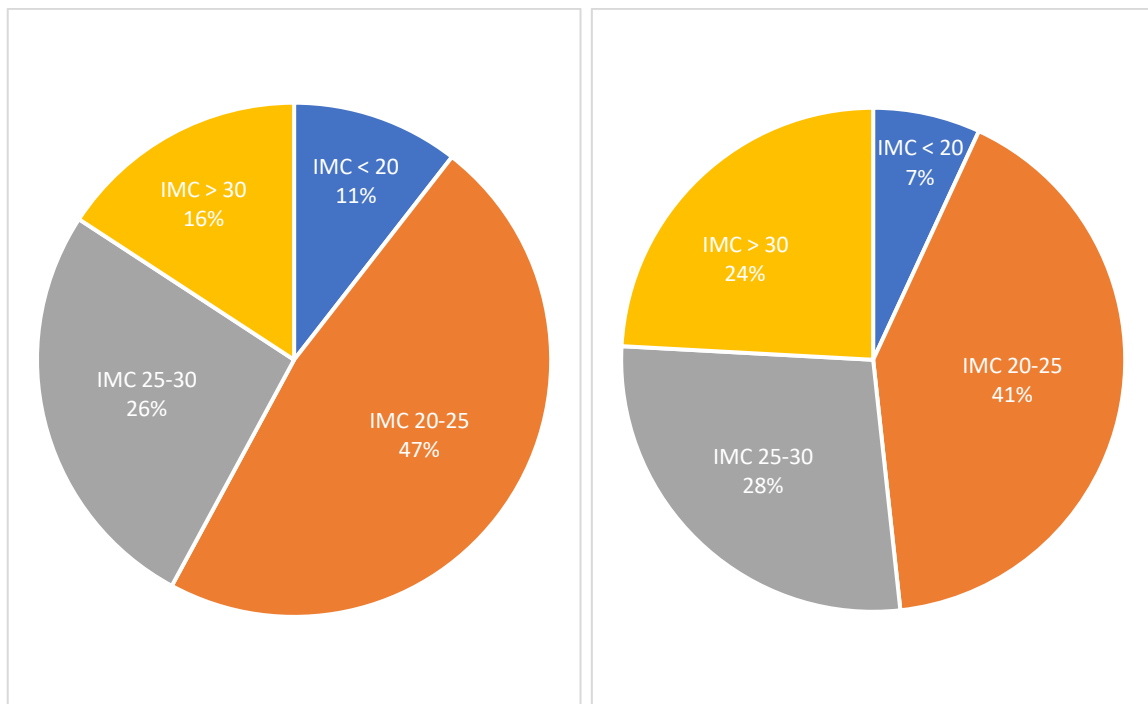


Figure 42 : L'IMC chez les hommes goutteux de 50 à 70 ans (figure de gauche)

Figure 43 : L'IMC chez les hommes goutteux de plus de 70 ans (figure de droite)

III.2.2. Activité physique

Une activité physique régulière permet de maintenir un poids sain stable. La prévalence de la goutte augmente chez les patients avec une faible activité physique.

La plupart des patients de notre échantillon pratique occasionnellement ou régulièrement un exercice physique (figure 44). On peut s’apercevoir, par l’intermédiaire des figures 45 et 46 qui répertorient la fréquence d’activité physique chez les patients goutteux selon leur sexe, que les hommes sont plus sportifs que les femmes. Les hommes âgés de 50 à 70 ans exercent une activité physique de façon régulière pour finalement devenir plus occasionnelle à partir de 70 ans (figures 47 et 48).

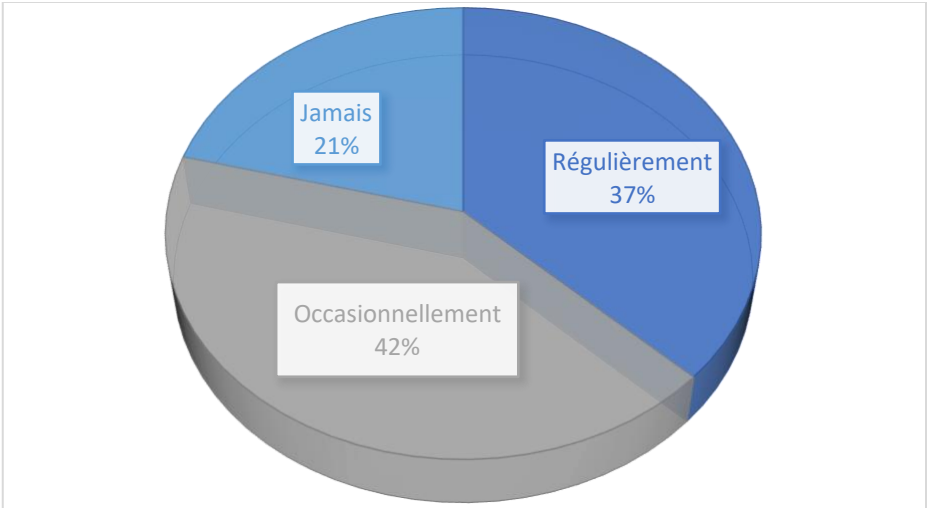


Figure 44 : Fréquence de l'activité physique dans l'échantillon de patients atteints de la goutte

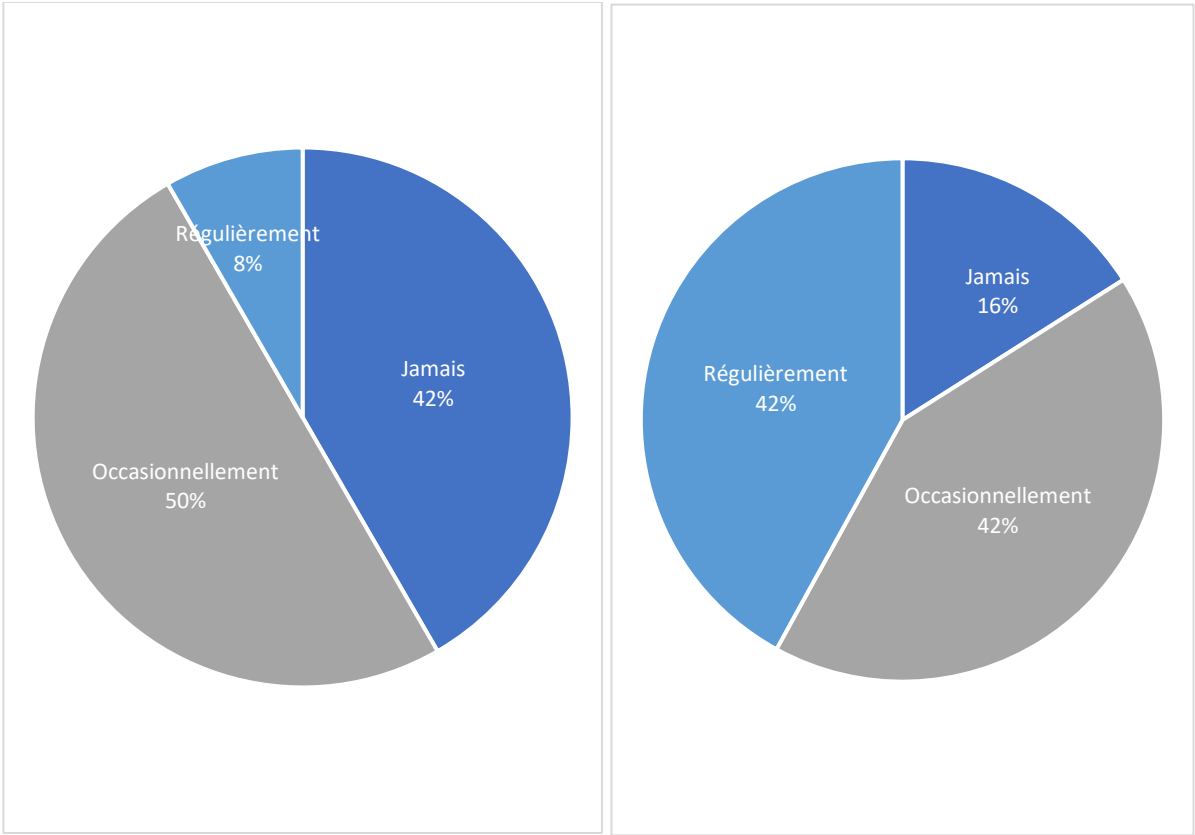


Figure 45 : Fréquence de l'activité physique chez les femmes goutteuses (figure de gauche)

Figure 46 : Fréquence de l'activité physique chez les hommes goutteux (figure de droite)

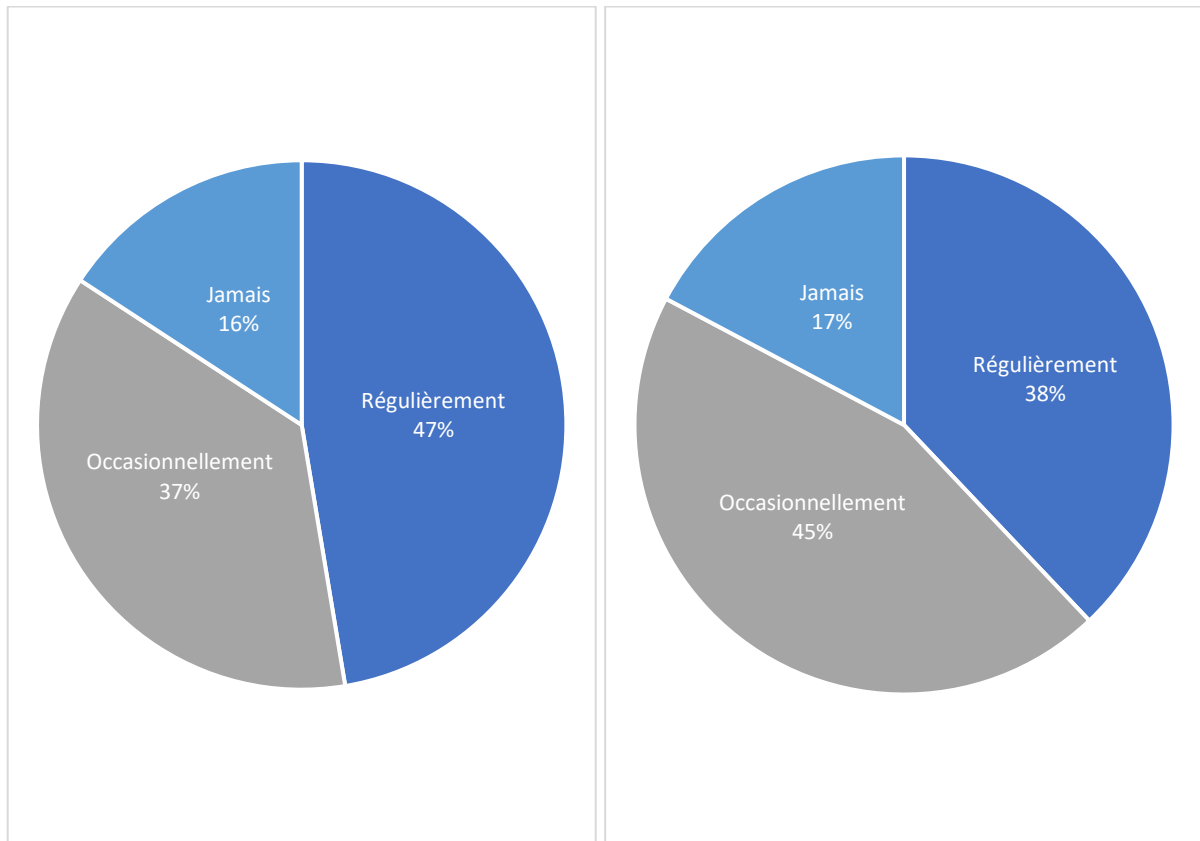


Figure 47 : Fréquence de l'activité physique chez les hommes goutteux de 50 à 70 ans (figure de gauche)

Figure 48 : Fréquence de l'activité physique chez les hommes goutteux de plus de 70 ans (figure de droite)

III.2.3. Pathologies associées

Du côté des pathologies associées, les maladies cardiovasculaires (CV) sont celles les plus fréquemment retrouvées chez les patients atteints de la goutte. La prévalence chez les patients de l'étude du diabète (DT) est de 19% et de 67% pour celle des pathologies cardiovasculaires (hypertension artérielle, antécédent d'accident vasculaire cérébral, antécédent d'infarctus du myocarde etc.). Certains patients ayant répondu au questionnaire ont plusieurs comorbidités, c'est le cas de 7 d'entre eux qui présentent une pathologie cardiovasculaire ainsi qu'un diabète et une patiente souffre même d'insuffisance rénale (IR), d'un problème cardiovasculaire et d'un cancer du sang. Au total, une insuffisance rénale est retrouvée chez 8% des patients de l'échantillon et 4% n'ont aucune comorbidité associée à la goutte (figure 49).

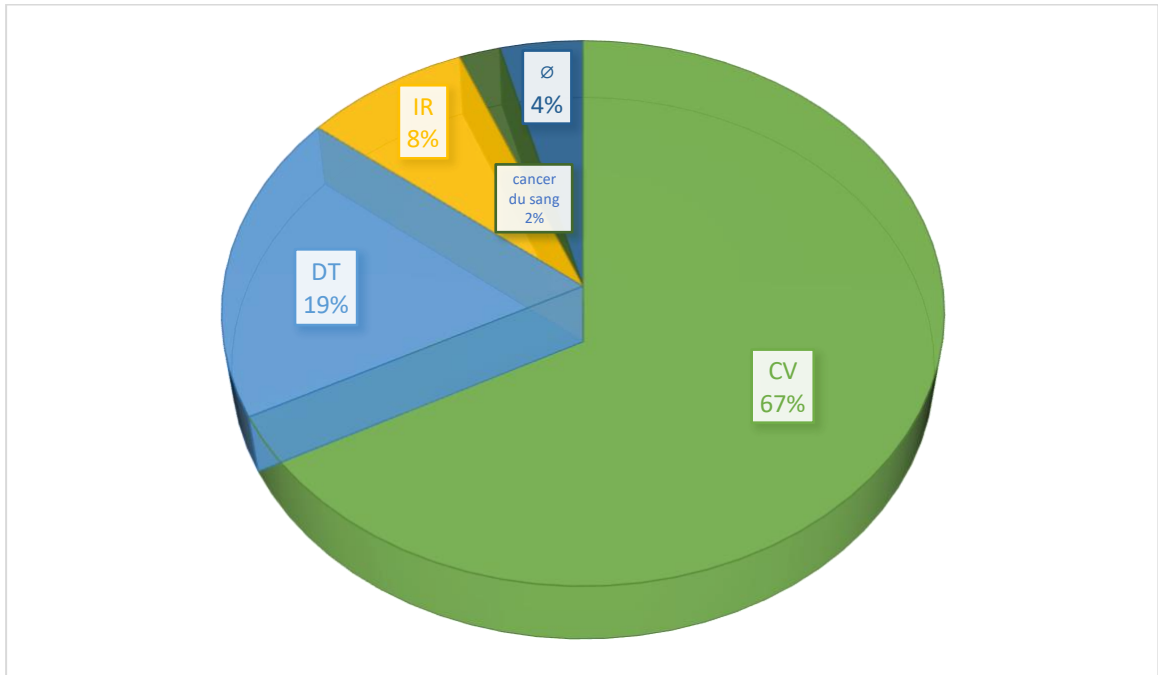


Figure 49 : Autres pathologies des patients de l'échantillon

III.2.4. Hérité

21 des 62 patients ont un membre de leur famille atteint également de la goutte. Le caractère héréditaire, décrit figure 50, est donc retrouvé chez 34% des patients et il s'agit en général des parents voire des grands-parents.

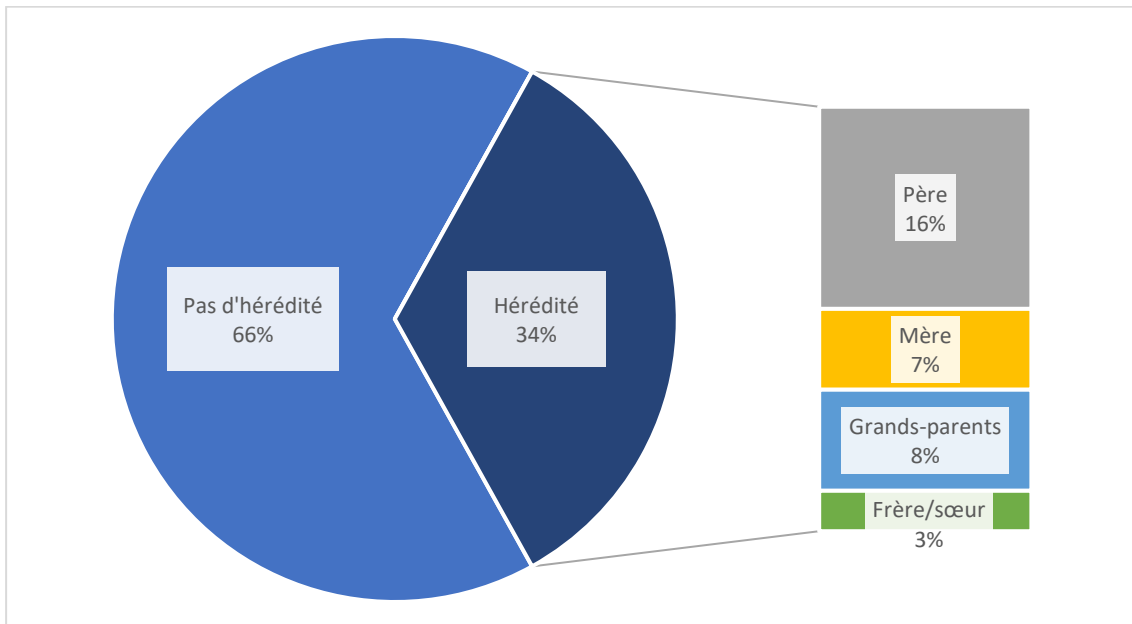


Figure 50 : Caractère héréditaire de la goutte

III.3. Diagnostic de la maladie goutteuse

III.3.1. Diagnostic

La goutte a été diagnostiquée pour 36% des patients quand ils avaient entre 50 et 60 ans. En effet, le pic d'incidence maximale se situe dans cette tranche d'âge (figure 51). L'âge moyen au diagnostic de la goutte est ici de 49 ans, tout sexe confondu. Pour les femmes, l'âge moyen au diagnostic est de 57 ans et 48 ans pour les hommes. Une grande partie (presque la moitié) de l'échantillon n'a cependant pas répondu à cette question.

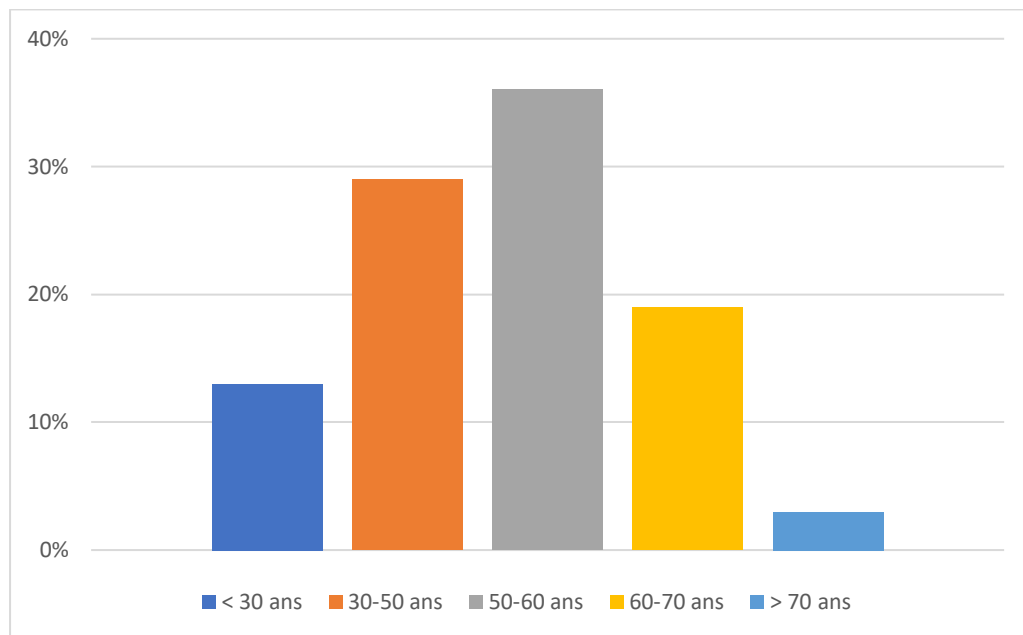


Figure 51 : Age des patients lors du diagnostic de la goutte

La figure 52 décrit par qui le diagnostic de la goutte a été donné. Dans la majorité des cas, la goutte a été diagnostiquée par le médecin traitant du patient. Les autres situations plus rares sont lors d'une hospitalisation ou lors d'un rendez-vous avec un médecin spécialiste (rhumatologue, néphrologue).

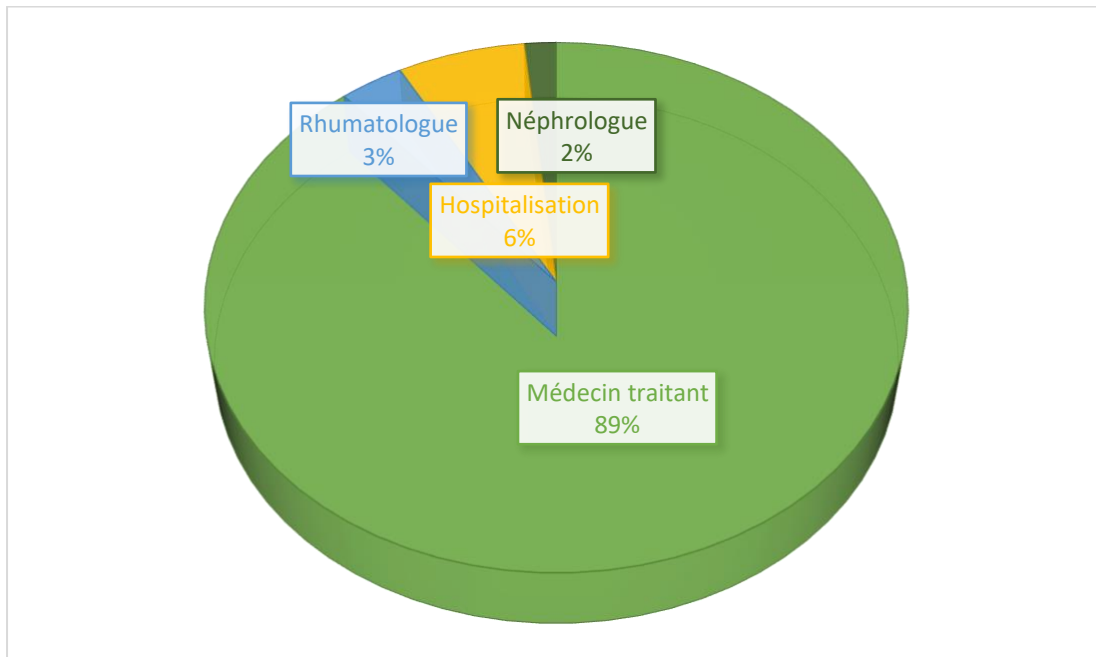


Figure 52 : Origine du diagnostic de la goutte

Une cause enzymatique ne semble avoir été diagnostiquée chez aucun des patients de notre étude.

III.3.2. Éducation thérapeutique du patient par le médecin

Les figures suivantes permettent de présenter les différents points nécessaires d'apprendre au patient par le médecin lorsqu'il est diagnostiqué goutteux. Il s'agit là de l'éducation thérapeutique du patient qui passe par la bonne explication et compréhension de sa pathologie et des règles hygiéno-diététiques à appliquer afin de limiter les crises de goutte.

Lors du diagnostic de leur maladie goutteuse, 74% des patients considèrent que le médecin leur a bien expliqué la pathologie (figure 53) et 71% que les informations sur les éventuels traitements et des conseils sur les médicaments leur ont été apportés (figure 54). Dans 73% des cas, le médecin a fait part au patient de l'implication et de l'importance de l'alimentation dans la goutte et a donné des conseils sur les aliments à éviter en vue de réduire les accès aigus (figure 55). Le sujet davantage omis lors du diagnostic est l'activité physique qui a pourtant tout autant sa place dans l'éducation thérapeutique et fait partie des règles hygiéno-diététiques à appliquer par le patient atteint de goutte. En effet, seulement 55% des patients ont reçu des conseils sur l'activité physique à avoir (figure 56).

En conclusion, les médecins ont majoritairement joué leur rôle d'éducateur thérapeutique auprès de leur patient lors du diagnostic de la goutte, ce qui est primordial.

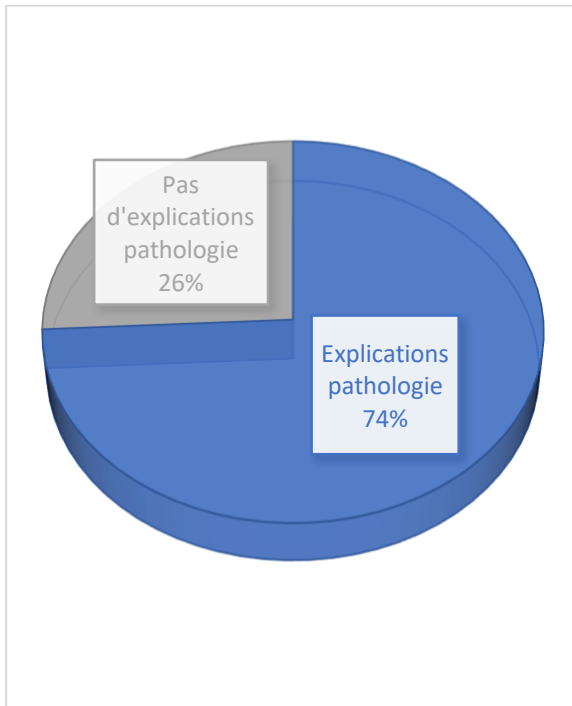


Figure 53 : Explication des traitements et médicaments par le médecin (figure de gauche)

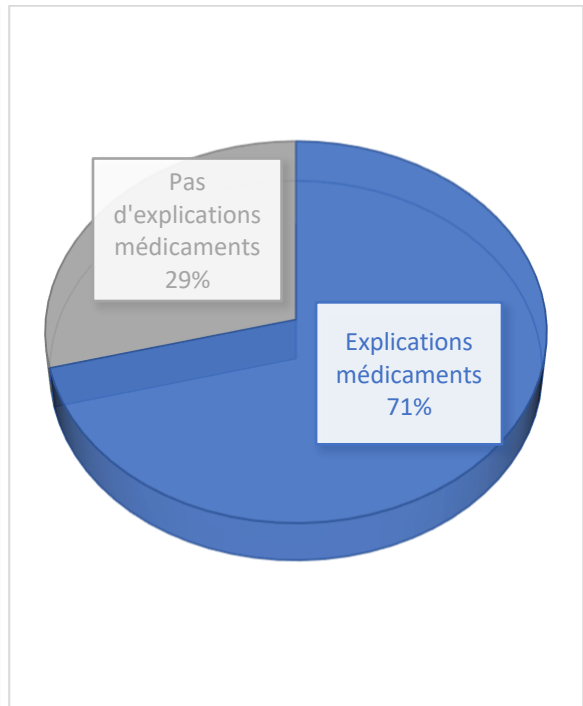


Figure 54 : Explication de la pathologie par le médecin (figure de droite)

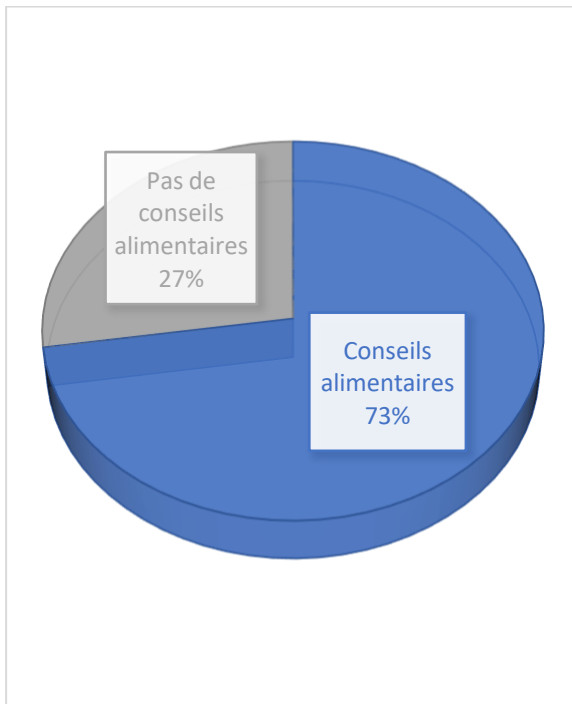


Figure 55 : Conseils sur l'alimentation par le médecin (figure de gauche)

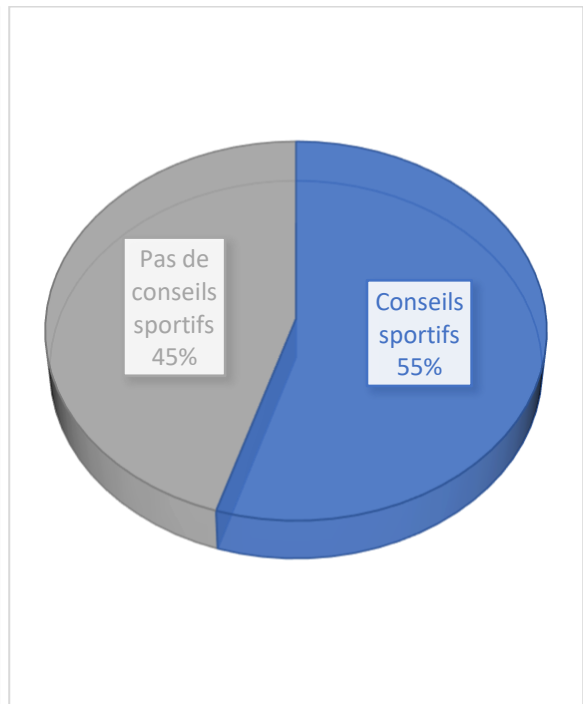


Figure 56 : Conseils sur l'activité physique par le médecin (figure de droite)

Lorsque l'on demande aux patients s'ils ont bien compris leur pathologie, 61% répondent par l'affirmatif et 39% par la négation (figure 57). On s'aperçoit, en comparant avec les

pourcentages de la figure 53, que plus de 1 patient sur 10 n'a en réalité pas correctement compris sa maladie goutteuse malgré les explications données par le médecin lors du diagnostic. L'éducation thérapeutique a une place très importante dans la prise en charge de la goutte et des rappels peuvent être faits afin d'acquérir de nouvelles connaissances par le patient, de les maintenir voire même de les approfondir. Pour les patients qui ont assimilé l'information, les termes les plus souvent utilisés pour expliquer la goutte en quelques mots sont : douleur, accumulation d'acide urique, gonflement et articulations.

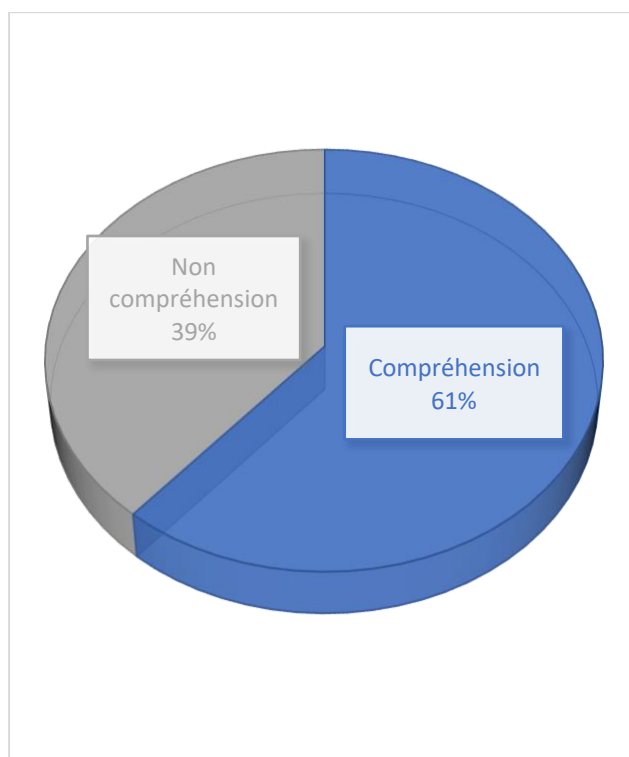


Figure 57 : Bonne compréhension de la pathologie par le patient

III.4. Atteintes articulaires

La goutte peut toucher une ou plusieurs articulations. Dans l'échantillon en question, une seule articulation est touchée dans 62% des cas. 5% des patients n'ont aucune articulation atteinte (figure 58). Ceci s'explique par l'instauration d'un traitement antigoutteux après une prise de sang prouvant une hyperuricémie, et ce avant même d'avoir une atteinte physique.

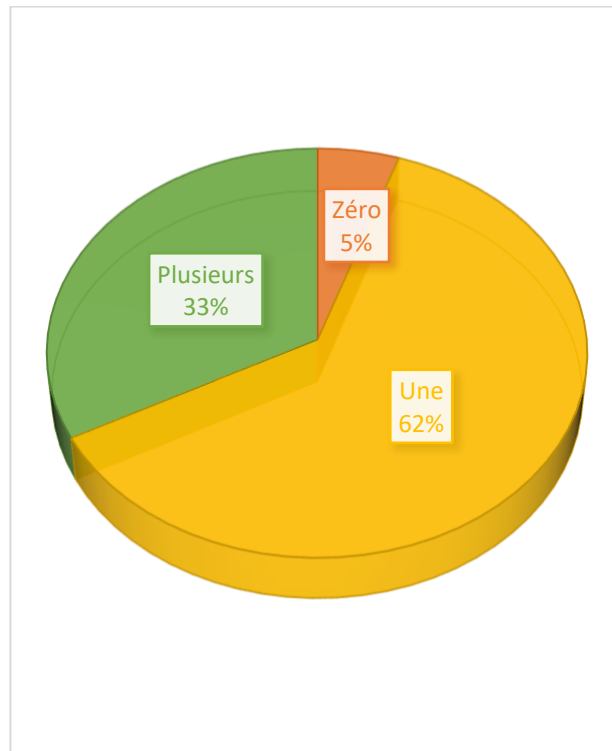


Figure 58 : Nombre d'articulations atteintes

La crise de goutte touche la majorité du temps les articulations des membres inférieurs. C'est en effet ce que nous pouvons remarquer par l'intermédiaire de la figure 59 qui décrit la localisation des articulations touchées. Dans 50% des cas, il s'agit du gros orteil d'atteint.

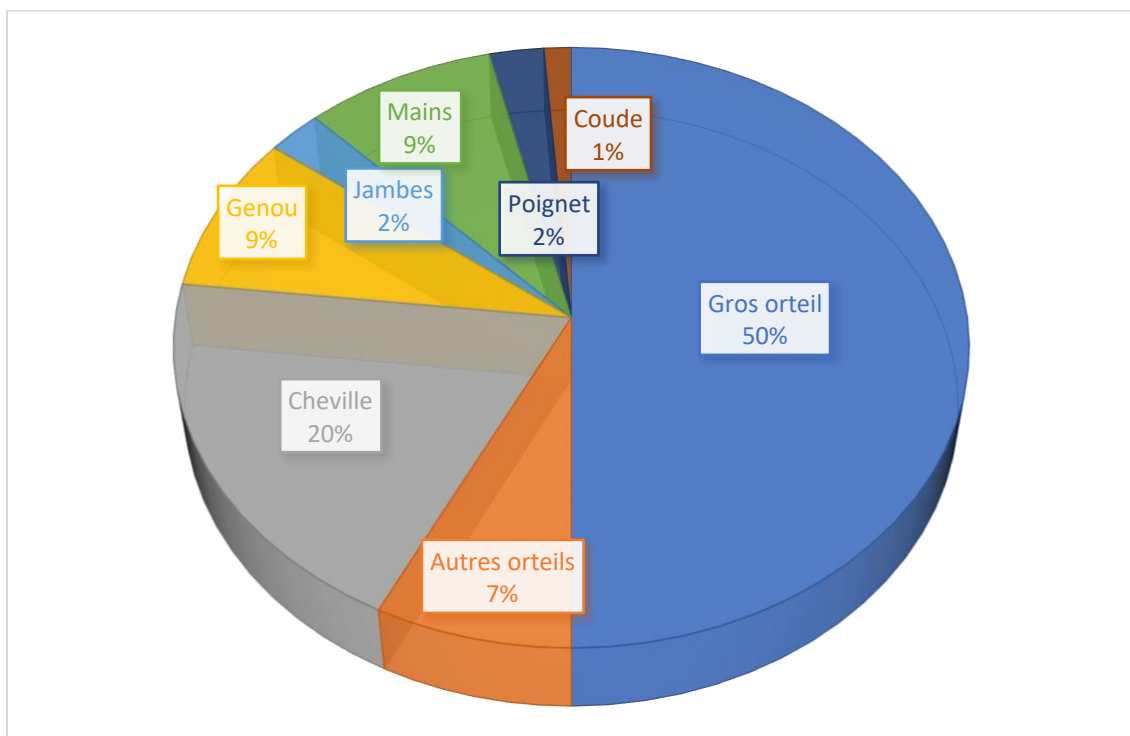


Figure 59 : Localisation des articulations atteintes

Lors d'un accès aigu de goutte, l'impact sur la vie quotidienne peut être assez conséquent. 21 patients sur 62 le ressentent, soit 33,9% de l'échantillon (figure 60). Parmi ces 21 patients, 8 sont des femmes. Lorsqu'on compare par sexe, seulement 26% des hommes contre 67% des femmes se plaignent de ce retentissement sur leur quotidien avec notamment une gêne, une raideur, une fatigue, des difficultés à marcher.

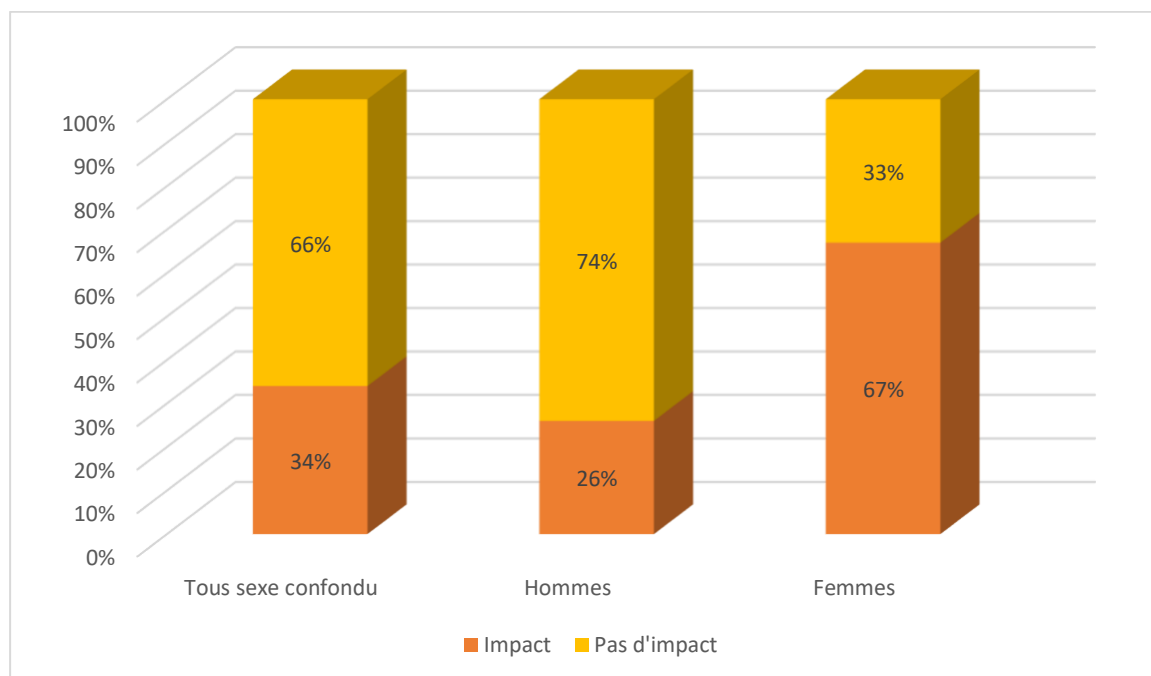


Figure 60 : Ressenti d'un impact sur la vie quotidienne

III.5. Traitements médicamenteux

Comme traitement antigoutteux, on différencie celui pour la crise de celui de fond. 77% des patients de l'échantillon sont capables de distinguer leur traitement de crise de leur traitement de fond s'ils en ont un (figure 61). Il reste quand même 1 patient sur 4 qui ne sait pas les différencier et c'est là toute l'importance de l'éducation thérapeutique du patient. L'information a été apportée pour 79% des cas par le médecin traitant. Lorsqu'un patient mentionnait le pharmacien à l'origine de l'explication (11% des réponses totales), il s'agissait à 83,3% d'une double réponse « pharmacien + médecin généraliste ». Les autres réponses sont par le rhumatologue ou encore par l'entourage, notamment lorsqu'il y a un caractère héréditaire dans la famille (figure 62).

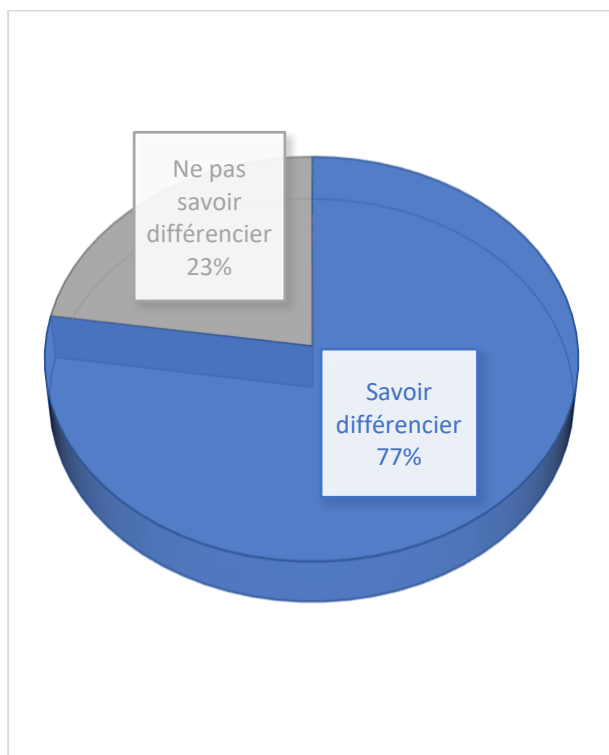


Figure 61 : Savoir différencier le traitement de crise et le traitement de fond

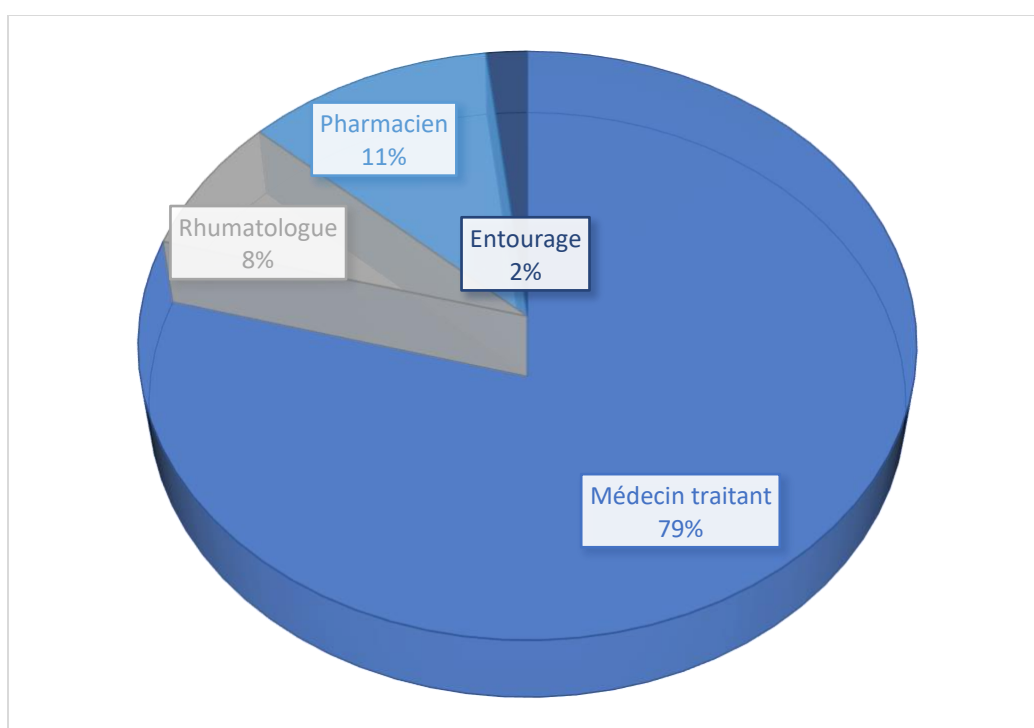


Figure 62 : Origine de l'information traitement de fond/crise

La figure 63 ci-dessous répertorie les substances actives utilisées par les patients de l'échantillon, avec d'un côté les molécules du traitement de fond et de l'autre celles du traitement de crise.

Sur l'ensemble des patients goutteux sous traitement de fond, 82% prennent de l'allopurinol. On remarque donc bien qu'il s'agit du traitement hypouricémiant de première intention et que le fébuxostat est en seconde ligne. Sur les 4 patients souffrant d'insuffisance rénale, un seul est sous fébuxostat. L'utilisation avec adaptation posologique d'allopurinol dans cette situation d'insuffisance rénale reste donc tout à fait possible et suffit la plupart du temps à suffisamment abaisser l'uricémie jusqu'à l'objectif thérapeutique.

Concernant le traitement de crise, la spécialité COLCHIMAX® est la plus utilisée, dans 50% des cas, suivie de la colchicine seule. Les AINS sont un peu moins consommés mais gardent une place thérapeutique toujours d'actualité dans la prise en charge médicamenteuse de la crise de goutte, que ce soit par voie orale ou en application locale. Un quart des patients de l'étude sous médicament à base de colchicine n'ont pas de traitement de fond.

Pour la question de l'observance thérapeutique, un seul patient s'est dit « non-observant » et n'a pas su dire pour quelle(s) raison(s).

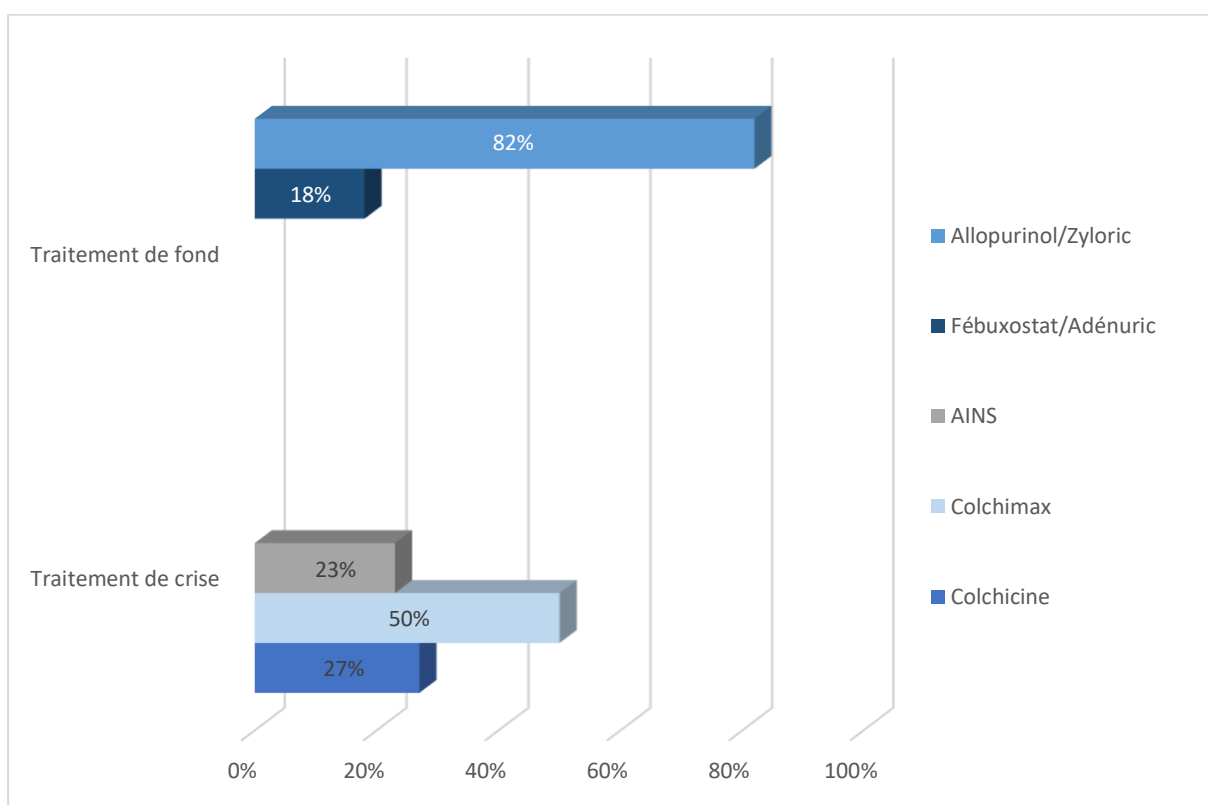


Figure 63 : Traitements médicamenteux des patients goutteux

11% des patients de l'échantillon ont dû changer de médicament dans la prise en charge de leur maladie goutteuse (figure 64). Pour 6% des cas cela était à cause d'une inefficacité : inefficacité de la molécule (passage de fébuxostat à allopurinol), posologie insuffisante (passage de l'allopurinol 100 mg à l'allopurinol 200 mg ; passage de 1 mg de colchicine tous les 2 jours à 1 mg par jour). On retrouve également les effets indésirables de la colchicine, notamment la survenue de diarrhées, qui a conduit à passer à COLCHIMAX® dans 3% des cas de changement thérapeutique. Et enfin, pour les derniers 2%, ce changement thérapeutique était lié à une possible allergie à une substance active (allopurinol).

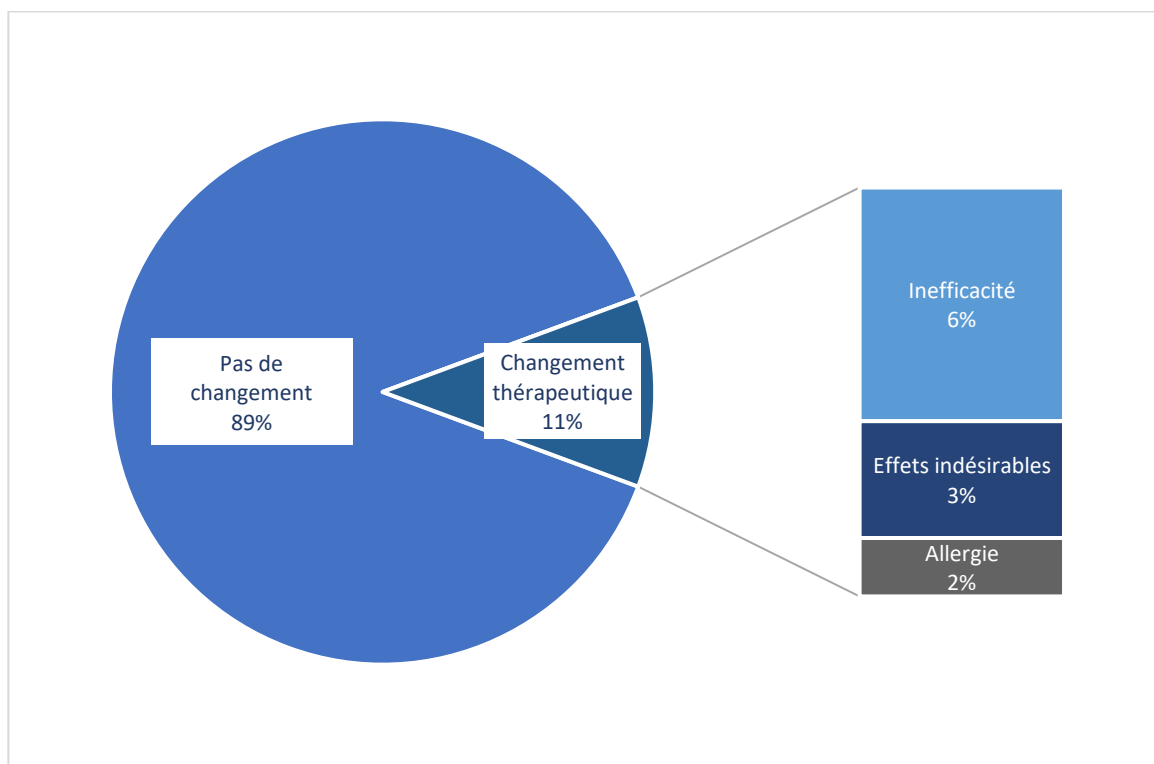


Figure 64 : Changements thérapeutiques et causes

Les réponses au questionnaire, décrites sur la figure 65, ont montré qu'une très grande majorité des patients connaissent le schéma posologique de leur traitement antigoutteux, que ce soit de crise ou de fond : nombre de comprimés, moment de prise, durée (traitement à vie pour le traitement de fond, et quelques jours pour le traitement de crise).

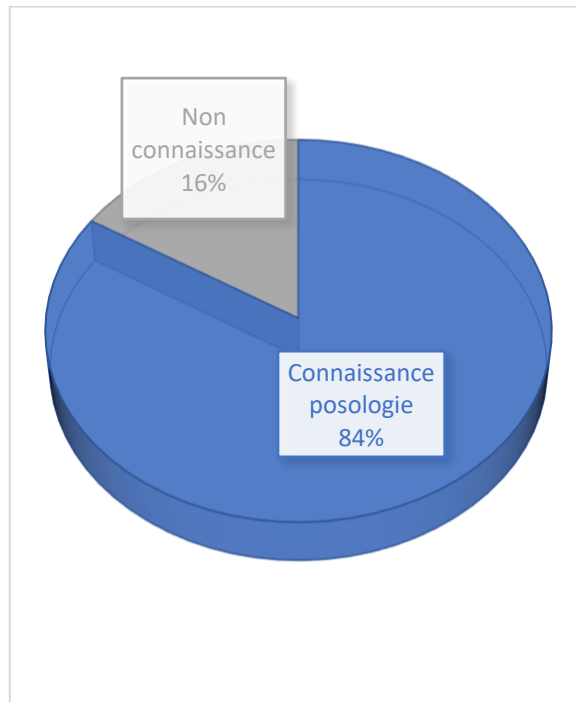


Figure 65 : Connaissance du schéma posologique des traitements médicamenteux

Pour 60% des patients interrogés, la particularité des 6 premiers mois lors de l'instauration d'un traitement antigoutteux de fond a été enseignée. C'est ce que représente la figure 66. Le patient a donc normalement bien assimilé l'importance de prendre une bithérapie (traitement de crise + traitement de fond) pendant 6 mois dans le but de limiter le nombre de crises de goutte. 40% des patients de l'échantillon n'ont pas reçu cette information pourtant indispensable pour la bonne compréhension du traitement et l'observance qui en découle.

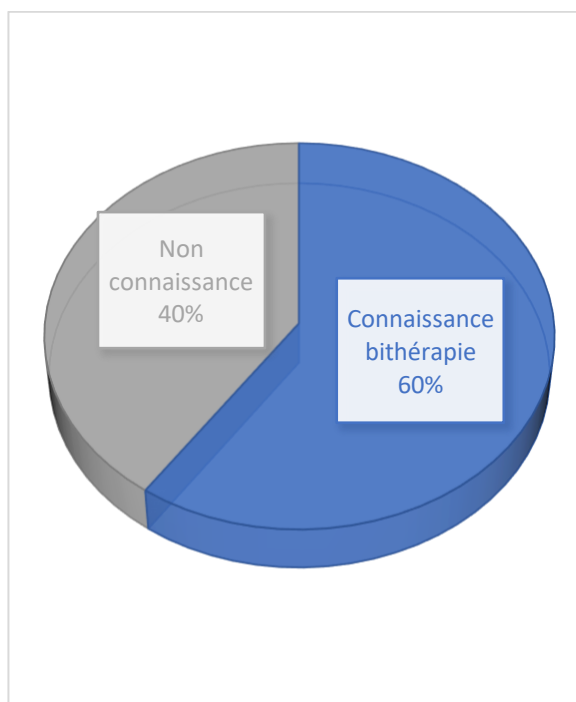


Figure 66 : Connaissance de la bithérapie lors des 6 premiers mois de traitement de fond

Cet apprentissage a été donné pour 83% des patients par le médecin traitant. Le pharmacien est à l'origine de ce savoir de double traitement chez 7% des patients mais n'a jamais été le seul professionnel de santé à expliquer cette notion, il s'agissait toujours d'une explication transmise par le pharmacien en plus du médecin. Les 10% restants sont par le rhumatologue, où dans 50% des cas l'information était apportée par le médecin généraliste et le rhumatologue (figure 67).

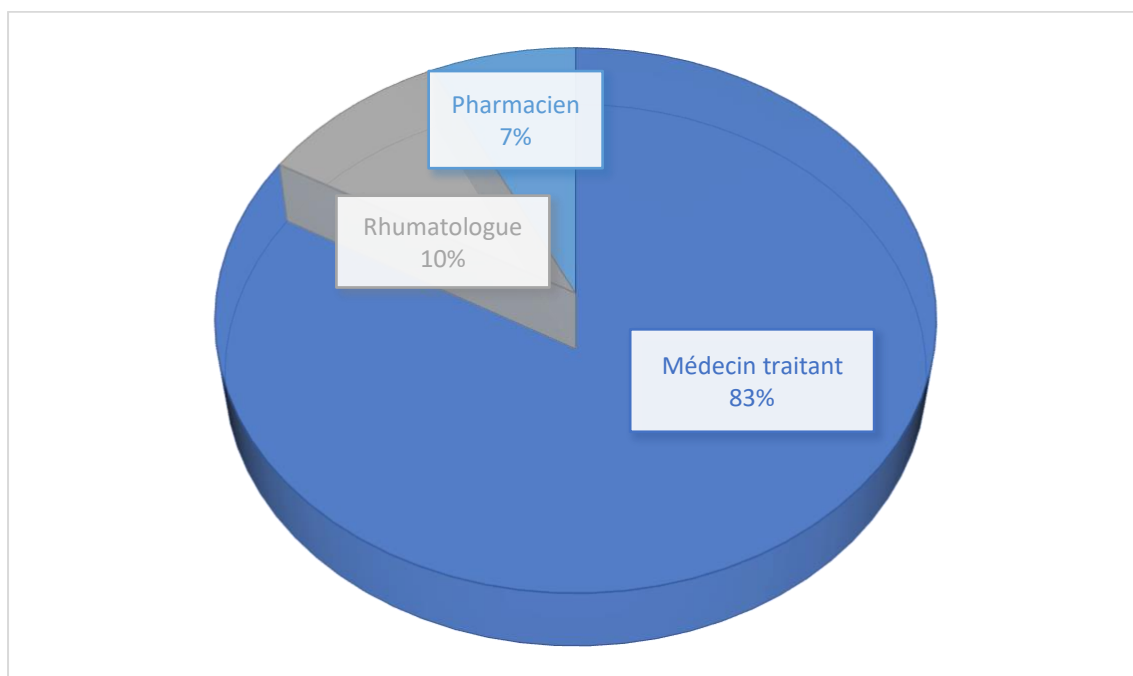


Figure 67 : Origine de l'information sur la bithérapie lors des 6 premiers mois de traitement de fond

III.6. Rôle du pharmacien d'officine

Le pharmacien, tout comme le médecin, doit éduquer le patient. Il se doit de prendre le temps d'apporter les informations et conseils nécessaires à la bonne compréhension de la maladie goutteuse, du traitement médicamenteux et des règles hygiéno-diététiques à suivre. Tout ceci avec pour objectif de renforcer les recommandations déjà mentionnées ou non par le médecin traitant ou spécialiste du patient. Les patients de l'étude ont été questionnés sur le rôle de leur pharmacien sur les 4 points clés de la prise en charge de la goutte : pathologie, médicaments, alimentation, activité physique.

Seulement 23% des patients ont reçu des explications sur la pathologie de la goutte par le pharmacien (figure 68). Ceci peut potentiellement s'expliquer par le fait que les patients préfèrent en règle générale se référer à leur médecin pour tout ce qui est questions sur la maladie elle-même.

Pour ce qui est des conseils sur les médicaments (moment de prise, nombre de comprimé, effets indésirables etc.), la figure 69 montre que 55% des patients estiment que le pharmacien leur en a fait part. Lorsque l'on compare les résultats entre pharmaciens et médecins, on note 29% de plus de médecins qui expliquent le traitement médicamenteux au patient que de pharmaciens.

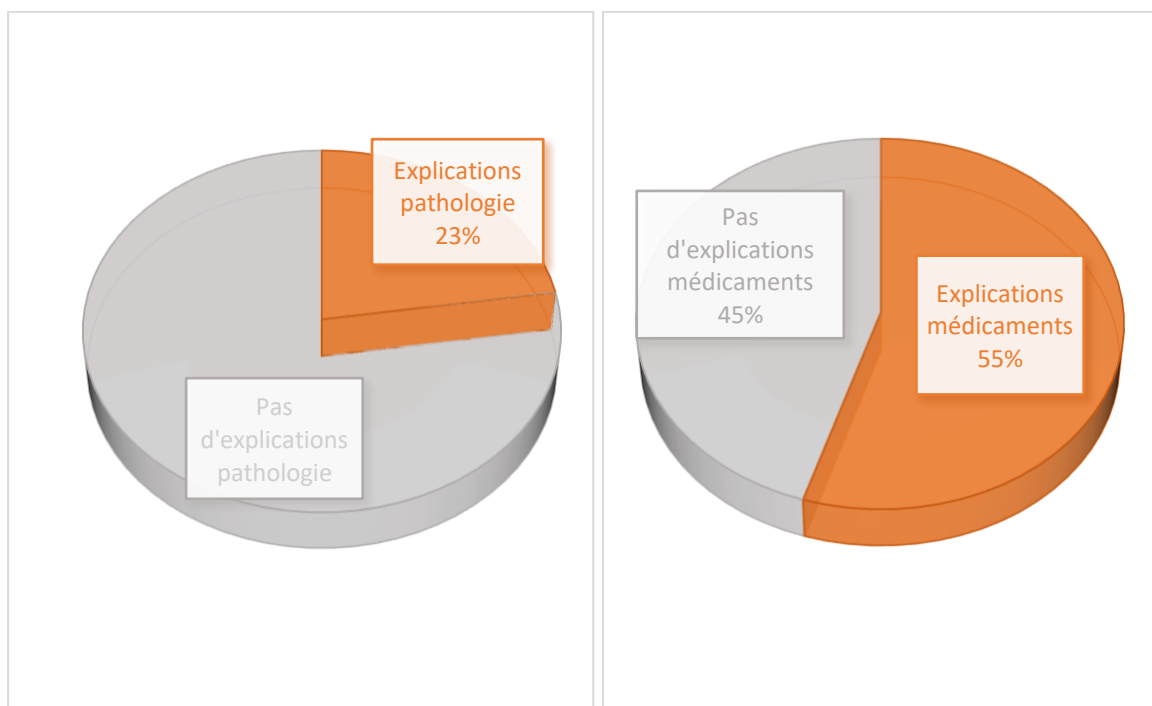


Figure 68 : Explication de la pathologie par le pharmacien (figure de gauche)

Figure 69 : Explication des traitements et médicaments par le pharmacien (figure de droite)

Du côté des règles hygiéno-diététiques, le pharmacien apporte dans 26% des cas des conseils alimentaires aux patients goutteux (figure 70) : diminuer l'apport de viandes rouges, gibiers, abats, réduire les boissons alcoolisées et les sodas, favoriser les fruits et les légumes, boire une quantité journalière suffisante d'eau...

Dans la figure 71, on remarque que moins d'un quart des patients questionnés considèrent que le pharmacien les a incités à avoir une activité physique contre un peu plus de la moitié des médecins qui ont apporté ce même conseil aux patients.

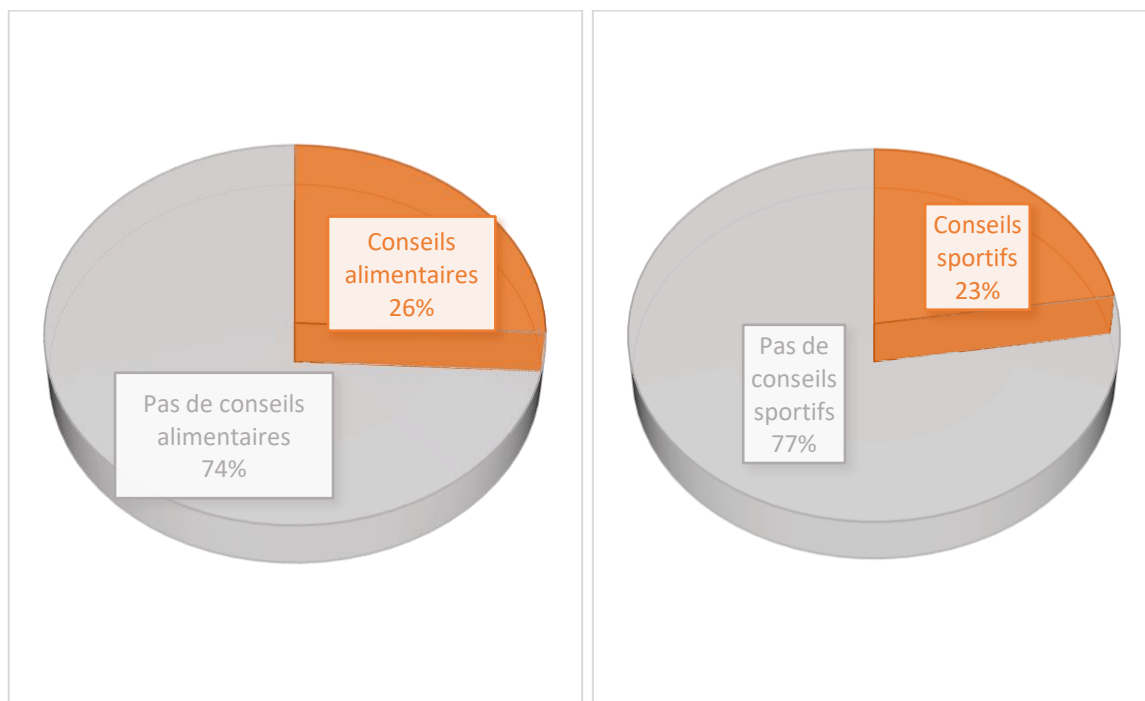


Figure 70 : Conseils sur l'alimentation par le pharmacien (figure de gauche)

Figure 71 : Conseils sur l'activité physique par le pharmacien (figure de droite)

Des 4 principales thématiques de l'éducation thérapeutique, le pharmacien conseille d'avantage sur les médicaments contre la goutte et encore trop peu sur la pathologie, l'alimentation et l'activité physique qui font pourtant partie intégrante de la prise en charge de la goutte. Cela reste des points d'amélioration possibles de la part du pharmacien de manière à exploiter au maximum son rôle d'informateur auprès des patients goutteux.

III.7. Suivi thérapeutique

L'uricémie doit habituellement être contrôlée tous les 6 mois afin de s'assurer du maintien du taux d'acide urique en dessous de 60 mg/L qui correspond à l'objectif thérapeutique. 44% des patients ont répondu réaliser une prise de sang pour vérifier l'uricémie au moins deux fois par an suivi de près par un contrôle annuel pour 42% de l'échantillon (figure 72).

La figure 73 prouve qu'il arrive à 23% des patients d'avoir encore des crises de goutte, à une fréquence de 2 à 3 fois par an pour 13% d'entre eux et moins d'une crise par an pour les patients restants.

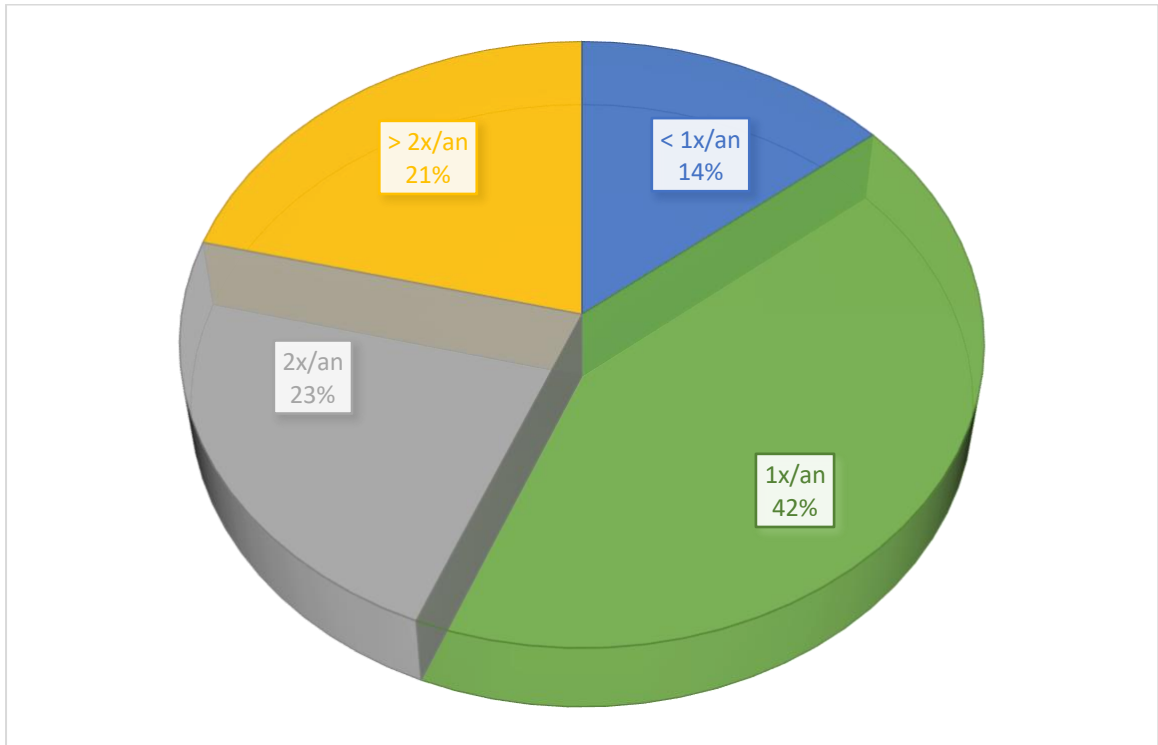


Figure 72 : Fréquence du contrôle de l'uricémie

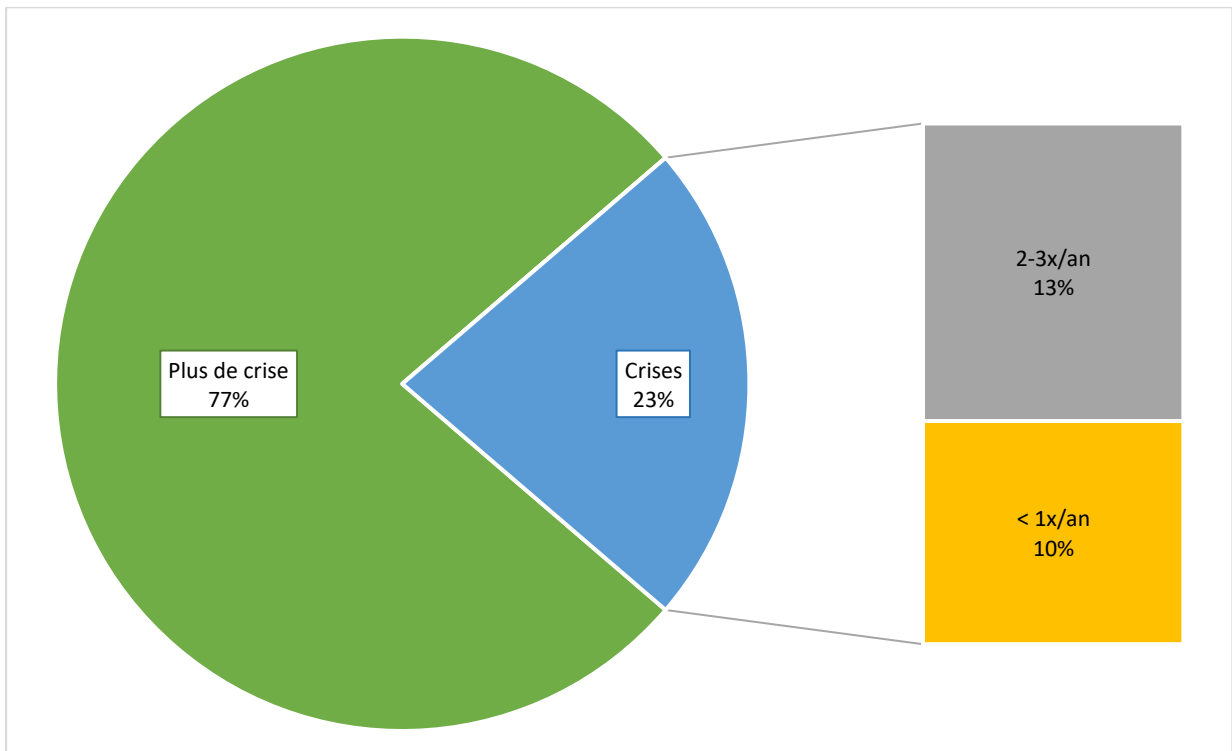


Figure 73 : Fréquence des crises de goutte

III.8. Soutien par les professionnels de santé

53 des 62 patients, soit 85%, se sentent soutenu par leur médecin traitant contre 68% pour le soutien par le pharmacien d'officine (figure 74). Une notable différence persiste entre l'apport du médecin dans la pathologie goutteuse et celui du pharmacien.

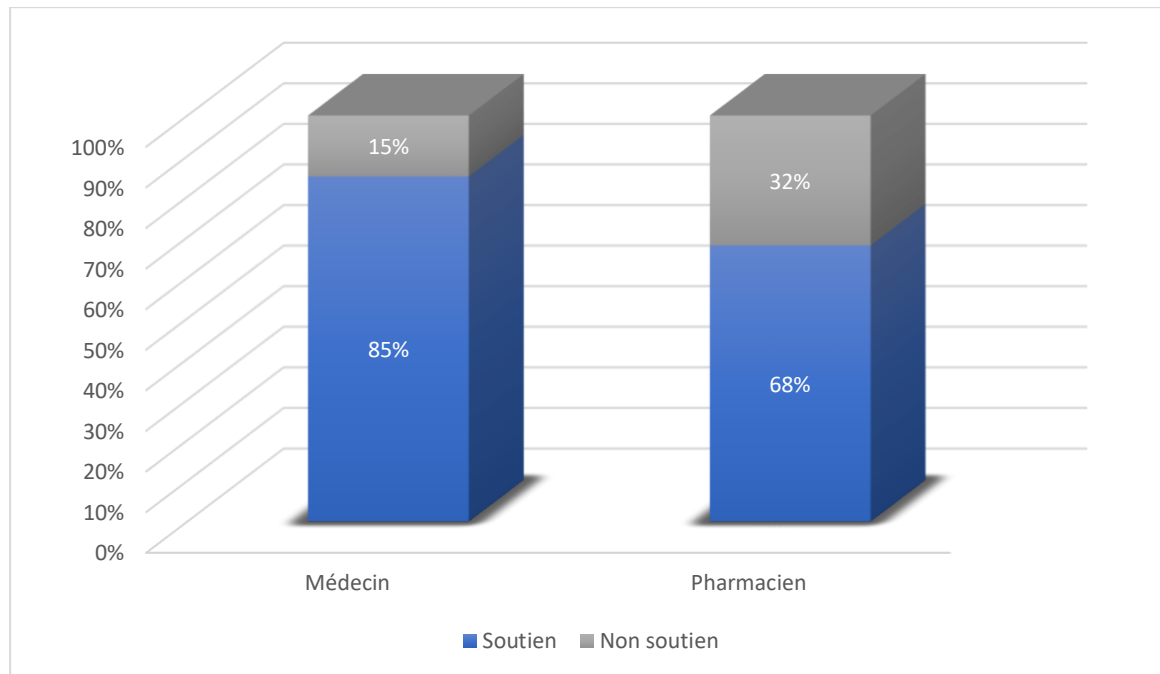


Figure 74 : Soutien par les médecins et les pharmaciens des patients

Les deux dernières questions étaient des questions ouvertes afin de laisser une liberté d'expression totale aux patients sur ce qui leur a manqué dans la prise en charge de leur pathologie de goutte, que ce soit de la part du médecin ou du pharmacien, et sur ceux qu'ils attendent précisément de leur pharmacien d'officine. Au total :

- 34 patients de l'étude ont laissé ce champ entièrement vide ce qui représente 54,8% de l'échantillon ;
- 24,2% soit 15 patients n'avaient rien à signaler ;
- 2 patients ont écrit un message de remerciement envers l'équipe de l'officine où ils vont habituellement ;
- et pour terminer, il y a eu 11 réponses d'amélioration (17,7%).

Du côté médical, les remarques apportées par les patients sont un manque d'explications par le médecin et un manque de conseils notamment sur l'alimentation. Un patient s'est plaint d'un diagnostic très tardif dont l'hyperuricémie était secondaire à la prise de furosémide et en

conséquence sa suppression longtemps après. Une autre patiente aurait souhaité une proposition d'alternative thérapeutique naturelle par les plantes de la part du médecin.

Concernant le pharmacien, les mêmes problèmes ont été soulevés avec un manque de conseils, d'attention, de compréhension et d'écoute envers le patient. Plusieurs patients mentionnent que c'est par manque de temps du pharmacien.

IV. Discussion

IV.1. Comparaison des résultats avec les données épidémiologiques et l'étude CACTUS

L'étude CACTUS est une étude française réalisée de fin 2010 au milieu de l'année 2011 sur 2763 patients atteints de la goutte. Nous allons comparer les résultats conclus lors de notre étude avec ceux de l'étude CACTUS.

455 personnes de l'échantillon CACTUS étaient des femmes et 2307 des hommes, soit une proportion de 16,5% de femmes et 83,5% d'hommes. Pour notre part, les femmes représentent 19,4% de notre échantillon de patients et les hommes 80,6% ce qui reste relativement proche des résultats de l'étude CACTUS. Une autre donnée, européenne cette fois-ci, est que 80% des cas de goutte surviennent chez l'homme, ce qui correspond en effet aux résultats trouvés dans les deux études.

Notre échantillon de patients est plus âgé que celui de CACTUS : l'âge moyen était de 64 ans pour ce dernier contre 71 ans pour notre étude. La moyenne d'âge des patientes était de 71 ans dans l'étude CACTUS et 75 ans dans notre étude et du côté masculin 62 ans pour l'étude française et 70 ans pour les bordelais.

L'IMC moyen des patients de l'étude CACTUS était de 29,1 kg/m² alors que celui de notre étude est de 25,6 kg/m². Dans les deux cas, malgré la nette différence, l'IMC moyen des deux études est dans l'intervalle de la définition du surpoids, à savoir un IMC compris entre 25,0 et 29,9 kg/m². Cependant, l'étude CACTUS estimait à 39% le pourcentage de patients obèses alors que dans notre échantillon, la fréquence de l'obésité s'élève à la moitié de celle de l'étude CACTUS, soit 20% de nos patients goutteux.

En ce qui concerne les pathologies autre que la goutte dont les patients souffrent, 67% des patients de notre étude présentent une pathologie cardiovasculaire, toutes confondues, sachant que l'hypertension artérielle est la plus couramment rencontrée. Dans l'étude CACTUS, une hypertension artérielle était en effet retrouvée associée à la goutte dans 68% des cas. Du côté du diabète, 25% des patients de l'étude CACTUS en était atteint contre 19% de nos patients. La prévalence d'insuffisance rénale dans les deux études est similaire, à savoir 8% dans l'étude CACTUS et 9% dans notre étude.

Quant au diagnostic de la goutte, la majorité des patients de notre étude ont été diagnostiqués à l'âge de 50-60 ans ce qui rejoint parfaitement la donnée épidémiologique comme quoi le nombre de nouveaux cas de goutte connaît un pic dans cette tranche d'âge.

Pour le caractère héréditaire de la goutte, qui amène à une hyperuricémie primaire, les données épidémiologiques estiment à une personne sur trois atteinte de la goutte ayant un proche souffrant également de cette pathologie, le plus souvent un parent. Dans l'échantillon de notre étude, 34% des patients ont en effet un proche goutteux.

Dans 80% des cas, la crise de goutte touche une ou plusieurs articulations des membres inférieurs, et essentiellement l'articulation du gros orteil (50% des cas). Les réponses des patients de notre échantillon vont effectivement dans ce sens en montrant que l'atteinte des membres inférieurs représente 88% dont 50% pour le gros orteil.

IV.2. Le patient et la goutte

Dans l'ensemble, pour 61% d'entre eux, les patients de notre étude ont compris ce qu'était la goutte. Cela reste cependant encore un peu faible.

A propos du traitement médicamenteux, les recommandations EULAR sont respectées avec l'utilisation de colchicine ou d'AINS lors d'un accès aigu de goutte et de l'allopurinol, molécule recommandée en première intention dans le traitement de fond. Plus de 80% des patients de notre étude sont sous allopurinol. Globalement, les $\frac{3}{4}$ de nos patients sont capables de différencier le traitement de crise du traitement de fond et la grande majorité connaissent la posologie de leur(s) médicament(s). Hormis un seul patient, les 61 autres sont observant dans la prise de leur traitement malgré des informations et conseils pas toujours apportés par les professionnels de santé (figures 53 à 56 et figures 68 à 71) et malgré parfois la non-compréhension de la maladie ou du traitement pour certains patients.

Dans notre étude, les patients atteints de la goutte ont plus de connaissances quant à la prise en charge de la goutte (rôle de l'alimentation, traitements médicamenteux) que sur la pathologie elle-même.

L'uricémie est contrôlée à la bonne fréquence (dosage biannuel) voire même plus souvent que conseillée pour la plupart de notre échantillon de patients, afin d'adapter le dosage du traitement de fond si nécessaire.

IV.3. Propositions d'amélioration sur le rôle du pharmacien

Le rôle du pharmacien d'officine dans la transmission au patient atteint de la goutte d'informations sur sa maladie, de conseils alimentaires et dans la recommandation de pratiquer une activité physique n'est encore que trop peu établi. Ces lignes directrices ne sont apportées au patient que dans un quart des cas. L'éducation thérapeutique, pourtant indispensable à une bonne compréhension de la pathologie et du traitement médicamenteux, reste sous-estimée et n'est pas assez d'actualité du côté du pharmacien.

Pour les traitements, le pharmacien joue davantage son rôle d'éducateur thérapeutique avec une explication à plus de la moitié des patients goutteux.

On peut donc se rendre compte du chemin qu'il reste à faire pour éduquer au maximum le patient et ainsi améliorer sa prise en charge thérapeutique.

Pour cela, il serait judicieux de la part du pharmacien d'officine, lors d'une délivrance de traitements antigoutteux, de vérifier s'il s'agit d'un renouvellement ou non auquel cas il sera nécessaire de prendre du temps au comptoir afin d'apporter au patient des conseils supplémentaires à ceux du médecin ; notamment sur une activité physique à pratiquer qui est le point le plus souvent omis. Il peut être intéressant de remettre au patient une fiche avec les aliments à éviter et ceux à privilégier. De plus, l'explication de la bithérapie « traitement de crise + traitement de fond » lors des 6 premiers mois ne doit absolument pas être négligée. Le patient doit bien assimiler cette particularité pour limiter au maximum le nombre de crises de goutte lors de l'instauration du traitement de fond et le risque de suspendre soi-même ce dernier pour « non efficacité ».

Même lorsqu'il s'agit d'un renouvellement du traitement de fond instauré il y a peu de temps ou non, le pharmacien peut apporter son savoir en vérifiant que le patient ne présente pas de réactions cutanées potentiellement graves principalement sous allopurinol.

Pour la dispensation d'un traitement de crise tel que la colchicine, il est primordial que le pharmacien rappelle au patient le schéma posologique un peu particulier de la molécule et la

courte durée de prise, ainsi que les effets indésirables fréquemment retrouvés, à savoir les diarrhées qui peuvent être signes d'un surdosage. Les conseils sur l'alimentation sont également à rappeler afin de ne pas entretenir la crise de goutte.

Pour être dans la capacité d'apporter la totalité de ces renseignements aux patients atteints de la goutte, il peut être intéressant et nécessaire de la part du pharmacien d'effectuer des rappels pour se remettre à niveau sur la pathologie, les médicaments (anciens et nouveaux) et les conseils associés.

Enquête conduite auprès des pharmaciens d'officine

I. Contexte et objectifs

Pour faire suite à l'étude réalisée sur les patients d'officine atteints de la goutte, j'ai trouvé intéressant d'effectuer une deuxième enquête sur les pharmaciens d'officine eux-mêmes afin de comparer le ressenti des patients à celui des pharmaciens concernant la maladie goutteuse.

J'ai alors souhaité rédiger un deuxième questionnaire à destination cette fois-ci des pharmaciens d'officine avec comme objectifs d'analyser leurs connaissances sur la pathologie et ses traitements ainsi que leur sentiment d'implication dans l'éducation thérapeutique de cette arthropathie.

II. Méthodes

II.1. Type d'enquête

Tout comme celle effectuée sur les patients goutteux, il s'agit d'une enquête d'observation transversale et monocentrique non expérimentale, à visée descriptive. L'enquête a été menée de janvier 2020 à novembre 2020, auprès de pharmaciens exerçant dans 19 officines de Gironde, localisées de la communauté urbaine de Bordeaux (Mérignac, Talence, Pessac) au sud bassin d'Arcachon (Andernos-les-Bains, Arès, Lège).

II.2. Population d'étude

La population d'étude est donc des pharmaciens d'officine et l'échantillon s'élève à 19 professionnels de santé.

II.3. Recueil des données

Le questionnaire pour les pharmaciens (voir annexe 2) comportait 13 questions :

- 1 question était sur la connaissance de la pathologie ;
- 6 questions portaient sur les traitements médicamenteux (médicaments, effets indésirables, contre-indications, posologie) ;
- 3 questions concernaient l'éducation thérapeutique avec les conseils associés ;
- et 3 questions sur les formations et rappels sur la goutte et ses traitements.

56 questionnaires ont été déposés et répartis dans les 19 pharmacies en fonction du nombre de pharmaciens exerçant au sein de l'officine. Les deux mêmes pharmacies que dans l'étude patients n'ont pas souhaité participer et sept pharmacies n'ont fait aucun retour concernant les questionnaires pharmaciens. Au total, 19 pharmaciens ont accepté de remplir le questionnaire ce qui représente une participation de 33,9%.

III. Analyse des résultats

III.1. Maladie goutteuse

En ce qui concerne l'explication de la maladie goutteuse, les mots les plus utilisés par les pharmaciens dans leurs réponses sont un excès d'acide urique, la formation de cristaux dans les articulations, une inflammation et des douleurs. On retrouve bien les mots clés de cette pathologie.

III.2. Traitements antigoutteux et conseils associés

III.2.1. Médicaments de la goutte

A propos des traitements médicamenteux, une question demandait de citer les médicaments antigoutteux. Les résultats sont présentés figure 75. Pour 37% des pharmaciens, les 4 molécules les plus connues ont été données, à savoir la colchicine, colchimax, allopurinol et fébuxostat. La même proportion de pharmaciens a énoncé la colchicine, colchimax et allopurinol en oubliant le fébuxostat. Un seul pharmacien soit 5% a énuméré seulement les traitements de crise (colchicine, colchimax) sans donner les molécules de traitement de fond. Et pour finir, les 21% restants représentent les pharmaciens qui n'ont pas cités les médicaments. On remarque que les pharmaciens ont cités seulement les molécules de première intention dans le traitement

de crise (colchicine) et de fond (allopurinol, fébuxostat), sans donner les autres lignes thérapeutiques.

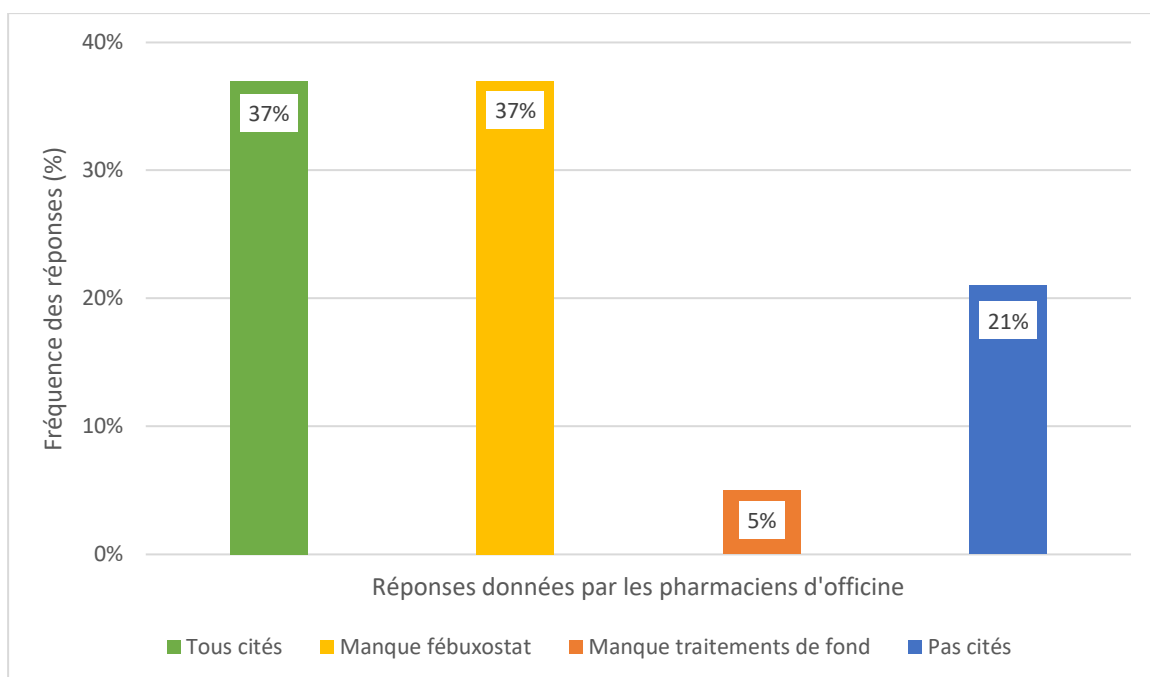


Figure 75 : Médicaments antigoutteux cités par les pharmaciens

Tous les pharmaciens d’officine de l’étude estiment différencier les médicaments utilisés dans le traitement de crise de ceux utilisés dans le traitement de fond.

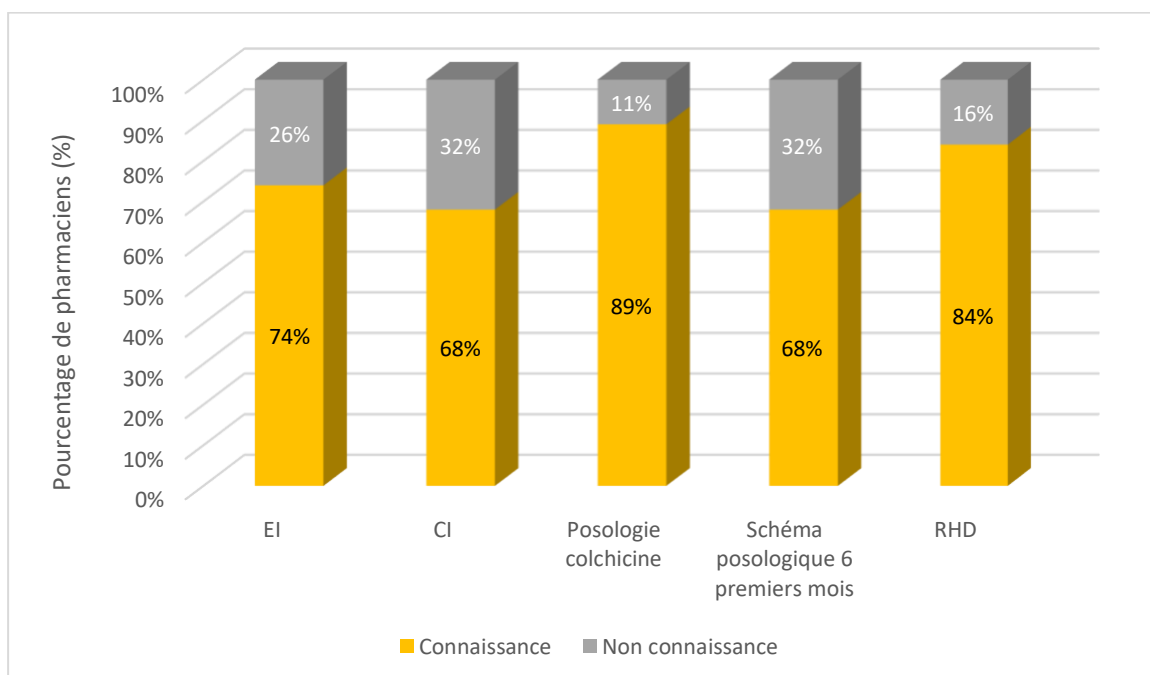


Figure 76 : Connaissances des pharmaciens sur les médicaments antigoutteux

La figure 76 ci-dessus décrit les connaissances pharmaceutiques sur les médicaments de la goutte des pharmaciens (effets indésirables, contre-indications, posologie) ainsi que leur connaissance des règles hygiéno-diététiques.

Pour ce qui est des effets indésirables (EI) et des contre-indications (CI) des médicaments antigoutteux, respectivement 74% et 68% des pharmaciens disent les connaître (figure 76). Les contre-indications sont toujours un peu moins évidentes à retenir que les effets indésirables et c'est ce que l'on remarque avec 6% de plus de pharmaciens qui considèrent ne pas les savoir.

89% des pharmaciens connaissent la posologie de la colchicine. Il n'est cependant pas évident de savoir s'il s'agit de la dernière recommandation EULAR 2016 comme plusieurs schémas posologiques d'utilisation de la colchicine sont retrouvés dans les sources pharmaceutiques. Le tableau 16 ci-dessous, mentionné dans une lettre de rappel des règles de bon usage écrite par l'ANSM aux professionnels de santé en juillet 2016, distingue la posologie de colchicine maximale suivant les jours après le début de la crise de goutte. Cela se rapproche des recommandations EULAR d'1 à 2 mg de colchicine par jour mais il n'y a pas la particularité du premier jour, à savoir la prise de 1 mg suivie de 0,5 mg une heure plus tard.

Tableau 16 : Recommandations de l'ANSM pour la posologie de la colchicine

| | Prise en charge précoce (jusqu'à 36h) des accès de crise aiguë de goutte chez le patient SANS facteur de risque de toxicité | Posologie maximale à ne jamais dépasser chez le patient SANS facteur de risque de toxicité |
|-----------------------------------|--|---|
| 1 ^{er} jour | 1 mg à 2 mg (soit 1 mg 1 à 2 fois par jour) | 3 mg (soit 1 mg 3 fois par jour) |
| 2 ^{ème} jour | 1 mg à 2 mg (soit 1 mg 1 à 2 fois par jour) | 2 mg (soit 1 mg 2 fois par jour) |
| 3 ^{ème} jour | 1 mg à 2 mg (soit 1 mg 1 à 2 fois par jour) | 2 mg (soit 1 mg 2 fois par jour) |
| 4 ^{ème} jour et suivants | 1 mg | 1 mg |

L'exception de la bithérapie du traitement de fond associé au traitement de crise durant les 6 premiers mois suivants l'instauration d'un traitement de fond est acquise par 68% des pharmaciens d'officine de l'échantillon.

Les règles hygiéno-diététiques avec l'activité physique à avoir et les aliments riches en purines à éviter sont connues pour 84% des pharmaciens.

III.2.2. Conseils associés

16 pharmaciens sur 19 apportent des conseils lors de la dispensation de médicaments antigoutteux, ce qui représente 84,2% des pharmaciens faisant de l'éducation thérapeutique globale. La figure 77 montre les types de conseils associés fournis par le pharmacien au patient atteint de la goutte. Malgré la bonne connaissance des règles hygiéno-diététiques utiles dans la prise en charge de la goutte pour 84% des pharmaciens, seulement 50% d'entre eux en font part à leurs patients. Dans la presque totalité des cas, le pharmacien ne pense à dispenser que des conseils alimentaires et omet la nécessité de l'activité physique. 24% des pharmaciens expliquent la pathologie aux patients goutteux et 26% apportent des informations sur les médicaments que le patient prend (effets indésirables, contre-indications, posologie, interactions...).

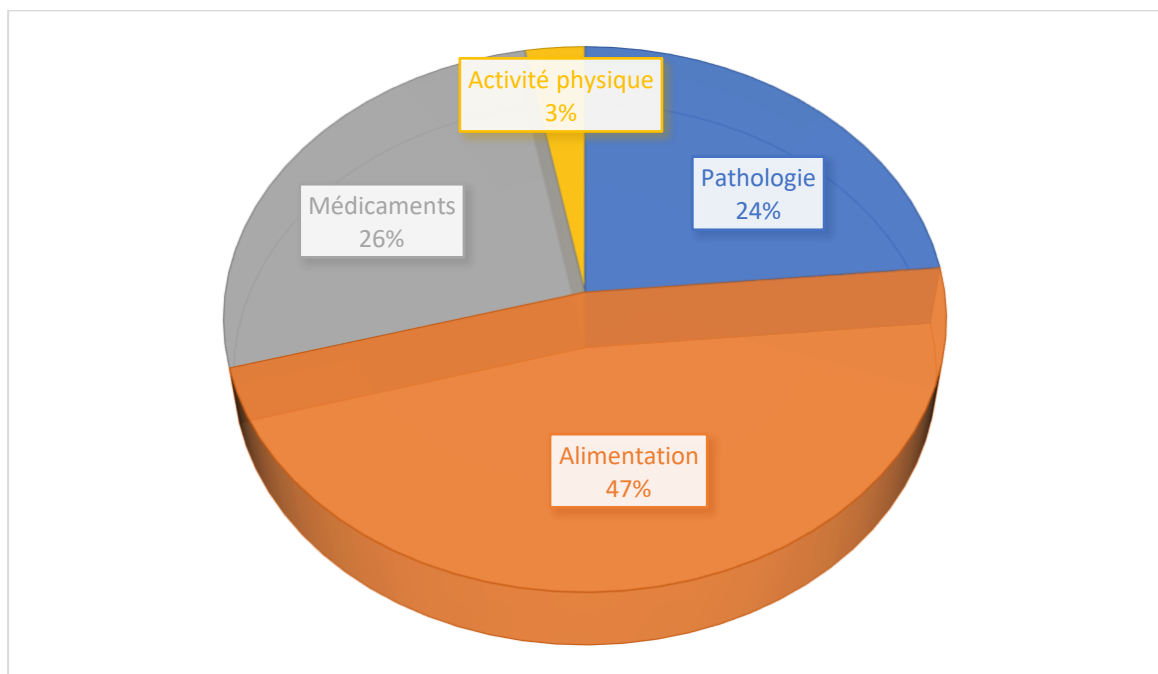


Figure 77 : Conseils associés apportés au patient par le pharmacien d'officine

III.3. Formations des pharmaciens et rappels

Parmi les pharmaciens d'officine de l'étude, 74% se rappellent avoir eu un ou plusieurs cours universitaire(s) sur la maladie de la goutte (figure 78). Pour rappel, cette pathologie a été traitée seulement 2h pendant mes 6 années d'étude en pharmacie. Donc malgré que la goutte a été vue pour $\frac{3}{4}$ des pharmaciens durant leurs études, elle reste peu évoquée en comparaison avec d'autres pathologies très fréquemment étudiées, approfondies et révisées au cours du cursus universitaire.

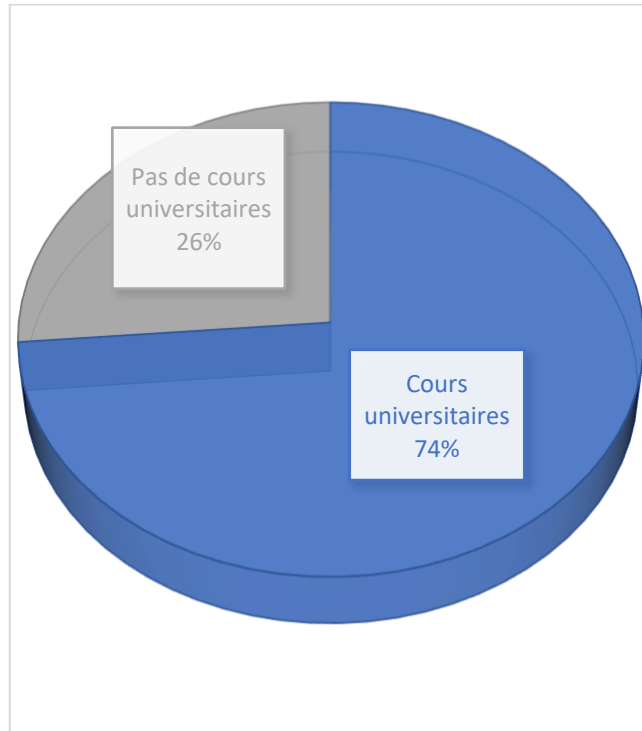


Figure 78 : Cours universitaires sur la goutte pendant les études de pharmacie

Après avoir appris la pathologie durant les études, des rappels peuvent être faits au cours de formation présentielle ou non. Le développement professionnel continu a en effet pour objectif de perfectionner les connaissances du pharmacien. C'est ce que nous retrouvons sur la figure 79. Seulement 11% des pharmaciens de l'échantillon ont eu des rappels sur la goutte et sa prise en charge depuis leur exercice en officine.

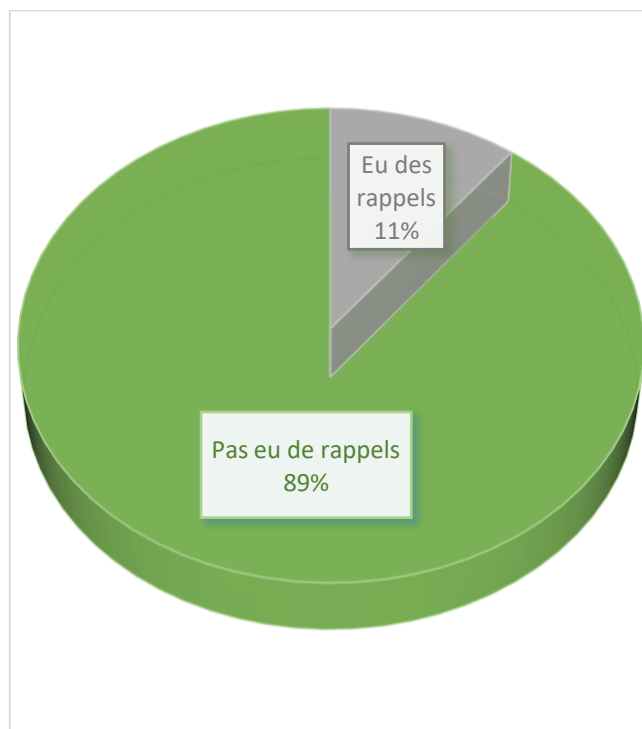


Figure 79 : Rappels sur la goutte pour les pharmaciens

Lorsque nous demandons aux pharmaciens d'officine si une formation pour faire un rappel et renforcer leur connaissance sur la goutte et ses traitements les intéresserait, tous en souhaiterait effectivement une. Au sujet de recevoir une fiche conseil avec les principales idées résumées (aliments déconseillés, activité physique, effets indésirables et contre-indications des principaux médicaments, posologie), un seul pharmacien était contre (figure 80).

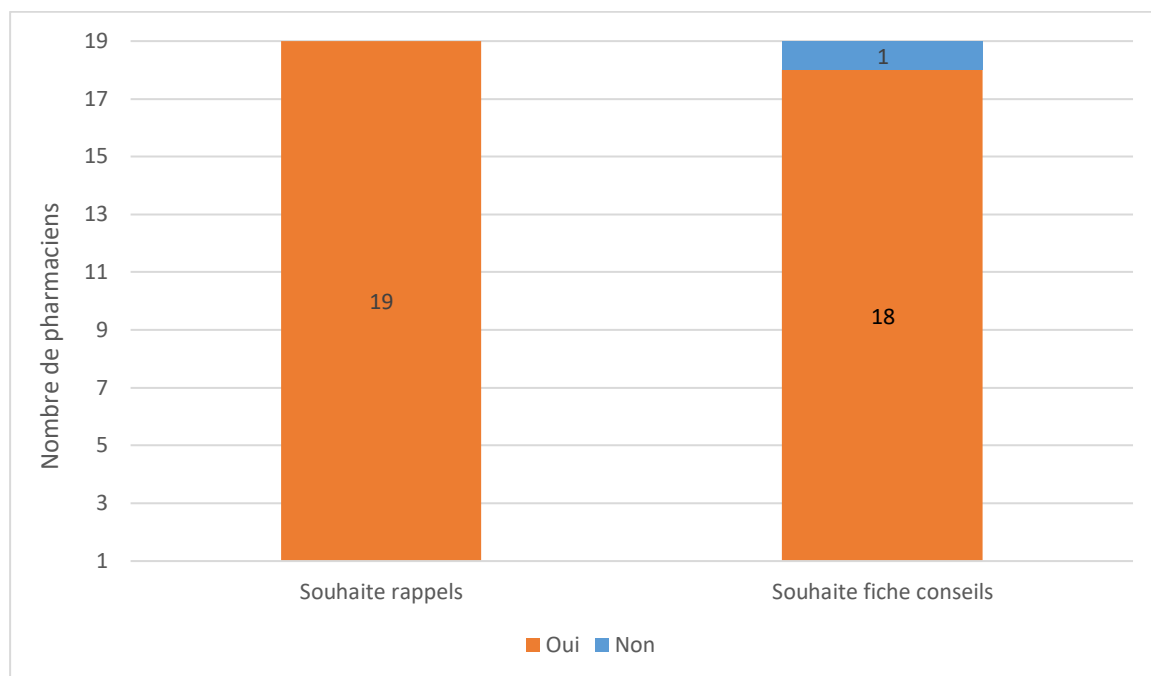


Figure 80 : Souhait de la part des pharmaciens d'avoir des rappels et une fiche conseils sur la goutte et sa prise en charge

IV. Discussion

Si nous comparons les questionnaires remplis par les patients atteints de goutte et ceux remplis par les pharmaciens d'officine, on note une similarité dans les résultats sur les explications de la pathologie : 23% des patients estiment que le pharmacien leur a expliqué la maladie goutteuse et 24% des pharmaciens estiment en effet avoir expliqué la pathologie à leurs patients (figures 68 et 77). Par contre, pour ce qui est des conseils sur les médicaments, sur l'alimentation et sur l'activité physique, les résultats sont très divergents. La figure 69 montre que 55% des patients ont reçu une explication sur les médicaments de la part de leur pharmacien et la figure 77 montre que les pharmaciens ont apportés des conseils médicamenteux à 26% des patients. Selon moi, je pense que le résultat pharmacien est un petit peu faussé car le pharmacien rappelle en règle générale la posologie du médicament pris par le patient mais comme il s'agit d'une habitude et d'une normalité, le pharmacien peut penser qu'il n'apporte pas plus que cela des conseils au patient sur son médicament. A l'inverse, pour les conseils sur l'alimentation, 47% des pharmaciens pensent les donner aux patients alors que seulement 26% des patients

considèrent avoir reçu ces conseils de leur pharmacien (figures 70 et 77). Et pour finir avec l'éducation thérapeutique, pour les conseils sportifs, les résultats des figures 71 et 77 sont également très éloignés : 23% des patients goutteux disent avoir été conseillés sur le fait d'avoir une activité physique par leur pharmacien tandis que 3% des pharmaciens jugent avoir discuté de l'importance de pratiquer une activité physique avec leurs patients atteints de la goutte.

Avec cette étude auprès de pharmaciens d'officine, on peut conclure que la majorité ont en leur possession la plupart des connaissances sur la goutte et sa prise en charge avec les règles hygiéno-diététiques et les traitements médicamenteux mais que pourtant, la transmission de ces connaissances et informations aux patients goutteux reste trop sommaire et doit encore être développée pour finir par atteindre une éducation thérapeutique importante du patient, autant de la part du médecin traitant que du pharmacien d'officine.

CONCLUSION

Ce travail démontre l'importance de la prise en charge de la goutte de manière à limiter la fréquence et l'invalidité des crises de goutte et les possibles complications ostéo-articulaires et atteintes d'autres organes. Un diagnostic précoce et une prise en charge optimale du patient goutteux permet de freiner le caractère facteurs de risque cardiovasculaires et rénaux de l'hyperuricémie et de la goutte. La mise en place de règles hygiéno-diététiques et le traitement des comorbidités sont des étapes clés dans la prise en charge globale de la maladie goutteuse. En ce qui concerne les traitements médicamenteux, quelques molécules efficaces (colchicine, AINS, allopurinol, fébuxostat) sont disponibles à l'officine mais, comme tout médicament, avec leurs limites. Davantage sont retrouvées sur le marché hospitalier. Une éducation thérapeutique est primordiale afin de donner au patient la capacité de comprendre sa pathologie, de différencier le traitement de crise du traitement de fond et des efforts hygiéno-diététiques à mettre en place pour limiter l'hyperuricémie.

Le pharmacien d'officine, professionnel de santé, participe entièrement à la prise en charge de ses patients goutteux. Leur rôle est d'éduquer le patient tout comme le médecin traitant ou spécialiste doit le faire pour apporter les conseils nécessaires ainsi que de veiller au bon usage du médicament en sachant repérer les contre-indications et les potentiels effets indésirables graves de certains médicaments antigoutteux. Pour remplir parfaitement son rôle d'éducateur thérapeutique, le pharmacien se doit de se former continuellement pour faire des rappels, actualiser ses connaissances sur de nouveaux traitements mis sur le marché et s'enrichir intellectuellement.

BIBLIOGRAPHIE

1. Krifi MN. Naissance et essor de l'immunologie: Une science en devenir. ISTE Group; 2018. 135 p.
2. Garrod ABA du texte. La Goutte, sa nature, son traitement... [Internet]. 1867 [cité 10 sept 2019]. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k5610641q>
3. Barnett R. Gout. The Lancet. juin 2018;391(10140):2595.
4. Korng Ea H. De l'hyperuricémie à la goutte : physiopathologie. Revue du Rhumatisme. 1 oct 2011;78:S103-8.
5. Identification of urate crystals in gouty synovial fluid. Ann Intern Med. 1 mars 1961;54(3):452.
6. Hilliquin P. Principales manifestations, étiologies, traitement. 29 avr 2004;4.
7. Bardin T. Épidémiologie de la goutte. Revue du Rhumatisme. févr 2007;74(2):147-9.
8. Cours du Dr Dupiot, 6ème année officine Bordeaux, 05/12/2018.
9. Qu'est ce que la goutte ? [Internet]. [cité 10 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.crisedegoutte.fr/fr/comprendre-la-goutte/qu-est-ce-que-la-goutte.html>
10. Bardin T, Bouée S, Clerson P, Chalès G, Flipo R-M, Lioté F, et al. Prevalence of Gout in the Adult Population of France. Arthritis Care & Research. 2016;68(2):261-6.
11. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. Arthritis & Rheumatism. 2011;63(10):3136-41.
12. Kuo C-F, Grainge MJ, Mallen C, Zhang W, Doherty M. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study. Annals of the Rheumatic Diseases. 1 avr 2015;74(4):661-7.
13. Goutte [Internet]. [cité 30 déc 2019]. Disponible sur: <https://mediatheque.larhumatologie.fr/mediatheque/media.aspx?mediaId=25803&channel=57>
30
14. Izzedine H, Deray G. Acide urique et fonction rénale. Revue du Rhumatisme. 1 oct 2011;78:S134-41.
15. SADERNE S. L'acide urique : une molécule physiologique pouvant être pathologique. 2013.
16. Rodriguez C. Structure et métabolisme des acides nucléiques - PDF [Internet]. [cité 12

sept 2019]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/65309041-Structure-et-metabolisme-des-acides-nucleiques.html>

17. Deybach J, Puy H. Métabolisme des bases puriques et pyrimidiques [Internet]. [cité 12 sept 2019]. Disponible sur: <https://slideplayer.fr/slide/1308679/>

18. Vacheret M. Place du pharmacien d'officine dans l'observance d'un patient goutteux. 2017.

19. Merriman TR, Dalbeth N. Bases génétiques de l'hyperuricémie et de la goutte. *Revue du Rhumatisme Monographies*. 1 août 2010;77(4):328-34.

20. Tan PK, Miner JN. Uric acid transporter inhibitors for gout. 22/06/2017 [Internet]. [cité 10 oct 2019]; Disponible sur: <http://www.pub.iapchem.org/ojs/index.php/admet/index>

21. Bardin T, Richette P. Épidémiologie et génétique de la goutte. *La Presse Médicale*. 1 sept 2011;40(9, Part 1):830-5.

22. Médicaments uricosuriques contre la goutte chronique [Internet]. [cité 27 sept 2019]. Disponible sur: </fr/CD010457/medicaments-uricosuriques-contre-la-goutte-chronique>

23. Valeix N, Guillot X. Les différents types d'hyperuricémies. *Actualités Pharmaceutiques*. mars 2013;52(524):16-7.

24. RESERVES IU--TD. Orphanet: Syndrome de Lesch Nyhan [Internet]. [cité 14 oct 2019]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=510

25. RESERVES IU--TD. Orphanet: Kelley Seegmiller syndrome [Internet]. [cité 14 oct 2019]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=11259&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Kelley-Seegmiller-syndrome&title=Kelley-Seegmiller-syndrome&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=11259&Disease(s)/group%20of%20diseases=Kelley-Seegmiller-syndrome&title=Kelley-Seegmiller-syndrome&search=Disease_Search_Simple)

26. Goutte [Internet]. [cité 29 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.rhumatologie-bichat.com/Cours%20D3%20Goutte.pdf>

27. Type I : Maladie Von Gierke [Internet]. L'Association Francophone des Glycogénoses. [cité 14 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.glycogenoses.org/les-glycogenoses/type-i-maladie-von-gierke/>

28. Le Roy - De Marcellus C. Etude descriptive d'une cohorte de patients adultes présentant une glygogénose hépatique ou hépato-musculaire [Internet]. 2016 [cité 4 nov 2019]. Disponible sur: <https://pepите-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/f3c031f8-765b-4a1a-b23a-b3be8ac20a0c>

29. Masson E. Néphropathie hyperuricémique familiale juvénile [Internet]. EM-Consulte. [cité 14 oct 2019]. Disponible sur: <https://www-em-consulte-com.docelec.u-bordeaux.fr/article/69119/nephropathie-hyperuricemique-familiale-juvenile>

30. Chalès G. Hyperuricémies, une équation extra-articulaire à trois composantes : rénale, cardiovasculaire et métabolique - Hyperuricemia, an extraarticular equation with three components: renal, cardiovascular and metabolic. *M ISE AU POINT*. 2005;6.
31. InfoCancer - ARCAGY - GINECO - Localisations - Cancers du sang - Hémopathies - Leucémie Aiguës (LA) - Traitements - Les traitements associés [Internet]. [cité 29 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/leucemies-aigues/traitements/les-traitements-compl-mentaires.html/>
32. Rubino M. La goutte en 2014 : La pathologie et ses traitements, rôle du pharmacien d'officine.
33. Legré V, Pham T, Lafforgue P. Gouttes iatrogènes. *Revue du Rhumatisme*. avr 2002;69(4):397-401.
34. Rozenberg S. La goutte médicamenteuse. *Revue du Rhumatisme*. févr 2007;74(2):150-2.
35. Snanoudj R, Rabant M, Royal V, Pallet N, Noël L-H, Legendre C. Néphrotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine : présentation, problèmes diagnostiques et facteurs de risques. *Néphrologie & Thérapeutique*. déc 2009;5:S365-70.
36. Netgen. L'hyperuricémie dans l'hypertension artérielle : quelle implication ? [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 29 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2005/RMS-32/30649>
37. Lioté F. Physiopathologie et traitement de l'inflammation goutteuse. *Revue du Rhumatisme*. 1 oct 2011;78:S122-8.
38. Bontoux D, Debiais F, Azaïs I. *Le livre de l'interne Rhumatologie (2ème édition)*. Lavoisier médecine. 2014. 737 p.
39. Ea H-K. Physiopathologie de l'inflammation goutteuse. *La Presse Médicale*. 1 sept 2011;40(9, Part 1):836-43.
40. Les récepteurs de l'immunité innée (PRR) — Site des ressources d'ACCES pour enseigner la Science de la Vie et de la Terre [Internet]. [cité 18 nov 2019]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunitite-et-vaccination/thematiques/immunitite-innee-barrieres-naturelles-et-reaction-inflammatoire/declenchement-de-la-reponse-inflammatoire-role-des-recepteurs-de-l2019immunitite-innee>
41. Comprendre les articulations [Internet]. Flexofytol. [cité 1 déc 2019]. Disponible sur: <http://flexofytol.be/articulations/comprendre-les-articulations/>
42. Ea HK. Physiopathologie de la crise de goutte. :5.
43. Martinon F. Mechanisms of uric acid crystal-mediated autoinflammation. *Immunological Reviews*. 2010;233(1):218-32.
44. Goutte : actualité 2010. oct 2012 [cité 25 nov 2019];14(132). Disponible sur:

<https://www.jbhsante.com/specialites/rhumatologie/reflexions-rhumatologiques/archives>

45. Gicquel T, Robert S, Victoni T, Lagente V. L'inflammasome NLRP3 : physiopathologie et application thérapeutique. *La Presse Médicale*. 1 avr 2016;45(4, Part 1):438-46.
46. Inflammasome activation : a matter of caspases [Internet]. Review Invivogen; 2015 [cité 25 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.invivogen.com/sites/default/files/invivogen/resources/documents/reviews/review-inflammasome-activation-invivogen.pdf>
47. Gros Lambert M, Py BF. NLRP3, un inflammasome sous contrôle. *Med Sci (Paris)*. 1 janv 2018;34(1):47-53.
48. Pétrilli V, Martinon F. L'inflammasome, les maladies auto-inflammatoires et la goutte. *Revue du Rhumatisme*. 1 déc 2007;74(12):1240-6.
49. Ng G, Sharma K, Ward SM, Desrosiers MD, Stephens LA, Schoel WM, et al. Receptor-Independent, Direct Membrane Binding Leads to Cell-Surface Lipid Sorting and Syk Kinase Activation in Dendritic Cells. *Immunity*. 14 nov 2008;29(5):807-18.
50. Chung I-C, OuYang C-N, Yuan S-N, Li H-P, Chen J-T, Shieh H-R, et al. Pyk2 activates the NLRP3 inflammasome by directly phosphorylating ASC and contributes to inflammasome-dependent peritonitis. *Scientific Reports*. 31 oct 2016;6(1):1-13.
51. Inflammatory Microcrystals Alter the Functional Phenotype of Human Osteoblast-Like Cells In Vitro: Synergism with IL-1 to Overexpress Cyclooxygenase-2 | *The Journal of Immunology* [Internet]. [cité 1 déc 2019]. Disponible sur: <https://www-jimmunol-org.docelec.u-bordeaux.fr/content/168/10/5310>
52. Dalbeth N, Smith T, Nicolson B, Clark B, Callon K, Naot D, et al. Enhanced osteoclastogenesis in patients with tophaceous gout: Urate crystals promote osteoclast development through interactions with stromal cells. *Arthritis & Rheumatism*. 2008;58(6):1854-65.
53. Valeix N, Guillot X. La goutte, une complication des hyperuricémies. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 mars 2013;52(524):18-20.
54. Choi HK, Liu S, Curhan G. Intake of purine-rich foods, protein, and dairy products and relationship to serum levels of uric acid: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis & Rheumatism*. 1 janv 2005;52(1):283-9.
55. Battu C. L'accompagnement nutritionnel d'un patient présentant une goutte. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 févr 2017;56(563):53-6.
56. Singh JA, Reddy SG, Kundukulam J. Risk Factors for Gout and Prevention: A Systematic Review of the Literature. *Curr Opin Rheumatol*. mars 2011;23(2):192-202.
57. Syndrome métabolique - Troubles nutritionnels [Internet]. Édition professionnelle du

Manuel MSD. [cité 3 déc 2019]. Disponible sur:

<https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-nutritionnels/ob%C3%A9sité-et-syndrome-m%C3%A9tabolique/syndrome-m%C3%A9tabolique>

58. International Diabetes Federation (IDF). The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. 2006 [cité 3 déc 2019]; Disponible sur: <https://www.idf.org/our-activities/advocacy-awareness/resources-and-tools/60:idfconsensus-worldwide-definition-of-the-metabolic-syndrome.html>
59. Richette P, Clerson P, Périssin L, Flipo R-M, Bardin T. Revisiting comorbidities in gout: a cluster analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 janv 2015;74(1):142-7.
60. Choi HK, Ford ES, Li C, Curhan G. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Care & Research*. 2007;57(1):109-15.
61. Chalès G, Richette P. Obésité, hyperuricémie et goutte. *Revue du Rhumatisme Monographies*. 1 févr 2016;83(1):44-9.
62. Aune D, Norat T, Vatten LJ. Body mass index and the risk of gout: a systematic review and dose–response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Nutr*. 1 déc 2014;53(8):1591-601.
63. McAdams-DeMarco MA, Maynard JW, Baer AN, Coresh J. Hypertension and the Risk of Incident Gout in a Population-Based Study: The Atherosclerosis Risk in Communities Cohort. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2012;14(10):675-9.
64. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Curhan G. Obesity, Weight Change, Hypertension, Diuretic Use, and Risk of Gout in Men: The Health Professionals Follow-up Study. *Arch Intern Med*. 11 avr 2005;165(7):742-8.
65. Kim SC, Liu J, Solomon DH. Risk of Incident Diabetes in Patients With Gout: A Cohort Study. *Arthritis & Rheumatology*. 2015;67(1):273-80.
66. Bhole V, Choi JWJ, Woo Kim S, de Vera M, Choi H. Serum Uric Acid Levels and the Risk of Type 2 Diabetes: A Prospective Study. *The American Journal of Medicine*. 1 oct 2010;123(10):957-61.
67. Chen J-H, Pan W-H, Hsu C-C, Yeh W-T, Chuang S-Y, Chen P-Y, et al. Impact of obesity and hypertriglyceridemia on gout development with or without hyperuricemia: A prospective study. *Arthritis Care & Research*. 2013;65(1):133-40.
68. Hyperuricemia and Associated Diseases - ScienceDirect [Internet]. [cité 9 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect-com.docelec.u-bordeaux.fr/science/article/pii/S0889857X06000226>
69. Netgen. Manifestations cliniques de la goutte [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité

- 19 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2007/RMS-103/32142>
70. Punzi L, Oliviero F. Diagnostic pratique des arthropathies microcristallines. *Revue du Rhumatisme*. 1 févr 2007;74(2):138-46.
71. Pascart T, Flipo R-M. La goutte: présentations cliniques et diagnostic. *Revue du Rhumatisme*. 1 oct 2011;78:S116-21.
72. Sommers J. La podagre: les symptômes, les causes, le traitement, l'alimentation pour la podagre [Internet]. *Le traitement des articulations*. 2015 [cité 19 déc 2019]. Disponible sur: <http://traitement-articulations.eu/la-podagre-les-symptomes-les-causes-le-traitement-l'alimentation-pour-la-podagre/>
73. La goutte : qu'est-ce que c'est et comment y remédier ? [Internet]. *Bouger sans Douleur*. [cité 19 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.bougersansdouleur.fr/goutte/>
74. C'est quoi, la goutte ? [Internet]. *Le Généraliste*. [cité 19 déc 2019]. Disponible sur: https://www.legeneraliste.fr/fmc/article/2012/03/16/cest-quoi-la-goutte-_170346
75. Goutte, arthropathie goutteuse | Diapothèque du COFER [Internet]. [cité 23 déc 2019]. Disponible sur: <http://www.diapothèque.lecofer.org/picture.php/980>
76. Image : radiographie pour la goutte - Medinews [Internet]. [cité 23 déc 2019]. Disponible sur: https://www.google.com/imgres?imgurl=http%3A%2F%2Fmedinews.ma%2Fwp-content%2Fuploads%2F2017%2F12%2Fradiographie-pour-la-goutte.jpg&imgrefurl=http%3A%2F%2Fmedinews.ma%2Flacide-urique-et-les-problemes-articulaires-faits-et-mythes%2Fradiographie-pour-la-goutte%2F&docid=3jLH-l-BbsMpiM&tbnid=LctcLvchJIPqM%3A&vet=1&w=736&h=968&bih=725&biw=1440&ved=2ahUKEwj0oI__0svmAhUMJhoKHa4WAsgQxiAoAHoECAEQFw&iact=c&ictx=1
77. Laredo J-D, Wybier M, Petrover D. *Imagerie rhumatologique et orthopédique - Affections générales (tome 1)*. 2013.
78. Daudon M, Traxer O, Lechevallier E, Saussine C. Épidémiologie des lithiases urinaires. *Progrès en Urologie*. 1 déc 2008;18(12):802-14.
79. Hurtes X, Meria P. Atteintes uro-néphrologiques des hyperuricémies. *La Presse Médicale*. 1 sept 2011;40(9, Part 1):865-8.
80. Néphropathies métaboliques - Troubles génito-urinaires [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 30 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-g%C3%A9nito-urinaires/maladies-tubulo-interstitielles/n%C3%A9phropathies-m%C3%A9taboliques>
81. Bardin T, Cohen-Solal A. Goutte et pathologies cardiovasculaires. *Revue du Rhumatisme*. 1 oct 2011;78:S129-33.
82. Choi HK, Curhan G, Choi HK. Independent Impact of Gout on Mortality and Risk for.

83. Pérez-Ruiz F, Martínez-Indart L, Carmona L, Herrero-Beites AM, Pijoan JI, Krishnan E. Tophaceous gout and high level of hyperuricaemia are both associated with increased risk of mortality in patients with gout. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 janv 2014;73(1):177-82.
84. Krishnan E, Baker JF, Furst DE, Schumacher HR. Gout and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis & Rheumatism*. 2006;54(8):2688-96.
85. Kuo C-F, Yu K-H, See L-C, Chou I-J, Tseng W-Y, Chang H-C, et al. Risqué élevé de mortalité chez les patients goutteux : une comparaison avec la population nationale taïwanaise. *Revue du Rhumatisme*. 1 oct 2011;78(5):437-41.
86. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and risk of stroke: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care & Research*. 2009;61(7):885-92.
87. Andrés M, Quintanilla M-A, Sivera F, Sánchez-Payá J, Pascual E, Vela P, et al. Silent Monosodium Urate Crystal Deposits Are Associated With Severe Coronary Calcification in Asymptomatic Hyperuricemia: An Exploratory Study. *Arthritis & Rheumatology*. 2016;68(6):1531-9.
88. Lioté F, Nguyen C. Goutte : critères de diagnostic, de classification et de qualité de vie. *Revue du Rhumatisme Monographies*. 1 avr 2010;77(2):144-7.
89. Lioté F. Diagnostic d'une arthropathie microcristalline. *La Presse Médicale*. 1 sept 2011;40(9, Part 1):869-76.
90. Janssens HJEM, Janssen M, Lisdonk EH van de, Franssen J, Riel PLCM van, Weel C van. Limited validity of the American College of Rheumatology criteria for classifying patients with gout in primary care. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 juin 2010;69(6):1097-102.
91. Hainer BL, Matheson E, Wilkes RT. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Gout. 2014;90(12):6.
92. Duclos DMJ. Maladie goutteuse : actualités 2016. :5.
93. Lussier A, de Médicis R, Richter V. Atlas des cellules et des cristaux du liquide synovial. :232.
94. Delayed examination of synovial fluid by ordinary and polarised light microscopy to detect and identify crystals | *Annals of the Rheumatic Diseases* [Internet]. [cité 9 janv 2020]. Disponible sur: <https://ard-bmj-com.docelec.u-bordeaux.fr/content/61/5/444>
95. Dictionnaire médical [Internet]. [cité 10 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.dictionnaire-medical.net/>
96. Ottaviani S. Échographie dans les arthropathies microcristallines. *Revue du Rhumatisme Monographies*. 1 sept 2015;82(4):181-6.

97. Ottaviani S, Bardin T, Richette P. Intérêt de l'échographie dans la goutte. *Revue du Rhumatisme*. 1 juill 2012;79(4):301-5.
98. Ramon A, Ornetti P. Le scanner double énergie : une vraie avancée dans la goutte ? *Revue du Rhumatisme* [Internet]. 18 janv 2020 [cité 13 févr 2020]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1169833020300211>
99. Ogdie A, Taylor WJ, Weatherall M, Fransen J, Jansen TL, Neogi T, et al. Imaging modalities for the classification of gout: systematic literature review and meta-analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 oct 2015;74(10):1868-74.
100. Gamala M, Jacobs JWG, van Laar JM. The diagnostic performance of dual energy CT for diagnosing gout: a systematic literature review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 1 déc 2019;58(12):2117-21.
101. VIDAL : Base de données médicamenteuse pour les prescripteurs libéraux [Internet]. VIDAL. [cité 10 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
102. VIDAL - Goutte - Objectifs de la prise en charge [Internet]. [cité 4 juin 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/1804/goutte/objectifs_de_la_prise_en_charge/
103. Lioté F, Bardin T. Traitement de la goutte. *Revue du Rhumatisme*. 1 févr 2007;74(2):160-7.
104. Goutte : les nouvelles recommandations de la SFR [Internet]. Medscape. [cité 18 août 2020]. Disponible sur: <http://francais.medscape.com/voirarticle/3605518>
105. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. janv 2017;76(1):29-42.
106. Traitement de la goutte [Internet]. [cité 18 août 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/goutte/traitement>
107. Ghozlani I, Ghazi M, Kherrab A, Niamane R. Gout treatment: currents and perspectives. *Revue Marocaine de Rhumatologie*. 22 mars 2017;39:26-36.
108. D. Vital Durand CLJ. Dorosz - Guide pratique des médicaments. 38ème édition. 2019.
109. VIDAL - COLCHICINE OPOCALCIUM 1 mg cp séc - Posologie et mode d'administration [Internet]. [cité 20 août 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/colchicine_opocalcium-20909-posologie_et_mode_d_administration.htm
110. Tausche A-K, Jansen TL, Schröder H-E, Bornstein SR, Aringer M, Müller-Ladner U. Gout—Current Diagnosis and Treatment. *Dtsch Arztebl Int*. août 2009;106(34-35):549-55.
111. Surdosage avec les spécialités contenant de la colchicine : Importance du respect des règles de bon usage - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du

- médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 20 août 2020]. Disponible sur:
<https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Surdosage-avec-les-specialites-contenant-de-la-colchicine-Importance-du-respect-des-regles-de-bon-usage-Point-d-information>
112. Résumé des caractéristiques du produit - COLCHICINE OPOCALCIUM 1 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 20 août 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68066715&typedoc=R>
113. Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, Kook KA, Crockett RS, Davis MW. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: Twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. *Arthritis & Rheumatism*. 2010;62(4):1060-8.
114. VIDAL - COLCHICINE OPOCALCIUM 1 mg cp séc - Effets indésirables [Internet]. [cité 20 août 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/colchicine_opocalcium-20909-effets_indesirables.htm
115. CRAT Colchicine [Internet]. [cité 1 oct 2020]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=426
116. Netgen. La glycoprotéine P : un transporteur de médicaments à ne pas négliger [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 1 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2004/RMS-2476/23776>
117. Interactions médicamenteuses et CYP450 [Internet]. [cité 1 oct 2020]. Disponible sur: https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/documents/2002_29_4.pdf
118. Dubost J-J, Mathieu S, Soubrier M. Traitement de la goutte. *La Revue de Médecine Interne*. déc 2011;32(12):751-7.
119. Pharmacovigilance: intoxication par la colchicine par interaction avec des inhibiteurs du CYP3A4 ou de la P-gp [Internet]. CBIP. [cité 1 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.cbip.be/fr/articles/query?number=F36F11F>
120. Interactions médicamenteuses et cytochromes - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 1 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1)
121. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 10 oct 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/bon-usage/paracetamol-aspirine-ains.html>
122. (PDF) Gout treatment: currents and perspectives. [Internet]. ResearchGate. [cité 1 oct

2020]. Disponible sur:

https://www.researchgate.net/publication/315658092_Goutt_treatment_currents_and_perspectives

123. Anti-inflammatoires non-stéroïdiens [Internet]. [cité 10 oct 2020]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-inflammatoires-non-steroidiens>

124. Le traitement de la goutte [Internet]. [cité 10 oct 2020]. Disponible sur:

https://www.professionsante.ca/files/2010/02/QPharmacie_pages_bleues_nov07.pdf

125. Wirth H, Hürlimann R, Flückiger T. Les AINS et les inhibiteurs de la COX-2: principaux effets indésirables. Forum Med Suisse [Internet]. 22 mars 2006 [cité 13 oct 2020];6(12). Disponible sur: <https://doi.emh.ch/fms.2006.05816>

126. Les effets indésirables des AINS chez le sujet âgé [Internet]. [cité 13 oct 2020]. Disponible sur:

<http://www.chups.jussieu.fr/polys/capacites/capagerontodocs/docdeuxannee/0108AaAINSeffets22003.pdf>

127. Bannwarth B. Traitements anti-inflammatoires. Place des AINS classiques et des coxibs. EMC - Médecine. 1 oct 2005;2(5):524-31.

128. Rappel des règles de bon usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) – juillet 2013. Journal Européen des Urgences et de Réanimation. oct 2013;25(3-4):197-200.

129. METHOTREXATE (méthotrexate) Interactions Médicamenteuses | Information Médicale Pfizer - Canada [Internet]. [cité 13 oct 2020]. Disponible sur:

<https://www.pfizermedicalinformation.ca/fr-ca/methotrexate/interactions-medicamenteuses>

130. Les antidépresseurs ISRS augmenteraient le risque de saignements gastro-intestinaux induits par les anti-inflammatoires [Internet]. [cité 13 oct 2020]. Disponible sur:

<https://www.apmnews.com/freestory/10/180700/les-antidepresseurs-isrs-augmenteraient-le-risque-de-saignements-gastro-intestinaux-induits-par-les-anti-inflammatoires>

131. Netgen. Traitement de la goutte chez l'insuffisant rénal [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 13 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2011/RMS-284/Traitement-de-la-goutte-chez-l-insuffisant-renal>

132. Meddispar - 3400927732034 - KINERET [Internet]. [cité 20 oct 2020]. Disponible sur: [http://www.meddispar.fr/Medicaments/KINERET-100-B-7/\(type\)/name/\(value\)/kineret/\(cip\)/3400927732034#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/Medicaments/KINERET-100-B-7/(type)/name/(value)/kineret/(cip)/3400927732034#nav-buttons)

133. Meddispar - 3400930089514 - ILARIS [Internet]. [cité 20 oct 2020]. Disponible sur: [http://www.meddispar.fr/ILARIS-150-B-1/\(type\)/name/\(value\)/ilaris/\(cip\)/3400930089514#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/ILARIS-150-B-1/(type)/name/(value)/ilaris/(cip)/3400930089514#nav-buttons)

134. Smith HS, Bracken D, Smith JM. Gout: Current Insights and Future Perspectives. The

Journal of Pain. nov 2011;12(11):1113-29.

135. Nouveaux traitements de la goutte - ScienceDirect [Internet]. [cité 20 oct 2020].

Disponible sur: [https://www-sciencedirect-com.docelec.u-](https://www-sciencedirect-com.docelec.u-bordeaux.fr/science/article/pii/S0755498211002855)

[bordeaux.fr/science/article/pii/S0755498211002855](https://www-sciencedirect-com.docelec.u-bordeaux.fr/science/article/pii/S0755498211002855)

136. So A, De Smedt T, Revaz S, Tschopp J. A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. *Arthritis Res Ther.* 12 mars 2007;9(2):R28.

137. So A, Meulemeester MD, Pikhlak A, Yücel AE, Richard D, Murphy V, et al.

Canakinumab for the treatment of acute flares in difficult-to-treat gouty arthritis: Results of a multicenter, phase II, dose-ranging study. *Arthritis & Rheumatism.* 1 oct

2010;62(10):3064-76.

138. Perez-Ruiz F, Chinchilla S, Herrero-Beites A. Canakinumab for gout: A specific, patient-profiled indication. *Expert review of clinical immunology.* 22 janv 2014;10.

139. RCP Arcalyst [Internet]. [cité 20 oct 2020]. Disponible sur:

[https://ec.europa.eu/health/documents/community-](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010031575068/anx_75068_fr.pdf)

[register/2010/2010031575068/anx_75068_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010031575068/anx_75068_fr.pdf)

140. Terkeltaub R, Sundry JS, Schumacher HR, Murphy F, Bookbinder S, Biedermann S, et al. The interleukin 1 inhibitor rilonacept in treatment of chronic gouty arthritis: results of a placebo-controlled, monosequence crossover, non-randomised, single-blind pilot study.

Annals of the Rheumatic Diseases. 1 oct 2009;68(10):1613-7.

141. RCP Ilaris [Internet]. [cité 20 oct 2020]. Disponible sur:

[https://ec.europa.eu/health/documents/community-](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190606144864/anx_144864_fr.pdf)

[register/2019/20190606144864/anx_144864_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190606144864/anx_144864_fr.pdf)

142. Rees F, Jenkins W, Doherty M. Patients with gout adhere to curative treatment if informed appropriately: proof-of-concept observational study. *Ann Rheum Dis.* juin 2013;72(6):826-30.

143. Effects of diet, physical activity and performance, and body weight on incident gout in ostensibly healthy, vigorously active men | *The American Journal of Clinical Nutrition* |

Oxford Academic [Internet]. [cité 22 oct 2020]. Disponible sur:

<https://academic.oup.com/ajcn/article/87/5/1480/4650681>

144. Jordan KM, Cameron JS, Snaith M, Zhang W, Doherty M, Seckl J, et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Rheumatology.* août 2007;46(8):1372-4.

145. Masson E. De la vitamine C en prévention de la goutte [Internet]. *EM-Consulte.* [cité 22 oct 2020]. Disponible sur: [https://www-em-consulte-com.docelec.u-](https://www-em-consulte-com.docelec.u-bordeaux.fr/article/221384)

[bordeaux.fr/article/221384](https://www-em-consulte-com.docelec.u-bordeaux.fr/article/221384)

146. Les compléments alimentaires contre la goutte chronique [Internet]. [cité 22 oct 2020].

Disponible sur: /fr/CD010156/MUSKEL_les-complements-alimentaires-contre-la-goutte-chronique

147. APMnews - La consommation de café diminue le risque de développer une goutte [Internet]. [cité 22 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.apmnews.com/freestory/10/167485/la-consommation-de-cafe-diminue-le-risque-de-developper-une-goutte>
148. Richette P. Goutte : mise en place et suivi du traitement hypo-uricémiant. *Revue du Rhumatisme*. 1 oct 2011;78:S142-7.
149. Chales G, Rouil A. Comment surveiller l'uricémie sous traitement de fond chez les goutteux ? 2012;3.
150. Richette P. Les traitements pharmacologiques de la goutte. :6.
151. Les traitements hypo-uricémiants disponibles dans la goutte - ScienceDirect [Internet]. [cité 4 juin 2020]. Disponible sur: <https://www-sciencedirect-com.docelec.u-bordeaux.fr/science/article/pii/S0003450912000296>
152. HAS commission de la transparence Zyloric [Internet]. [cité 3 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct032330.pdf>
153. Allopurinol et risques de survenue d'atteintes cutanées graves : rappels des précautions d'emploi et des règles de bon usage - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 3 nov 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Allopurinol-et-risques-de-survenue-d-atteintes-cutanees-graves-rappels-des-precautions-d-emploi-et-des-regles-de-bon-usage-Point-d-information>
154. HAS commission de la transparence Adenuric [Internet]. [cité 3 nov 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-07/adenuric_-_ct-6315.pdf
155. Edwards NL. Febuxostat: a new treatment for hyperuricaemia in gout. *Rheumatology*. 1 mai 2009;48(suppl 2):ii15-9.
156. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, Wells AF, MacDonald P, Lloyd E, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):R63.
157. Fébuxostat : risque accru, chez les patients traités par fébuxostat et présentant des antécédents de maladie cardiovasculaire majeure, de mortalité cardiovasculaire et de mortalité toutes causes confondues (étude CARES) - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 7 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Febuxostat-risque-accru-chez-les-patients-traites-par-febuxostat-et-presentant-des-antecedents-de-maladie-cardiovasculaire-majeure-de-mortalite->

cardiovasculaire-et-de-mortalite-toutes-causes-confondues-etude-CARES-Lettre-aux-professionnels-de-sante

158. BENEMIDE (probenécide) : arrêt de commercialisation et importation d'un médicament similaire [Internet]. VIDAL. [cité 7 nov 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/20583/benemide_probenecide_arret_de_commercialisation_et_importation_d_un_medicament_similaire/

159. Guellec CL, Benz I. Rôle des transporteurs dans l'élimination des médicaments et leurs effets indésirables. :8.

160. Arrêt de commercialisation de la spécialité pharmaceutique DESURIC® (benzbromarone) - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 8 nov 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/Arret-de-commercialisation-de-la-specialite-pharmaceutique-DESURIC-R-benzbromarone>

161. Reinders MK, Roon EN van, Jansen TLTA, Delsing J, Griep EN, Hoekstra M, et al. Efficacy and tolerability of urate-lowering drugs in gout: a randomised controlled trial of benzbromarone versus probenecid after failure of allopurinol. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 janv 2009;68(1):51-6.

162. Information thérapeutique ATU nominative Desuric [Internet]. [cité 8 nov 2020]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/959dcc8f03062600fb2e8d14d1c1698b.pdf

163. Matzkies F. [Effects and side effects of benzbromaron in the initial treatment of hyperuricemia and gout. Results of a field study on 3899 patients]. *Fortschr Med*. 24 août 1978;96(32):1619-21.

164. Benzbromarone - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/veterinary-science-and-veterinary-medicine/benzbromarone>

165. Shimodaira H, Takahashi K, Kano K, Matsumoto Y, Uchida Y, Kudo T. Enhancement of anticoagulant action by warfarin-benzbromarone interaction. *J Clin Pharmacol*. févr 1996;36(2):168-74.

166. HAS commission de la transparence Fasturtec [Internet]. [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct020978.pdf>

167. Vogt B. Urate oxidase (rasburicase) for treatment of severe tophaceous gout. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1 févr 2005;20(2):431-3.

168. Joly P, Bon C, Francina A, Gelineau M-C, Lacan P, Orfeuvre H. A severe G6PD deficiency revealed during a chemotherapy protocol including rasburicase. *Annales de*

biologie clinique. 1 juill 2009;67:432-6.

169. Product information Krystexxa [Internet]. [cité 11 nov 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/krystexxa-epar-product-information_fr.pdf

170. Schlesinger N, Yasothan U, Kirkpatrick P. Pegloticase. *Nature Reviews Drug Discovery*. 1 janv 2011;10(1):17-8.

171. Becker MA, Baraf HSB, Yood RA, Dillon A, Vázquez-Mellado J, Ottery FD, et al. Long-term safety of pegloticase in chronic gout refractory to conventional treatment. *Ann Rheum Dis*. sept 2013;72(9):1469-74.

172. Efficacy and Tolerability of Pegloticase for the Treatment of Chronic Gout in Patients Refractory to Conventional Treatment: Two Randomized Controlled Trials. *JAMA*. 17 août 2011;306(7):711.

173. Berhanu AA, Krasnokutsky S, Keenan RT, Pillinger MH. Pegloticase failure and a possible solution: Immunosuppression to prevent intolerance and inefficacy in patients with gout. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 1 juin 2017;46(6):754-8.

TABLE DES FIGURES

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Prévalence française de la goutte par sexe et âge | 18 |
| Figure 2 : Prévalence américaine de la goutte et de l'hyperuricémie ; comparaison entre les études NHANES 1988-1994 et NHANES 2007-2009..... | 19 |
| Figure 3 : Prévalence de la goutte en Angleterre de 1997 à 2012 selon le sexe (12)..... | 20 |
| Figure 4 : Variations géographiques de la prévalence (A) et de l'incidence (B) de la goutte en Angleterre en 2012 (12) | 21 |
| Figure 5 : Les deux formes de l'acide urique (8)..... | 22 |
| Figure 6 : Synthèse des bases puriques | 23 |
| Figure 7 : Voie de sauvetage des purines | 25 |
| Figure 8 : Synthèse de l'acide urique..... | 26 |
| Figure 9 : Régulation rénale de l'acide urique..... | 28 |
| Figure 10 : Principales causes des hyperuricémies primaires et secondaires..... | 29 |
| Figure 11 : Principales causes des hyperuricémies par augmentation de la production et diminution de l'élimination de l'acide urique | 30 |
| Figure 12 : Evolution de la goutte sans prise en charge thérapeutique | 36 |
| Figure 13 : Evolution de l'inflammation uratique au cours du temps (37)..... | 37 |
| Figure 14 : Anatomie d'une articulation synoviale (41)..... | 38 |
| Figure 15 : Déclenchement et amplification de la crise de goutte (39)..... | 39 |
| Figure 16 : Structure de l'inflammasome NLRP3 | 41 |
| Figure 17 : Activation de l'inflammasome et maturation de l'IL-1 β | 42 |
| Figure 18 : Amplification de l'inflammation par stimulation des récepteurs à l'IL-1 β | 43 |
| Figure 19 : Accès de goutte métatarsophalangienne (72) | 52 |
| Figure 20 : Accès de goutte interphalangienne (70) | 52 |
| Figure 21 : Tophi goutteux au niveau du pavillon de l'oreille (73)..... | 54 |
| Figure 22 : Tophi au niveau de l'articulation interphalangienne distale (74)..... | 54 |
| Figure 23 : Déformations articulaires chez une patiente atteinte de goutte chronique (75)..... | 55 |
| Figures 24 (a, b) : Destructions articulaires (géodes, indiquées par les flèches blanches) chez un patient goutteux chronique (76)(77)..... | 56 |

| | |
|---|-----|
| Figure 25 : Répartition de l'acide urique parmi les autres composants dans les calculs de l'homme en fonction de l'âge..... | 57 |
| Figure 26 : Répartition de l'acide urique parmi les autres composants dans les calculs de la femme en fonction de l'âge..... | 57 |
| Figure 27 : Amas de cristaux d'urate monosodique dans du liquide synovial, observés au microscope en lumière polarisée (70) | 67 |
| Figures 28 (a, b, c) : Amas de cristaux d'urate monosodique dans du liquide synovial, observés au microscope en lumière polarisée et avec compensateur rouge de premier ordre (89)(93)..... | 67 |
| Figures 29 (a, b) : Radiographies représentant les géodes (flèches blanches) et les ostéophytes (flèches bleues) chez un patient atteint d'arthropathie goutteuse des mains (77) | 70 |
| Figure 30 : Aspect de « pied hérissé » (ostéophytes indiqués par les flèches bleues) chez un patient goutteux (77) | 70 |
| Figure 31 : Aspect échographique du double contour (indiqué par les têtes de flèches) au niveau de plusieurs articulations (MTP1 = 1 ^{ère} articulation métatarsophalangienne ; MCP4 = 4 ^{ème} articulation métacarpophalangienne) au cours de la goutte (96) | 71 |
| Figure 32 : Caractéristiques échographiques d'un tophus dans la goutte (spots hyperéchogènes indiqués par les flèches noires, halo hypoéchogène indiqué par les flèches blanches) (96).... | 72 |
| Figures 33 (a, b) : Arthropathie uratique d'un genoux visible en radiographie (a) et scanner (b) (77) | 72 |
| Figure 34 : Reconstruction 3D (à partir d'images obtenues avec un scanner double énergie) mettant en évidence des dépôts d'urate (représentés en vert) dans une goutte sévère (98)..... | 73 |
| Figure 35 : Reconstruction 3D (à partir d'images obtenues avec un scanner double énergie) mettant en évidence des dépôts d'urate (représentés en vert) et des dépôts calciques (représentés en violet) dans une arthropathie goutteuse du genou (98) | 74 |
| Figure 36 : Mécanisme d'action des AINS..... | 85 |
| Figure 37 : Mécanismes d'action des médicaments hypouricémiants..... | 98 |
| Figure 38 : Répartition de la goutte par âge et par sexe..... | 119 |
| Figure 39 : Répartition des patients goutteux par IMC | 120 |
| Figure 40 : L'IMC chez les femmes goutteuses de 50 à 70 ans (figure de gauche) | 121 |
| Figure 41 : L'IMC chez les femmes goutteuses de plus de 70 ans (figure de droite) | 121 |
| Figure 42 : L'IMC chez les hommes goutteux de 50 à 70 ans (figure de gauche) | 121 |
| Figure 43 : L'IMC chez les hommes goutteux de plus de 70 ans (figure de droite) | 121 |
| Figure 44 : Fréquence de l'activité physique dans l'échantillon de patients atteints de la goutte | 122 |

| | |
|--|-----|
| Figure 45 : Fréquence de l'activité physique chez les femmes goutteuses (figure de gauche) | 122 |
| Figure 46 : Fréquence de l'activité physique chez les hommes goutteux (figure de droite) .. | 122 |
| Figure 47 : Fréquence de l'activité physique chez les hommes goutteux de 50 à 70 ans (figure de gauche) | 123 |
| Figure 48 : Fréquence de l'activité physique chez les hommes goutteux de plus de 70 ans (figure de droite) | 123 |
| Figure 49 : Autres pathologies des patients de l'échantillon | 124 |
| Figure 50 : Caractère héréditaire de la goutte | 124 |
| Figure 51 : Age des patients lors du diagnostic de la goutte | 125 |
| Figure 52 : Origine du diagnostic de la goutte | 126 |
| Figure 53 : Explication des traitements et médicaments par le médecin (figure de gauche) | 127 |
| Figure 54 : Explication de la pathologie par le médecin (figure de droite) | 127 |
| Figure 55 : Conseils sur l'alimentation par le médecin (figure de gauche) | 127 |
| Figure 56 : Conseils sur l'activité physique par le médecin (figure de droite) | 127 |
| Figure 57 : Bonne compréhension de la pathologie par le patient | 128 |
| Figure 58 : Nombre d'articulations atteintes | 129 |
| Figure 59 : Localisation des articulations atteintes | 129 |
| Figure 60 : Ressenti d'un impact sur la vie quotidienne | 130 |
| Figure 61 : Savoir différencier le traitement de crise et le traitement de fond | 131 |
| Figure 62 : Origine de l'information traitement de fond/crise | 131 |
| Figure 63 : Traitements médicamenteux des patients goutteux | 132 |
| Figure 64 : Changements thérapeutiques et causes | 133 |
| Figure 65 : Connaissance du schéma posologique des traitements médicamenteux | 134 |
| Figure 66 : Connaissance de la bithérapie lors des 6 premiers mois de traitement de fond | 134 |
| Figure 67 : Origine de l'information sur la bithérapie lors des 6 premiers mois de traitement de fond | 135 |
| Figure 68 : Explication de la pathologie par le pharmacien (figure de gauche) | 136 |
| Figure 69 : Explication des traitements et médicaments par le pharmacien (figure de droite) | 136 |
| Figure 70 : Conseils sur l'alimentation par le pharmacien (figure de gauche) | 137 |
| Figure 71 : Conseils sur l'activité physique par le pharmacien (figure de droite) | 137 |
| Figure 72 : Fréquence du contrôle de l'uricémie | 138 |
| Figure 73 : Fréquence des crises de goutte | 138 |
| Figure 74 : Soutien par les médecins et les pharmaciens des patients | 139 |
| Figure 75 : Médicaments antigoutteux cités par les pharmaciens | 146 |

| | |
|--|-----|
| Figure 76 : Connaissances des pharmaciens sur les médicaments antigoutteux | 146 |
| Figure 77 : Conseils associés apportés au patient par le pharmacien d'officine | 148 |
| Figure 78 : Cours universitaires sur la goutte pendant les études de pharmacie | 149 |
| Figure 79 : Rappels sur la goutte pour les pharmaciens | 149 |
| Figure 80 : Souhait de la part des pharmaciens d'avoir des rappels et une fiche conseils sur la goutte et sa prise en charge | 150 |

TABLE DES TABLEAUX

| | |
|--|-----|
| Tableau 1 : Prévalence américaine de la goutte et nombre d'américains atteints, NHANES 2007-2008..... | 19 |
| Tableau 2 : Prévalence américaine de l'hyperuricémie et nombre d'américains atteints, NHANES 2007-2008 | 20 |
| Tableau 3 : Critères de l'IDF souvent utilisés pour définir le syndrome métabolique (58) | 48 |
| Tableau 4 : Critères de Rome (1963) pour le diagnostic de la goutte (88) | 62 |
| Tableau 5 : Critères de New-York (1966) pour le diagnostic de la goutte (86)..... | 62 |
| Tableau 6 : Critères de l'ACR (1977) pour le diagnostic de la goutte (86)..... | 63 |
| Tableau 7 : Critères CGD pour le diagnostic de la goutte (71)..... | 64 |
| Tableau 8 : Score de Nijmegen (modèle validé pour le diagnostic de goutte en médecine générale)..... | 64 |
| Tableau 9 : Recommandations EULAR (2006) pour le diagnostic de la goutte (70) | 65 |
| Tableau 10 : Les 3 principes généraux des recommandations EULAR (2016) (105) | 76 |
| Tableau 11 : Les 11 recommandations EULAR 2016 (105)..... | 77 |
| Tableau 12 : Posologie des AINS dans la crise de goutte (101)(108)..... | 86 |
| Tableau 13 : Recommandations alimentaires chez les patients goutteux | 96 |
| Tableau 14 : Adaptation posologique de l'allopurinol chez l'insuffisant rénal (101)..... | 100 |
| Tableau 15 : Résultats sociodémographiques classés par sexe et âge..... | 118 |
| Tableau 16 : Recommandations de l'ANSM pour la posologie de la colchicine | 147 |

ANNEXES

Annexe 1 : Questionnaire de l'enquête à destination des patients atteints de la goutte

Vous êtes : un homme une femme

Vous avez : moins de 30 ans entre 30 et 50 ans entre 50 et 70 ans plus de 70 ans

Votre IMC (Indice de Masse Corporelle = poids/taillé²) est de :
moins de 20 entre 20 et 25 entre 25 et 30 plus de 30

Pratiquez-vous une activité physique ?
régulièrement occasionnellement jamais

Avez-vous des pathologies associées ?
cardiovasculaire (AVC, hypertension...) diabète insuffisance rénale cancers du sang

A quel âge avez-vous été diagnostiqué goutteux ?

Par qui ? médecin traitant rhumatologue hospitalisation autre (précisez)

Lors du diagnostic, considérez-vous qu'on vous a bien expliqué la maladie ?
oui non

Lors du diagnostic, considérez-vous qu'on vous a bien expliqué les éventuels traitements et donné des conseils sur les médicaments ?
oui non

Vous-a-t-on donné des conseils sur l'alimentation à la suite du diagnostic ?
oui non

Vous-a-t-on donné des conseils sur l'activité physique à la suite du diagnostic ?
oui non

D'autres personnes au sein de votre famille sont-elles également atteintes de la goutte ?
oui (précisez le degré de parenté) non

Vous a-t-on diagnostiqué une cause enzymatique (déficit en HGPRT, déficit en G6P, hyperactivité PRPP) ?
oui (précisez laquelle) non

Avez-vous bien compris votre pathologie ?
oui non

Si oui, expliquez-la en quelques mots :

Combien d'articulations sont touchées ?
une plusieurs

A quels niveaux ?
gros orteil autres orteils mains poignet
coude cheville genou autre (précisez)

Ressentez-vous un impact sur votre vie quotidienne ?

oui (précisez) non

Quel traitement prenez-vous ?

rien Colchicine Colchimax
anti-inflammatoires non stéroïdiens (Ibuprofène, Kétoprofène, Diclofénac, Naproxène...)
corticoïdes (Prednisone, Prednisolone, Bétaméthasone...)
Allopurinol Adénuric

Faites-vous bien la différence entre traitement de crise et traitement de fond ?

oui non

Si oui, par qui avez-vous eu l'explication ?

médecin traitant rhumatologue pharmacien autre (précisez)

Connaissez-vous le schéma posologique de votre traitement de crise et/ou de fond (nombre de comprimés, durée du traitement) ?

oui non

Si vous avez un traitement de fond, le schéma posologique des 6 premiers mois vous a-t-il bien été expliqué ?

oui non

Si oui, par qui avez-vous eu l'explication ?

médecin traitant rhumatologue pharmacien autre (précisez)

Avez-vous eu des changements thérapeutiques ?

oui non

Si oui, pour quelles raisons ? En précisant quel(s) médicament(s)

médicament(s) ne fonctionnant pas autre (précisez)
médicaments mal supportés (effets indésirables, en précisant lesquels)

Etes-vous observants (bon suivi du traitement) ?

oui non

Si non, pour quelles raisons (précisez) ?

A quelle fréquence faites-vous un contrôle de l'uricémie ?

moins d'une fois par an une fois par an deux fois par an
plus de deux fois par an

Continuez-vous à avoir des crises ?

oui non

Si oui, à quelle fréquence (précisez) ?

Votre pharmacien vous a-t-il donné des explications sur la pathologie ?

oui non

Votre pharmacien vous a-t-il donné des explications sur les médicaments (conseils de prise, effets indésirables...) ?

oui non

Votre pharmacien vous a-t-il donné des conseils sur l'alimentation à avoir ?

oui non

Votre pharmacien vous a-t-il donné des conseils sur l'activité physique à avoir ?

oui non

Vous sentez-vous soutenu dans votre maladie par votre médecin traitant/spécialiste ?

oui non

Vous sentez-vous soutenu dans votre maladie par votre pharmacien ?

oui non

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



RÉSUMÉ EN FRANÇAIS

Même si la goutte est une arthropathie microcristalline décrite depuis l’Ancien Empire égyptien, elle n’en reste pour autant toujours d’actualité. Pathologie arthropathique inflammatoire très répandue, elle est liée à une anomalie dans la formation ou dans l’élimination de l’acide urique, provoquant une hyperuricémie. Cliniquement, elle se présente par une crise de goutte généralement au niveau de l’articulation du gros orteil. Sa prise en charge est globale et l’éducation thérapeutique en est un point clé. Le pharmacien d’officine doit être apte à délivrer des conseils aux patients gouteux et de jouer son rôle d’éducateur.

TITRE EN ANGLAIS

Gout : pathology, treatments and pharmacist’s role in the management of gout
Surveys conducted in pharmacies with gout patients and pharmacists

DISCIPLINE

Sciences Pharmaceutiques

MOTS-CLES

Goutte, hyperuricémie, acide urique, cristaux d’urate monosodique, traitement de crise, traitement de fond, traitement hypouricémiant, règles hygiéno-diététiques, colchicine, allopurinol, fébuxostat, éducation thérapeutique, pharmacien, officine

UFR des Sciences Pharmaceutiques Université de Bordeaux

146 rue Léo Saignat 33076 Bordeaux Cedex