



**HAL**  
open science

# **Prise en charge par Colchicine d'enthésites résistantes aux traitements antalgiques : étude descriptive sur une cohorte de 31 patients**

Fabrice Tuambilangana

## ► To cite this version:

Fabrice Tuambilangana. Prise en charge par Colchicine d'enthésites résistantes aux traitements antalgiques : étude descriptive sur une cohorte de 31 patients. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. <dumas-03195789>

**HAL Id: dumas-03195789**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03195789v1>**

Submitted on 12 Apr 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.



HAL Authorization

**UNIVERSITE DE LA REUNION  
UFR SANTE**

Année : 2020-2021

N° : 2021LARE004M

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Prise en charge par colchicine d'enthésites résistantes aux  
traitements antalgiques : étude descriptive sur une cohorte  
de 31 patients**

Présentée et soutenue publiquement le 12 Février 2021 à 19h

à La Réunion

**Par Fabrice TUAMBILANGANA**

**JURY :**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Jean-Marc FRANCO**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Xavier GUILLOT**

**Monsieur le Docteur Nicolas MONTEE**

**Monsieur le Docteur Loïc RAFFRAY**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Docteur Andry RANDRIANJOHANY**

# **Table des matières :**

<b>I- INTRODUCTION</b>	<b>5</b>
<b>1) La douleur chronique</b>	<b>5</b>
a) Définition	5
b) Épidémiologie	5
c) Enjeux	7
<b>2) La goutte</b>	<b>7</b>
a) Historique	7
b) Épidémiologie	9
c) Physiopathologie	10
• Physiopathologie de l'hyperuricémie	10
• Mécanisme de formation des cristaux d'urate de sodium	12
• Mécanisme de l'inflammation	12
d) Facteurs de risques et comorbidités	13
• Facteurs de risques	13
- L'âge	15
- Le sexe	15
- La génétique	16
• Comorbidités	17
e) Clinique	18
• Formes cliniques	18
• Les enthésites	21
f) Diagnostic	21
g) Traitement	23
• Traitement de la crise	23
- La colchicine	23
- Les AINS	24
- Les corticoïdes	24
- Autres thérapeutiques médicamenteuses	25
- Prise en charge non médicamenteuse	25
• Traitement de fond	25
- L'allopurinol	26
- Le febuxostat	26
- Autres thérapeutiques médicamenteuses	26
- Prise en charge non médicamenteuse	27
<b>3) La colchicine</b>	<b>27</b>
b) Propriétés chimiques	27
c) Mécanisme d'action	28
d) Indications	28
e) Effets indésirables	29
<b>II- JUSTIFICATIF DE L'ETUDE</b>	<b>30</b>
<b>III- MATERIEL ET METHODE</b>	<b>32</b>
<b>1) Modèle de l'étude</b>	<b>32</b>
<b>2) Critères d'inclusion</b>	<b>32</b>
<b>3) Critères d'exclusion</b>	<b>32</b>
<b>4) Recueil de données</b>	<b>32</b>
<b>5) Analyse statistique</b>	<b>34</b>

<b>IV- RESULTATS</b>	<b>34</b>
<b>V- DISCUSSION</b>	<b>43</b>
1) Forces de l'étude	43
2) Faiblesses de l'étude et biais	43
a) Faiblesses de l'étude	43
b) Biais	44
3) Synthèse et discussion des résultats	44
<b>VI- CONCLUSION</b>	<b>50</b>
<b>VII- ANNEXES</b>	<b>52</b>
1) Voies de synthèse de l'acide urique	52
4) Recommandations pour le traitement de la goutte EULAR 2016	54
5) Recommandations EULAR 2016 pour le traitement des crises de goutte	55
6) Recommandations EULAR 2016 pour le traitement de fond de la goutte	56
<b>VIII- BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>57</b>

## **Liste des abréviations :**

ADN : Acide désoxyribonucléique

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMP : Adénosine monophosphate

AMPK : AMP-activated Protein Kinase

APRT : Adénine-phospho-ribosyl-transférase

ARN : Acide ribonucléique

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

ATP : Adénosine triphosphate

EC : Écart-type

CRP : Protéine C réactive

DFG : Débit de filtration glomérulaire

GMP : Guanosine monophosphate

HAS : Haute Autorité de Santé

HGPRT : Hypoxanthine-guanine-transférase

HTA : Hypertension artérielle

IASP: International Association for the Study of Pain

IL : Interleukine

IMP : Acide inosinique

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons

MTP : Métacarpophalangienne

NET : Neutrophil Extracellular Traps

PNN : Polynucléaires neutrophiles

PRA : Phospho-ribosylamine

PRR : Pattern-Recognition Receptors

PRPP : Phospho-ribosyl-pyrophosphate

ROS : Reactive Oxygen Species

UMS : Urate de sodium

VS : Vitesse de Sédimentation

# **I- INTRODUCTION**

## **1) La douleur chronique**

### **a) Définition**

Selon l'International Association for the Study of Pain (IASP), la douleur se définit comme « une sensation et une expérience émotionnelle désagréable en réponse à une atteinte tissulaire réelle ou potentielle ou décrite en ces termes »(1). Bien avant cette définition actuelle, voici comment René Descartes la définissait en 1664 : « La douleur n'est ni plus ni moins qu'un système d'alarme dont la seule fonction est de signaler une lésion corporelle ».

La HAS définit la douleur chronique comme « un syndrome multidimensionnel » exprimé par la personne qui en est atteinte. Pour rentrer dans ce cadre, il faut que la douleur présente les caractéristiques décrites ci-dessous (2) :

- persistance ou récurrence, qui dure au-delà de ce qui est habituel pour la cause initiale présumée, notamment si la douleur évolue depuis plus de 3 mois ; et avec une réponse insuffisante au traitement.

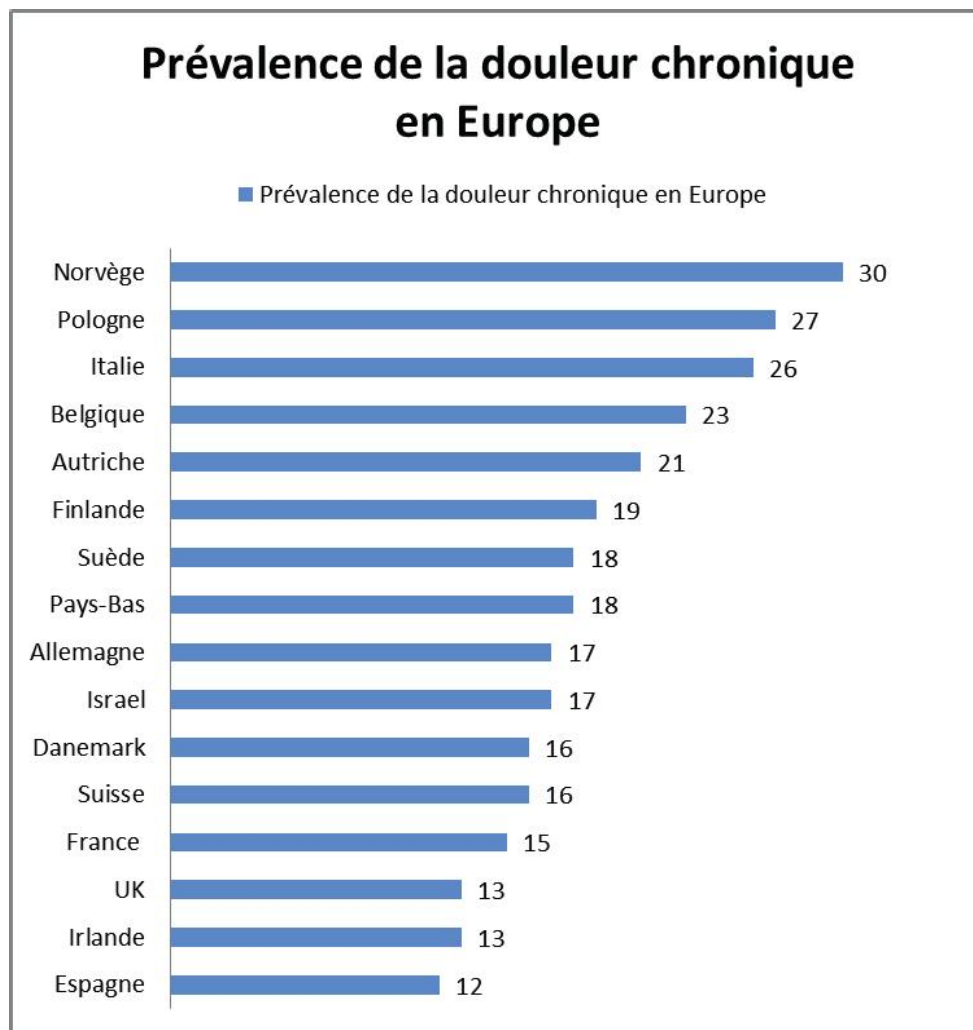
- détérioration significative et progressive du fait de la douleur, des capacités fonctionnelles et relationnelles du patient dans ses activités de la vie journalière, au domicile comme à l'école ou au travail.

Ainsi, lorsqu'elle devient chronique, la douleur perd sa fonction de « signal d'alarme » et devient une maladie en tant que telle, peu importe son origine.

### **b) Épidémiologie**

L'évaluation précise de la prévalence de la douleur chronique n'est pas une chose aisée. La définition de la douleur chronique variant d'une étude à l'autre, les échantillons de population étudiés et les méthodes employées pour collecter les données peuvent différer. Selon des études françaises et internationales, la prévalence de la douleur chronique dans la population générale varie entre 10,1 % et 55,2 % (4).

En France, la principale enquête réalisée à ce jour est l'étude STOPNEP. Publiée en 2004, elle a évalué la prévalence de la douleur chronique et des douleurs neuropathiques en population générale. Ainsi, selon cette étude, 31,7 % expriment une douleur quotidienne depuis plus de 3 mois **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**



*Figure 1 : Prévalence (en pourcentage) de la douleur chronique en Europe (4)*

### c) Enjeux

La forte prévalence de la douleur chronique fait de sa prise en charge un enjeu de société majeur. Les douleurs chroniques ont un impact important sur la qualité de vie des patients qui en souffrent. Les répercussions sur les activités de la vie quotidienne sont nombreuses au niveau personnel, familial ou social : troubles du sommeil (65%), difficulté à la marche (47%), perturbation des activités sociales (48%), difficulté à accomplir les tâches ménagères (54%), problème pour conduire (47%), troubles sexuels (43%). Elles sont également fortement pourvoyeuses de dépression (21%). Cela constitue un enjeu en termes de dépenses de santé publique puisque l'impact est majeur sur le travail et la productivité. Pour presque un tiers des patients, les douleurs ont une répercussion sur leur activité professionnelle. 19% ont même perdu leur emploi du fait des douleurs (4).

Le traitement de la douleur est autant un impératif moral qu'un facteur d'efficacité dans la guérison des malades. Les traitements antalgiques non-curatifs peuvent limiter l'impact des pathologies de longue durée sur le bien-être et l'autonomie des patients, diminuant ainsi les coûts pour l'Assurance Maladie et la perte d'activité chez ces mêmes patients. En ce sens, une politique de lutte contre la douleur a progressivement été structurée via la mise en place de trois plans nationaux successifs entre 1998 et 2010. La Loi du 4 mars 2002 faisait du soulagement de la douleur un droit fondamental du patient. En 2016, la Loi de modernisation du système de santé la reconnaissait comme une priorité du système de santé en France (6).

## 2) La goutte

### a) Historique

La goutte est une vieille maladie dont l'identification en tant qu'entité clinique remonte à l'Égypte antique (vers 2640 av JC). En Grèce antique, les médecins de l'époque la nomment par le terme « podagre », du latin « podager » qui signifie « qui a la goutte aux pieds ». Au Ve siècle av JC, Hippocrate la décrit comme une maladie handicapante et établit un lien avec une alimentation riche. Le podagre est alors qualifié d'arthrose des riches, par opposition aux rhumatismes qui représentent

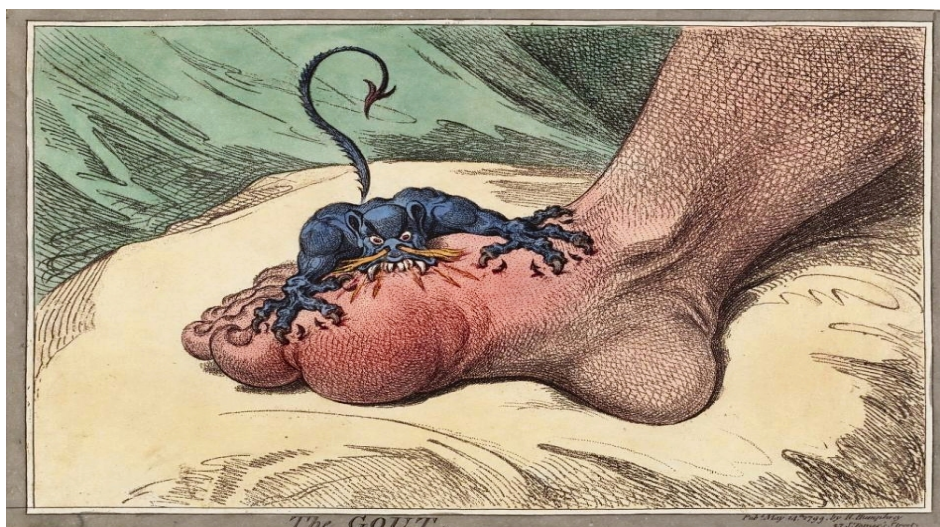
l'arthrose des pauvres. Durant des siècles, la goutte est ainsi surnommée « la maladie des rois ». C'est Galien qui, au II<sup>e</sup> siècle, sera le premier à décrire le tophus goutteux avec les dépôts de cristaux d'urate de sodium suivant une longue période d'hyperuricémie.

Le terme « gout » dérivé du latin « gutta » est utilisé pour la première fois au XIII<sup>e</sup> siècle par Randolphus de Bocking, un moine dominicain anglais.

C'est le néerlandais Antoni van Leeuwenhoek, pionnier de la microscopie, qui décrira au XVII<sup>e</sup> siècle l'apparence des cristaux d'UMS sans pour autant connaître leur composition. Par la suite, l'anglais William Hyde Woolaston démontrera à la fin du XVIII<sup>e</sup> siècle la présence d'acide urique dans son propre tophus.

Dans les années 60, McCarty et Hollander publient que le liquide articulaire des patients atteints de goutte est composé de cristaux d'UMS, et souvent associés à la présence de neutrophiles (7).

En 1931, alors qu'il est déjà admis que la goutte n'est pas uniquement associée à l'alimentation et à l'hérédité mais aussi à des facteurs externes et des caractéristiques physiques, Sir Archibald Garrod avance l'idée que ces désordres peuvent provenir d'une « erreur innée du métabolisme ». En 1967, l'association entre un déficit d'une enzyme du métabolisme des purines et le développement de la goutte est établie. Ce n'est que par la suite que l'équipe de J. Edwin Seegmiller décrira le rôle d'une production excessive d'urates et un défaut d'élimination à l'origine de l'hyperuricémie (8).

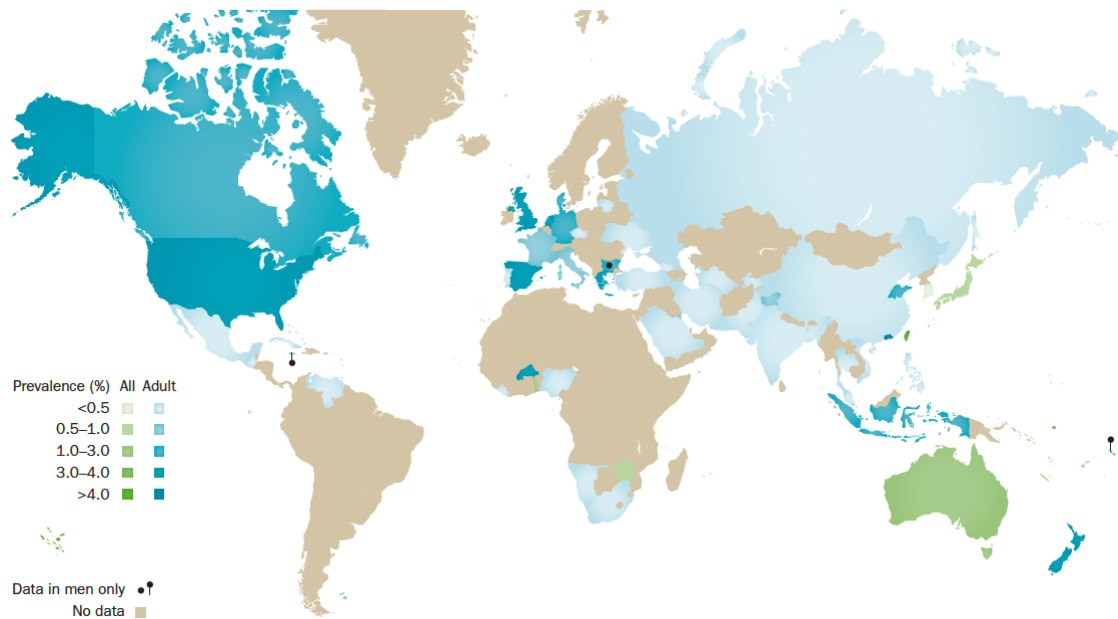


*Figure 2 : Représentation de la crise de goutte par James Gillray, 1799*

## b) Épidémiologie

La goutte est le rhumatisme inflammatoire le plus fréquent chez l'homme adulte. Sa prévalence dans le monde est estimée entre 0,1% et 10% tandis que son incidence est entre 0,3 et 6 cas pour 1000 personnes par an. L'estimation approximative de ces données est due à leur grande variabilité en fonction des régions du monde. En effet, les pays développés présentent généralement une prévalence plus élevée que les pays en voie de développement. Des études ont montré que l'incidence de cette maladie a augmenté au cours de ces dernières décennies du fait du vieillissement de la population, de l'utilisation croissante des diurétiques dans le traitement de l'hypertension artérielle, des modifications des habitudes alimentaires et de l'augmentation du taux d'obésité (9). En France, sa prévalence est estimée à 0,9% de la population adulte (10).

A La Réunion, où nous avons réalisé notre étude, il n'existe pas de données épidémiologiques précises sur la goutte. Cependant, une étude y a été menée avec pour objectif, entre-autres, de décrire en population générale les facteurs de risques et les co-facteurs du diabète. Il s'agit de l'enquête REDIA 2 qui s'est déroulée entre 2006 et 2009. Ce projet a permis de mettre en évidence que 26,5% des personnes présentaient une hyperuricémie. Chez les hommes, ce taux était de 25,8% tandis qu'il était de 27% chez les femmes (11). Il est intéressant de comparer ces chiffres aux données nationales puisqu'en France, la fréquence de l'hyperuricémie est plutôt de 15 à 20% chez les hommes et de 2 à 3% chez les femmes (12). L'île de La Réunion connaît depuis quelques années une transformation socio-économique rapide engendrant une inflation des maladies chroniques. Parmi elles, le diabète, l'HTA, les anomalies urinaires, le surpoids et l'obésité présentent tous une prévalence élevée (11). Toutes ces pathologies étant des comorbidités connues pour favoriser l'hyperuricémie, leur prédominance à La Réunion explique en partie ces taux d'acide urique supérieurs à ceux retrouvés sur le reste du territoire français. En revanche, nous ne disposons pas de données précises justifiant la plus importante prévalence de l'hyperuricémie chez les femmes à La Réunion.



*Figure 3 : Estimation de la prévalence de la goutte à travers le monde (9)*

### c) Physiopathologie

La goutte est un rhumatisme inflammatoire qui se définit à la fois comme :

- une dyspurinie : maladie générale due à un trouble du métabolisme des purines aboutissant à une hyperuricémie.
- une arthropathie microcristalline caractérisée par des accès articulaires aigus, inflammatoires, colchico-sensibles, spontanément résolutifs, dus à la précipitation de microcristaux d'UMS dans et autour de l'articulation (13).

- Physiopathologie de l'hyperuricémie

Chez la plupart des espèces animales, hormis les primates, l'acide urique est transformé en allantoiné sous l'effet de l'uricase. Cette différence génétique s'expliquerait par la survenue d'une mutation faux-sens du gène codant pour l'uricase il y a 10 à 20 millions d'années. En aurait ainsi découlé un avantage évolutif chez les primates. En 1981, Ames et coll. ont démontré que l'acide urique a un effet antioxydant et ont émis l'hypothèse que l'acide urique pourrait avoir un effet protecteur contre le stress oxydatif (14). L'allantoiné est ensuite elle-même

transformée en urée qui a la propriété d'être très soluble et facilement éliminée dans les urines (Annexe 1).

La physiologie de l'uricémie permet de comprendre que deux grands mécanismes sont à l'origine de son élévation : un excès de production d'acide urique ou un défaut d'élimination. Ces deux mécanismes peuvent d'ailleurs se conjuguer (14,Annexe 2).

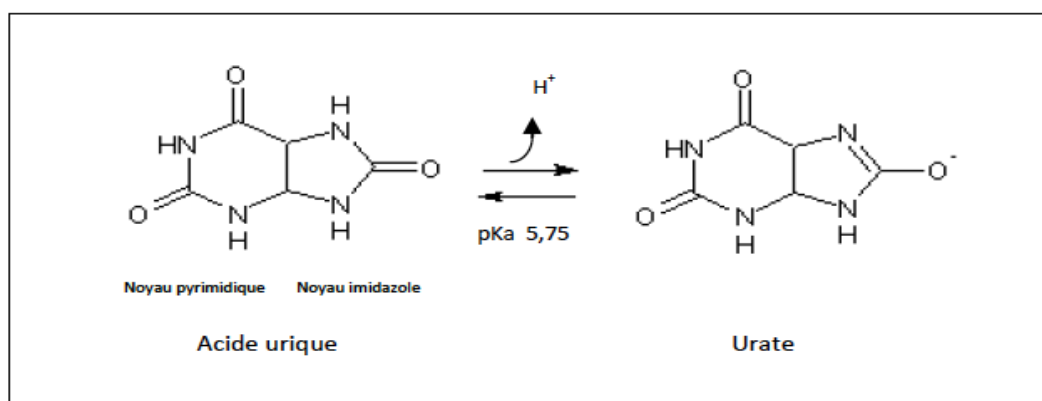
L'hyperuricémie est une condition nécessaire au déclenchement de la goutte. Cependant, seules 10 % des personnes hyperuricémiques ont une goutte. Ce n'est donc pas une condition suffisante. Sa prévalence dans la population générale est estimée entre 5 et 15% (15). On définit l'hyperuricémie comme un taux d'acide urique dans le sang supérieur à 60-70 mg/L (360-420  $\mu\text{mol/L}$ ). Bien que ces valeurs soient discutées selon les études, elles sont retenues pour trois raisons (16) :

- Une raison biochimique : ce taux correspond à la limite de saturation de l'acide urique dans le plasma. Au-delà de cette valeur seuil, il précipite en cristaux d'UMS.
- Une raison clinique : le taux d'acide urique des patients souffrant de goutte est presque toujours supérieur à 70 mg/L. Cependant, chez 3,4% des femmes goutteuses, on retrouve une uricémie entre 60 et 70 mg/L. La limite de la normale est donc fixée à 60 mg/L chez la femme.
- Une raison statistique : les valeurs d'uricémie dans la population générale déterminées avec des méthodes de dosage enzymatique par l'uricase ont répartition gaussienne. La limite de la norme définie comme la moyenne  $\pm$  2 écarts-types est retrouvée à des valeurs autour de 70 mg/L.

En pratique, on retient la valeur de 60 mg/L (360  $\mu\text{mol/L}$ ) comme limite supérieure de l'uricémie normale car il s'agit de la valeur cible des traitements hypouricémiants de la goutte (16).

- Mécanisme de formation des cristaux d'urate de sodium

L'acide urique est dissout dans les liquides organiques, dont le sang, sous forme d'UMS qui est un sel beaucoup plus soluble au pH de l'organisme que l'acide lui-même. En effet, quand la concentration en acide urique devient trop importante (> 60-70 mg/L), l'urate n'est alors plus soluble et va alors cristalliser dans les tissus sursaturés ; principalement la peau, les ligaments, les os et les reins. Cela dépend certes de l'uricémie mais également du pH sanguin, de la température de l'organisme, de l'hydratation des tissus et de la concentration en cations (17).



*Figure 4 : Équilibre entre l'acide urique et l'urate*

- Mécanisme de l'inflammation

La goutte est considérée comme une maladie inflammatoire qui découle de l'activation du système immunitaire par des cristaux d'UMS. L'acide urique étant un métabolite endogène et omniprésent dans l'organisme, il n'est pas considéré en lui-même comme pro-inflammatoire. C'est bien la formation de cristaux d'UMS qui provoque l'atteinte inflammatoire cliniquement observée (Annexe 3).

Une fois formés, les microcristaux d'UMS entraînent ensuite une réaction inflammatoire aiguë non spécifique. Ils vont alors être phagocytés par les polynucléaires et les macrophages avec libération d'enzymes lysosomiales. L'action des PNN et le rôle de l'immunité innée sont alors prépondérants, ainsi que la formation du complexe inflammasome dans la libération de l'IL-1 $\beta$  au cours de la réaction. C'est la libération massive d'IL-1 $\beta$  qui favorise alors la réponse inflammatoire responsable des symptômes douloureux. Le switch monocytes-

macrophages et l'apoptose permettent par la suite une résolution spontanée de la crise. L'apparition d'une augmentation de la monocytose sanguine est alors l'expression de la phase de réparation tissulaire (18).

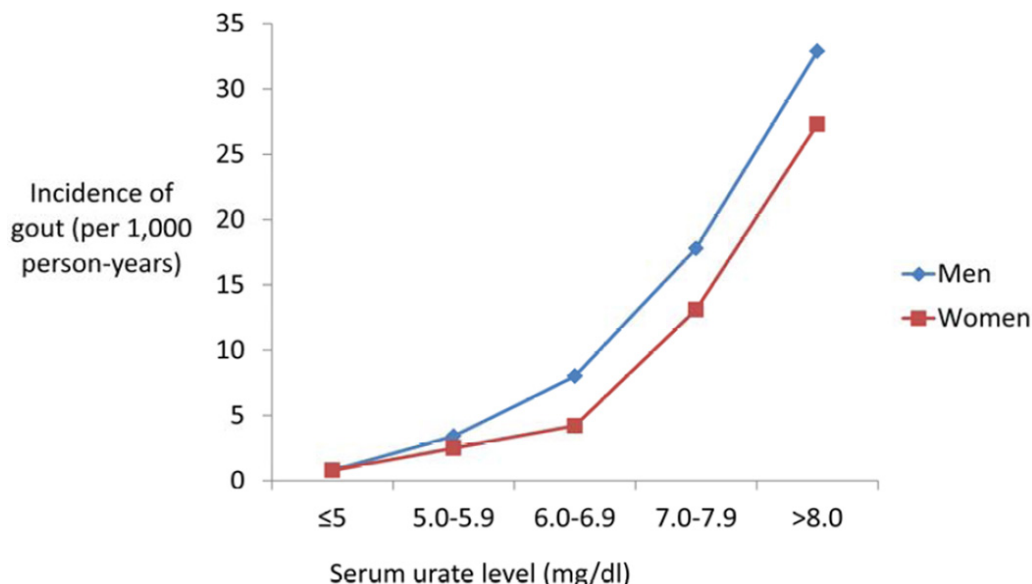
#### d) Facteurs de risques et comorbidités

- Facteurs de risques

Les facteurs de risques de la goutte sont multiples. Certains sont des facteurs modifiables comme le taux sanguin d'acide urique, le régime alimentaire ou l'hygiène de vie. D'autres sont, en revanche, non modifiables tels que l'âge, le sexe ou la génétique (19).

- L'hyperuricémie

Il s'agit du principal facteur de risque de la goutte. L'incidence annuelle de la goutte augmente de façon concomitante à l'augmentation de l'uricémie (1% pour une uricémie < 70 mg/L contre 5% pour une uricémie > 90 mg/L). Cependant, l'hyperuricémie n'explique pas à elle seule la survenue de la goutte puisque seulement 10% des patients hyperuricémiques manifesteront la maladie au cours de leur vie (14).

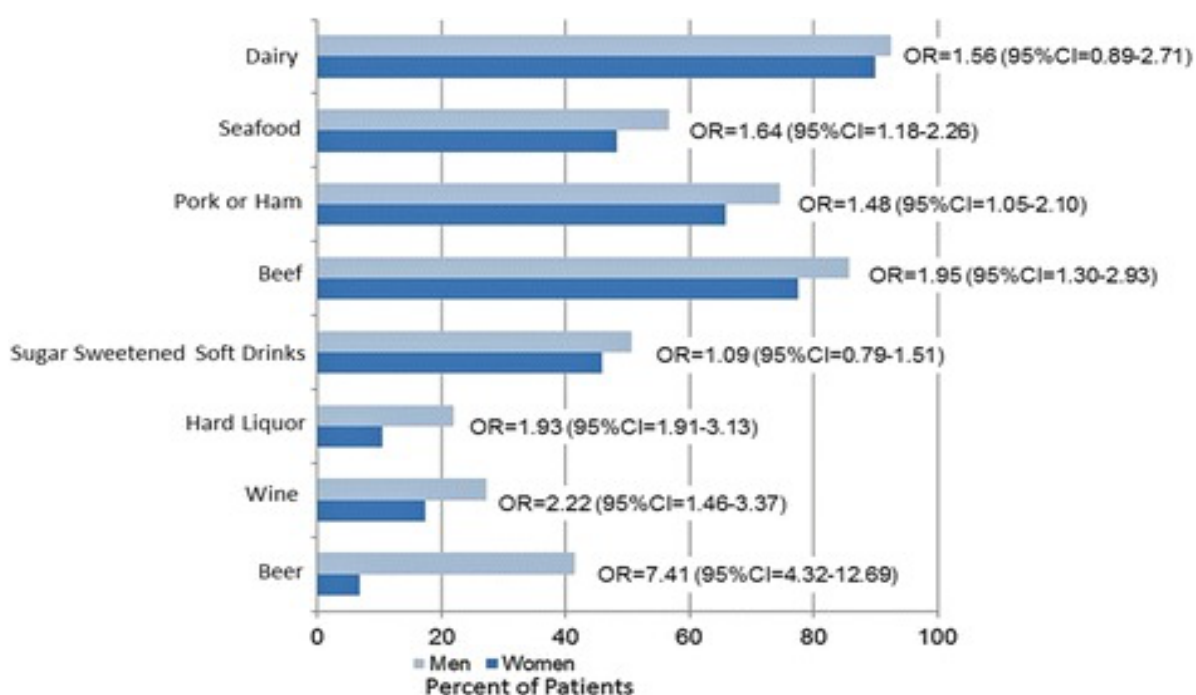


*Figure 5 : Incidence de la goutte en fonction du taux d'acide urique (20)*

- L'alimentation

Certains aliments tels que la viande, les fruits de mer ou certains fruits et légumes sont dit purinophores. Leur consommation apporte des purines de manière massive à l'organisme. L'acide urique étant le produit final de dégradation des purines, une consommation excessive d'aliments purinophores conduit à une hyperuricémie (21).

Certaines boissons favorisent également la survenue de la goutte. Parmi elles, les boissons alcoolisées sont identifiées depuis l'Antiquité comme un facteur de risques. La bière (avec ou sans alcool) et les alcools forts sont particulièrement incriminés. C'est l'effet hyperuricémiant de l'éthanol qui favorise le développement de la goutte. Cependant, le mécanisme par lequel l'éthanol entraîne une augmentation du taux d'acide urique est encore discuté (22,23). Les boissons sucrées comme les sodas sont aussi pourvoyeuses de goutte. Cela s'explique par le fait que le fructose a un effet hyperuricémiant par induction d'un hyperinsulinisme engendrant une diminution de l'excrétion rénale d'acide urique (24).



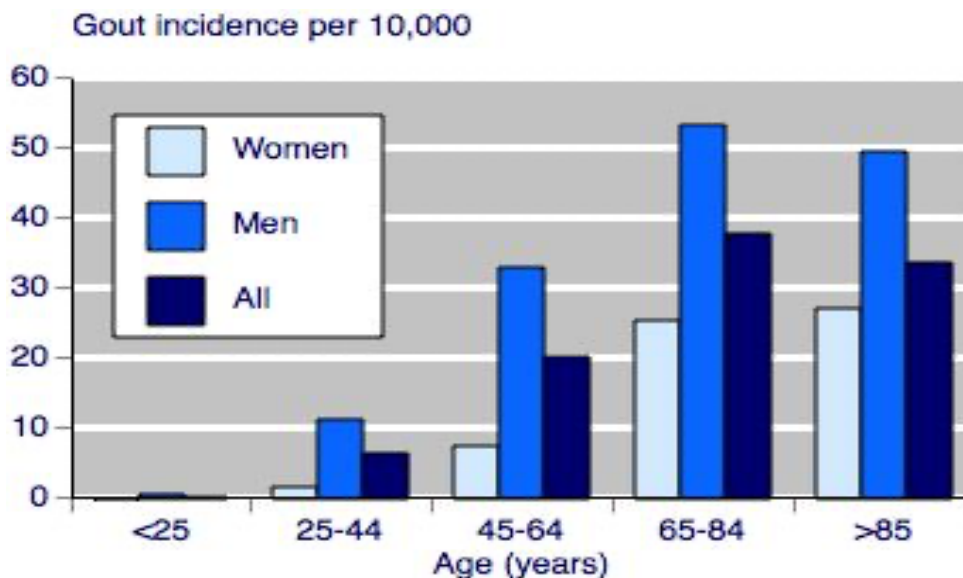
*Figure 6 : Comparaison des facteurs alimentaires influençant la goutte chez les femmes et les hommes (25)*

- L'âge

Plusieurs études ont mis en évidence un fort lien entre l'augmentation de l'uricémie et le vieillissement. De ce fait, le risque de survenue est également accru avec l'âge (26).

- Le sexe

Avant l'âge de 65 ans, les hommes ont 4 fois plus de chance de d'être atteints de la goutte que les femmes. Passé cet âge, le ratio de patient goutteux n'est plus que de 3 hommes pour 1 femme (25). L'âge moyen de survenue de la goutte est également plus précoce chez les hommes que chez les femmes d'environ une dizaine d'années (26). Ces différences entre les deux sexes sont attribuées au rôle des œstrogènes qui favorisent l'excrétion rénale d'acide d'urique. La baisse de l'uricémie qui en découle diminue ainsi le risque de goutte chez la femme non ménopausée (27).



*Figure 7 : Incidence de la goutte en fonction de l'âge et du sexe au Royaume-Uni en 1999 (28)*

- La génétique

Plusieurs études ont mise en évidence depuis plusieurs années des prédispositions génétiques à la goutte. Ainsi, plusieurs gènes régissant la clairance rénale d'acide urique ont été identifiés. Des mutations génétiques sur ces derniers sont à l'origine d'une hyperuricémie idiopathique chez certains patients. Parmi eux, le gène SLC22A12 qui code pour le transporteur d'acide urique URAT1, ou encore le gène SLC2A9 codant pour le transporteur d'acide urique GLUT9 (29). Des polymorphismes des gènes SLC22A12 et SLC2A9 ont également été identifiés comme responsables d'une baisse de l'excrétion d'acide urique entraînant une hyperuricémie majeure et augmentant le risque de développement d'une goutte (29)(30). On peut encore cité le gène ABCG2 codant pour le transporteur ABCG2 et dont une dysfonction peut entrainer une goutte de survenue précoce (29,31).

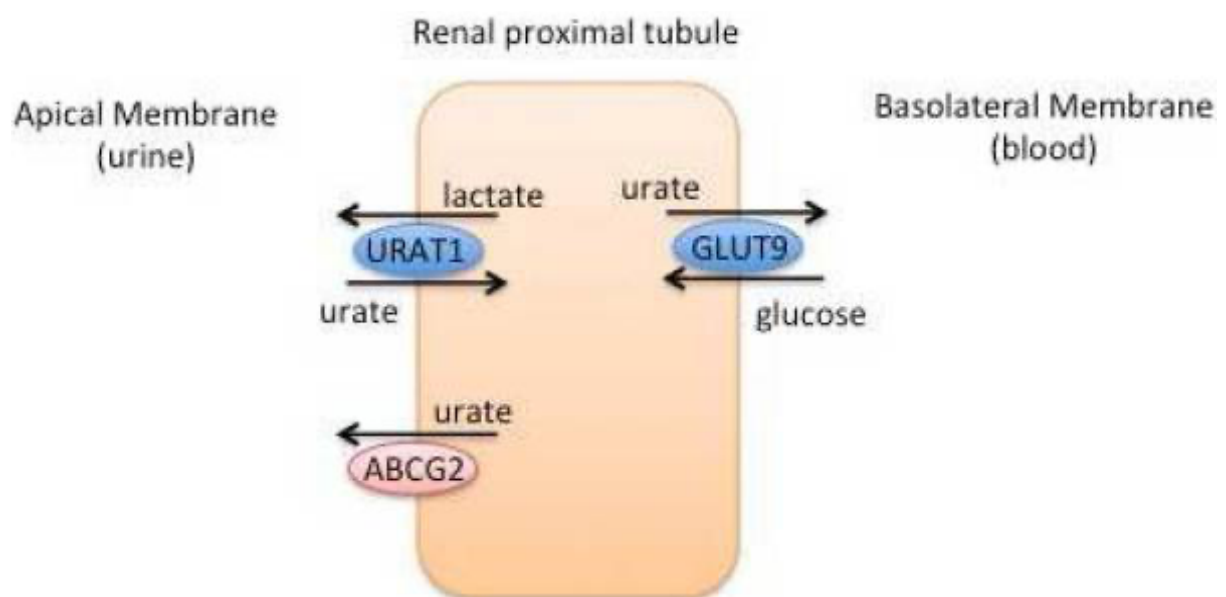


Figure 8 : Représentation des transporteurs d'acide urique au niveau des tubules proximaux rénaux (32)

- Comorbidités

Plusieurs comorbidités sont associées à la goutte comme l'hypertension artérielle, l'insuffisance rénale, le diabète type 2, l'obésité, l'hypertriglycéridémie ou la survenue d'accidents vasculaires cérébraux. Ces différentes affections sont favorisées par l'hyperuricémie à l'instar de la goutte (33). La prise en charge de l'hyperuricémie est donc un point essentiel du traitement de fond de la goutte mais est également un enjeu important dans le traitement de ces comorbidités.

Facteurs de risque	Risque relatif ajusté
Sexe masculin	7,6
Viande	1,4
Crustacés, poissons gras	1,5
Bières (avec et sans alcool)	2,5
Alcool (> 10 g/j)	1,2
Sodas sucrés	
➤ 5-6/semaine	1,2
➤ >1/j	1,5
➤ >2/j	1,9
Diurétiques	1,7
Obésités	3,8
HTA	3,9
Coronaropathie	1,7
Diabète sucré	1,1
IRC	5,0
Hypertriglycéridémie	1,3

*Tableau 1 : Facteurs de risque et comorbidités de la goutte (12)*

## e) Clinique

- Formes cliniques

Classiquement, on distingue deux périodes dans l'évolution de la maladie goutteuse : la goutte aiguë et la goutte chronique. Le passage de la forme aiguë à la forme chronique est insidieux et se fait sur plusieurs années d'évolution. Cependant, en traitant les patients à la phase aiguë on peut éviter une chronicisation.

La forme aiguë se caractérise par un accès douloureux brutal survenant souvent en pleine nuit et insomniant. Cette douleur est très habituellement localisée au membre inférieur, en particulier au niveau du pied (articulation métacarpo-phalangienne du gros orteil, cheville, puis de façon ascendante au genou). A cette douleur s'associe une hyperesthésie cutanée ainsi qu'un aspect rouge luisant de la peau. Une impotence fonctionnelle majeure découle alors de cette atteinte. Une altération de l'état général peut être observée lors des crises (fébricule, asthénie). Ce tableau typique doit d'emblée faire évoquer le diagnostic de goutte. La crise va durer quelques jours avant de spontanément disparaître. À ce stade d'accès aigu, les articulations sont normales entre les crises. Après plusieurs années, ils peuvent toucher les membres supérieurs. La goutte touche exceptionnellement d'autres localisations telles que la hanche ou l'épaule. Des polyarthrites goutteuses sont possibles, faisant souvent suite à plusieurs accès monoarticulaires (12,34).



*Figure 9 : Crise de goutte localisée au niveau de l'articulation MTP du gros orteil*

Au fil du temps, si la goutte n'est pas traitée, des douleurs vont persister une fois la crise aiguë passée. Il pourra apparaître des arthropathies chroniques, avec douleurs mécaniques chroniques émaillées de crises inflammatoires. Cette chronicité est due à la précipitation d'UMS dans les tissus et s'exprime notamment par la présence de tophus visibles sous la peau. Les tophus se localisent autour des articulations atteintes, mais aussi dans des sites électifs : pavillon ou hélix (zone cartilagineuse) de l'oreille, coudes (bursite olécrânienne), tendons d'Achille et patellaire, articulations interphalangiennes distales ou pulpe digitale (12,34).



Figure 10 : Tophus goutteux localisé au niveau du pavillon de l'oreille



*Figure 11 : Arthropathie goutteuse du pied*

La goutte peut également être pourvoyeuse de manifestations rénales qui sont fréquentes une fois la maladie devenue chronique et en sont un signe de gravité. Deux types d'atteintes doivent systématiquement être recherchées chez les patients goutteux. Tout d'abord, la survenue de lithiases rénales favorisée par une hyperacidité urinaire et une hyperuricurie  $> 600$  mg/24h. Ces lithiases vont cliniquement se manifester par coliques néphrétiques avec des calculs radiotransparents mais échovisibles. Le développement d'une néphropathie goutteuse doit être redouté puisqu'elle est retrouvée chez 10 à 20% des goutteux chroniques. Elle se caractérise par une néphropathie interstitielle conséquence d'une éventuelle lithiase ou de la précipitation de cristaux d'UMS dans la médullaire rénale. Cette atteinte se traduit cliniquement par la présence d'une protéinurie inconstante, d'une leucocyturie aseptique et d'une hypertension artérielle. Classiquement, l'évolution se fera vers une insuffisance rénale chronique si un traitement hypo-uricémiant n'est pas instauré précocement (12,34).

- Les enthésites

L'enthèse désigne la zone d'ancrage dans l'os de différentes structures fibreuses : les ligaments, les tendons, les capsules articulaires, les fascias. En cas d'atteinte inflammatoire de l'une de ces zones, on parle alors d'enthésite (35). Le diagnostic clinique d'enthésite se fait par application d'une pression sur l'enthèse entraînant une sensibilité ou une douleur. Le diagnostic radiologique repose sur l'utilisation de l'IRM ou de l'échographie. L'aspect d'une enthésite à l'IRM est caractérisé par œdèmes des tissus mous périenthésiques et par moment un épaississement au sein de l'enthèse. Avec l'échographie, l'aspect d'une enthésite est caractérisé par un épaississement de l'insertion, un aspect hypoéchogène au sein de l'insertion, des enthésophytes, une érosion au niveau de la zone d'insertion et une périostite adjacente à la lésion (36).

Des enthésopathies sont clairement décrites dans la goutte (37). Elles sont particulièrement localisées aux tendons d'Achille, aux tendons patellaires ou encore aux tendons fléchisseurs de la main. Les douleurs inflammatoires chroniques qu'elles engendrent sont dues à des dépôts tophacés intra ou extra-articulaires (38). Elles peuvent se manifester cliniquement avant toute autre manifestation articulaire de la goutte, comme décrit dans une ancienne étude française (39). Il est à noter que par la suite, ce type d'atteinte n'a plus été rapporté en dehors d'un contexte de goutte clinique connue.

#### f) Diagnostic

Le diagnostic de la goutte est clinique et repose sur des critères bien établis. Tout d'abord, il faut prendre en compte le terrain avec une attention particulière pour les hommes de plus de 35 ans volontiers pléthoriques, les femmes ménopausées, les personnes traitées par diurétiques au long cours, les sujets ayant subi une transplantation d'organe. Les antécédents familiaux de goutte doivent également être recherchés, cette maladie ayant une forte composante génétique. Il faut ensuite s'intéresser aux habitudes hygiéno-diététiques du patient et traquer d'éventuels écarts nutritionnels tels qu'un excès de boissons sucrées riches en fructoses, une consommation excessive de bière ou d'alcools forts, une alimentation trop calorique

et riche en protéines animales. L'interrogatoire et l'examen clinique permettent ensuite de rechercher les caractéristiques typiques d'un accès goutteux comme un début brutal, une intensité de la douleur devenue maximale dans un délai de 24h, un gonflement et une rougeur locale, une localisation dans une zone typique comme l'articulation métacarpo-phalangienne du gros orteil. Au stade chronique, la présence de tophus est caractéristique.

Lorsqu'il est possible, l'examen du liquide synovial recueilli par ponction articulaire est l'examen le plus contributif au diagnostic. Il permet de mettre en évidence la présence de microcristaux d'UMS qui ont l'aspect d'aiguilles à extrémités effilées fortement biréfringents en microscopie à lumière polarisée. Il s'agit du seul signe spécifique de l'accès goutteux.

Les examens biologiques sont en revanche inutiles pour le diagnostic et le pronostic. En effet, certaines anomalies sont dues à l'inflammation présente lors des crises : augmentation de la VS et de la CRP. L'uricémie est également peu contributive car tous les patients hyperuricémiques ne développeront pas obligatoirement une goutte et cette valeur peut être normale lors d'une crise. L'acide urique doit donc être dosé à distance d'un accès aigu, environ 15 jours après.

Les examens radiologiques ne sont pas utiles dans le diagnostic de la goutte. La radiographie articulaire peut mettre en évidence des images typiques dans la goutte chronique telles que des géodes ou des encoches épiphysaires avec conservation de l'interligne articulaire et une ostéophytose marginale. Elle a un intérêt dans le diagnostic différentiel avec la chondrocalcinose articulaire ou une arthrite infectieuse. L'échographie articulaire peut être utile pour détecter des dépôts uratiques à la surface du cartilage ou des tophus goutteux non visibles à l'examen clinique ou à la radiographie. Les dépôts d'UMS présentent un aspect en « double contour » (12,34).

**Table 1** Final set of eight recommendations for the diagnosis of gout

Recommendations	Level of evidence	Grade of recommendation	Level of agreement
1 Search for crystals in synovial fluid or tophus aspirates is recommended in every person with suspected gout, because demonstration of MSU crystals allows a definitive diagnosis of gout.	2b	B	8.6±1.0
2 Gout should be considered in the diagnosis of any acute arthritis in an adult. When synovial fluid analysis is not feasible, a clinical diagnosis of gout is supported by the following suggestive features: monoarticular involvement of a foot (especially the first MTP) or ankle joint; previous similar acute arthritis episodes; rapid onset of severe pain and swelling (at its worst in <24 hours); erythema; male gender and associated cardiovascular diseases and hyperuricaemia. These features are highly suggestive but not specific for gout.	2b	B	8.6±0.8
3 It is strongly recommended that synovial fluid aspiration and examination for crystals is undertaken in any patient with undiagnosed inflammatory arthritis.	3	C	8.8±0.3
4 The diagnosis of gout should not be made on the presence of hyperuricaemia alone.	2a	B	8.9±0.2
5 When a clinical diagnosis of gout is uncertain and crystal identification is not possible, patients should be investigated by imaging to search for MSU crystal deposition and features of any alternative diagnosis.	1b	A	8.5±1.0
6 Plain radiographs are indicated to search for imaging evidence of MSU crystal deposition but have limited value for the diagnosis of gout flare. Ultrasound scanning can be more helpful in establishing a diagnosis in patients with suspected gout flare or chronic gouty arthritis by detection of tophi not evident on clinical examination, or a double contour sign at cartilage surfaces, which is highly specific for urate deposits in joints.	1b	A	8.2±0.9
7 Risk factors for chronic hyperuricaemia should be searched for in every person with gout, specifically: chronic kidney disease; overweight, medications (including diuretics, low-dose aspirin, cyclosporine, tacrolimus); consumption of excess alcohol (particularly beer and spirits), non-diet sodas, meat and shellfish.	1a	A	8.2±1.3
8 Systematic assessment for the presence of associated comorbidities in people with gout is recommended, including obesity, renal impairment, hypertension, ischaemic heart disease, heart failure, diabetes and dyslipidaemia.	1a	A	8.7±0.6

MSU, monosodium urate; MTP, metatarsophalangeal.

*Tableau 2 : Recommandations européennes pour le diagnostic de la goutte (40)*

## g) Traitement

Le traitement de la goutte s'articule en deux étapes : le traitement de la crise aiguë et la prise en charge de l'hyperuricémie qui en est le traitement de fond (Annexe 4).

- Traitement de la crise

L'accès goutteux aigu étant une pathologie inflammatoire, sa prise en charge s'articule autour de trois principaux traitements : la colchicine, les AINS et les corticoïdes. Chez les patients présentant des accès très sévères, il est possible d'associer la colchicine aux AINS ou aux corticoïdes (18,41)(Annexe 4).

- La colchicine

La colchicine est le traitement historique de la crise de goutte et représente toujours son traitement de première intention. Son efficacité étant d'autant meilleure

que le traitement est commencé tôt, elle doit être administrée dès que possible lorsqu'une crise aiguë se déclare ; idéalement dans les 12 premières heures. La posologie du traitement est de 1 mg lors de la première prise, 0,5 mg une heure plus tard puis 0,5 mg 2 à 3 fois par jour selon l'évolution clinique dans les jours suivants. Le traitement sera ainsi poursuivi à la posologie de 0,5 à 1 mg/jour pendant 6 mois (12,18,41)

#### - Les AINS

Bien qu'ils soient moins fortement recommandés que la colchicine, les AINS sont efficaces dans le traitement de la crise de goutte. Ils présentent une activité anti-inflammatoire puissante dans l'accès goutteux par inhibition des cyclo-oxygénases de type I et II (COX-I). Parmi eux, l'indométacine et le kétoprofène possèdent une AMM, mais le naproxène, le piroxicam, et l'ibuprofène peuvent aussi être employés. Les AINS ont tendance à remplacer la colchicine en première intention dans certains pays. La posologie des traitements est de 400 mg par prise toutes les 6h pour l'ibuprofène et de 550 mg matin et soir pour le naproxène. Il est recommandé de les administrer *per os* et uniquement pendant le temps de la crise. Chez les patients à risque, il convient de les associer à un IPP pour prévenir la survenue d'un ulcère gastrique. Ces traitements doivent en revanche être évités en cas d'insuffisance rénale de stade 3 à 5 ou de maladies cardiovasculaires. (12,18,41).

#### - Les corticoïdes

La corticothérapie est une option thérapeutique envisageable dans la prise en charge de la crise de goutte mais mal évaluée. Les injections intra-articulaires de corticoïdes doivent être privilégiées si l'articulation atteinte est facilement accessible. En cas de corticothérapie orale, le traitement est administré à la posologie de 30 à 35 mg/jour d'équivalent Prednisone pendant 3 à 5 jours (12,18,41).

- Autres thérapeutiques médicamenteuses

Lorsque la colchicine, les AINS ou la corticothérapie sont inefficaces, mal tolérés ou contre-indiqués, le recours aux inhibiteurs de l'IL-1 est envisageable. Le canakinumab est un anticorps monoclonal anti-IL1 retenu dans cette indication. Cependant, l'anakinra est l'anti-IL-1 qui possède l'AMM dans le traitement de la goutte (12,18,46).

- Prise en charge non médicamenteuse

L'application de mesures physiques allant de pair avec les traitements médicamenteux favorise la prise en charge antalgique d'un accès goutteux. En premier lieu, il convient de mettre l'articulation concernée au repos complet jusqu'à la fin de la crise. Classiquement, une atteinte d'une articulation du membre qui est le cas le plus fréquent, nécessite un repos allongé et sans appui. Le glaçage articulaire de la zone douloureuse pendant une vingtaine de minutes à raison de 3 à 4 fois par jour permet de raccourcir la durée d'un accès (12).

• Traitement de fond

Le traitement de fond de la goutte correspond au traitement de l'hyperuricémie. L'objectif de ce traitement est de d'éviter la récurrence des crises de goutte et de contribuer au traitement des comorbidités dont l'hyperuricémie est un facteur de risques. Les recommandations récentes préconisent de débiter le traitement hypo-uricémiant dès la première crise de goutte lorsque le diagnostic est confirmé (43). La valeur cible d'uricémie à atteindre est de 360  $\mu\text{mol/L}$  (< 6 mg/dL). Chez les patients présentant une goutte sévère (présence de tophi, arthropathie chronique, crises fréquentes), la cible est même de 300  $\mu\text{mol/L}$  (< 5 mg/dL) pour faciliter la dissolution des cristaux d'UMS.

Deux médicaments hypo-uricémiants sont classiquement retenus dans cette indication : l'allopurinol et le febuxostat (12,18)(Annexe 5).

- L'allopurinol

L'allopurinol, analogue chimique de l'hypoxanthine, est un inhibiteur de l'uricosynthèse permettant de diminuer l'uricémie et l'uricosurie en limitant la synthèse d'acide urique. Il exerce son action par inhibition de la xanthine-oxydase, enzyme qui assure la transformation de l'hypoxanthine en xanthine et de la xanthine en acide urique. Chez les patients ayant une fonction rénale normale, l'Allopurinol est le traitement hypo-uricémiant à utiliser en première intention. Le traitement est initié à la faible dose de 50-100 mg/jour. Il est ensuite augmenté de 50-100 mg 2 à 4 semaines plus tard, si nécessaire, jusqu'à ce que la valeur cible d'uricémie soit atteinte (12,18,4).

- Le febuxostat

Le febuxostat est également un inhibiteur de l'uricosynthèse par action sur la xanthine-oxydase. De par son métabolisme hépatique, il est utilisable chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Il est ainsi recommandé en seconde intention chez les patients ayant une contre-indication à la prise d'Allopurinol (insuffisance rénale légère à modérée, allergie...) ou en cas d'échec de ce traitement (18,41). Ce traitement doit être introduit à la posologie de 80 mg/jour et peut être augmenté jusqu'à 120 mg/jour si la valeur cible d'uricémie ( $< 360 \mu\text{mol/L}$ ) n'est pas atteinte au bout de 4 semaines (43,44).

- Autres thérapeutiques médicamenteuses

En cas d'échec des inhibiteurs de l'uricosynthèse, il est possible d'avoir recours à des médicaments uricosuriques qui favorisent l'élimination rénale de l'acide urique. Ils agissent en augmentant la clairance de l'acide urique grâce à une diminution de la ré-absorption tubulaire. De ce fait, ils ne doivent pas être employés chez les patients présentant une uricosurie importante ou chez ceux présentant une insuffisance rénale sévère. Parmi eux, on retrouve la benzbromarone disponible en ATU et le probénécid qui possède l'AMM dans cette indication. Les médicaments uricolytiques tels que la rasburicase ou la péglicase sont une autre option thérapeutique lorsque

les précédents traitements sont inefficaces. Ils permettent une dégradation de l'acide urique en allantoiné à l'instar de l'uricase (18,41).

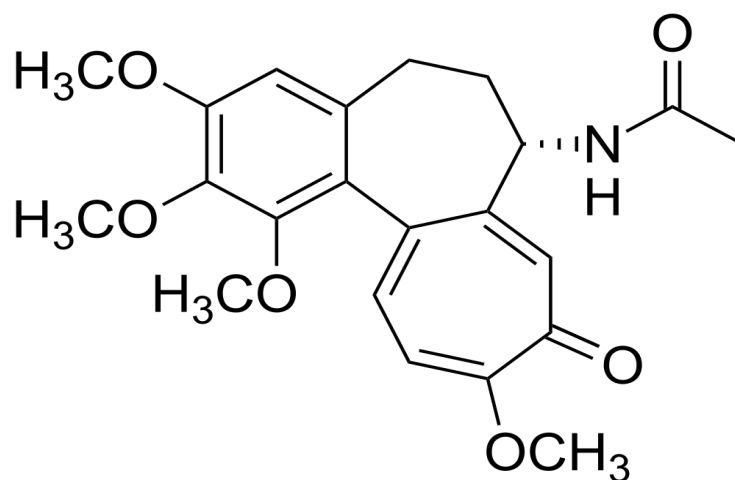
- Prise en charge non médicamenteuse

La prise en charge de l'hyperuricémie ne repose pas uniquement sur des médicaments, mais également sur des moyens non-pharmacologiques. Le respect de règles hygiéno-diététiques est en effet un point essentiel. Il est ainsi important de bannir certains produits comme la bière (avec ou sans alcool), les alcools forts ou les boissons sucrées. Les aliments purinophores doivent être évités. Il s'agit de produits tels que les abats, le gibier, les viandes jeunes (dindonneau, veau...), les crustacés et mollusques, les anchois ou encore les sardines. En revanche d'autres produits ont des propriétés uricosuriques et sont recommandés : le café, la vitamine C, les produits laitiers allégés (12).

### 3) La colchicine

#### b) Propriétés chimiques

La colchicine ( $C_{22}H_{25}NO_6$ ) est un alcaloïde tricyclique isoquinoléique extrait des plantes du genre *Colchicum*. *Colchicum autumnale*, à travers ses graines, est l'espèce principalement utilisée dans l'industrie pharmaceutique pour l'extraction des dérivés colchicinoïdes (45).



*Figure 12 : Structure chimique de la colchicine*

### c) Mécanisme d'action

Les effets biologiques de la colchicine découlent de la liaison de cette molécule avec les tubulines intracytoplasmiques. La formation du complexe tubuline-colchicine empêche la formation et la polymérisation des microtubules cytoplasmiques qui participent à la circulation intracellulaire de molécules telles que les cytokines, les chimiokines ou encore les molécules de l'inflammasome. La colchicine bloque donc l'activité de l'inflammasome NLRP3 dans les macrophages médiée par les cristaux d'UMS (57).

### d) Indications

Les indications de ce traitement sont diverses. Concernant la goutte, il est indiqué dans le traitement des crises avec une efficacité démontrée dans 95% des cas après quelques jours. Il convient également de l'employer pour la prévention des crises lors de l'initiation des traitements hypo-uricémiant ou uricosurique et dans la prévention des crises de goutte au long cours. Dans la crise de goutte aiguë, la colchicine est administrée, selon les recommandations de la Ligue européenne contre le rhumatisme (EULAR), à la posologie de 1 mg dès les premiers signes de la crise suivi de 0,5 mg une heure plus tard puis 0,5 mg 2 à 3 fois par jour, selon l'évolution. Pour prévenir la survenue de nouvelles crises après instauration d'un traitement hypouricémiant, une dose de 0,5 à 1 mg/j est maintenue pendant 6 mois (41). Le traitement doit être poursuivi pendant au moins 10 à 21 jours après disparition des douleurs (et normalisation de l'uricémie et/ou disparition des dépôts tophacés) ou pendant 1 à 6 mois quand on instaure un traitement hypo-uricémiant ou uricosurique. On peut l'utiliser dans le traitement des crises de chondrocalcinose articulaire et dans la prévention au long cours des crises récidivantes. Son efficacité dans cette indication est cependant moins bonne que dans le traitement des crises de goutte. Dans le cadre de la maladie périodique, la Colchicine permet de prévenir les accès auto-inflammatoires la survenue d'amylose AA secondaire. Elle constitue également un des traitements de la maladie de Behçet. Dans la prise en charge de la péricardite idiopathique, elle est utilisée en association avec d'autres traitements

anti-inflammatoires conventionnels (AINS ou corticoïdes). Pour finir, on peut recourir à la Colchicine dans le traitement de l'aphtose récidivante et de vascularites cutanées bien qu'aucune AMM ne soit retenue dans ces indications (46).

#### e) Effets indésirables

La colchicine a par ailleurs pour effet de bloquer les mitoses au stade de la métaphase et d'exciter le péristaltisme intestinal. Ces points expliquent les effets secondaires de ce médicament qui sont essentiellement représentés par des troubles digestifs très fréquents tels que la diarrhée, des nausées ou des vomissements. On retrouve également des troubles hématologiques rares mais graves comme la leucopénie ou l'agranulocytose.

La colchicine présente une marge thérapeutique étroite. Sa dose toxique est de 10 mg et devient potentiellement létale à partir de 40 mg. L'intoxication aiguë à ce médicament est gravissime avec une mortalité proche de 30 %. Les symptômes apparaissent classiquement après une ingestion de 7 à 10 mg/jour. On peut alors observer des douleurs abdominales diffuses associées à des diarrhées sévères avec déshydratation, hypokaliémie et acidose métabolique. Il n'existe pas d'antidote à cette molécule. Il est donc de rigueur de respecter les contre-indications suivantes : les insuffisances hépatique ou rénale graves. Ce traitement ne doit pas être associé à la ciclosporine, le verapamil, le télaprèvir ou des antibiotiques tels que la Pristinamycine ou les macrolides (sauf la spiramycine), les statines, le kétoconazole et des ralentisseurs du transit. Il faut également éviter la consommation de jus de pamplemousse.

Avant d'initier ce traitement, il convient de vérifier la NFS et les fonctions rénale et hépatique. En cas de survenue de troubles digestifs (douleurs abdominales, diarrhée, nausées, vomissements) qui sont les premiers signes d'un surdosage, on arrêtera le traitement pendant 3 jours au minimum. En cas de symptômes plus graves tels qu'une paralysie neuro-musculaire, une dépression respiratoire ou des convulsions, on orientera le patient vers un service de réanimation avec indication de réaliser un lavage gastrique (46).

## **II- JUSTIFICATIF DE L'ETUDE**

Les douleurs chroniques sont un motif de consultation fréquent en Médecine Générale. Plus précisément, les médecins généralistes comptent parmi leur patientèle de nombreux patients demandeurs d'une prise en charge antalgique de leurs douleurs articulaires chroniques. D'après l'étude ECOGEN ayant pour objectif de décrire les motifs de consultation associés aux principaux problèmes de santé pris en charge en Médecine générale en France, les patients présentant des douleurs ostéo-articulaires représentent 44% des patients consultant pour une douleur en cabinet de ville (47). Cependant, il est possible de ne pas retrouver d'étiologie à ces douleurs et par conséquent de ne pas trouver de stratégie thérapeutique efficace pour les soulager. Ainsi, d'après une étude parue en 2005 portant sur une population de patients douloureux chroniques suivis en Médecine générale, 35,6% déclarent n'avoir ressenti aucun ou peu de soulagement suite à leur prise en charge (48).

Comme nous l'avons décrit précédemment, des enthésopathies sont classiquement décrites dans la pathologie goutteuse sans qu'aucune lésion articulaire n'y soit associée (37,39). Mais l'étiologie de cette atteinte n'est pas toujours rattachée à la goutte, cette présentation de la maladie n'étant pas la plus classique. Cette difficulté à établir un diagnostic étiologique à ces enthésites amène les médecins généralistes confrontés à ce problème à adresser les patients à des médecins spécialistes (rhumatologues ou algologues) afin de les soulager efficacement.

Ainsi, le recours au test thérapeutique par colchicine a été motivé par l'échec préalable d'une vaste gamme de prise en charge : antalgiques de paliers 1 et 2, AINS locaux et systémiques, corticothérapie orale et infiltrations de corticoïdes.

Comme nous l'avons abordé précédemment, la colchicine est, de par son action anti-inflammatoire, un des traitements de référence des accès goutteux. Elle a une action spécifique par son rôle pharmacologique sur l'inflammasome activé dans lignée macrophages-monocytes. Le traitement a été prescrit aux patients selon les recommandations de la Société européenne de rhumatologie sur le traitement de la goutte : 1 mg dès les premiers signes de la crise suivi de 0,5 mg une heure plus tard

puis 0,5 mg 2 à 3 fois par jour, selon l'évolution, pour parvenir à 0,5 à 1 mg/j pendant 6 mois.

La réponse antalgique rapide à ce traitement est un argument fort pour rattacher une origine goutteuse à une douleur ostéo-articulaire inflammatoire.

La problématique de notre étude est ainsi née de l'observation d'un nombre important de patients adressés en consultation de rhumatologie par leur médecin traitant pour des douleurs articulaires résistantes à de nombreux traitements antalgiques. Ces douleurs articulaires se révélant à la suite de la consultation être plus précisément des enthésites, un traitement par colchicine a été initié faisant l'hypothèse de la goutte comme étiologie. L'observation de patients répondant positivement à cette thérapeutique nous a permis de faire l'hypothèse qu'ils présentaient un tableau d'enthésite causée par la goutte.

Dans un second temps, nous nous sommes plus particulièrement intéressés à cette population de patients présentant une enthésite possiblement d'origine goutteuse. Nous avons établi une description de ces patients selon des critères clinico-biologiques et radiologiques établis par nos soins.

Le but de cette étude est de décrire une population de patients ayant efficacement bénéficié d'un traitement par colchicine dans le cadre d'enthésites résistantes aux autres traitements antalgiques prescrits au préalable.

La finalité de ce travail est d'apporter une aide diagnostique et thérapeutique aux médecins généralistes dans la prise en charge des enthésites chroniques. Ces résultats pourraient ainsi réduire la nécessité de recours à des consultations spécialisées et faciliter la gestion de cette pathologie en médecine de ville. L'optimisation de la prise en charge de ces patients douloureux chroniques permettra à terme une amélioration de leur qualité de vie.

### **III- MATERIEL ET METHODE**

#### **1) Modèle de l'étude**

Cette étude est un travail quantitatif. Il s'agit d'une étude descriptive menée sur une cohorte rétrospective monocentrique établie à partir de l'activité d'une consultation de Rhumatologie/Algologie du service de Médecine interne du GHER à La Réunion entre Janvier 2017 et Décembre 2019.

#### **2) Critères d'inclusion**

- Patients âgés de plus de 18 ans.
- Présence de douleurs au niveau d'une ou plusieurs enthèses cliniquement constatées par un médecin.
- Durée des symptômes supérieure à 3 mois.
- Introduction du traitement par Colchicine réalisée entre janvier 2017 et décembre 2019.

#### **3) Critères d'exclusion**

- Durée des symptômes inférieure à 3 mois.
- Antécédents de goutte cliniquement diagnostiquée avant la première consultation.
- Antécédents d'autres pathologies connues responsables des symptômes et ayant répondu au traitement classique de celles-ci.

#### **4) Recueil de données**

Le recueil de données se fait dans les dossiers informatiques de chaque patient ayant consulté dans le cadre de cette étude.

Un bilan sanguin a été réalisé chez chaque patient juste avant la consultation durant laquelle le traitement par colchicine a été prescrit. Les paramètres retenus lors de l'analyse des données étaient les suivants: l'uricémie, la créatininémie, le

taux de CRP et le taux de monocytes. Les patients ont également bénéficié avant cette consultation d'un bilan radiologique des sites douloureux par IRM ou échographie ainsi que des clichés standard sur les localisations classiques d'arthropathie goutteuse (pieds) ou de chondrocalcinose (mains, bassin, genoux). L'interrogatoire des patients lors de la première consultation permettait de connaître les antécédents médicaux des patients: âge, sexe, début des douleurs, HTA, obésité/surpoids, antécédents familiaux de goutte, maladie rénale chronique, diabète de type 2.

Une consultation de suivi pour évaluation de l'efficacité du traitement avait lieu 1 mois après la consultation initiale. L'interrogatoire des patients permettait alors de qualifier cette efficacité. L'intensité des douleurs était déterminée par auto-évaluation selon une échelle verbale simple. Les patients étaient également invités à préciser oralement le pourcentage d'amélioration ou d'aggravation de leurs symptômes. La réponse au traitement était définie par une diminution de plus de 50% de l'intensité des douleurs et/ou une reviviscence des douleurs à l'arrêt de la colchicine.

Il est important de préciser que concernant 8 de nos patients, un autre traitement antalgique leur a été administré de manière concomitante à la prise de colchicine. Ces patients étaient porteurs d'une pathologie rhumatismale associée n'expliquant pas la présence d'enthésites. Ce traitement leur a été prescrit lors de la consultation de suivi après avoir constaté qu'ils répondaient bien au critère positif d'efficacité de la colchicine seule (diminution de plus de 50 % de l'intensité des douleurs) mais présentaient toujours des douleurs dont une part était probablement liée à leur pathologie rhumatismale associée. Ainsi dans le but d'optimiser leur prise en charge antalgique, 5 patients ont été traités par AINS, 2 patients ont bénéficié d'une infiltration articulaire par corticoïdes et 1 patient a reçu un traitement par tramadol LP. Ces mêmes traitements s'étaient avérés inefficaces seuls lorsqu'ils avaient auparavant été administrés indépendamment de la prise de colchicine.

Durant la période de l'étude, il y a eu 300 nouveaux patients adressés en consultation dont près de 100 suspicions de spondylarthrites.

## 5) Analyse statistique

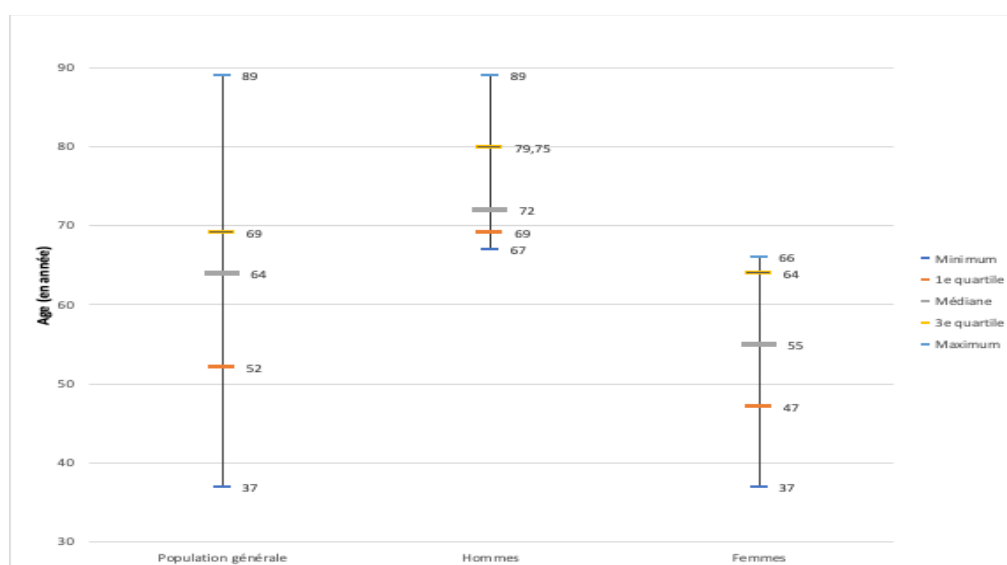
L'analyse statistique des données récoltées à travers cette étude descriptive a été réalisée par l'Unité de soutien méthodologique du CHU de Saint-Denis, à l'aide du logiciel R® version 4.0.0. Ainsi, nous avons pu déterminer les médianes de chaque variable quantitative ainsi que les pourcentages de chaque variable qualitative.

Il s'agit d'une étude « hors loi Jardé » réalisée à partir de données et de prélèvements biologiques déjà recueillis.

## IV- RESULTATS

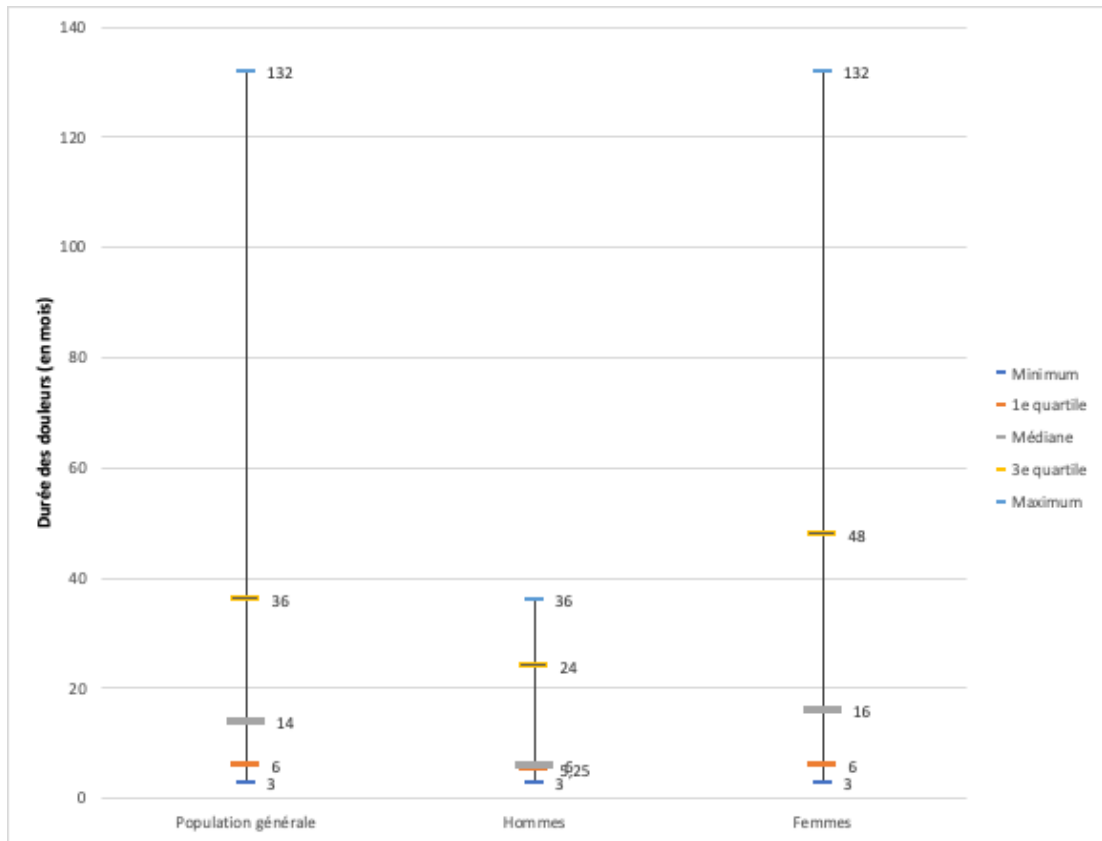
Nous avons inclus 31 patients dans notre étude et avons détaillé leurs caractéristiques selon divers critères clinico-biologiques et radiologiques. Parmi eux, 21 patients étaient des femmes et 10 des hommes.

Les résultats obtenus ont mis évidence que l'âge médian de notre population était de 64 ans [37-89]. L'âge médian des hommes était de 72 ans [67-89] tandis que celui des femmes était de 55 ans [37-66].



*Figure 13 : Répartition de la population en fonction de l'âge*

La durée médiane de début des douleurs était de 14 mois [3-132] pour l'ensemble de la population. Concernant les femmes, la durée médiane était de 16 mois [3-132] tandis que pour les hommes, la durée médiane était de 6 mois [3-36].



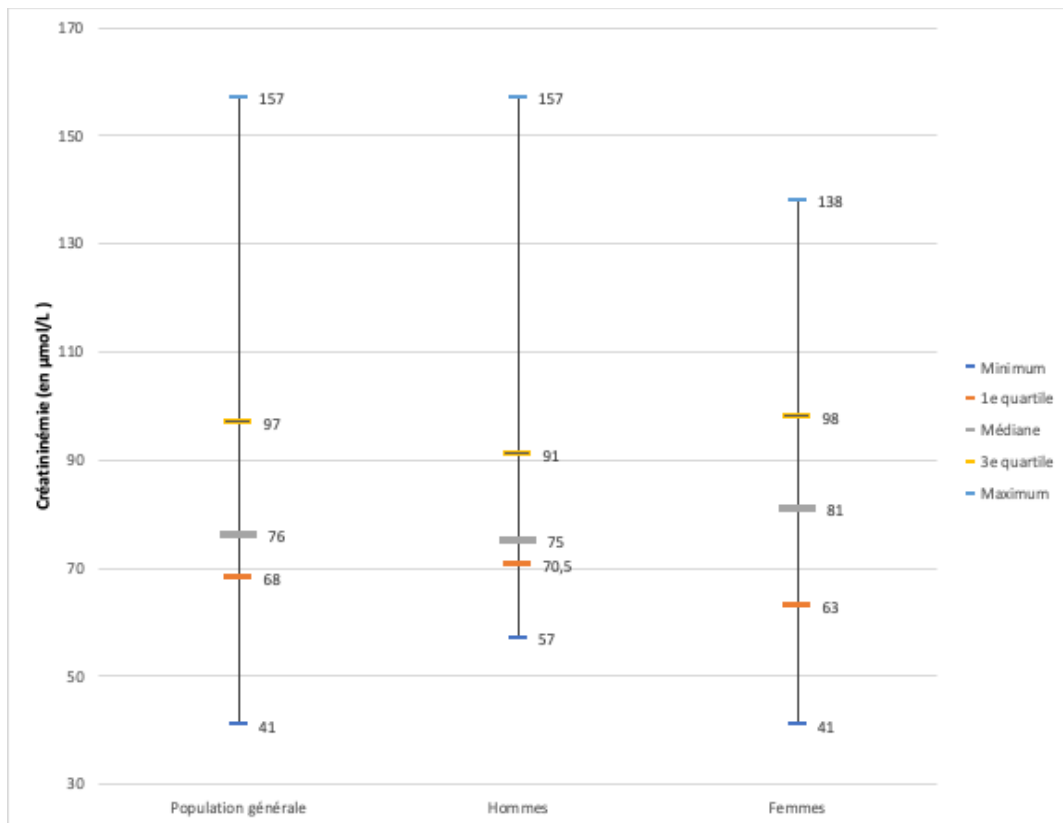
*Figure 14 : Répartition de la durée des douleurs dans la population*

Parmi la population étudiée, un antécédent familial de goutte chez un apparenté au premier degré était rapporté par 13 des patients inclus. Une hypertension artérielle était retrouvée dans les antécédents personnels de 22 patients. Dix-sept personnes présentaient une obésité ou un surpoids et un diabète de type 2 était retrouvé chez 16 patients.

Une maladie rénale chronique (MRC) était connue chez 13 personnes parmi les patients étudiés. Tandis que la créatininémie médiane était de 76  $\mu\text{mol/L}$  [41-157].

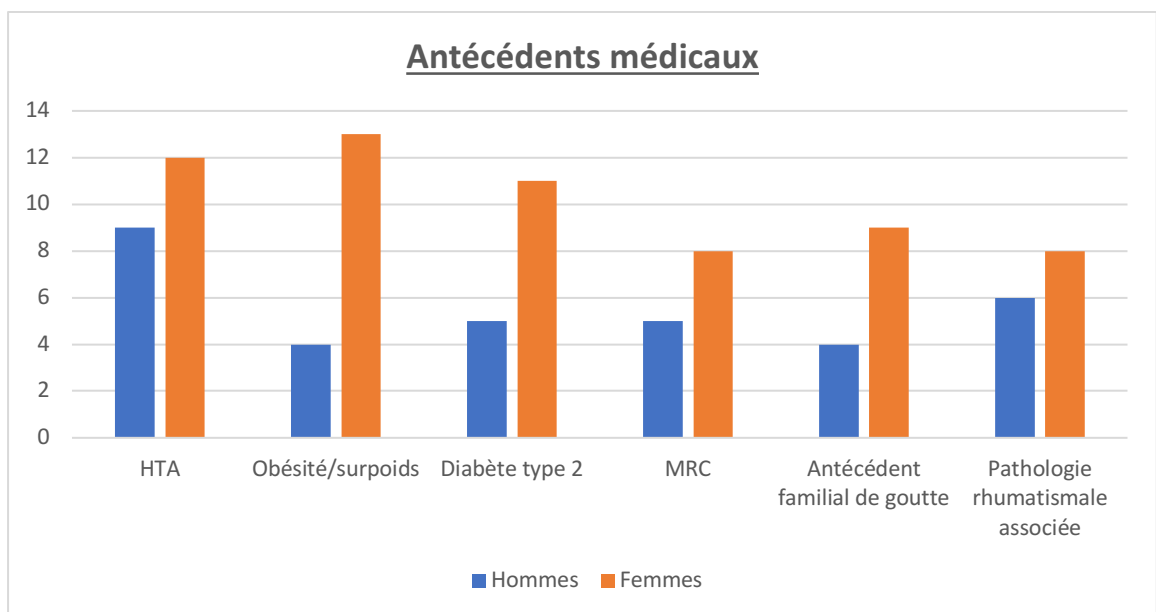
Stade MRC (Selon le DFG en mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Nombre de patients
1 (> 90)	1
2 (60-89)	4
3a (30-59)	5
3b (15-29)	1
4 (<15)	2

*Tableau 3 : Classification des patients selon le stade de la MRC*



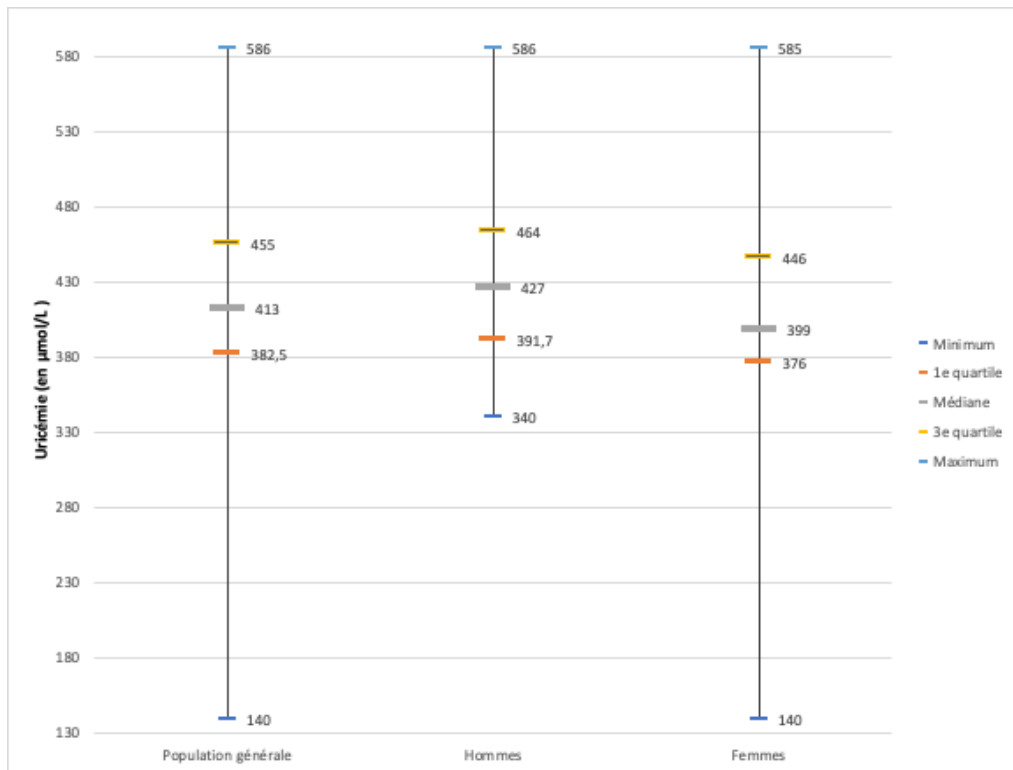
*Figure 15 : Répartition de la créatininémie dans la population*

Parmi les patients de notre échantillon, 14 présentaient une pathologie rhumatismale associée. Parmi eux, 4 patients présentaient un canal lombaire rétréci, 4 patients souffraient d'arthrose des genoux, 3 patients présentaient une polyarthrose, 1 patient était porteur d'un syndrome de Gougerot-Sjögren, 1 patient souffrait d'un lupus et un syndrome de Sharp était retrouvé chez 1 patient. Ces patients ont tous bien répondu à la colchicine avec cependant nécessité d'y associer à l'issue de la consultation de suivi des traitements complémentaires (infiltrations de corticoïdes, AINS, corticothérapie orale).



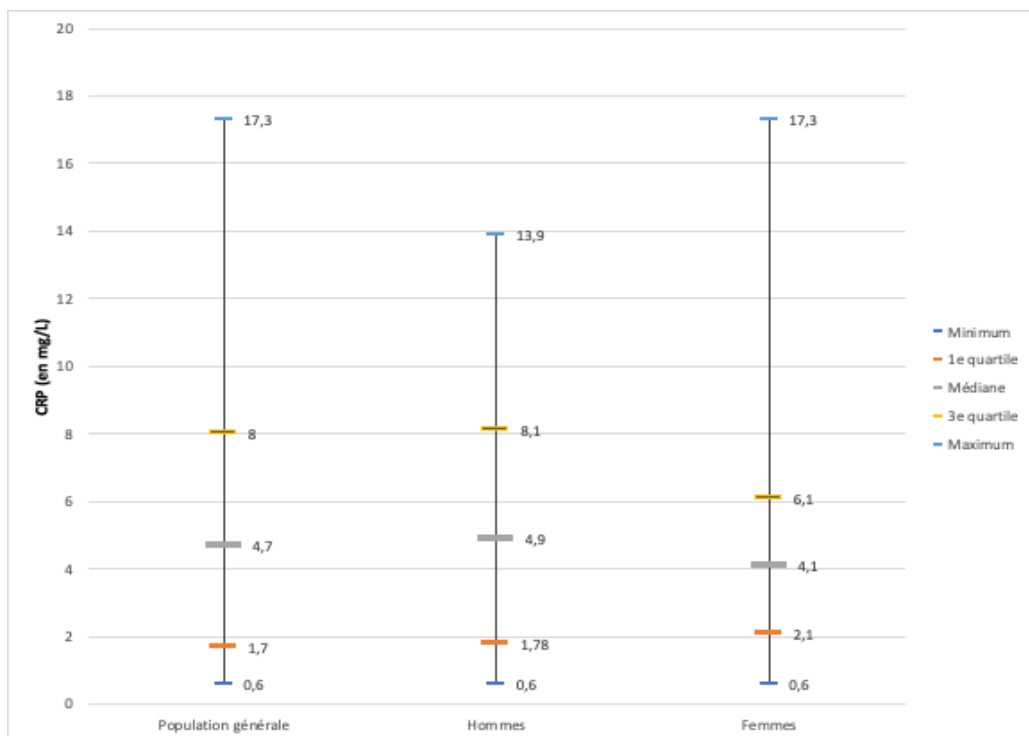
*Figure 16 : Antécédents médicaux dans la population*

Concernant le bilan biologique réalisé chez ces patients, la médiane de l'uricémie retrouvée dans notre échantillon était de 413  $\mu\text{mol/L}$  [140-586]. L'uricémie médiane des hommes était de 427  $\mu\text{mol/L}$  [340-586], tandis que celle des femmes était de 399  $\mu\text{mol/L}$  [140-585]. A noter que le patient présentant une uricémie à 140  $\mu\text{mol/L}$  était déjà sous traitement hypouricémiant du fait de sa MRC.

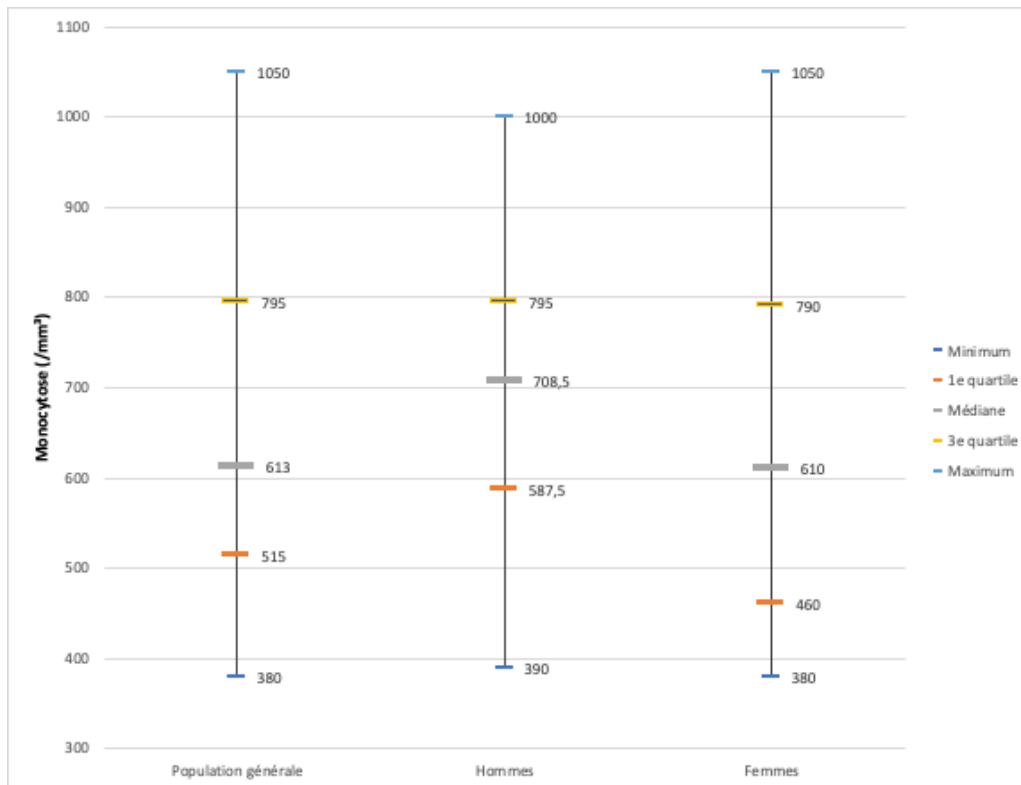


*Figure 17 : Répartition de l'uricémie dans la population*

La valeur médiane de la CRP était de 4,7 mg/L [0,6-17,3], le taux médian de monocytes était de 613/mm<sup>3</sup> [380-1050].



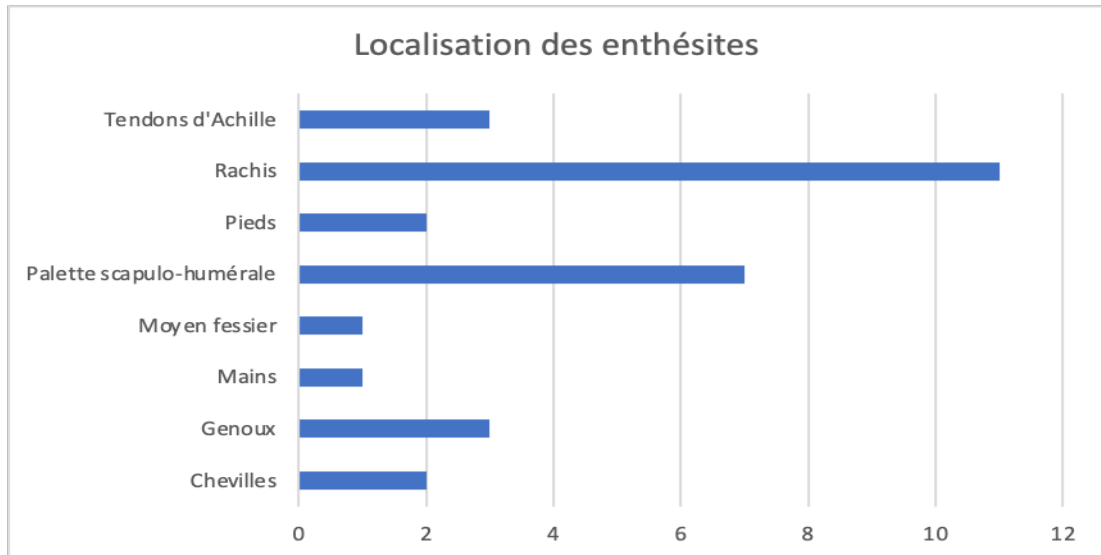
*Figure 18 : Répartition de la CRP dans la population*



*Figure 19 : Répartition de la monocytose dans la population*

En ce qui concerne le bilan radiologique réalisé chez ces patients par échographie ou IRM, il a permis de mettre en évidence des signes d'enthésopathie chez 26 patients.

Les localisations de ces enthésopathies étaient les chevilles pour 2 patients, les genoux pour 3 patients, le moyen fessier pour 1 patient, la palette scapulo-humérale pour 7 patients, les pieds pour 2 patients, le rachis chez 11 patients, les mains pour 1 patient et les tendons d'Achille pour 3 patients.



*Figure 20 : Localisation des enthésites*

Concernant la stratégie thérapeutique employée pour obtenir une antalgie satisfaisante, 23 patients ont reçu un traitement par colchicine seule. Pour les autres patients, un autre médicament antalgique leur a été administré en plus de la colchicine. Ainsi, 5 patients ont reçu un traitement par AINS, 2 ont bénéficié d'une infiltration articulaire par des corticoïdes et 1 a pris de manière concomitante du tramadol LP.

<b>VARIABLES QUANTITATIVES</b>	<b>MEDIANE [Min-Max]</b>
<b>Age (années)</b>	64 [37-89]
• <b>Hommes</b>	72 [67-89]
• <b>Femmes</b>	55 [37-66]
<b>Durée des douleurs (mois)</b>	14 [3-132]
• <b>Hommes</b>	6 [3-36]
• <b>Femmes</b>	16 [3-132]
<b>Uricémie (µmol/L)</b>	413 [140-586]
• <b>Hommes</b>	427 [340-586]
• <b>Femmes</b>	399 [140-585]
<b>Créatinine (µmol/L)</b>	76 [41-157]
• <b>Hommes</b>	75 [57-157]
• <b>Femmes</b>	81 [41-138]
<b>CRP (mg/L)</b>	4,7 [0,6-17,3]
• <b>Hommes</b>	4,95 [0,6-13,9]
• <b>Femmes</b>	4,1 [0,6-17,3]
<b>Monocytes (/mm<sup>3</sup>)</b>	613 [380-1050]
• <b>Hommes</b>	708,5 [390-1000]
• <b>Femmes</b>	610 [380-1050]

*Tableau 4 : Caractéristiques de la population (variables quantitatives)*

<b>VARIABLES QUALITATIVES</b>	<b>N (Pourcentage)</b>
<b>Sexe</b>	Femmes: 21 (67.7%) Hommes: 10 (32.3%)
<b>HTA</b>	Non: 9 (29.0%) Oui: 22 (71.0%)
<b>Obésité/surpoids</b>	Non: 14 (45.2%) Oui: 17 (54.8%)
<b>Diabète type 2</b>	Non: 15 (48.4%) Oui: 16 (51.6%)
<b>Maladie rénale chronique (MRC)</b>	Non: 18 (58.1%) Oui: 13 (41.9%)
<b>Stade MRC</b>	1: 1 (7.7%) 2: 4 (30.8%) 3a: 5 (38.5%) 3b: 1 (7.7%) 4: 2 (15.4%)
<b>Antécédents familiaux de goutte</b>	Non: 18 (58.1%) Oui: 13 (41.9%)
<b>Pathologie rhumatismale associée</b>	Non: 17 (54.8%) Oui: 14 (45.2%)
<b>Autre traitement</b>	Aucun: 23 (74,2%) AINS: 5 (16,1%) Corticoïdes: 2 (6,5%) Tramadol LP: 1 (3,2%)
<b>Enthésopathie radiologique</b>	Non: 5 (16.1%) Oui: 26 (83.9%)
<b>Localisations des atteintes radiologiques</b>	Chevilles: 2 (6,5%) Genoux: 3 (9,7%) Moyen fessier: 1 (3.2%) Palette scapulo-humérale : 7 (22,6%) Pieds : 2 (6,5%) Rachis : 11 (35,5%) Mains : 1 (3.2%) Tendon d'Achille : 3 (9,7%)
<b>Arthropathie radiologique</b>	Non : 21 (67.7%) Oui: 10 (32.3%)

Tableau 5 : Caractéristiques de la population (variables qualitatives)

## **V-DISCUSSION**

### **1) Forces de l'étude**

L'une des forces de notre étude est qu'elle traite de douleurs chroniques, une problématique prépondérante dans la pratique médicale. Plus précisément, le thème de la goutte qui est une maladie bien connue et fréquente dans la population générale offre à notre travail une large portée, ce qui en fait également une de ses forces. L'approche avec laquelle nous avons abordé cette pathologie est originale du fait que les seules descriptions d'enthésites chez les hyperuricémiques sont soit nécropsiques soit per-opératoires et toujours avec un diagnostic de goutte connu au préalable (aigue ou chronique tophacée) (37). Par ailleurs, peu d'articles dans la littérature scientifique traitent d'enthésites associées à une hyperuricémie chez des patients non étiquetés goutteux.

Nous discutons ensuite la description d'un éventuel stade intermédiaire entre l'hyperuricémie asymptomatique et la goutte aigue ou chronique. L'objectif est ainsi de proposer une prise en charge simplifiée et raccourcie pour le médecin généraliste.

### **2) Faiblesses de l'étude et biais**

#### **a) Faiblesses de l'étude**

Les faiblesses que nous avons identifiées dans notre étude sont le faible nombre de patients inclus ainsi que son caractère rétrospectif et monocentrique.

Il aurait également été intéressant et pertinent de comparer notre population à une groupe témoin de patients n'ayant pas répondu efficacement à un traitement par colchicine dans la même indication. Une telle approche aurait permis à la fois de décrire les caractéristiques des patients présentant ce type de douleurs mais également de définir des facteurs pronostics de la bonne efficacité de la colchicine.

## b) Biais

Plusieurs biais ont été retrouvés dans notre travail. On constate un biais de déclaration induit par le fait que l'évaluation de l'efficacité du traitement par colchicine est faite selon une auto-évaluation de leur douleur par les patients qui est un critère subjectif. On relève également un biais de mémorisation puisque certains critères qui ont été analysés dans notre étude ont été recueillis lors de l'interrogatoire de nos patients, notamment leurs antécédents médicaux et familiaux.

## 3) Synthèse et discussion des résultats

Notre étude nous a ainsi permis d'établir le profil de patients traités par colchicine pour des enthésites chroniques après qu'une étiologie goutteuse à leurs symptômes ait été suspectée.

Notre travail a décrit le profil de patients présentant une enthésite chronique ancienne avec une durée médiane des douleurs de 14 mois [3-132 mois]. Ils étaient tous répondeurs à la colchicine qui est une thérapeutique relativement spécifique de la goutte (efficacité rapide dans la crise aiguë).

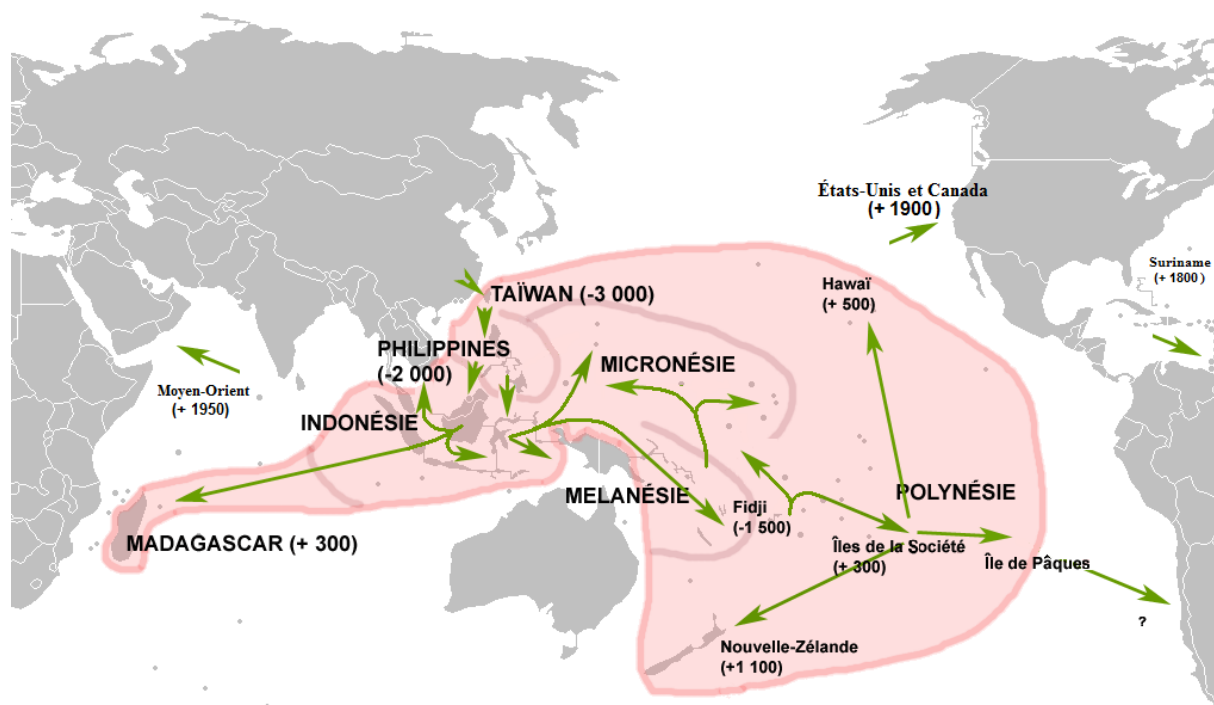
L'existence d'une enthésite par dépôts d'UMS est connue (37) mais dans le contexte d'une goutte clinique déjà connue ou dans le cadre d'une étude radiologique chez des adolescents (52). Il n'y avait pas de description clinique de la présence ou non d'une crise de goutte aiguë antérieure et de la réponse thérapeutique.

L'enthésite par ailleurs est un élément bien connu du tableau de spondylarthropathie. Notamment la spondylarthrite ankylosante, ou encore le psoriasis peuvent engendrer ce type d'atteintes (53). Le diagnostic de certitude des lésions goutteuses n'étant possible que par identification de cristaux d'UMS au niveau d'un site atteint (38), il est impossible d'écarter définitivement l'implication d'autres pathologies dans le développement des enthésites rencontrées chez les patients de cette étude. La prise en charge médicamenteuse des différentes formes d'enthésites repose essentiellement sur les AINS, les corticoïdes par voie orale ou en injection locale. Des traitements antirhumatismaux plus conventionnels tels que le méthotrèxate sont également employés ainsi que des inhibiteurs du facteur de

nécrose TNF-alpha tels que l'infliximab (36). La colchicine n'a jamais été proposée dans le traitement de ces enthésites des spondylarthropathies même s'il y avait un certain nombre d'hyperuricémiques dans quelques séries bien décrites (54). La spécificité accordée à l'efficacité antalgique de la colchicine dans notre étude pour le diagnostic d'une origine hyperuricémique des douleurs n'est pas formelle puisqu'il existe des enthésopathies microcristallines sensibles à la colchicine comme la chondrocalcinose articulaire et le rhumatisme à hydroxyapatite (58). Il y a également des spondyloarthropathies rattachées à la maladie de Behçet où le traitement par colchicine est central (59). Cependant, le bilan radiologique initial des patients comportait la recherche des dépôts calciques classiques des arthropathies microcristallines (mains, symphyse pubienne, genoux pour la CCA) et les microcalcifications du rhumatisme à hydroxyapatite étaient absentes. Les symptômes cutanéomuqueux du Behçet étaient également recherchés du fait que le service est un centre recruteur pour cette pathologie (25 patients en file active).

Plusieurs particularités sont mises en évidence dans notre travail. Le sex-ratio est inversé par rapport à la goutte classique et cela peut s'expliquer par la plus grande fréquence de l'hyperuricémie chez les femmes dans la population réunionnaise (11). La prédominance féminine au sein de notre population pouvait paraître paradoxale puisque pour la goutte le sex-ratio est de 7 à 9 hommes pour 1 femme. Cependant, il faut mettre en perspective cette donnée en fonction de l'âge moyen des patients. Nous savons que chez la femme, la goutte se manifeste essentiellement après la ménopause. Le sex-ratio n'est alors plus que de 3 hommes pour 1 femme (25). Ainsi, les femmes retrouvées dans cette population étaient très probablement en majorité ménopausées. Le fait que la fréquence de l'hyperuricémie à La Réunion soit comparable entre hommes et femmes contrairement à la France métropolitaine est une autre donnée expliquant ce résultat (11). Il n'existe d'ailleurs aucune étude, à ce jour, expliquant la si forte prévalence de l'hyperuricémie chez les femmes réunionnaises. Une étude réalisée en 1997 et portant sur la goutte en Nouvelle-Zélande a mis en évidence un taux d'acide urique supérieur chez les Maoris par rapport aux européens (49). A l'instar de cette étude, il serait pertinent de comparer en détail la prévalence des hyperuricémies à La Réunion par rapport aux données nationales. Cela serait d'autant plus intéressant que les populations réunionnaise et Maoris partagent une filiation de par leurs origines austronésiennes

(60)(Figure 19). La forte prévalence des hyperuricémies dans ces populations pourrait s'expliquer par des facteurs génétiques potentiellement partagés par ces populations austronésiennes (49)(50). En ce sens, la forte prévalence des hyperuricémies chez les femmes réunionnaises pourrait également être le reflet de particularités génétiques dans cette population.



*Figure 21 : Territoire austronésien et flux migratoires*

Dans une étude retrouvant autant de patients hyperuricémiques, nous ne sommes pas étonnés de retrouver les éléments du syndrome métabolique comme l'obésité/surpoids (54,8 % de la population étudiée), l'HTA (71,9 % de la population), le diabète de type 2 (51,6 %). Une des conséquences de l'athérome classiquement retrouvées sur ce terrain est la maladie rénale chronique présentée par 41,9 % des patients de l'étude. Celle-ci est facteur de risque d'hyperuricémie.

Les antécédents familiaux de goutte ne sont pas systématiquement recherchés devant une enthésopathie isolée et pourtant le caractère familial de l'hyperuricémie peut être suspecté chez 41,9 % des patients qui ont pu répondre à cette question.

L'existence d'une autre pathologie rhumatismale est souvent présente chez nos patients (45,2 %) rendant difficile l'individualisation de l'enthésopathie. L'interrogatoire des patients ainsi que les courriers de leurs médecins traitants les adressant en consultation avaient permis de déterminer qu'il s'agissait le plus souvent d'une arthrose. Cependant, ces antécédents concernaient des sites distincts des localisations où des enthésites étaient actuellement responsables de ces douleurs résistantes aux traitements antalgiques.

Le bilan radiologique dont ont bénéficié nos patients a été réalisé par échographie ou IRM au niveau des divers sites où une enthésite était cliniquement retrouvée. Ainsi, une enthésopathie en regard de leur zone douloureuse était confirmée radiologiquement chez la grande majorité des patients. Nous avons détaillé les localisations de ces atteintes radiologiques. Plusieurs localisations pouvaient être retrouvées chez un même patient (Tableau 6). Ces examens ont également permis de mettre en évidence des signes d'arthropathies radiologiques chez certains patients. Cependant, ces signes radiologiques étaient minimes et non typiques d'une arthropathie goutteuse. Cela souligne la difficulté du diagnostic différentiel dans ce contexte de multiples pathologies rhumatismales rendant nécessaire un avis médical spécialisé. Avant cet avis, le médecin généraliste, en repérant les éléments cliniques et biologiques d'enthésopathie, pourrait soulager le patient sur la part des douleurs liée à l'enthésopathie hyperuricémique.

Une autre particularité de notre étude est le caractère peu inflammatoire (médiane de la population à 4,7 mg/L) qui différencie leur affection de la goutte aiguë qui est très inflammatoire. Cela se retrouve dans les inflammations chroniques métaboliques (diabète, obésité), auto-immunes et celles des rhumatismes inflammatoires chroniques. La réaction monocytaire habituellement présente dans la goutte aiguë ne se retrouve pas dans notre étude (médiane de la monocytose à 613/mm<sup>3</sup>) (51). Une hypermonocytose se rencontre à ce niveau dans certaines maladies chroniques (infections à germes intracellulaires, maladies dysimmunitaires chroniques).

On peut se poser la question sur la spécificité chez la femme du tableau d'enthésopathie symptomatique plutôt que l'arthropathie goutteuse classique. En effet si on reprend les différents paramètres retenus dans l'étude, les femmes présentes dans la population de l'étude étaient plus jeunes que les hommes, moins

hyperuricémiques (uricémie médiane à 399  $\mu\text{mol/L}$  vs 427  $\mu\text{mol/L}$  chez les hommes). Étant donné la faiblesse des effectifs, les tests statistiques classiques ne permettent en revanche pas d'affirmer ce différentiel. Le retard diagnostique est plus important chez les femmes (durée médiane des douleurs de 16 mois vs 6 mois chez les hommes) du fait que cette étiologie hyperuricémique n'est pas suspectée de prime abord au contraire des hommes.

L'objectif initial de notre étude qui était de décrire un profil de patient avec des enthésites sensibles à la colchicine, aboutit à définir de facto une entité spécifique dans la description nosologique des patients hyperuricémiques. D'après une étude menée par The Gout, Hyperuricemia and Crystal Associated Disease Network (G-CAN), il existe actuellement un manque de standardisation concernant la terminologie employée pour caractériser les différentes formes cliniques de la goutte. Cette étude ayant pour but d'établir une nomenclature de référence de ces différentes formes, a retenu 8 termes à employer pour décrire les affections goutteuses. Cependant, il demeure certaines affections appartenant à la sphère de la goutte qui ne sont pourtant pas caractérisées par la terminologie recommandée. Dans ces cas précis, il est alors proposé de caractériser l'affection en question en nommant les différents états pathologiques qui la définissent (55). En ce sens, nous avons choisi de nommer l'entité clinique retrouvée chez nos patients « Enthésite avec hyperuricémie ».

	Consensus label	Consensus definition
Pre-clinical states	1. Asymptomatic hyperuricaemia*	Hyperuricaemia* in the absence of gout.
	2. Asymptomatic MSU crystal deposition	Evidence of MSU crystal deposition in the absence of gout. MSU crystal deposition may be demonstrated by imaging or microscopic analysis
	3. Asymptomatic hyperuricaemia* with MSU crystal deposition	Hyperuricaemia* with evidence of MSU crystal deposition in the absence of gout. MSU crystal deposition may be demonstrated by imaging or microscopic analysis
Clinical states	4. Gout	A disease caused by MSU crystal deposition with any of the following clinical presentations (current or prior): gout flare, chronic gouty arthritis, or subcutaneous tophus
	5. Tophaceous gout	Gout with at least one subcutaneous tophus
	6. Erosive gout	Gout with at least one gouty bone erosion
Disease course states	7. First gout flare	The first episode of gout flare
	8. Recurrent gout flares	More than one gout flare
Additional recommendation on disease states not addressed by the nomenclature		Where there is more than one disease state present, these can be combined (eg, tophaceous and erosive gout). Where there are additional elements present, not recognised as disease states, these will be labelled as the recognised disease state with or without additional disease elements (eg, tophaceous gout with chronic gouty arthritis)

*Tableau 6 : Termes et définitions approuvées par le G-CAN pour les états pathologiques de la goutte (55)*

## **VI- CONCLUSION**

Dans cette étude, nous avons décrit une population de 31 patients ayant été efficacement traités par colchicine pour la prise en charge d'enthésites résistant aux traitements antalgiques classiques précédemment essayés. Les caractéristiques cliniques ainsi que les bilans biologique et radiologique de ces patients avaient permis de faire l'hypothèse d'une étiologie goutteuse de ces douleurs. Le diagnostic de goutte n'a jamais été retenu auparavant ; probablement car ces personnes n'avaient, à ce jour, pas présenté d'accès microcristallins articulaires ou périarticulaires avec des caractéristiques sémiologiques typiques. Les observations faites sur les patients reçus en consultation ont amené à faire l'hypothèse que ces enthésites résistantes aux traitements antalgiques classiques pourraient être une forme de goutte atypique.

Les résultats de notre étude, notamment le taux moyen d'acide urique supérieur à la valeur seuil d'hyperuricémie nous apportent des éléments en faveur de notre hypothèse de diagnostic. La bonne efficacité du traitement par colchicine chez ces patients présentant des douleurs chroniques causées par des enthésites est également un argument fort pour rallier une origine goutteuse à ces douleurs. Ainsi, il semblerait que ces patients aient présenté une forme de goutte différente de celles classiquement décrites, sans accès aigu authentifié ni lésions caractéristiques de goutte chronique telles que la présence de tophus ou d'arthropathie uratique. Forts de ces observations, nous proposons d'identifier ce type d'atteinte par le terme « enthésite avec hyperuricémie ».

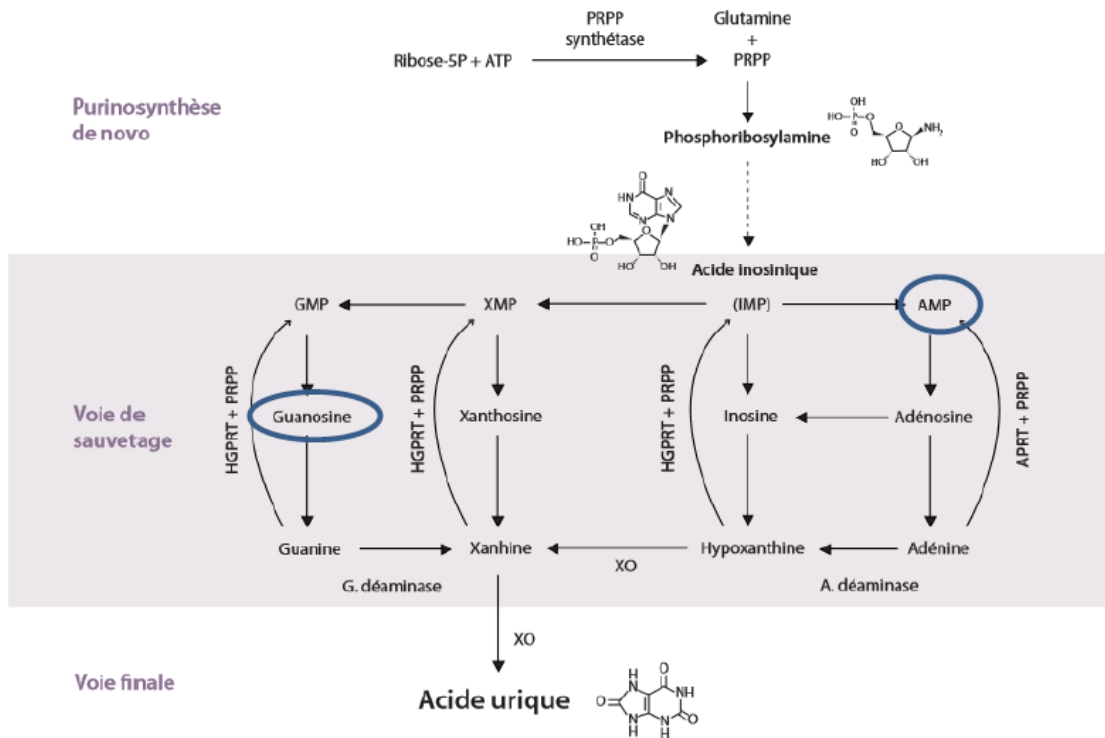
Nous avons décrit dans ce travail un tableau clinico-biologique de patients d'âge mûr (médiane = 64 ans) ayant des enthésites prouvées radiologiquement (échographie ou IRM montrant une inflammation de l'enthèse) associées à une hyperuricémie (médiane = 413  $\mu\text{mol/L}$ ), une hypermonocytose modérée (médiane = 613/ $\text{mm}^3$ ). Le terrain pouvait comporter une HTA, un surpoids, une MRC, des antécédents familiaux de maladie goutteuse. Les patients correspondant à cette présentation avaient une bonne réponse au traitement d'épreuve par colchicine.

Par ailleurs, notre étude permettrait avec des éléments cliniques et biologiques relativement faciles à obtenir dans une activité de médecine générale de repérer ce profil particulier et de le prendre en charge avec un traitement bien connu. Un diagnostic et un traitement rapides permettraient d'amplement raccourcir la durée des douleurs des patients (médiane de durée des douleurs = 14 mois dans notre étude). Le nombre de ces patients est probablement sous-estimé au sein d'une population réunionnaise aux nombreux facteurs de risque particuliers d'hyperuricémie.

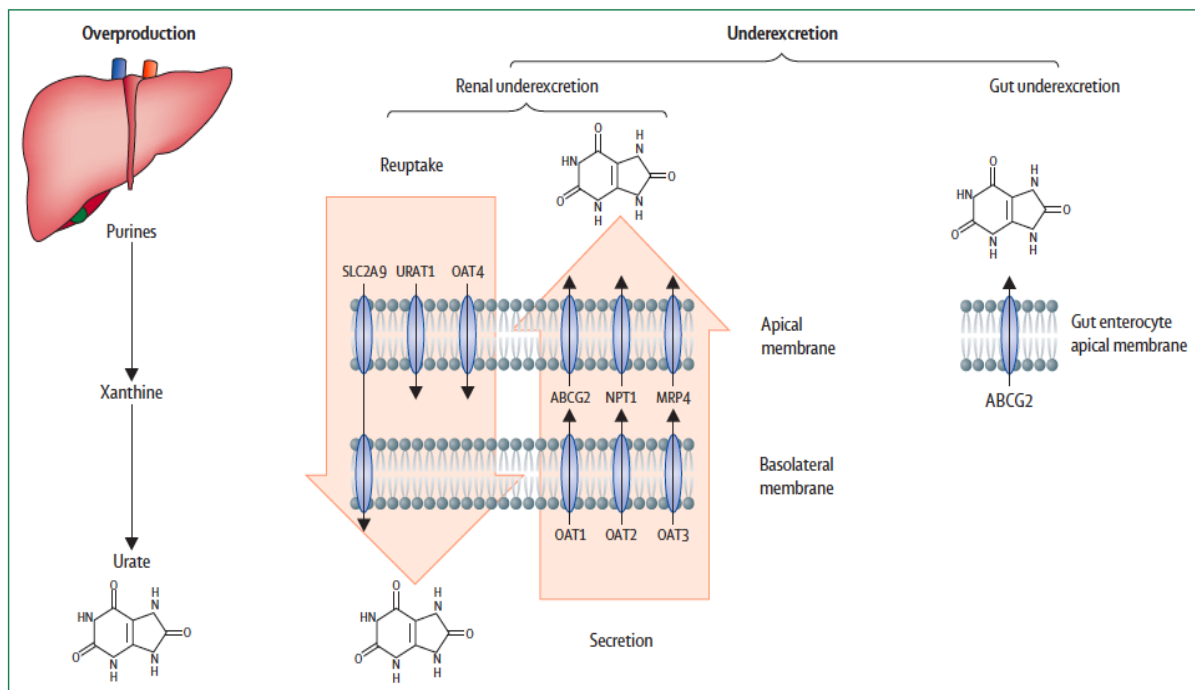
Afin d'approfondir les observations faites sur les patients de cette étude, il serait pertinent de réaliser une nouvelle étude permettant de définir des facteurs prédictifs de la bonne efficacité de la colchicine dans une population similaire de patients. Le modèle de cette étude pourrait alors être une étude cas-témoins sur une cohorte prospective de patients présentant des douleurs caractéristiques d'enthésite depuis plus de 3 mois résistantes à divers traitements antalgiques, chez qui aucun diagnostic n'a été établi. La comparaison des patients chez qui la colchicine a eu un effet antalgique efficace aux patients chez qui elle a été inefficace permettrait ainsi de définir ces critères prédictifs de la bonne efficacité de la colchicine dans cette indication.

## VII- ANNEXES

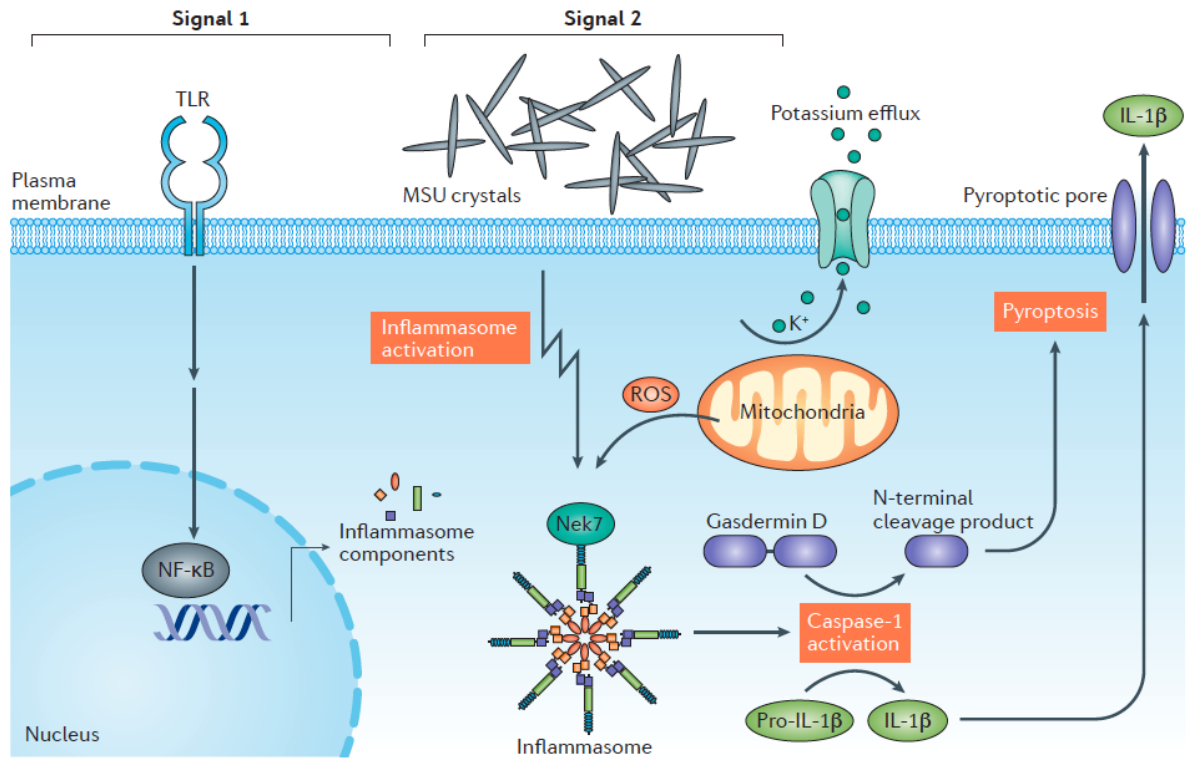
### 1) Voies de synthèse de l'acide urique (17)



### 2) Mécanisme de l'hyperuricémie (56)



### 3) Mécanisme de l'inflammation lors d'une crise de goutte (57)

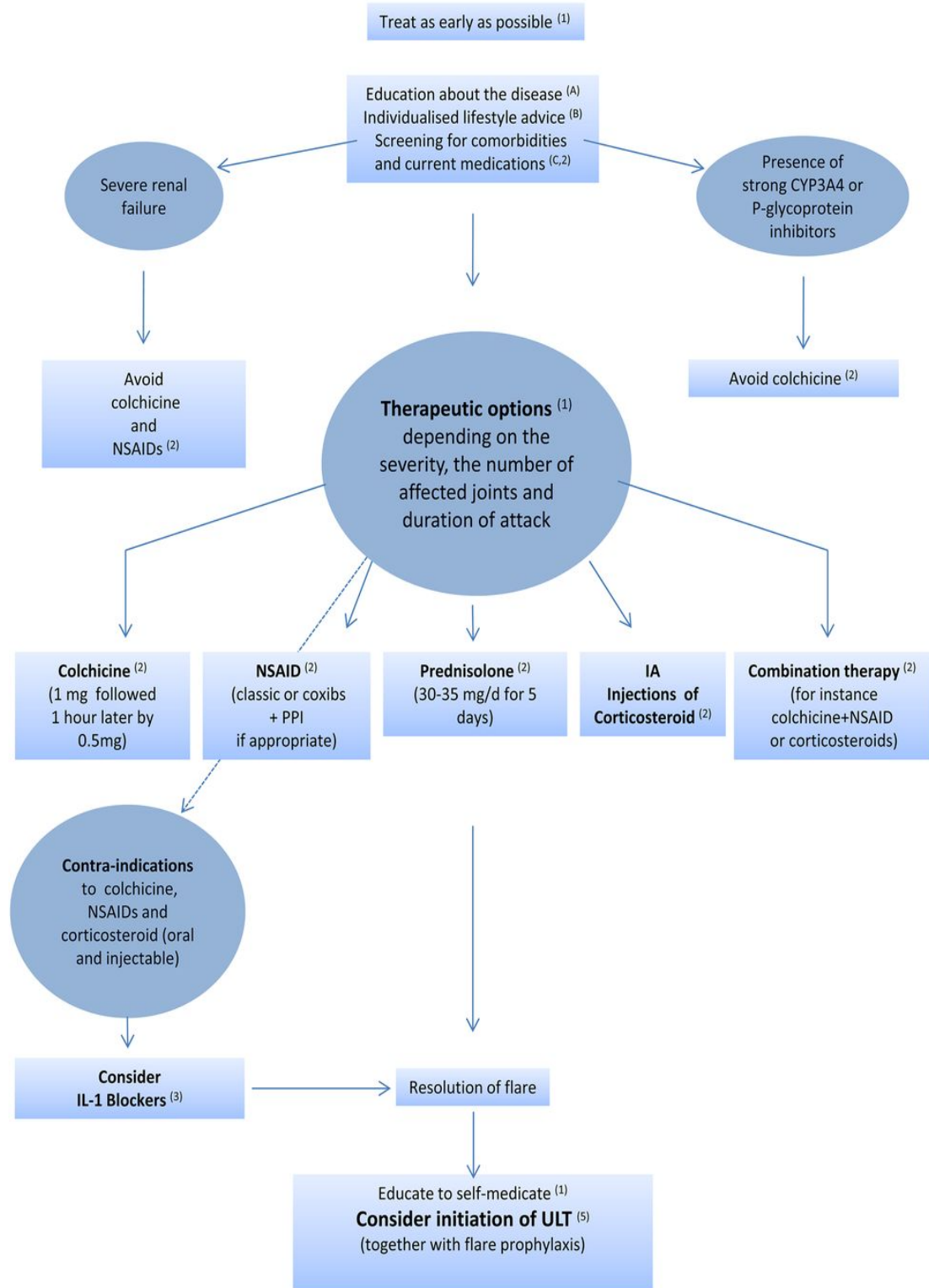


#### 4) Recommandations pour le traitement de la goutte EULAR 2016

Principes de base	
A	Tout goutteux doit être informé sur sa maladie : ses médicaments, ses traitements, ses comorbidités, son traitement en crise et celui pour faire diminuer le taux d'acide urique.
B	Tout goutteux doit être informé sur le mode de vie à adopter : perte de poids si nécessaire, éviction d'alcools (notamment bière et spiritueux) et des boissons sucrées, repas lourds et excès de viandes et de fruits de mer. Encourager la consommation de produits laitiers pauvres en graisse et la pratique d'exercices.
C	Chez tout goutteux, rechercher les comorbidités, les facteurs de risques cardio-vasculaires (insuffisance rénale, coronaropathies, insuffisance cardiaque, AVC, artérite, obésité, hyperlipidémie, hypertension, diabète, tabac) à intégrer à la prise en charge du malade.
Recommandations	
1	La crise de goutte doit être traitée aussi rapidement que possible, les patients informés pour se traiter dès l'apparition des premiers signes d'alerte. Le choix du médicament est fonction des contre-indications, de l'expérience passée du patient, du délai entre début de crise et début du traitement, du nombre et du type d'articulations touchées.
2	Les médicaments de première intention pour traiter la crise aiguë sont : <ul style="list-style-type: none"> <li>. La colchicine (dans les premières 12h) à 1mg, suivi une heure après de 0,5mg le premier jour</li> <li>. Les AIN (+ IPP si besoin)</li> <li>. La corticothérapie (30-35mg/j), 3 à 5 jours ou infiltration</li> </ul> La colchicine et les AINS sont contre-indiqués chez les malades sous inhibiteurs enzymatiques (cyclosporine, clarithromycine, ketoconazole, ritonavir)
3	Chez les sujets aux crises fréquentes avec contre-indication à la colchicine et aux AINS, les inhibiteurs d'IL-1 sont l'alternative, en dehors d'une infection active. Le traitement hypo-uricémiant est à réajuster.
4	La prévention des crises doit être expliquée au patient au patient. Sa prophylaxie est recommandée pendant les 6 premiers mois d'un traitement hypo-uricémiant : colchicine 0,5-1mg/j, ou moins si insuffisance rénale. En cas d'insuffisance rénale ou de traitement par statines, être averti du risque de toxicité neurologique ou musculaire sous colchicine. En cas d'impossibilité d'utiliser la colchicine, recourir aux AINS à faibles doses.
5	Les hypo-uricémiants sont indiqués chez tous les patients présentant une nouvelle crise, ayant des tophus, une arthropathie goutteuse et/ou une lithiase urique. A débuter tôt après la première crise chez les sujets jeunes (< 40ans) ou chez ceux ayant des taux élevés d'uricémie (> 80 mg/L, soit 480 µmol/L) et/ou des comorbidités.
6	Sous hypo-uricémiants, l'uricémie doit être maintenue < 60 mg/L (360 µmol/L). Un taux < 50 mg/L (300 µmol/L) est recommandé chez le goutteux sévère (tophacé, arthropathie chronique, crises fréquentes), jusqu'à obtention de la dissolution des cristaux. Cependant, des taux < 30 mg/L sont déconseillés à long terme.
7	Tous les hypo-uricémiants doivent être débutés à doses faibles, augmentés progressivement jusqu'à l'obtention de l'uricémie souhaitée. Un taux < 60 mg/L doit être maintenu à vie.
8	Chez les patients à fonction rénale normale, l'allopurinol est l'hypo-uricémiant de première intention, commencé à faible dose (100 mg/j) et augmenté par paliers de 100mg toutes les 2-4 semaines si besoin, pour atteindre l'uricémie souhaitée. Si cet objectif ne peut être atteint pour des doses appropriés d'allopurinol, il doit être remplacé par le febuxostat ou par un uricosurique, ou combiné avec un uricosurique. Idem en cas d'intolérance.
9	Chez l'insuffisant rénal, ajuster la dose maximale d'allopurinol à la clairance de la créatinine. Si l'uricémie souhaitée ne peut être atteinte à cette dose, changer pour le febuxostat ou la benzbromarone, associés ou non à l'allopurinol, sauf si le débit de filtration glomérulaire < 30mL/min.
10	Chez les patients goutteux chroniques sévères avec piètre qualité de vie, chez lesquels le taux d'uricémie souhaité ne peut être atteint avec ces traitements hypo-uricémiants aux doses maximales possibles, y compris en combinaison, la pegloticase est indiquée.
11	Quand la goutte survient chez un patient sous diurétiques thiazidiques ou de l'anse, le remplacer si possible : en cas d'hypertension, par le losartan ou des inhibiteurs des canaux calciques ; en cas d'hyperlipidémie, par statines ou fenofibrate.

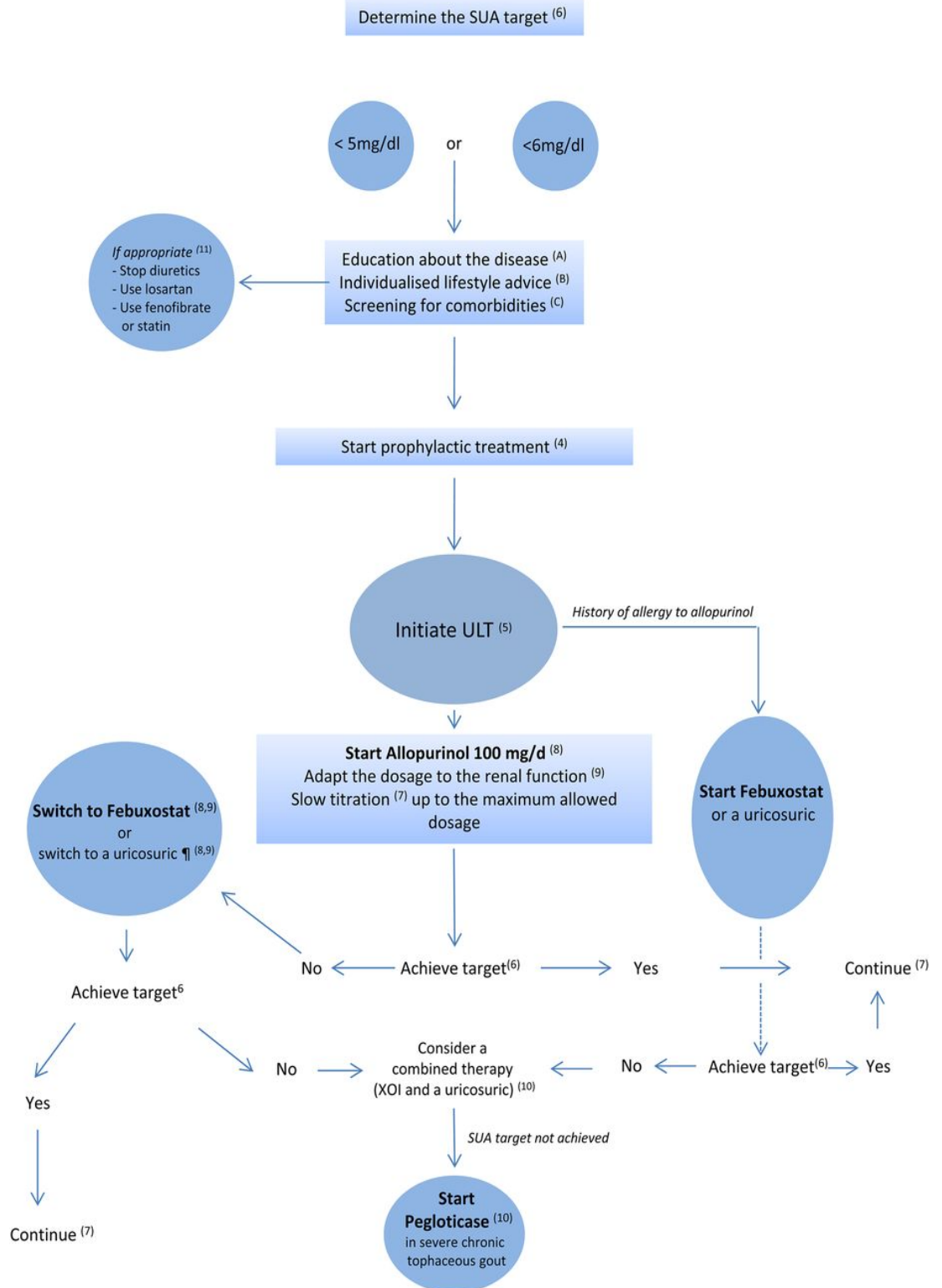
5) Recommandations EULAR 2016 pour le traitement des crises de goutte

**2016 EULAR RECOMMENDATION FOR THE MANAGEMENT OF FLARES IN PATIENTS WITH GOUT**



6) Recommandations EULAR 2016 pour le traitement de fond de la goutte

**2016 EULAR RECOMMENDATION FOR THE MANAGEMENT OF HYPERURICEMIA IN PATIENTS WITH GOUT**



## VIII- BIBLIOGRAPHIE

- (1) "Part III: Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage" (pp 209-214) *Classification of Chronic Pain, Second Edition*, edited by H. Merskey and N. Bogduk, IASP Press, Seattle, © 1994.
- (2) Perrot S. *La douleur : définitions et concepts. Livre blanc de la douleur ; 2017. Commandité par la Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur*
- (3) Harstall C, Ospina M. *How prevalent is chronic pain? Pain Clinical Updates* 2003; 11(2): 1-4
- (4) H.Breivik et Al. *Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life and treatment. Euro-pean Journal of pain* 10 (2006) 287-333.
- (5) Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, et al (2008) *Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population Etude STOPNEP (Study of Prevalence of Neuropathic Pain). Pain* 136:380–7
- (6) Navez M. *Historique de la prise en charge de la douleur en France. Livre blanc de la douleur ; 2017. Commandité par la Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur*
- (7) Nuki G, Simkin PA. *A concise history of gout and hyperuricemia and their treatment. Arthritis Res Ther.* 2006 ; 8 Suppl 1 : S1.
- (8) *Inflammatory Gout: Observations over a Half-Century [Internet]. Disponible sur : <http://www.fasebj.org/content/25/12/4073.full>*
- (9) Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C, Zhang W, Doherty M. *Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study. Ann Rheum Dis.* 2015;74:661–7.
- (10) Bardin T, Bouée S, Clerson P, et al. *Prevalence of gout in the adult population of France. Arthritis Care & Res* 2016 ; 8 : 261-6
- (11) Lenclume V, Favier F. *Cohorte RÉDIA2 : suivi des participants de l'enquête RÉDIA sur le diabète de type 2 à La Réunion. Résultats sur données transversales (2006-2009) et longitudinales (1999-2009). CIC-ECde La Réunion; 2014*
- (12) Prigent D., Berets O. *Épidémiologie de la goutte et hyperuricémie : déductions physiopathologiques. Médecine et armées* 1992 ; 7 : Vol. 20.
- (13) Mazières B, Laroche M, Constantin A, Cantagrel A. *La goutte. Rhumatologie pour le praticien. Elsevier Masson* 2018. P 301-303.

- (14) Abhishek, A., Roddy, E., & Doherty, M. (2017). Gout – a guide for the general and acute physicians. *Clinical Medicine*, 17(1), 54–59.
- (15) Gaudin P, El Maghraoui A, Allouchery M. Goutte : rôles du clinicien et du biologiste en 2013. *Rev Marocaine Rhumatol [Internet]*. 2013. Disponible sur [http://smr.ma/revue\\_n7/4-goutte-roles-du-clinicien-et-du-biologiste-en-2013-n24.pdf](http://smr.ma/revue_n7/4-goutte-roles-du-clinicien-et-du-biologiste-en-2013-n24.pdf).
- (16) Bardin, T. (2015). L'hyperuricémie débute à 360 micromoles (60mg)/L. *Revue Du Rhumatisme*, 82(1), 1–3.
- (17) Korng Ea H. De l'hyperuricémie à la goutte : physiopathologie. *Rev Rhum. oct 2011*;78:S103-8.
- (18) Mary A, Boursier A, Brazier M, Fardellone P. Chapitre 18 : Traitement de la goutte. *Pharmacie clinique et thérapeutique*. Elsevier Masson 2018. pp.303-315.e2
- (19) MacFarlane L, Kim S. Gout: a review of non-modifiable and modifiable risk factors. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014 Nov; 40(4): 581–604.
- (20) Roddy E, Choi H. Epidemiology of Gout. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014 May; 40(2): 155–175.
- (21) Villegas R<sup>1</sup>, Xiang YB, Elasy T, Xu WH, Cai H, Cai Q, Linton MF, Fazio S, Zheng W, Shu XO. Purine-rich foods, protein intake, and the prevalence of hyperuricemia: the Shanghai Men's Health Study. 2012 May;22(5):409-16.
- (22) MacFarlane L, Kim S. Gout: a review of non-modifiable and modifiable risk factors. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014 Nov; 40(4):581-604
- (23) Wang M, Jiang X, Wu W, Zhang D. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of gout. *Clin Rheumatol*. 2013 Nov;32(11):1641-8.
- (24) Choi JW, Ford ES, Gao X, Choi HK. Sugar-sweetened soft drinks, diet soft drinks, and serum uric acid level: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum*. 2008 Jan 15;59(1):109-16.
- (25) Harrold L, Etzel C, Gibofsky A, Kremer J, Pillinger M, Saag K, Schlesinger N, Terkeltaub R, Cox V, and Greenberg J. Sex differences in gout characteristics: tailoring care for women and men. *MC Musculoskelet Disord*. 2017 Mar 14;18(1):108.
- (26) Wallace KL, Riedel AA, Joseph-Ridge N, Wortmann R. Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adults in a managed care population. *J Rheumatol*. 2004 Aug;31(8):1582-7.
- (27) Hak AE, Choi HK. Menopause, postmenopausal hormone use and serum uric acid levels in US women-the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(5):R116.

- (28) Mikuls T et al. Gout epidemiology: results for the UK General Practice Research Database, 1990-1999. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2005 64: 267-272.
- (29) Li C, Han L, Levin AM, Song H, Yan S, Wang Y, et al. Multiple single nucleotide polymorphisms in the human urate transporter 1 (hURAT1) gene are associated with hyperuricaemia in Han Chinese. *J Med Genet.* 2010;47(3):204–10.
- (30) Hollis-Moffatt JE, Gow PJ, Harrison AA, Highton J, Jones PB, Stamp LK, et al. The SLC2A9 nonsynonymous Arg265 His variant and gout: evidence for a population-specific effect on severity. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(3):R85
- (31) Matsuo H, Ichida K, Takada T, Nakayama A, Nakashima H, Nakamura T, et al. Common dysfunctional variants in ABCG2 are a major cause of early-onset gout. *Sci Rep.* 2013;3:2014.
- (32) Ea, H.-K (2011). *Physiopathologie de l'inflammation goutteuse.* La Presse médicale, 40(9), 836-843
- (33) Pohl H, Vallelian F, Herfs G. Licht und Schatten der Hyperurikämie: Neuroprotektion, Komorbiditäten und Therapiestrategien. *Praxis* (2019), 108, pp. 527-533.
- (34) Collège français des Enseignants de Rhumatologie (COFER). Item 194, UE7 : Arthropathies microcristallines. In : *Référentiel Collège de Rhumatologie COFER.* 6<sup>e</sup> ed. ELSEVIER MASSON. 2018
- (35) Watad A, Cuthbert R, Amital H, McGonagle D. Enthesitis: Much More Than Focal Insertion Point Inflammation. *Curr Rheumatol Rep.* 2018; 20(7): 41.
- (36) McGonagle, Dennis (2003). *Diagnosis and treatment of enthesitis.* , 29(3), 549–560. doi:10.1016/S0889-857X(03)00044-9
- (37) Gerster JC, Landry M, Rappoport G, Rivier G, Duvoisin B, Schnyder P. Enthesopathy and tendinopathy in gout: computed tomographic assessment. *Ann Rheum Dis.* 1996 Dec; 55(12): 921–923.
- (38) Bouras T, Gandhi M, Barnett A. Diagnosis and Treatment of Patellar Tendon Gouty Tophus: A Case Report. *Surg J (N Y).* 2019 Apr; 5(2): e46–e49.
- (39) Commandre F, Viani JF, Hammou JC, Revelli G. A propos de 28 cas de tendinopathies goutteuses. *Rhumatologie* 1978 ; 30 : 2738
- (40) Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castaneda J, Bardin T (2019). 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. *Annals of the Rheumatic Diseases*, annrheumdis-2019-215315.

- (41) *Actualisation des recommandations de prise en charge de la goutte. In : 32<sup>e</sup> Congrès de la Société Française de Rhumatologie 2019. 2019 Déc 8-10. Paris, France.*
- (42) *Perez-Ruiz F, Chinchilla S, Herrero A (2014). Canakinumab for gout: a specific, patient-profiled indication. Expert Review of Clinical Immunology, 10(3), 339-347.*
- (43) *Bardin, T., & Richette, P. (2019). The role of febxostat in gout. Current Opinion in Rheumatology, 31(2), 152–158.*
- (44) *Vital-Durand D. , Le Jeunne C. Dorosz : Guide pratique des médicaments 37<sup>e</sup> édition. Maloine 2018. P 1670-1671.*
- (45) *Shibli RA, Daradkah NQ, Makhadmeh IM, Baghdadi SH. Colchicine Production from Colchicum and the Role of in vitro Cultures : A Review. Jordan J Agric Sci [Internet]. 15 sept 2010 ; 6(2). Disponible sur : <http://journals.ju.edu.jo/JJAS/article/view/1820>*
- (46) *Vital-Durand D. , Le Jeunne C. Dorosz : Guide pratique des médicaments 37<sup>e</sup> édition. Maloine 2018. P 1668-1669.*
- (47) *Letrilliart L, Supper I, Schuers M, Darmon D, Boulet P, Favre M, Guerin MH, Mercier A. ECOGEN : étude des Eléments de la Consultation en médecine GENérale. Exerc Rev Fr Médecine Générale. (114) : 148-57.*
- (48) *Le Goaziou MF, Girier P, Moreau A, Jandot M. Les patients et leur douleur chronique. Exerc Rev Fr Médecine Générale [Internet]. Févr 2005 ;72(22). Disponible sur <http://www.campusumvf.cnge.fr>*
- (49) *Klemp P, Stansfield S, Castle B, Robertson M. Gout is on the increase in New Zeland. Annals of the rheumatic diseases 1997; 56:22-26*
- (50) *Rho, Young Hee; Zhu, Yanyan; Choi, Hyon K. (2011). The Epidemiology of Uric Acid and Fructose. Seminars in Nephrology, 31(5), 410–419. doi:10.1016/j.semnephrol.2011.08.004*
- (51) *Swaanenburg JCJM, Rutten WPF, Holdrinet ACJM, VanStrik R. The determination of references values for hematologic parameters using results obtained from patient populations. Am J Clin Pathol 1987; 88 : 182-91*
- (52) *Sun, Nan; Zhong, Shiling; Li, Yunyan; Wu, Ling; Di, Yazhen (2016). Urate crystals deposition in the feet of overweight juveniles and those with symptomatic hyperuricemia: a dual-energy CT study. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 29(5), –. doi:10.1515/jpem-2015-0290*
- (53) *Schett, Georg; Lories, Rik J.; D'Agostino, Maria-Antonietta; Elewaut, Dirk; Kirkham, Bruce; Soriano, Enrique R.; McGonagle, Dennis (2017). Enthesitis: from pathophysiology to treatment. Nature Reviews Rheumatology, 13(12), 731–741. doi:10.1038/nrrheum.2017.188*

- (54) Moshrif A, Mosallam A, Mohamed E, Gouda W, Doma M. Subclinical enthesopathy in patients with psoriasis and its association with other disease parameters: a power Doppler ultrasonographic study. *Eur J Rheumatol*. 2017 Mar; 4(1): 24–28.
- (55) Bursill D, Taylor WJ, Terkeltaub R, et al. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 1592-1600.
- (56) Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet*. 2016 Oct 22;388(10055):2039-2052. Epub 2016 Apr 21.
- (57) So, A. K., & Martinon, F. (2017). Inflammation in gout: mechanisms and therapeutic targets. *Nature Reviews Rheumatology*, 13(11), 639–647.
- (58) Richette P; Bardin T. Chondrocalcinose. 40(9-part-P1), 0–864. 2011
- (59) Esatoglu S, Hatemi G. Update on the treatment of Behçet's syndrome. *Internal and Emergency Medicine* 2019.
- (60) Allibert C. « Migration austronésienne et mise en place de la civilisation malgache. Lectures croisées : linguistique, archéologie, génétique, anthropologie culturelle », *Diogène*, vol. 218, no. 2, 2007, pp. 6-17.

**Prise en charge par Colchicine d'enthésites résistantes aux traitements antalgiques : étude descriptive sur une cohorte de 31 patients**

**RESUME :**

**Introduction :**

La Colchicine est un des traitements utilisés en 1<sup>er</sup> intention dans la prise en charge des crises de goutte. Notre étude s'est portée sur une population de patients adressée en consultation de Rhumatologie/Algologie pour des enthésites résistantes aux traitements antalgiques classiques. Ces patients ont alors été efficacement traités par Colchicine en faisant l'hypothèse d'une étiologie goutteuse à leurs douleurs. Nous avons alors réalisé une étude descriptive de ces patients.

**Méthode :** Etude descriptive sur une cohorte rétrospective monocentrique de 31 patients.

**Résultats :**

L'étude descriptive des 31 patients (10 hommes et 21 femmes) de notre population a mis en évidence un âge moyen de 61,387 ans. La durée moyenne des douleurs était de 30 mois. Concernant leurs antécédents médicaux, 22 patients présentaient une HTA, 17 présentaient un surpoids ou une obésité, 16 étaient diabétiques de type 2 et 13 présentaient une maladie rénale chronique dont 1 au stade 1, 4 au stade 2, 5 au stade 3a, 1 au stade 3b et 2 au stade 4. Chez 14 patients, on retrouvait un antécédent de pathologie rhumatismale. 13 patients avaient des antécédents familiaux de goutte. Le bilan sanguin réalisé chez ces patients a révélé une uricémie moyenne de 417,81 µmol/L, une créatinémie moyenne de 85,69 µmol/L, une CRP moyenne de 5,16 mg/L et une monocytose moyenne de 659,03/mm<sup>3</sup>. Le bilan radiologique effectué a révélé des signes d'enthésopathies chez 26 patients. Les sites où une enthésite a été confirmée radiologiquement étaient les chevilles pour 2 patients, les genoux pour 3 patients, le moyen fessier pour 1 patient, la palette scapulo-humérale pour 7 patients, les pieds pour 2 patients, le rachis pour 11 patients, le tendon d'Achille pour 3 patients et les mains pour 1 patient. Des signes d'arthropathie radiologique ont été retrouvés chez 10 patients. Parmi les patients, 23 ont bénéficié d'un traitement par Colchicine seule, 5 ont reçu un traitement concomitant par AINS et 1 par Tramadol LP. 2 patients ont été traités dans le même temps par des infiltrations de corticoïdes.

**Conclusion :**

Les caractéristiques décrites chez les patients de notre population nous ont amenés à relier ce tableau d'enthésites à une origine goutteuse. Nous avons ainsi proposé de qualifier ce tableau clinique par le terme « Enthésite avec hyperuricémie ». La connaissance de ces caractéristiques clinico-biologiques pourrait apporter une aide aux médecins pour la prise en charge de ce type de patients et limiter le recours à des consultations spécialisées.

**DISCIPLINE :** Médecine générale / Rhumatologie / Médecine interne

**MOTS CLES :** Douleur chronique / Goutte / Enthésite / Hyperuricémie

**Colchicine management of enthesitis resistant to analgesic treatments : descriptive cohort study on 31 patients**

**ABSTRACT:**

**Background:**

Colchicine is one of the first-line treatments used in the management of gout attacks. Our study focused on a population of patients referred for Rheumatology / Algology consultation for enthesitis resistant to conventional analgesic treatments. These patients were then effectively treated with Colchicine under the assumption of a gouty etiology to their pain. We then carried out a descriptive study of these patients.

**Method:** Retrospective, descriptive, and single-center cohort study on 31 patients

**Results:**

The descriptive study on our 31 patients cohort showed an average age of 61,387 years old. The mean pain duration was 30 months. 10 of them were men and there were 21 women. Regarding their medical history, 22 patients used to suffer from high blood pressure, 17 patients used to suffer from overweight or obesity, 16 used to suffer from type 2 diabetes and 13 used to suffer from chronic kidney disease including 1 patient at stage 1, 4 patients at stage 2, 5 patients at stage 3a, 1 patient at stage 3b and 2 patients at stage 4. 14 patients had a rheumatic disease history and 13 patients had a gout family history. The results of the blood test showed a mean uricemia of 417,81 µmol/L, the mean serum creatinine level was 85,69 µmol/L, the mean PCR level was 5,16 mg/L and the mean monocyte level was 659,03/mm<sup>3</sup>. The radiographic examinations found signs of enthesopathy for 26 patients. Entesitis were radiologically confirmed at the ankles for 2 patients, at the knees for 3 patients, at the gluteus medius for 1 patient, at the scapular-humeral joint for 7 patients, the feet for 2 patients, the spine for 11 patients, the Achille tendons for 3 patients and the hands for 1 patient. Radiological signs of arthropathy were found for 10 patients. 23 of the patients only received Colchicine, 5 patients received a concomitant treatment with NSAID medication and 1 patient received a concomitant treatment with Tramadol. 2 patients had at the same time a corticosteroid infiltration.

**Conclusion:**

The characteristics described in the patients of our population led us to link this table of enthesitis to a gouty origin. We have therefore proposed to qualify this clinical picture by the term "Entesitis with hyperuricemia". The knowledge of these clinico-biological characteristics could help primary care practitioners in the management of this type of patient and limit the need for specialized advice.

**DISCIPLINE:** General practice / Rheumatology / Internal medicine

**KEY WORDS:** Chronic pain / Gout / Entesitis / Hyperuricemia